

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1537

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0029562**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/14122**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/045703**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/575

A 61 K 31/57

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Cuenoud Bernard, Horsham, GB;

Fairhurst Robin Alec, Horsham, GB;

Lowther Nicholas, Horsham, GB;

(74) Zástupce:

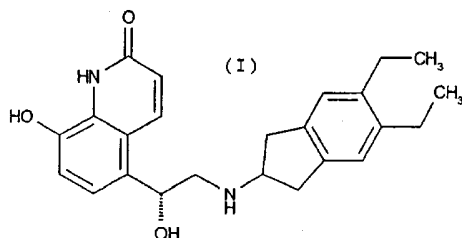
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro léčení zánětlivých
a obstrukčních onemocnění dýchacích cest**

(57) Anotace:

Je popsáno léčivo obsahující odděleně nebo společně (A),
sloučeninu obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě
farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu a (B) kortikosteroid,
pro současné, postupné nebo oddělené podávání při léčení
zánětlivého nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest,
přičemž molární poměr (A) ku (B) je od 100 : 1 do 1 : 300.



Farmaceutický prostředek pro léčení zánětlivých a obstrukčních onemocnění dýchacích cest

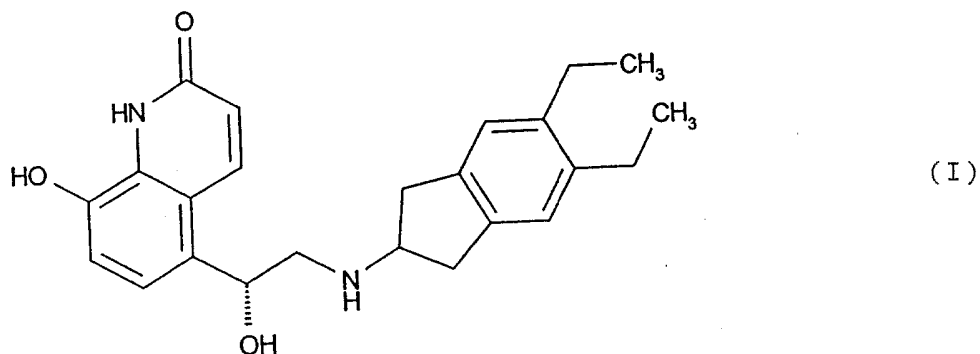
Oblast techniky

Vynález se týká organických sloučenin a jejich použití jako farmaceutických prostředků, zejména pro léčení zánětlivých nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest.

Podstata vynálezu

Podle jednoho význaku je předmětem vynálezu léčivo obsahující odděleně nebo společně

(A) sloučeninu obecného vzorce I



ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu a

(B) kortikosteroid

pro současné, postupné nebo oddělené podávání při léčbě zánětlivého nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest.

Podle jiného význaku je předmětem vynálezu způsob léčení zánětlivého nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest,

00.06.03

který spočívá v tom, že se pacientovi, u kterého je indikována tato léčba, podávají účinná množství shora definovaného (A) a shora definovaného (B).

Podle dalšího význaku je předmětem vynálezu farmaceutický prostředek, obsahující směs účinných množství shora definovaného (A) a shora definovaného (B), popřípadě společně nejméně s jedním farmaceuticky přijatelným nosičem.

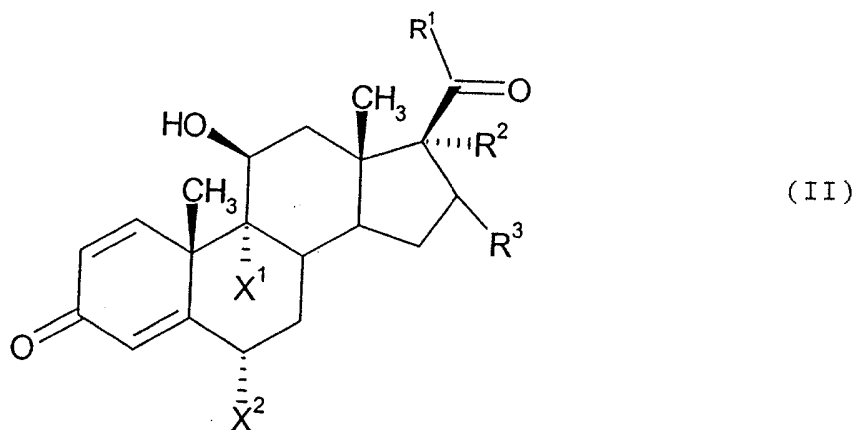
Předmětem vynálezu je dále použití shora definovaného (A) nebo/a shora definovaného (B) při přípravě léčiva pro kombinovanou léčbu současným, postupným nebo odděleným podáváním (A) a (B) při léčení zánětlivého nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest.

