

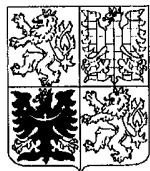
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3288

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/077660**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/04651**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/45779**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/415

A 61 K 31/44

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:

Venkatesh Gopadi M., King of Prussia, PA, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nový prostředek eprosartanu

(57) Anotace:

Farmaceutické prostředky obsahující eprosartan nebo jeho sůl, solvát nebo hydrát ve zvláštní formě, přičemž prostředek má takové rozložení velikosti částic, že střední hodnota objemového středního průměru částic je v rozmezí od 450 do 700 nm. Farmaceutického prostředku se využívá při léčbě blokování receptorů angiotenzinu II a při léčení hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin.

27.11.00

-1-

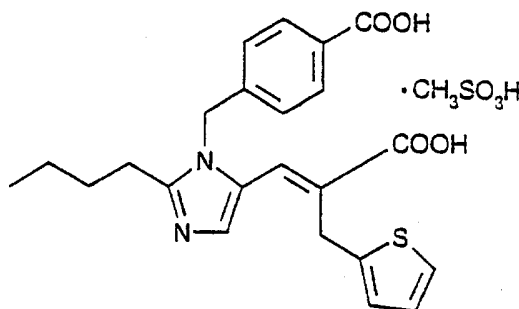
Nový prostředek eprosartanuOblast techniky

Tento vynález se týká nových prostředků (E)- α -[2-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]-methylen-2-thiofenpropanové kyseliny (eprosartanu) nebo jeho methansulfonátové soli (mesylatu eprosartanu) a použití takových prostředků při léčbě k blokování receptorů angiotenzinu II (AII) a při léčení hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina, (E)- α -[2-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropanová kyselina, je známa pod jménem „eprosartan“ a je předmětem US patentu č. 5 185 351, vydaného 9. února 1993. Tento patent popisuje způsob přípravy bezvodé formy (E)- α -[2-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropanové kyseliny a její methansulfonátové soli. Navíc US patent č. 5 185 351 popisuje obvyklé postupy pro formulování (E)- α -[2-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen-2-thiofenpropanové kyseliny.

Mesylat eprosartanu má následující strukturu:



Tato sloučenina je nárokována s tím, že má využití při blokování receptorů angiotenzinu II a že je užitečná při léčbě hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin.

Je známo, že farmaceuticky aktivní sloučeniny mohou být vystaveny mletí k získání velikosti částic příhodné pro tvorbu tablet a pro jiné typy formulací. Vzdušné tryskové mletí a kapalinové energetické mletí (mikronizace) jsou upřednostňovány, protože je provází nižší riziko zanesení kontaminace materiálů z mlecích materiálů. Pro přípravu jemně rozmělněných částic pro farmaceutické použití však byly navrženy způsoby mletí za vlhka, například v US patentu č. 5 145 684. Tento patent popisuje postup mletí za vlhka k vytvoření částic krystalické léčivé substance, která má na svém povrchu adsorbován modifikátor povrchu v množství dostatečném k tomu, aby udržel skutečnou průměrnou velikost částic menší než asi 400 nm. Tento obzvláštní přípravek jako stabilní suspenze údajně poskytuje zlepšenou biologickou dostupnost pro sloučeniny těžko rozpustné ve vodě.

Podle předloženého vynálezu bylo nalezeno, že eprosartan nebo jeho soli, solváty nebo hydráty mohou být formulovány v nových prostředcích, které mají 2- až 5-krát vyšší terapeutickou aktivitu než tabletové formulace stejné sloučeniny s bezprostředním uvolňováním připravené obvyklými postupy. Tyto nové prostředky mají zlepšenou biologickou dostupnost.

Podstata vynálezu

Předložený vynález je založen na zjištění, že (E)-

- α -[[2-butyl-1-[(4-karboxyfenyl)methyl]-1H-imidazol-5-yl]methylen]-2-thiofenpropanová kyselina nebo její soli, jako je mesylat, má zlepšenou biologickou dostupnost v jistých prostředcích s řízenou velikostí částic. V prostředcích podle předloženého vynálezu může být použit bezvodý eprosartan nebo jeho soli nebo jeho solváty nebo hydráty.

