

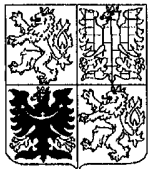
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1342

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/19745618**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/DE98/03030**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/18930**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/04

A 61 K 9/00

A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:

ISIS PHARMA GMBH, Zwickau, DE;

(72) Původce:

Günther Ulrich, Mülsen St. Niclas, DE;

Freitag Sabine, Zwickau, DE;

Kuntze Ulrike, Heinsdorfergrund, DE;

Lehr Wilhelm Thomas, Steinpleis, DE;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutické přípravky

(57) Anotace:

Řešení se týká nových, zejména perorálně aplikovatelných, farmaceutických přípravků, které obsahují jako léčivou látku pentaerithritrinitrát, pentaerithrityltetranitrát (PETN) nebo jeho metabolity pentaerythryltrinitrát, pentaerythryldinitrát jakož i pentaerythrylmononitrát v takových množstvích, která pacientovi zaručují po jedné dávce (denně) dostatečné zásobení.

Farmaceutické přípravky

Oblast užití vynálezu

Vynález se týká nových, zejména perorálně aplikovatelných, farmaceutických přípravků, které obsahují jako léčivou látku pentaerythrityltetranitrát (PETN) nebo jeho metabolity v takových množstvích, která pacientovi zaručují po jedné dávce (denně) dostatečné zásobení.

Oblast techniky

Známé technické pozadí

Organické estery kyseliny dusičné, označované také organické nitráty, jako glyceroltrinitrát (GTN) (Murrel, Lancet: 80, 113,151 (1879)), pentaerythrityltetranitrát (PETN) (Risemann et al., Circulation, Sv. XVII, 22 (1958), isosorbid-5-mononitrát (ISMN) (DE-OS-2221080, DE-OS-2751934, DE-OS-3028873, DE-PS-2903927, DE-OS-3102947, DE-OS-3124410, EP-A1-045076, EP-A1-057847, EP-A1-059664, EP-A1-064194, EP-A1-067964, EP-A1-143507, US-PS-3886186, US-PS-4065488, US-PS-4417065, US-PS-4431829), isosorbidnitrát (ISDN) (L. Goldberg, Acta Physiolog. Scand. 15, 173 (1948)), propatylnitrát (Médard, Mem. Poudres 35:113 (1953)), trolnitrát (FR-PS 984523) nebo nicorandil (US-PS-4200640) a podobné sloučeniny jsou vasodilatancia, která jsou již desítky let důležitá při indikaci anginy pectoris respektive koronárních onemocnění srdce (KHK) a nalézají nejširší terapeutické použití (Nitrangin®, Pentalong®, Monolong® a jiné).

Vycházejí z farmakokinetických vlastností jakož i způsobu aplikace (orálně, sublinguálně, transdermálně) rozlišují se nitráty akutní a dlouhodobé. Akutní nitráty jako například glyceroltrinitrát se používají při léčení záchvatů anginy pectoris respektive před tělesným zatížením nebo v jiných situacích, které by mohly podle zkušenosti záchvatu anginy pectoris vyvolat. Doporučují se proto při akutním infarktu myokardu, při akutní srdeční nedostatečnosti a při koronárních spasmech indukovaných katetrem při koronární angiografii. Dlouhodobé nitráty jsou povoleny k profylaxi a dlouhodobému léčení anginy pectoris; při akutním záchvatu anginy pectoris a akutním infarktu myokardu jsou naproti tomu na základě pomalého nástupu účinku kontraindikovány.

Organické nitráty mají vysokou hodnotu v medikamentózním léčení a prevenci různých nemocí, které se neomezují jenom na onemocnění srdce a krevního oběhu. Většina dosud známých organických nitrátů má ovšem i řadu závažných terapeutických nevýhod. Tak se například pozoruje takzvaná nitrátová tolerance, to znamená snížení účinku nitrátu při vysokém dávkování nebo při aplikaci déle účinkujících nitrátů. Právě tak jsou doloženy vedlejší účinky jako bolesti hlavy, závratě, nevolnost, pocity slabosti, zrudnutí kůže jakož i nebezpečí silnějšího poklesu krevního tlaku s reflektorickou tachykardií (Mutschler, "Arzneimittelwirkungen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1991)). Naproti tomu má PETN jako léčivá látka řadu vynikajících vlastností, zejména nepatrný až žádný výskyt výše zmíněných vedlejších účinků, což odůvodňuje přednostní použití této sloučeniny jako léku oproti jiným organickým nitrátům (Schriftenreihe "Pentaerythryltetranitrát", Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt (1994 až 1997)).