Sloučenina obecného vzorce I může být připravena ve volné formě nebo ve formě soli nebo solvátu reakcí (R)-8-benzyloxy-5-oxiranylkarbostyrilu s 5,6-diethylindan-2-ylaminem, čímž se získá 8-benzyloxy-5-((R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-1H-chinolin-2-on, načež se tento podrobí deprotekční reakci za účelem nahrazení benzylové skupiny vodíkem a získá se sloučenina obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě soli nebo solvátu. Reakce mohou být provedeny použitím postupů dále popsanych v příkladech provedení nebo analogickými postupy. (R)-8-benzyloxy-5-oxiranylkarbostyril může být připraven, jak popsáno ve W095/25104. 5,6-diethylindan-2-ylamin může být připraven známými metodami nebo analogickými metodami, například, jak popsáno dále v příkladech provedení.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce I mohou být adiční soli s kyselinami, a to s anorganickými kyselinami, například s halogenvodíkovými kyselinami, jako s kyselinou fluorovodíkovou, s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou bromovodíkovou nebo s kyselinou jodovodíkovou, s kyselinou dusičnou, s kyselinou sírovou, s kyselinou fosforečnou a s organickými kyselinami, jako s kyselinou mravenčí,

s kyselinou octovou, s kyselinou propionovou, s kyselinou máseľnou, s kyselinou benzoovou, s kyselinou o-hydroxybenzoovou, s kyselinou p-hydroxybenzoovou, s kyselinou chlorbenzoovou, s kyselinou difenyloctovou, s kyselinou trifenyloctovou, s 1-hydroxynaftalen-2-karboxylovou kyselinou, s 3-hydroxynaftalen-2-karboxylovou kyselinou, s alifatickými hydroxylovými kyselinami, jako s kyselinou mléčnou, s kyselinou citronovou, s kyselinou vinnou nebo s kyselinou jablečnou, s dikarboxylovými kyselinami, jako s kyselinou fumarovou, s kyselinou maleinovou nebo s kyselinou jantarovou, a se sulfonovými kyselinami, jako s kyselinou methansulfonovou nebo s kyselinou benzensulfonovou. Tyto soli mohou být připraveny ze sloučenin obecného vzorce I známými solitvornými postupy. Farmaceuticky přijatelné solváty jsou obvykle hydráty. Zejména výhodná forma sloučeniny obecného vzorce I je maleát.

Kortikosteroid (B) může například odpovídat obecnému vzorci II



nebo jeho 1,2-dihydroderivátu, kde

R¹ je alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a která je popřípadě substituována atomem halogenu, s výhodou atomem chloru nebo atomem fluoru, hydroxyskupinou, alkoxykupinou, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, acyloxykupinou nebo acylthioskupinou nebo

R¹ znamená alkoxykupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlí-

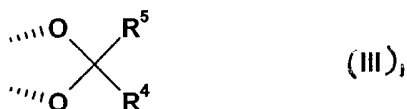
ku, nebo alkylthioskupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, nebo

R¹ je 5- nebo 6-tičlenná heterocyklylthioskupina,

buď R² je acyloxyskupina a

R³ je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R² a R³ znamenají dohromady skupinu obecného vzorce III



kde

R⁴ je alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cykloalkylová skupina, která obsahuje 3 až 6 atomů uhlíku, a

R⁵ je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, a

X¹ a X² znamenají každý nezávisle na sobě atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru.

Alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, může být ve smyslu zde používaném methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butylová skupina nebo terc.butylová skupina.

Alkoxyskupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, může být ve smyslu zde používaném methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, isopropoxyskupina, n-butoxyskupina, isobutoxyskupina, sek.butoxyskupina nebo terc.butoxyskupina.

Alkylthioskupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, může být ve smyslu zde používaném methylthioskupina, ethylthioskupina, n-propylthioskupina, isopropylthioskupina, n-bu-

tylthioskupina, isobutylthioskupina, sek.butylthioskupina nebo terc.butylthioskupina.