Předložený vynález poskytuje nové prostředky obsahující eprosartan nebo jeho sůl, solvát nebo hydrát v obzvláštní formě, přičemž uvedené prostředky mají rozloženu velikost částic tak, že střední hodnota objemového středního průměru je v rozmezí od 450 do 700 nm.

Tento vynález také poskytuje opakovatelný způsob nebo postup tvorby takových prostředků k léčbě nemocí, při kterých je indikována blokáda receptorů angiotenzinu II, například při léčbě hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin.

Popis vynálezu

Podle předloženého vynálezu prostředky obsahující eprosartan nebo jeho soli jsou poskytnuty ve zvláštní formě, jako jsou kapsle s bezprostředním uvolňováním (IR) a tablety s bezprostředním uvolňováním/zpožděným uvolňováním/modifikovným uvolňováním. Prostředky se připraví za použití způsobu, který zahrnuje krok mletí za vlhka k dosažení rozložení velikosti částic eprosartanu nebo jeho soli se střední hodnotou objemového středního průměru v rozmezí od 450 do 700 nm. Zvláštní suspenze takto vytvořená se suší rozprašováním za použití rozprašovacího sušiče nebo se granuluje za použití granulátoru s lóžem ve vzhledu.

Prostředky se připraví smísením a jsou tedy vhodně upraveny pro orální, parenterální nebo plicní podání. Prostředky mohou být ve formě tablet, kapslí, rekonstitibilních prášků nebo čípků. Prostředky k orálnímu podání jsou výhodné, obzvláště tvarované orální prostředky, jelikož jsou vhodnější pro masové léčení.

K usnadnění dalšího zpracování, čímž je příprava farmaceutického prostředku pro terapeutické použití, jako jsou kapsle a tablety, probíhá mletí eprosartanu nebo jeho soli za vlhka ve vodném prostředí obsahujícím jeden nebo více farmaceuticky přijatelných ve vodě rozpustných nosičů vhodných pro sušení rozprašováním. Vodná suspenze může případně obsahovat povrchově aktivní látku k udržení částic v suspenzi dokud nedojde k podání farmaceutické formulace pacientovi. Farmaceuticky přijatelné pomocné látky nejvhodnější pro sušení rozprašováním jsou ve vodě rozpustná hydroxypropylmethylcelulóza, pojivo, a mannitol, avšak jiná pojiva, jako je polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroxypropylcelulóza (HPC) a methylcelulóza, nebo jiné sacharidy, jako je sacharóza, sorbitol, laktóza, laktitol a xylitol a škrob, mohou být také použity jako nosič.

Ve vodném prostředí, které má být vystaveno mletí, může být eprosartan nebo jeho sůl přítomen od asi 10 do asi 40 % hmotnostních. V praxi (hmotnostně) 20% nálož léčiva poskytuje účinný kompromis mezi požadavkem na vysoký výkon a krátké časy mletí.

Množství primárního nosiče, jako je hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), se může určit v rozmezí od asi 2 do asi 20 % hmotnostních prostředku, který má být mlet. Sekundární nosič, jako je mannitol, může být rovněž

k suspenzi před mletím přidán nebo rozpuštěn v mleté suspenzi před sušením rozprašováním. Výhodně celkové množství rozpustného nosiče (nosičů) nepřesahuje 100 % hmotnostních eprosartanu nebo jeho soli určeného ke zpracování. Pro nálož eprosartanu okolo 20 % hmotnostních bylo jako účinné nalezeno množství HPMC od asi 4 do 12 % hmotnostních, přičemž výhodné je množství okolo 6 % hmotnostních.

Množství povrchově aktivní látky/mazadla, pokud je přítomna, se může určit v rozmezí od asi 0,1 do asi 0,4 % hmotnostního vodného prostředí. Výhodně je přítomna v množství okolo 1 % hmotnostního eprosartanu nebo jeho soli. Vhodnými povrchově aktivními látkami jsou laurylsulfát sodný a Tween 80, přičemž vhodnými mazadly jsou oxid křemičitý a mastek.