Léčivá látka PETN patří k nejstarším a pro terapii kardiovaskulárních onemocnění nejdéle používaným dlouhodobým nitrátům. PETN je typickým zástupcem z látkové skupiny tak zvaných organických nitrátů. Organické nitráty jsou proléčiva, ze kterých se jenom v určitých typech buněk organismu (zejména endothelové buňky a buňky cévní svaloviny) uvolňuje enzymovými bioaktivačními postupy radikálový oxid dusnatý, NO, jako vlastní účinná látka. V cévní oblasti zprostředkovává NO hlavně relaxaci tepen a žil a je hlavním regulátorem vasomotoriky například v koronárních arteriích. Organické dlouhodobé nitráty jako PETN rozvíjejí tudíž odpovídající vasodilatační účinek, který se smysluplně využije k léčení ischemických poruch prokrvení srdce. Jejich použití se zdá z farmakologického hlediska potom obzvláště vhodné, existuje-li relativní nedostatek NO, podmíněný nemocí.

Molekulárně farmakologicky důležitá pro PETN je kromě toho specifická aktivace enzymu, rozpustné ředitelné guanylcyklázy, který se vyskytuje v buňkách hladkého svalstva a trombocytech. Tento enzym katalyzuje tvorbu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), který je považován za vlastní mediátor vasorelaxace. Mimoto rovněž příznivě ovlivňuje patologicky zvýšený sklon k trombóze. PETN je charakterizován jako dlouhodobý nitrát se samostatným farmakologickým profilem. Tato samostatnost se vztahuje v první řadě na dobrou snášenlivost při srovnatelně silné hemodynamické účinnosti, výraznou venoselektivitu, ochranu cév respektive antiaterosklerotické vlastnosti a farmakokinetické chování, které se vyznačuje enterohepatálním oběhem.

Analýza a vyhodnocení farmakokinetických údajů ukazuje, že metabolit pentaerythrityl-dinitrátu je do značné míry odpovědný za akutní účinek a metabolit

pentaerythrylmononitrátu za dlouhodobý účinek PETN.

Galenické zpracování organických nitrátů na farmaceutické přípravky k léčení anginy pectoris respektive ischemické choroby srdeční je obecně známo. Pro léky s těmito indikacemi jsou především popsány perorální, parenterální, sublinguální nebo transdermální aplikace ve formě tablet, dražé, kapslí, roztoků, sprejů nebo náplastí (DD-A5-293492, DE-AS-2623800, DE-OS-3325652, DE-OS-3328094, DE-PS-4007705, DE-OS-4038203, JP-přihlášeno 59/10513 (1982)).

Kromě toho je znám velký počet léků na základě organických nitrátů ve výlučně retardované formě s déle trvajícím účinkem. Tyto depotní formy vykazují zejména při medikamentózní dlouhodobé terapii významné výhody, jako dosažení relativního konstantního věrného obrazu léčiva v krvi a tím zajištění rovnoměrné účinnosti a zmenšení vedlejších účinků. Používání vyšších dávek nitrátů pro podávání jedné celkové denní dávky léku činí retardování léků z terapeutického hlediska naléhavě potřebným. Na jedné straně se musí na základě vyskytujících se vedlejších účinků, silně ovlivňujících zdravotní stav pacienta, bezpodmíněčně zabránit vyšší koncentraci nitrátu bezpečným řízením uvolňování. Na druhé straně se zakazuje neretardující podávání vysokých dávek nitrátu, aby se zamezilo poklesu účinku v důsledku nitrátové tolerance (Mutschler, "Arzneimittelwirkungen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1991), s. 418n). V případě perorálně aplikovatelných forem léků mohou léčiva v retardované formě značně redukovat nezbytnou frekvenci příjmu, v příznivém případě až na 1 dávku denně, a zlepšují tím podstatně pacientovo dodržování a ulevují jak pacientům tak lékařům a zdravotnímu personálu v ambulantních a stacionárních zařízeních. Tvorba retardovaných léčivých