Když R^1 je acyloxysubstituovaná alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, může acyloxyskupina být například C_1 - C_{20} -alkylkarbonyloxyskupina, například acetyloxyskupina, n-propionyloxyskupina, isopropionyloxyskupina nebo hexadekanoyloxyskupina, nebo cykloalkylkarbonyloxyskupina, která obsahuje 3 až 6 atomů uhlíku, např. cyklohexylkarbonyloxyskupina. Když R^1 je acylthiosubstituovaná alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, acylthioskupina může být například alkylkarbonylthioskupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, např. acetylthioskupina nebo n-propionylthioskupina. Když R^1 je 5- nebo 6-tičlenná heterocyklylthioskupina, heterocyklylová skupina může být O-heterocyklylová skupina, například furanonylová skupina.

Když R^2 je acyloxyskupina, může to být například C_1 - C_4 -alkylkarbonyloxyskupina, např. acetyloxyskupina, n-propionyloxyskupina nebo n-butyroyloxyskupina, C_3 - C_6 -cykloalkylkarbonyloxyskupina, např. cyklopropylkarbonyloxyskupina, nebo 5- nebo 6-tičlenná heterocyklylkarbonyloxyskupina, např. furoyloxyskupina.

Když R^3 je alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, může být v konformaci alfa nebo beta, obvykleji v konformaci alfa.

Když R^2 a R^3 znamenají dohromady skupinu obecného vzorce III, R^4 jako cykloalkylová skupina, která obsahuje 3 až 6 atomů uhlíku, může například znamenat cyklohexylovou skupinu.

Kortikosteroidy obecného vzorce I a jejich 1,2-dihydroderiváty zahrnují dipropionát beklamethasonu, budesonid, propionát flutikasonu, furoát mometasonu, ciklesonid, acetonid triamcinolonu, flunisolid, palmitát rofleponidu, propio-

02.06.03

nát butixokortu a enbutát ikometasonu. V zejména výhodných provedeních vynálezu je kortikosteroid (B) budesonid, propionát flutikasonu nebo furoát mometasonu.

Podávání léčiva nebo farmaceutického prostředku zde popsaného, tj. s (A) a (B) ve směsi nebo odděleně je s výhodou inhalační, tj. (A) a (B) nebo jejich směs jsou v inhalovatelné formě. Inhalovatelná forma léčiva, tj. (A) nebo/a (B) může například být rozprašovatelný prostředek, jako je aerosol, obsahující aktivní ingredienci tj. (A) a (B) odděleně nebo ve směsi, v roztoku nebo v disperzi v propelentu, nebo nebulizovatelný prostředek, tvořený roztokem nebo disperzí aktivní ingredience ve vodném, organickém nebo vodně organickém médiu. Inhalovatelná forma léčiva může být například aerosol tvořený směsí (A) a (B) v roztoku nebo v disperzi v propelentu, nebo kombinace aerosolu obsahujícího (A) v roztoku nebo v disperzi v propelentu s aerosolem obsahujícím (B) v roztoku nebo v disperzi v propelentu. Podle jiného příkladu inhalovatelná forma je nebulizovatelný prostředek tvořený disperzí (A) a (B) ve vodném, organickém nebo vodně organickém médiu nebo kombinace disperze (A) v takovém médiu s disperzí (B) v takovém médiu.

Aerosolový prostředek vhodný pro použití jako inhalovatelná forma léčiva může obsahovat aktivní ingredienci v roztoku nebo v disperzi v propelentu, který může být zvolen z libovolného o sobě známého propelentu. Vhodné propelenty zahrnují uhlovodíky jako je n-propan, n-butan nebo isobutan nebo směsi dvou nebo více těchto uhlovodíků a halogensubstituované uhlovodíky, například chlor- nebo/a fluorsubstituované methany, ethany, propany, butany, cyklopropany nebo cyklobutany, jako je dichlordifluormethan (CFC 12), trichlofluormethan (CFC 11), 1,2-dichlor-1,1,2,2-tetrafluorethan (CFC 114) nebo zejména 1,1,1,2-tetrafluorethan (HFA 134a) a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan (HFA 227) nebo směsi dvou nebo více takových halogensubstituovaných uhlovodíků. Když je aktivní ingredience přítomna v suspenzi v propelentu, tj. když je ta-