Prostředky podle tohoto vynálezu se nejvhodněji připraví mletím eprosartanu nebo jeho soli za vlhka, výhodně za použití kuličkového mlýna, jako je Premier HML Laboratory Supermill, vyroben firmou Premier Mill Corporation, Reading, PA. Mlecí prostředí sestává z kuliček oxidu zirkoničitého. Pro mletí eprosartanu nebo jeho soli za vlhka mohou být použity kuličkové mlýny vyrobené jinými firmami, jako je Dena Mill vyrobený firmou Dena Systems BK Ltd., Barnsley, Anglie. Rozložení velikosti částic suspenzních formulací se stanoví za použití laserové difrakční jednotky Malvern, Master Sizer S Model S4700, vyroben firmou Malvern Instruments Ltd., Malvern, Anglie. Může být použit jakýkoli jiný laserový difrakční měřič velikosti částic s dostatečnou citlivostí a rozlišením pro částice o velikosti nanometrů. Částice eprosartanu nebo jeho soli jsou obvykle přítomny s ne méně než 50 % částic, které mají objemový průměrný průměr 1000 nm nebo nižší. Ve výhodném ztělesnění tohoto vynálezu je

objemový střední průměrný objem v rozmezí od 450 do 700 nm. V tomto středním rozmezí se získají účinné prostředky, když 90 % částic má objemový průměrný průměr částice 1200 nm nebo nižší.

Za použití systému mlecích kuliček a vodného nosiče popsaného výše se dá překvapivě rychle získat prostředek, který má výhodné rozložení velikosti částic, například po hodině mletí 2,5 kg suspenze v mlýně. Prodloužení času mletí, například pětinasobné, umožňuje snížení největších částic tak, že alespoň 90 % částic má objemový průměrný průměr menší než 1000 nm. Účinek na střední hodnotu je však okrajový, takže delší časy mletí nejsou vhodné z hlediska nákladů.

Sušení rozprašováním/granulace v lóži ve vznosu mletých prostředků se nejvhodněji provádí za použití rozprašovacího sušiče, jako je Yamato GA-32 Spray Dryer (Yamato Scientific America Inc., Orangeburg, NY), nebo granulátoru s lóžem ve vznosu, jako je granulátor s lóžem ve vznosu Glatt.

Tablety a kapsle pro orální podání jsou obvykle přítomny ve formě dávkové jednotky a obsahují obvyklé pomocné látky, jako jsou pojiva, plnidla a ředidla (látky usnadňující tabletování nebo lisování), mazadla, rozvolňovadla, barviva, příchutě a zvlhčovadla. Tablety mohou být potaženy podle postupů v oboru dobře známých.

Vhodná pojiva zahrnují polyvinylpyrrolidon (PVP), hydroxypropylmethylcelulózu a předem želatinizovaný škrob (Starch 1551). Vhodná plnidla zahrnují mikrokrytalickou celulózu, mannitol, laktózu a jiné podobné látky. Vhodná rozvolňovadla zahrnují super rozvolňovadla, jako je zesítěný

polyvinylpyrrolidon (Crospovidone XL), natriumglykolat škrobu (Explotab) a natriumkroskarmelózu (Ac-Di-Sol). Vhodná mazadla zahrnují kyselinu stearovou a stearat hořečnatý.

Tyto tuhé orální prostředky se mohou připravit obvyklými postupy mísení, plnění, tabletování nebo podobně. K rozložení aktivní složky v těchto prostředcích, které využívají velká množství plnidel se mohou použít opakované postupy mísení. Takové postupy jsou v oboru samozřejmě dobře známy.

Orální formulace také zahrnují obvyklé formulace s řízeným uvolňováním, jako jsou tablety nebo pelety, kuličky nebo granule, které mají zpožděné uvolňování nebo enterický potah nebo jsou jinak upraveny k řízení uvolňování aktivní sloučeniny, například pomocí zahrnutí polymerů tvořících gel nebo vosků tvořících matrici.

Výhodně může být do přípravku zahrnuta povrchově aktivní látka nebo zvlhčovač k usnadnění rovnoměrného rozložení sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Předložený vynález tedy poskytuje nový prostředek, který zahrnuje eprosartan nebo jeho soli, solváty nebo hydráty. Prostředek je upraven pro orální podání. Prostředek je předložen jako dávková jednotka. Takový prostředek se užívá výhodně 1-krát až 2-krát denně. Výhodné formy dávkové jednotky zahrnují tablety nebo kapsle. Prostředky podle tohoto vynálezu mohou být formulovány obvyklými postupy směšování, jako je mísení, plnění a lisování. Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče pro použití v tomto vynálezu zahrnují ředidla, plnidla, pojiva a rozvolňovačla.