přípravků s řízeným uvolňováním je dostatečně známa. Prodloužení doby účinku může být provedeno v principu chemickou cestou (změnou léčivé látky), farmaceuticko-technologickými opatřeními (tvorbou vhodných lékových forem) nebo využitím fyziologických respektive farmakologických možností u individua. Prodlužování účinku léčivé látky galenickými opatřeními má zdaleka největší význam na základě rozmanitosti realizačních možností; tyto široké varianty se vztahují jak na formy léků (například tablety, filmem potažené tablety a jiné), tak i na způsob retardování (potažení, uložení, tvorba matrice a jiné) a neposledně na nezbytné retardační pomocné látky řídící uvolňování (například deriváty celulózy, kopolymery kyseliny akrylové, různé umělohmotné materiály, tuky, vosky, iontoměniče). Až dosud se dosahovalo jednodenní dávky organických nitrátů výlučně prodlužováním uvolňování léčivé látky, to znamená jedna jednodenní dávka při současném zamezení jak subterapeutických tak toxických plasmových respektive tkáňových koncentrací, jakož i zachování optimálních terapeutických tkáňových koncentrací, byla až doposud u organických nitrátů (například isosorbidmononitrátu a isosorbiddinitrátu) dosahována pouze zpomalováním uvolňování léčivé látky galenickým způsobem. Takovéto retardované přípravky tohoto druhu lze obecně připravit jenom obtížně. Často se musí použít vícestupňových technologických způsobů, aby byly garantovány konkrétní galenické formy se žádaným profilem uvolňování po delší čas. Vedle toho jsou známy také principiální nevýhody při perorální aplikaci retardovaných přípravků jako vyloučení nestrávením, neúplné uvolňování léčivé látky, komplikace při nedodržení předpisu dávkování, lokální iritace, potíže účinnosti stravou bohatou na tuky, případně jiné pacientovy nemoci (Sucker et al., "Pharmazeutische Technologie", 2.

vyd. (1991), 369n.). U některých léčivých látek se mohou tato opatření zanedbat, pokud umožňují chemické vlastnosti látky (tvorba solí, tvorba proléčiv) prodloužení doby účinku. Až doposud však u dosud uvedených organických nitrátů nebylo možno tato farmaceuticko-technologická opatření zanedbat.

Dále je kromě dlouholetých známých použití nitračně působících látek popsáno jejich použití k léčení a prevenci onemocnění, která mají příčinu v patologicky zvýšených koncentracích síru aminokyselin obsahujících v tělesných tekutinách. Tyto stavy onemocnění, vyvolané vrozenými nebo zděděnými defekty v metabolismu těchto aminokyselin a které jsou charakterizovány zvýšenými koncentracemi řečených aminokyselin (homocystinurie) v krvi a moči, jsou shrnuty pod názvem homocysteinemie (WO-A1-92/18002).

Další použití předcházejících substancí byla popsána nedávno, tak jako endotelprotektivní prostředky (DE-A1-4410997), jako prostředky proti patologicky zvýšenému nitroočnímu tlaku (WO-A1-95/13812), jako prostředky proti dysmenorhoe, disfunkčnímu děložnímu krvácení, předčasné bolestivosti respektive poporodním bolestem snížením děložní kontraktility (WO-A1-95/13802), jako prostředek proti potížím v klimakteriu (WO-A1-95/1380) nebo jako prostředek proti erekční dysfunkci (Merfort, Münch. Med. Wochenschr. 138 (1996), 504-507; Gomaa et al., Br. Med. J. 312 (1996), 1512-1515).

Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je poskytnout nové, zejména perorálně aplikovatelné, farmaceutické přípravky, které obsahují jako léčivou látku pentaerythrityltetranitrát, jeho metabolity pentaerythrityltrinitrát, pentaerythrityldinitrát nebo pentaerythritylmononitrát, které pacienty dostatečně

medicínsky zásobí jednou dávkou denně bez omezení snášenlivosti, bez vývinu nitrátové tolerance anebo výskytu vedlejších účinků.