to přítomna v partikulární formě dispergované v propelentu, může aerosolový prostředek obsahovat také lubrikant a povrchově aktivní činidlo, které mohou být zvoleny z o sobě známých lubrikantů a povrchově aktivních činidel. Jiné vhodné aerosolové prostředky jsou aerosolové prostředky bez povrchově aktivních činidel nebo v podstatě bez povrchově aktivních činidel. Aerosolový prostředek může obsahovat až asi 5 % hmotnostních, například 0,0001 až 5 %, 0,001 až 5 %, 0,001 až 3 %, 0,001 až 2 %, 0,001 až 1 %, 0,001 až 0,1 % nebo 0,001 až 0,01 % hmotnostního aktivní ingredience, vztaženo na hmotnost propelentu. Pokud jsou přítomny, může být lubrikant přítomen v množství až 5 % hmotnostních a povrchově aktivní činidlo může být přítomno v množství až 0,5 % hmotnostních aerosolového prostředku.

Aerosolový prostředek může také obsahovat pomocné rozpouštědlo, jako je ethanol v množství až 30 % hmotnostních prostředku, zejména pro aplikaci z tlakového inhalátoru na odměřenou dávku. Aerosolový prostředek může dále obsahovat prostředek pro zvýšení objemu, například cukr, jako je laktosa, sacharosa, dextrosa, mannitol nebo sorbitol, v množství například až do 20 % hmotnostních, obvykle 0,001 až 1 % hmotnostní, prostředku.

Podle jiného provedení vynálezu je inhalovatelná forma suchý prášek, tj. (A) nebo/a (B) jsou přítomny v suchém prášku, obsahujícím jemně rozmělněné (A) nebo/a (B), popřípadě společně s jedním partikulárním farmaceuticky přijatelným nosičem, což může být jeden nebo více materiálů známých jako farmaceuticky přijatelné nosiče, s výhodou zvolené z materiálů známých jako nosiče v suchých práškových inhalačních prostředcích, například ze sacharidů, které zahrnují monosacharidy, disacharidy, polysacharidy a alkoholy cukrů, jako je arabinosa, glukosa, fruktosa, ribosa, mannosa, sacharosa, trehalosa, maltosa, škroby, dextran, mannitol nebo sorbitol. Zvláště výhodným nosičem je laktosa. Suchý prášek může být obsažen v jednotkových dávkách v tobolkách, například z žela-

tiny nebo z plastu, nebo v sáčkách (např. z hliníku nebo z plastu), pro použití v inhalačním zařízení na suchý prášek, což může být zařízení na jednu dávku nebo na více dávek, s výhodou v jednotkových dávkách (A) nebo/a (B) společně s nosičem v takových množstvích, aby celková hmotnost prášku na tobolku byla 5 mg až 50 mg. Nebo může být suchý prášek obsažen v zásobníku v inhalačním zařízení na více dávek suchého prášku uzpůsobeném pro dodávání například 3 až 25 mg suchého prášku na jednu aktivaci.

V jemně rozmělněné partikulární formě léčiva a v aerosolovém prostředku, ve kterém je aktivní ingredience přítomna v partikulární formě, může mít aktivní ingredience střední průměr až asi 10 μm , například 0,1 až 5 μm , s výhodou 1 až 5 μm . Partikulární nosič, pokud je přítomen, má obvykle maximální průměr částic do 300 μm , s výhodou do 212 μm a účelně má nejmenší průměr částic 40 až 100 μm , např. 50 až 75 μm . Velikost částic aktivní ingredience, jakož i partikulárního nosiče, pokud jsou přítomny v prostředcích ve formě suchého prášku, může být zmenšena na žádoucí úroveň obvyklými metodami, například pomocí proudu vzduchu, v kulovém mlýnu nebo ve vibračním mlýnu, proséváním, mikrostrážením, sušením rozprašováním, lyofilizací nebo řízenou krystalizací z obvyklých rozpouštědel nebo ze superkritických médií.

Léčivo pro inhalaci může být aplikováno za použití inhalačního zařízení vhodného pro inhalační formu, což jsou zařízení dobře známá v oboru. Předmětem vynálezu je tedy též farmaceutický produkt, který sestává ze shora popsaného léčiva nebo farmaceutického prostředku ve shora popsané inhalační formě ve spojení s jedním nebo více inhalačními zařízeními. Podle dalšího význaku je předmětem vynálezu inhalační zařízení nebo balení dvou nebo více inhalačních zařízení obsahujících shora popsané léčivo nebo farmaceutický prostředek ve shora popsané inhalační formě.