Eprosartan nebo jeho soli, solváty nebo hydráty může být podáván spolu s jinými farmaceuticky přijatelnými sloučeninami, například ve fyzické kombinaci nebo v následném podání. Příhodně jsou sloučenina podle tohoto vynálezu a další aktivní sloučenina formulovány ve farmaceutickém prostředku. Tento vynález se tedy také týká farmaceutických prostředků obsahujících eprosartan nebo jeho soli, solváty nebo hydráty, farmaceuticky přijatelný nosič a druhou farmaceuticky aktivní sloučeninu zvolenou ze skupiny sestávající z diuretika, blokátoru vápníkového kanálu, blokátoru β -adrenergního receptoru, inhibitoru reninu a inhibitoru enzymu konvertujícího angiotenzin. Příklady sloučenin, které mohou být zahrnuty do farmaceutických prostředků v kombinaci s eprosartanem nebo jeho solemi, solváty nebo hydráty, jsou diuretika, obzvláště thiazidová diuretika, jako je hydrochlorothiazid, nebo kličková diuretika, jako je furosemid, blokátory vápníkového kanálu, obzvláště dihydropyridinové antagonisty, jako je nifedipin, blokátory β -adrenergního receptoru, jako je propranolol, inhibitory reninu, jako je enalkinen, a inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, jako je kaptopril nebo enalapril.

Pokud se podává eprosartan nebo jeho soli, solváty nebo hydráty podle tohoto vynálezu, neočekávají se žádné nepříjemné toxikologické účinky.

Eprosartan nebo jeho soli, solváty nebo hydráty je užitečný při léčbě nemocí, při kterých by mohla být přínosná blokáda receptoru angiotenzinu II. Výhodně se tato sloučenina používá samotná nebo v kombinaci s uvedenou druhou farmaceuticky aktivní sloučeninou při léčbě hypertenze, městnavého srdečního selhání a selhání ledvin. Navíc je eprosartan nebo jeho soli, solváty nebo hydráty hodnotný při

potlačování hypertrofie levé komory, léčbě diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, svalové degenerace, hemoragické mrtvice, při primární a sekundární prevenci infarktu myokardu, prevenci progresu aterosklerózy a při potlačování aterosklerózy, prevenci restenózy po angioplastice nebo provedení by-passu, při zlepšování poznávacích funkcí, angíně, glaukomu a poruchách CNS, jako je úzkost.

Následující příklady jsou ilustrací předloženého vynálezu. Tyto příklady nejsou zamýšleny k omezení rozsahu tohoto vynálezu, jak je definován výše a nárokován dále.

Příklady provedení vynálezu

Příklady suspenzí s částicemi o velikosti nanometrů

Suspenze (ohledně detailů týkajících se formulace viz tabulka 1) se připraví dispergací hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) v čištěné vodě za použití vhodného mixeru a skladují se přes noc k hydrataci. Léčivá substance se disperguje za použití homogenizátoru a míchání až nezůstanou žádné aglomeráty léčiva. Kuličkový mlýn Premier se naplní kuličkami oxidu zirkoničitého o velikosti 0,6 až 0,8 mm tak, aby vyplnily okolo 80 % mlecí komory. Kuličkový mlýn se provozuje podle návodu výrobce v seřízení uvedeném v tabulce 1.

Po mletí se změří rozložení velikosti částic suspenzí formulí 1 až 3 za použití laserové difrakční jednotky Malvern. Vzorek se příhodně naředí a měřič velikosti částic se provozuje podle návodu výrobce v seřízení uvedeném v tabulce 1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1 jako $D(0,1)$, $D(0,5)$ a $D(0,9)$. $D(0,1)$ představuje velikost (jako číselný

průměrný průměr), pod níž se nachází 10 % částic, $D(0,5)$ je velikost, pod níž se nachází 50 % částic,, rovněž známá jako střed. $D(0,9)$ je rozměr, pod nímž se nachází 90 % částic.

Příklady biologicky vylepšených orálních tuhých formulací

Mletá suspenze se suší rozprašováním za použití sušičky pro provedení v laboratorním měřítku Yamato GA-32 Spray Dryer. Rozprašovací sušička se provozuje podle návodu výrobce v seřízení uvedeném v tabulce 1. V tomto přístroji se mletá vodná suspenze do sušicí komory plní peristaltickým čerpadlem jako atomizovaný rozprašek. Výsledný rozprašováním sušený prášek se dále suší (např. v sušárně při teplotě okolo 40 °C) k vytvoření prostředku suchého prášku, který má dobrou tekutost/kompaktnost a tedy je vhodný pro plnění do tvrdých želatinových kapslí (formule 3 až 5 v tabulce 1).