Úkol vynálezu je řešen farmaceutickými přípravky obsahujícími od více jak 80 mg až do 600 mg pentaerythryltetranitrátu, pentaerythryltrinitrátu, pentaerythryldinitrátu nebo pentaerythrylmononitrátu a obvyklé galenické pomocné látky. Přitom lze obměňovat množství léčivé látky v širokém rozsahu bez ztráty terapeutické účinnosti a bez výskytu zvláštních vedlejších účinků. S výhodou jsou to rozmezí 80 až 500 mg, 85 až 500 mg, 100 až 400 mg, 100 až 200 mg, 120 až 180 mg, zejména 150 mg. Při tom může podíl léčivé látky v přípravcích obnášet až do 50% hmotn., s výhodou 10 - 50 % hmotn. Podle dalšího významu vynálezu je úloha řešena tím, že použité galenické pomocné látky nemají žádný retardační účinek nebo takový nerozvíjejí, poněvadž jsou použity v množstvích, která retardačně nepůsobí. Jako pomocné látky se přitom rozumí ve smyslu tohoto vynálezu látky, které umožňují umístit léčivé látky do žádaných lékových forem přípravků a jsou proto vhodné ty, které dosahují docílené vlastnosti lékové formy a známé vlastnosti zlepšují, především pokud jde o účinek léčivých látek, regulaci účinku, jeho vnější dostupnost, dávkovatelnost a trvanlivost. Látky, které nalézají použití jako pomocné látky, musí vyhovovat následujícím požadavkům: atoxičita, terapeutická indifferencence, fyziologická snášenlivost, dostatečná stabilita a trvanlivost, snášenlivost s léčivou látkou a jiné. Pokud jde o účely použití, přednostně se podle vynálezu volí pomocné látky ze skupin plniv, pojiv, klouzadel, oddělovačů forem, mazadel, rozvolňovačů, zvlhčovačů, adsorpčních prostředků, retardačních prostředků, trhavých nebo protitrhavých prostředků, filmotvorných prostředků, urychlovačů resorpce,

15.05.00

konzervačních látek, stabilizátorů, emulgátorů, látek zprostředkujících rozpouštění, solí k ovlivnění osmotického tlaku, roztoky pufrů, barviva, vonné látky, aromatické látky nebo sladidla. Různé pomocné látky přitom někdy splňují více funkcí zároveň. Úměrně konkrétnímu zadání úlohy a každému parametru substance je na farmaceutickém odborníkovi, aby zvolil vhodné pomocné látky také s ohledem k zabránění inkompatibilit léčivá látka - pomocná látka. Vhodné farmaceutické pomocné látky, aniž by tím byl jejich výčet omezován, jsou: celulózy, deriváty celulózy, škroby a škrobem modifikovaná laktóza, sorbit, želatina, PVP, fosfáty, kyselina stearová a její soli, talek a oxid křemičitý. Léčiva se s výhodou připravují v kapalně nebo v pevné formě. K tomu se hodí roztoky, zejména k přípravě kapek, injekcí, infuzí, aerosolových sprejů nebo práškových inhalací, dále suspenze, emulze, sirupy, tablety, filmem potahované tablety, dražé, kapsle, potahované tablety, prášky, pastilky, implantáty, supozitoria, krémy, gely, masti, náplasti nebo jiné transdermální systémy. Překvapivě bylo nyní objeveno, že k obohacení cíle ve smyslu tohoto vynálezu fungují použité pomocné látky výlučně jako plniva, rozvolňovadla, pojiva, regulátory tečení respektive klouzadla a mazadla, jakož i prostředky neřídící uvolňování. Přitom jsou všechny pomocné látky samy indiferentní vůči léčivé účinné látce. Podle vynálezu se jmenované farmaceutické přípravky připravují zejména v pevné, perorálně aplikovatelné formě. K tomu se obzvláště hodí prášky, granuláty, potahované tablety, tablety, tablety potahované filmem, kapsle a dražé. Příprava galenických přípravků se přitom provádí podle běžných pracovních způsobů a pravidel známých farmaceutickému odborníkovi, přičemž výběr použitých technologií a použitých galenických pomocných látek se v první řadě řídí podle zpracovávané