Když inhalační forma aktivní ingredience je aerosolový

prostředek, může inhalační zařízení být aerosolová lahvička opatřená ventilem upraveným tak, aby dodával odměřenou dávku, jako 10 až 100 μ l, např. 25 až 50 μ l prostředku, tj. zařízení známé jako inhalátor na dodávání odměřené dávky. Takové vhodné aerosolové lahvičky a postupy, které mají obsahovat pod tlakem aerosolové prostředky, jsou dobře známé odborníkům v oboru inhalační léčby. Aerosolový prostředek může být například aplikován z uzavřené nádoby, například jak je popsáno v EP-A-0642992. Když inhalovatelná forma aktivní ingredience je nebulizovatelná vodná, organická nebo vodně organická disperze, inhalační zařízení může být známý nebulizér, například obvyklý pneumatický nebulizér, jako nebulizér s vzduchovou tryskou, nebo ultrazvukový nebulizér, který může obsahovat například od 1 do 50 ml, obvykle 1 až 10 ml, disperze, nebo ruční nebulizér, někdy označovaný jako inhalátor na jemnou mlhu nebo na jemné rozprašování, například elektronicky řízené zařízení, jako je AERx (Aradigm, US) nebo Aerodose (Aerogen) nebo mechanické zařízení, jako je nebulizér RESPIMAT (Boeringer Ingelheim), který umožňuje získat mnohem menší nebulizované objemy, např. 10 až 100 μ l, než obvyklé nebulizéry. Když je inhalovatelná forma aktivní ingredience drobně rozmělněná partikulární forma, inhalační zařízení může například být inhalační zařízení upravené tak, aby dodávalo při aktivaci suchý prášek z tobolky nebo sáčku obsahujícího suchý prášek, tvořený dávkovací jednotkou (A) nebo/a (B), nebo inhalační zařízení na více dávek suchého prášku (MDPI) upravené tak, aby dodávalo při aktivaci například 3 až 25 mg suchého prášku, tvořeného dávkovací jednotkou (A) nebo/a (B). Taková vhodná zařízení pro inhalaci suchého prášku jsou dobře známá. Vhodné zařízení pro dodávání suchého prášku v enkapsulované formě je například popsáno v US3991761, zatímco vhodné zařízení MDPI je popsáno ve WO97/20589.

Léčivo podle vynálezu je s výhodou farmaceutický prostředek tvořený směsí shora definovaného (A) a shora definovaného (B), s výhodou společně nejméně s jedním farmaceuticky přijatelným shora popsaným nosičem.

02.05.03

Molární poměr sloučeniny (A) k steroidu (B) může obecně být od 100 : 1 do 1 : 300, například od 50 : 1 do 1 : 100 nebo od 20 : 1 do 1 : 50, s výhodou od 10 : 1 do 1 : 20, výhodněji od 5 : 1 do 1 : 10, od 3 : 1 do 1 : 7 nebo od 2 : 1 do 1 : 2. Sloučenina (A) a steroid (B) mohou být aplikovány odděleně ve stejném poměru.

Vhodná denní dávka sloučeniny (A), zejména ve formě maleátu, pro inhalaci může být od 20 µg do 2000 µg, například od 20 do 1500 µg, od 20 do 1000 µg, s výhodou od 50 do 800 µg, např. od 100 do 600 µg nebo od 100 do 500 µg. Vhodná denní dávka steroidu (B) pro inhalaci může být od 20 µg do 5000 µg, například od 20 do 4000 µg, od 50 do 3000 µg, od 50 do 2000 µg, od 50 do 1000 µg, od 50 do 500 µg, od 50 do 400 µg, od 50 do 300 µg, od 50 do 200 µg nebo od 50 do 100 µg. Když (B) je budesonid, vhodná denní dávka může být od 25 do 4800 µg, například od 25 do 4000 µg, od 25 do 3200 µg, od 25 do 2400 µg, od 25 do 1600 µg, od 50 do 4800 µg, od 50 do 4000 µg, od 50 do 3200 µg, od 50 do 2400 µg, od 50 do 1600 µg, od 100 do 4000 µg, od 100 do 3200 µg, od 100 do 2400 µg, od 100 do 1600 µg, od 100 do 800 µg, od 100 do 400 µg, od 200 do 4000 µg, od 200 do 1600 µg, od 200 do 800 µg nebo od 200 do 400 µg, přičemž dávce od 100 do 1600 µg se dává přednost. Když (B) je mometasonfuroát, může být vhodná denní dávka od 50 µg do 2000 µg, s výhodou od 100 do 200 µg, od 100 do 1600 µg, od 100 do 1000 µg nebo od 100 do 800 µg, s výhodou od 200 do 500 µg, například od 200 do 400 µg. Když (B) je flutikasonpropionát, vhodná denní dávka pro inhalaci může být od 25 do 2000 µg, například od 25 do 1500 µg, od 25 do 1000 µg, od 25 do 500 µg, od 25 do 250 µg, od 50 do 1500 µg, od 50 do 1000 µg, od 50 do 500 µg, od 50 do 250 µg, od 100 do 1500 µg, od 100 do 1000 µg, od 100 do 500 µg, od 100 do 250 µg, od 200 do 1500 µg, od 200 do 500 µg, od 200 do 250 µg, od 200 do 1500 µg, od 200 do 1000 µg nebo od 200 do 500 µg, přičemž se dává přednost dávce od 100 do 1000 µg.