Mletá suspenze se granuluje rozprašováním v granulátoru s lóžem ve vzhledu. Lóže ve vzhledu obsahuje pomocné látky uvedené v tabulce 2 (formule 6 a 7). Tyto granulace se mísí s rozvolňovadlem a mazadlem a lisují se do farmaceuticky přijatelných tablet.

Materiál sušený rozprašováním se dále granuluje za vlhka za použití granulátoru s vysokým stříhem a lisuje se do tablet zahrnutím široce používaných pomocných látek (formule 8 v tabulce 2).

Studie biologické ekvivalence

Testovaným psům se orálně ve čtyřramenné studii podává dávka 10 mg eprosartanu jako zwitterionu na kg. Interní granule v současnosti používaného produktu (ohledně

detailů týkajících se formulace viz tabulka 3) se použijí jako kontrola.

Provedou se studie biologické ekvivalence ke stanovení relativní biologické dostupnosti orálních biologicky vylepšených formulací na zdravých dobrovolnících. Uspořádání studie bylo otevřené, nahodilé a křížové. Použije se jediná 200mg dávka následujících formulací - komerční tableta, kapsle formule 6 a tableta formule 7. Každého dne, kdy byla dávka podána, dostanou subjekty jedinou orální dávku, přičemž mezi dávkami je nejméně 6 dní, kdy nedostanou žádnou dávku. Dávky se podávají orálně s 200 ml vody po standardní snídani. Vzorky krve se odebírají v předem stanovených časech a testují.

Z profilů plasmatických koncentrací získaných z klinických studií jak na psech, tak na lidech se vypočítá AUC_{max} (mg.h/ml) (plocha pod křivkou koncentrace v plasmě proti času), C_{max} (mg/ml) (maximální plasmatická koncentrace) a t_{max} (čas v hodinách k dosažení maximální plasmatické hladiny). Výsledky, podrobené příslušným statistickým testům, vykazaly 2- až 5-násobné zvýšení plasmatických hladin, pokud byly podávány kapsle/tablety obsahující biologicky vylepšené formulace.

Tabulka 1

Biologicky vylepšené suspenzní formulace

27.11.00

Složky	Suspenzní formulace s částicemi o velikosti nanometrů - % hmotnostní				
Formule č.	1	2	3	4	5
Mesylat eprosartanu	10	20	15,7	14,8	14,4
HPMC	10	10	5,9	5,5	1,5
Mannitol				5,5	6,2
Laurylsulfát sodný					
Čištěná voda	do	do	do	do	do
ml	100	100	100	100	100
Parametr	Podmínky mletí s kuličkami				
Velikost kuliček, mm	0,6 až 0,8	0,6 až 0,8	0,6 až 0,8	0,6 až 0,8	0,6 až 0,8
počet průchodů	2	5	5	10	10
Parametr	Rozdělení velikosti částic Malvern				
D(0,1) v nm	181	123	117	98	101
D(0,5) v nm	759	671	643	497	469
D(0,9) v nm	1200	1050	1097	893	879
Parametr	Podmínky sušení rozprašováním				
Vstupní teplota (°C)			125	125	125
Výstupní teplota (°C)			76	78 až 84	78 až 84
Rychlost průtoku vzduchu (m³/min)			0,35	0,45	0,45
Tlak pro atomizaci kPa				147	147
Rychlost plnění (ml/min)			2	5	5

Tabulka 2

Biologicky vylepšené tabletové formulace

Složky	mg/kapsle nebo mg/tableta		
Formule	6-kapsle	7-lóže ve vznosu	8-mí- chačka s vyso- kým střihem
Kuličková mlecí suspenze			
Mesylat eprosartanu	245,27	245,27	245,27
HPMC (Methocel E5) NF	91,98	91,98	91,98
Oxid křemičitý	5,01	5,01	5,01
Čištěná voda podle USP	*	*	*
Nálož lóže ve vznosu			**
Velmi jemná laktóza	57,74	47,74	47,74
Mikrokrystalická celulóza		26,01	26
Zesítený PVP podle USP		8	8
Externalia			
Zesítený PVP podle USP			
Stearat hořečnatý			