15.05.00

léčivé látky a žádaným místem resorpce. Přitom mají zvláštní význam otázky jejich fyzikálně-chemických vlastností, zvolené formy aplikace, žádané doby účinku, místa účinku, jakož i zamezení inkompatibilit léčivá látka - pomocná látka. Záleží tudíž na odborníkovi, aby zvolil - v podstatě triviálním způsobem - na základě známých látkových a procesových parametrů formu léčivého přípravku, pomocné látky a technologii přípravy. Přípravky podle vynálezu lze s výhodou připravit na základě jednoduše použitelných technologií už známým způsobem. Při přípravě farmaceutických přípravků se získají pentaerythrityltetranitrát, pentaerythrityltrinitrát, pentaerythrityldinitrát nebo pentaerythritylmononitrát ve vhodné směsi pomocných látek v definovaných množstvích tak, aby hotový farmaceutický přípravek obsahoval od více než 80 mg až do 600 mg léčivé látky, homogenně distribuované v systému směsi. Vznikající práškové směsi lze lisovat při dostatečně vysokém tlaku například na rotačním tabletovacím lisu. Obecně postačují lisovací tlaky do 50 kN, s výhodou 10 - 30 kN. Dále jsou práškové směsi plnitelné na strojích plnicích a uzavírajících kapsle z tvrdé želatiny nebo se plní na plničce do sáčků. Vedle toho je také užitečné nejprve kompaktovat zmíněné práškové směsi známým způsobem, mlít a homogenizovat, dříve než se zpracovávají dále na tablety, želatinové kapsle, respektive sáčky. Podle dalšího význaku vynálezu je také výhodné granulovat získané prášky s roztoky pojiva po vnesení léčivé látky a po její homogenní distribuci ve směsích pomocných látek. Granuláty se mohou následně plnit do kapslí nebo sáčků nebo lisovat na tablety. Kromě toho se dají připravené výlisky potáhnout ve vhodném potahovacím zařízení obalem, čímž se získají tablety potažené filmem nebo dražé obsahující ve vnější vrstvě rovněž jenom pomocné látky, které nevykazují žádný

retardační účinek nebo ho nerozvíjejí, přičemž jako retardační se ve smyslu předkládaného vynálezu nerozumí povlak, který je rezistentní vůči žaludečním šťávám. Přitom je mimo jiné homogenní rozdělení žádaných množství léčivé látky ve směsi pomocné látky dostatečné pro dosažení požadovaného terapeutického cíle a pro realizaci vytyčené úlohy. Zejména jednoduché plnění do kapslí, váčků, sáčků atd., respektive další zpracování na granuláty nebo tablety zajišťuje širší aplikací a mnohotvárnost tvarů přípravků podle vynálezu s dobrou biologickou dostupností. Další úprava vynálezu spočívá v tom, že každá léková forma obsahuje celkové množství léčivé látky v dávkové jednotce nehomogenně, zejména v diskrétních množstvích částic. Farmaceutické přípravky podle vynálezu mohou obsahovat léčivou látku jednotlivě nebo v kombinaci se známými srdečními a oběhovými terapeutiky, například ACE-blokátory, antiaterosklerotiky, antihypertensivy, betablokátory, hypocholesteroliky, diuretiky, kalciumantagonisty, koronárními dilatátory, hypolipidemiky, periferními vasodilatátory, blokátory agregace trombocytů anebo s jinými látkami, rovněž použitelnými jako srdeční a oběhová terapeutika a dále podávány ke klinické aplikaci. Také obohacení kombinace v prostorově oddělených lékových formách je možné a je zahrnuto rovněž ve vynálezu. Předloženým vynálezem se tak otvírají - za použití popsaných farmaceutických přípravků - zlepšené a podstatně rozšířené terapeutické možnosti léčit patologické situace jako srdeční a cévní onemocnění, zejména koronární onemocnění srdce, cévní stenózy a poruchy prokrvování periferních arterií, hypertonie, mikroangiopathie, makroangiopathie v rámci diabetes mellitus, stresové stavy v cévách a tkáních jako ateroskleróza, jakož i z toho plynoucí následné nemoci, dále erekční dysfunkce, zvýšený nitrooční tlak, dysmenorhoe,

dysfunkční děložní krvácení, dysfunkce děložní kontraktivity jako předčasně nastupující bolestivost respektive poporodní bolesti, potíže v klimakteriu nebo inkontinence. Následující příklady mají blíže objasnit vynález, jeho obsah a provedení, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ve vhodném mísiči se homogenně smísí 160 g pentaerythrityltetranitrátu (PETN), 300 g laktózy, 80 g mikrokrytalické celulózy, 76 g kukuřičného škrobu, 20 g talku, 20 g oxidu křemičitého a 4 g stearátu hořečnatého. Smíchaný materiál se lisuje do tablet s předepsanou hmotností 600 mg lisovací silou 10 - 30 kN.