Vhodná jednotková dávka sloučeniny (A), zejména ve formě maleátu, může být od 20 do 2000 μg , například od 20 do 1500 μg , od 20 do 1000 μg , s výhodou od 50 do 800 μg , od 50 do 600 μg nebo od 50 do 500 μg . Vhodná jednotková dávka bude-sonidu může být od 25 do 2400 μg , například od 50 do 2000 μg , od 50 do 1600 μg , od 50 do 800 μg , od 50 do 400 μg , od 50 do 200 μg , od 100 do 1600 μg , od 100 do 800 μg , od 100 do 400 μg , od 100 do 200 μg , od 200 do 1600 μg , od 200 do 800 μg nebo od 200 do 400 μg , přičemž se dává přednost dávce od 100 do 400 μg . Vhodná jednotková dávka mometasonfuroátu pro inhalaci může být od 25 do 2000 μg , například od 50 μg do 1500 μg , od 50 do 1000 μg , od 50 do 800 μg , od 50 do 400 μg , od 50 do 200 μg , od 50 do 100 μg , od 100 do 800 μg , od 100 do 400 μg nebo od 100 do 200 μg , přičemž se dává přednost dávce od 100 do 400 μg . Vhodná jednotková dávka flutikasonpropionátu pro inhalaci může být od 25 do 1000 μg , například od 25 do 500 μg , od 25 do 250 μg , od 25 do 200 μg , od 50 do 1000 μg , od 50 do 500 μg , od 50 do 250 μg , od 50 do 200 μg , od 100 do 1000 μg , od 100 do 500 μg , od 100 do 250 μg , od 100 do 200 μg , od 150 do 500 μg nebo od 150 do 250 μg , přičemž se dává přednost dávce od 100 do 500 μg . Tyto jednotkové dávky mohou být aplikovány jednou nebo dvakrát denně v souladu se shora uvedenými denními dávkami. Přesná použitá jednotková a denní dávka bude samozřejmě záviset na stavu, který má být léčen, na pacientovi a na účinnosti inhalačního zařízení.

Podle jednoho výhodného provedení vynálezu je léčivo podle vynálezu farmaceutický prostředek ve formě suchého prášku v tobolce obsahující jednotkovou dávku (A) a (B), například pro inhalaci z inhalátoru na jedinou tobolku, přičemž tobolka obsahuje účelně jednotkovou dávku (A), např. jak shora popsáno, a jednotkovou dávku (B), např. jak shora popsáno, společně se shora popsaným farmaceuticky přijatelným nosičem v takovém množství, aby bylo dosaženo celkové hmotnosti suchého prášku na tobolku mezi 5 mg a 50 mg, například 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg nebo 50 mg.