* Voda se odstraní během sušení rozprašováním

Tabulka 3

Formule komerčního produktu obsahujícího eprosartan

Složky	% hmotnostní
Intragranulární	
Mesylat eprosartanu (400 mg jako zwitterion)	61,32
Laktóza, monohydrát (velmi jemná) NF	3,59
Mikrokryсталická celulóza (Avicel PH102) NF	3,59
Předem želatinizovaný škrob (Starch 1551) podle USP	3,59
Čištěná voda podle USP	4,36*
Extragranulární	
Natriumkroskarmelóza (Ac-Di-Sol)	4,00
Mikrokryсталická celulóza (Avicel PH102) NF	19
Stearat hořečnatý NF	0,75
Hmotnost jádra tablety (200 mg)	400,00
Filmový potah	
Opadry Blue OY-S-20900**	

a Kontrolní tabletová formulace se vytvoří granulací v granulátoru s vysokým stříhem Fielder, přičemž hmotnostní průměrný střední průměr částic léčivé substance (mesylatu eprosartanu) je přibližně 15 μm .

* Čištěná voda se přidá během granulace k vytvoření dihydrátu soli.

* Filmový potah se aplikuje v úrovni přibližně 2,5 až 4 % hmotnosti jádra.

Nechť je rozuměno, že vynález není omezen na ztělesnění zde výše ilustrovaná, a že právo je vyhrazeno na ilustrovaná ztělesnění a veškeré modifikace spadající do rozsahu následujících patentových nároků.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek obsahující eprosartan nebo jeho sůl, solvát nebo hydrát, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve zvláštní formě, přičemž uvedený prostředek má takové rozložení velikosti částic, kde střední hodnota objemového středního průměru částic je v rozmezí od 450 do 700 nm.
2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že eprosartan nebo jeho sůl, solvát nebo hydrát je mesylat eprosartanu.
3. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je vytvořen mletím eprosartanu nebo jeho soli, solvátu nebo hydrátu za vlhka za přítomnosti vody a farmaceuticky přijatelných pomocných látek.
4. Prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pomocnou látkou je hydroxypropylmethylcelulóza nebo mannitol.
5. Způsob přípravy prostředku podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že eprosartan, nebo jeho sůl, solvát nebo hydrát ve zvláštní formě se vytvoří mletím eprosartanu nebo jeho soli, solvátu nebo hydrátu za použití kuličkového mlýna za přítomnosti tvrdých kuliček oxidu zirkoničitého, vody a hydroxypropylmethylcelulózy, případně s přidáním jedné nebo více farmaceuticky přijatelných pomocných látek, sušením rozprašováním a plněním výsledného prášku do kapslí.
6. Způsob blokování receptorů angiotenzinu II, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání účinného množství prostředku podle nároku 1 subjektu, který to potřebuje.

7. Způsob léčby hypertenze, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání účinného množství prostředku podle nároku 1 subjektu, který to potřebuje.

8. Způsob léčby městnavého srdečního selhání, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání účinného množství prostředku podle nároku 1 subjektu, který to potřebuje.

9. Způsob léčby selhání ledvin, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání účinného množství prostředku podle nároku 1 subjektu, který to potřebuje.

10. Způsob léčby hypertenze, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje postupné podávání nebo podávání ve fyzické kombinaci prostředku podle nároku 1 a druhé farmaceuticky účinné sloučeniny zvolené ze skupiny zahrnující diuretikum, blokátor vápníkového kanálu, blokátor β -adrenergního receptoru, inhibitor reninu a inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky aktivní sloučeninou je diuretikum.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že diuretikem je hydrochlorothiazid.

13. Použití prostředku podle nároku 1 k léčbě nemocí, při kterých je indikována blokáda receptoru angiotenzinu II.

14. Použití prostředku podle nároku 1 k léčbě hypertenze.

15. Použití prostředku podle nároku 1 k léčbě městnavého srdečního selhání.

27.11.00

-17-

16. Použití prostředku podle nároku 1 k léčbě selhání ledvin.

17. Použití prostředku podle nároku 1 v kombinaci s diuretikem k léčbě hypertenze.

18. Použití podle nároku 17, kde diuretikem je hydrochlorothiazid.