Příklad 2

350 g PETN, 100 g laktózy, 323 g mikrokrytalické celulózy a 273 g bramborového škrobu se smísí ve fluidním granulátoru, granuluje s 1050 ml 4 % vodným roztokem, potom se suší, sítuje a homogenně smísí s 60 g talku, 20 g stearátu hořečnatého jakož i s 32 g oxidu křemičitého. Na rotačním tabletovacím lisu se granulát lisuje lisovací silou 10 - 30 kN na tablety o předepsané hmotnosti 1050 mg.

Příklad 3

Ve vhodném mísiči se smísí 900 g laktózy, 300 g kukuřičného škrobu, 30 g oxidu křemičitého až do homogenity. Směs se plní do sáčků (váčků) se 1530 mg hmotností náplně.

Příklad 4

Ve fluidním granulátoru se smíchá 450 g PETN, 1350 g

15.08.00

laktózy, 300 g mikrokryсталické celulózy a 400 g bramborového škrobu. 36 g želatiny a 18 g sorbitolu, rozpuštěných v 350 g vody se nastříkuje do směsi. Vzniklý granulát se suší a sítuje. 80 g talku, 25 g stearátu hořečnatého a 41 g oxidu křemičitého se přidají k surovému granulátu a míchají až do homogenity. Na rotačním tabletovacím lisu se lisovací silou 10 - 30 kN připraví komprimát o předepsané hmotnosti 900 mg.

Příklad 5

V mísiči se homogenně smíchají PETN a galenické pomocné látky v definovaných množstvích. Promíchaný materiál se zpracovává tabletovacím lisem na komprimát (tabulka 1).

Příklad 6

V mísiči se smíchají látky PENT a galenické pomocné látky v definovaných množstvích až do homogenity a potom se plní (A) do sáčků a (B) do kapslí (tabulka 2).

Příklad 7

Smíchají se látky PENT a galenické pomocné látky v definovaných množstvích. Potom se provádí zhutnění. Komprimáty se homogenizují na síťovacím stroji na jednotnou velikost částic. Síťovaný materiál se plní (A) do sáčků a (B) do kapslí (tabulka 3).

Příklad 8

Ve fluidním granulátoru se smíchají PENT a definovaná množství galenických pomocných látek a potom se granulují vodným roztokem pojiva. Suchý granulát se sítuje a smíchá s galenickými prostředky regulujícími sypnost, s mazadly a klouzadly. Na tabletovacím lisu se připraví komprimáty (A). Takto připravené komprimáty se (B) potahují filmem

v potahovacím zařízení.

Příklad 9

Klinická zkoumání jednodenního dávkování PETN většího než 80 mg dokladují, že vedlejší účinky, které se jinak u nitrátů vyskytují, zejména

- a) není pozorována typická nitratová bolest hlavy (Jähnchen et. al., Pentaerythrityltetranitrat-Strukturchemische, zellbiologische und klinische Perspektiven, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1997),
- b) kromě toho se pod PETN a při dávkách větších než 80 mg nevyskytuje zeslabení účinku (nitratová tolerance) (Schneider, Pentaerythrityltetranitrat-Beiträge zum klinischen und pharmakologischen Status, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1995).

Klinický výzkumný program zahrnuje dále relevantní parametry, ve shora popsaných oblastech použití, jako

- c) redukce záchvatů anginy pectoris (Schneider, Pentaerythrityltetranitrat-Beiträge zum klinischen und pharmakologischen Status, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1995).
- d) zmenšení akutní spotřeby nitrátů (Muschler, Pentaerythrityltetranitrat-Experimentelle und klinische Befunde zu koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1996) a
- e) prodloužení zvýšení zátěžové tolerance ((Muschler, Pentaerythrityltetranitrat-Experimentelle und klinische Befunde zu koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag,

Darmstadt 1996).

Pokud jde o tato úspěšná kritéria terapie , neukazuje se při jednodenní aplikaci žádná nevýhoda oproti konvenčním režimům dávkování víckrát denně.

Příklad 10

V obsáhlé okrajové studii bylo porovnáváno léčení anginy pectoris prostřednictvím 150 mg PETN (analogicky příkladu 8, tabulka 4, c)) jednou denně a prostřednictvím 50 mg PETN třikrát denně po dobu trvání léčby 2 týdny. Byla dokázána působnost a snášenlivost 150 mg PETN při jednodenním modu příjmu versus příjem třikrát denně a placebo.

Tabulka 1

Látky	a) [mg]	b) [mg]	c) [mg]	d) [mg]
PETN	85	160	300	200
Laktóza	100	300	200	0
Celulóza	50	80	225	300
Škrob	100	76	150	100
Talek	0	20	5	0
Oxid křemičitý	40	20	15	20
Stearát hořečnatý	0	4	0	10
Kyselina stearová	5	0	5	0
Předepsaná hmotnost	380	660	900	630

Tabulka 2

Látky	(A)		(B)	
	a) [mg]	b) [mg]	c) [mg]	d) [mg]
PETN	600	500	100	200
Laktóza	300	0	60	200
Celulóza	200	250	0	0
Škrob	250	250	60	0
Oxid křemičitý	50	5	5	5
Předepsaná hmotnost	1400	1005	225	405
Velikost kapsle	-	-	1	0

Tabulka 3

Látky	(A)	(B)
	a) [mg]	b) [mg]
PETN	150	180
Laktóza	300	0
Celulóza	300	500
Škrob	300	400
Předepsaná hmotnost	1050	1080

Tabulka 4

Látky	(A)				(B)
	a) [mg]	b) [mg]	c) [mg]	d) [mg]	e) [mg]
PETN	100	125	150	100	120
Celulóza	0	210	200	205	220
Laktóza	515	210	300	150	200
Škrob	15	226	250	200	200
Želatina	0	10	0	0	15
Hydroxypropylcelulóza	0	0	0	15	0
Sorbit	0	5	0	0	10
Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon)	0	0	25	0	0
Talek	15	21	5	10	15
Stearát hořečnatý	5	7	0	0	5
Oxid křemičitý	10	11	15	15	15
Kyselina stearová	0	0	5	5	0
Předepsaná hmotnost	660	825	950	700	800
Methylhydroxypropylcelulóza	0	0	0	0	4
Macrogol 4000	0	0	0	0	4

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutické přípravky, **vyznačující se tím, že**
 - a) jako léčivou látku obsahují pentaerythityltetranitrát, pentaerythrityltrinitrát, pentaerythrityldinitrát nebo pentaerythritylmononitrát,
 - b) v množství od více než 80 mg až do 600 mg jakož i
 - c) obvyklé galenické pomocné látky.
2. Farmaceutické přípravky podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** obvyklé galenické pomocné látky nemají retardační účinek nebo retardační účinek nevyvolávají.
3. Farmaceutické přípravky podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** obvyklé galenické pomocné látky nemají retardační účinek.
4. Farmaceutické přípravky podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** obvyklé galenické pomocné látky jsou použity v množstvích, která nepůsobí retardačně.
5. Farmaceutické přípravky podle nároku 1 až 4, **vyznačující se tím, že** obsahují léčivou látku v množství od více než 80 mg až do 500 mg.
6. Farmaceutické přípravky podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** obsahují léčivou látku v množství od 85 do 500 mg.

7. Farmaceutické přípravky podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že obsahují léčivou látku v množství od 100 do 400 mg.

8. Farmaceutické přípravky podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že obsahují léčivou látku v množství od 100 do 200 mg.

9. Farmaceutické přípravky podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že obsahují léčivou látku v množství od 120 do 180 mg.

10. Farmaceutické přípravky podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že obsahují léčivou látku v množství 150 mg.

11. Farmaceutické přípravky podle nároku 1 až 10, **vyznačující se tím**, že obsahují léčivou látku v množství až do 50 % hmotnosti.

12. Farmaceutické přípravky podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že obsahují léčivou látku v množství od 10 do 50 % hmotn.

13. Farmaceutické přípravky podle nároku 1 až 12, **vyznačující se tím**, že obsahují léčivou látku rozptýlenou homogenně.

14. Farmaceutické přípravky podle nároku 1 až 13, **vyznačující se tím**, že existují jako pevná peroralia.

15. Farmaceutické přípravky podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že jsou ve formě prášků, granulátů, pelet, tablet, potahovaných tablet, kapslí a dražé.

16. Farmaceutické přípravky podle nároku 15, **vyznačující se tím**, že jsou ve formě tablet, filmem potažených tablet a dražé.

17. Farmaceutické přípravky podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že jsou opatřeny povlakem nebo filmem, který je resistantní zejména vůči žaludečním šťávám.

18. Způsob přípravy farmaceutických přípravků, **vyznačující se tím**, že léčivé látky pentaerythrityltetranitrát, pentaerythrityltrinitrát, pentaerythrityldinitrát nebo pentaerythritylmononitrát,

- a) se smíchají v definovaném množství s obvyklými galenickými pomocnými látkami,
- b) získané směsi
 - i) se plní do kapslí nebo sáčků,
 - ii) učiní se kompaktními, potom se melou a homogenizují,
 - iii) granulují se, potom se plní do kapslí nebo sáčků jakož i lisují do tablet nebo dražových jader tak, že
- c) farmaceutické přípravky obsahují od více než 80 mg až do 600 mg léčivé látky, a které
- d) se v případě potřeby potahují filmem nebo obalují.

19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že lisování na tablety nebo dražová jádra se provádí přímou tabletizací.

20. Způsob podle nároku 18 a 19, **vyznačující se tím**, že lisování na tablety nebo dražová jádra se provádí při lisovacích tlacích do 50 kN, zejména při 10 až 30 kN.

21. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že granulování se provádí vodným roztokem pojiva.

22. Použití farmaceutických přípravků podle nároků 1 až 17 k léčení a ochraně systémů lidských orgánů a cévní soustavy.

23. Použití farmaceutických přípravků podle nároku 22 k ochraně cév a tkání.

24. Použití farmaceutických přípravků podle nároku 22 k léčení srdečních, oběhových nebo cerebrovaskulárních onemocnění.

25. Použití podle nároku 24 **vyznačující se tím**, že srdečními onemocněními nebo onemocněními krevního oběhu jsou angina pectoris, ischemická choroba srdeční, postinfarkt myokardu nebo chronická srdeční nedostatečnost.

26. Použití podle nároku 22 až 25 k aplikaci jednou denně.

27. Použití podle nároku 22 až 26 k dlouhodobému léčení.

28. Použití podle nároků 22 až 27, **vyznačující se tím**, že se provádí kombinace s jinými léčivými látkami používanými k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu,

15.06.00

zejména s takovými z indikační skupiny ACE-inhibitorů, antiatherosklerotik, antihypertensiv, betablokátorů, hypocholesterolemik, diuretik, antagonistů kalcia, koronárních dilatátorů, hypolipidemik, periferních vasodilatátorů nebo antiagregancií trombocytů.

29. Použití pentaerythrityltetranitrátu, pentaerythrityltrinitrátu, pentaerythrityldinitrátu nebo pentaerythritylmononitrátu k léčení systému lidských orgánů a cévní soustavy, **vyznačující se tím**, že se aplikuje od více jak 80 mg až do 600 mg léčivé látky a je možno se obejít bez použití galenických retardačních principů.

30. Použití podle nároku 29 k ochraně cév a tkání.

31. Použití podle nároku 29 k léčení srdečních, oběhových a cerebrovaskulárních onemocnění.

32. Použití podle nároku 31, **vyznačující se tím**, že srdečními onemocněními nebo onemocněními krevního oběhu jsou angina pectoris, ischemická choroba srdeční, postinfarkt myokardu nebo chronická srdeční nedostatečnost.

33. Použití podle nároků 29 až 32, **vyznačující se tím**, že se provádí kombinace s jinými léčivými látkami používanými k léčení onemocnění srdce a krevního oběhu, zejména s takovými z indikační skupiny ACE-inhibitorů, antiatherosklerotik, antihypertensiv, betablokátorů, hypocholesterolemik, diuretik, antagonistů kalcia, koronárních dilatátorů, hypolipidemik, periferních vasodilatátorů nebo antiagregancií trombocytů.

15.08.00

34. Použití podle nároků 29 až 33 k jednodenní aplikaci jednou denně.

35. Použití podle nároků 29 až 34 k dlouhodobému léčení.

36. Metoda léčení lidského těla za použití farmaceutických přípravků podle nároků 1 až 17.