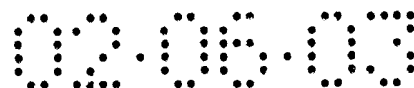
Podle jiného výhodného provedení vynálezu je léčivo podle vynálezu farmaceutický prostředek ve formě suchého prášku pro aplikaci ze zásobníku inhalátoru na více dávek suchého prášku upraveného tak, aby dodával na jednu aktivaci například 3 mg až 25 mg prášku obsahujícího jednotkovou dávku (A) a (B), například když (A) je ve formě maleátu, obsahuje prášek 20 až 2000 hmotnostních dílů, například 60 až 1000 hmotnostních dílů, 100 až 500 hmotnostních dílů nebo 100 až 300 hmotnostních dílů (A), 25 až 800 hmotnostních dílů, např. 25 až 500 hmotnostních dílů, 50 až 400 hmotnostních dílů nebo 100 až 400 hmotnostních dílů (B) a 2000 až 25000 hmotnostních dílů, např. 4000 až 15000 hmotnostních dílů nebo 4000 až 10000 hmotnostních dílů shora popsaného farmaceuticky přijatelného nosiče.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu je léčivo podle vynálezu farmaceutický prostředek ve formě aerosolu obsahujícího (A) a (B) např. ve shora popsaném poměru, ve shora popsaném propelentu, popřípadě spolu s povrchově aktivním činidlem nebo/a s prostředkem zvyšujícím objem nebo/a s pomocným rozpouštědlem, jako je ethanol, jak shora popsáno, pro aplikaci z inhalátoru na odměřené dávky, upraveného tak, aby dodával při aktivaci množství aerosolu obsahujícího jednotkovou dávku (A) a jednotkovou dávku (B) nebo známou frakci jednotkové dávky (A) a známou frakci jednotkové dávky (B). Jestliže tedy například dodává inhalátor při aktivaci polovinu jednotkových dávek (A) a (B), mohou být jednotkové dávky aplikovány pomocí dvou aktivací inhalátoru.

V souladu se shora uvedeným je předmětem vynálezu také farmaceutická souprava obsahující shora definované (A) a (B) v oddělených jednotkových dávkovacích formách, přičemž uvedené formy jsou vhodné pro aplikaci (A) a (B) v účinných množstvích. Tato souprava obsahuje účelně dále jedno nebo více inhalačních zařízení pro aplikaci (A) a (B). Souprava může například obsahovat jedno nebo více inhalačních zařízení na

suchý prášek upravených tak, aby dodávaly suchý prášek z tobolek, společně s tobočkami obsahujícími suchý prášek tvořený dávkovací jednotkou (A) a s tobočkami obsahujícími suchý prášek tvořený dávkovací jednotkou (B). Podle jiného příkladu může souprava sestávat z vícedávkového inhalačního zařízení na suchý prášek obsahujícího ve svém zásobníku suchý prášek tvořený (B). Podle dalšího příkladu může souprava sestávat z inhalátoru na odměřenou dávku obsahující aerosol tvořený (A) v propelentu a z inhalátoru na odměřenou dávku obsahující aerosol tvořený (B) v propelentu.

Léčiva podle vynálezu jsou vzhledem ke svým vysoce účinným bronchodilatačním a protizánětlivým vlastnostem výhodná pro léčbu zánětlivých nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest. Použitím kombinované terapie podle vynálezu je možno například ve srovnání s dávkováním potřebným při použití léčby s kortikosteroidem samotným snížit dávkování kortikosteroidu, potřebného pro docílení daného terapeutického účinku, čímž se minimalizují možné nežádoucí vedlejší účinky. Zejména tyto kombinace, zvláště když (A) a (B) jsou obsaženy v tomtéž prostředku, usnadňují dosažení vysokého protizánětlivého účinku, a to takového, že množství kortikosteroidu, potřebného k dosažení vysokého protizánětlivého účinku, může být sníženo, když se použije ve směsi se sloučeninou obecného vzorce I, čímž se omezí riziko nežádoucích vedlejších účinků v důsledku opakovaného vystavení působení steroidu při léčbě zánětlivých nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest. Dále mohou být připraveny použitím kombinací podle vynálezu, zejména použitím prostředků obsahujících (A) a (B), léčiva, která se vyznačují rychlým nástupem účinku, a dlouhým trváním účinku. Kromě toho použitím takové kombinované léčby mohou být připravena léčiva, pomocí nichž se docílí významného zlepšení funkce plic. Podle jiného význaku mohou být připravena použitím kombinované terapie podle vynálezu léčiva, která zajišťují efektivní zvládnutí obstrukčních nebo zánětlivých onemocnění dýchacích cest nebo snížení exacerbací takových onemocnění. Podle dalšího význaku vynálezu



mohou být připravena použitím prostředků podle vynálezu, obsahujících (A) a (B), léčiva, která snižují nebo potlačují potřebu léčby krátkodobě působícími záchrannými léčivy, jako je salbutamol nebo terbutalin, takže prostředky podle vynálezu obsahující (A) a (B) usnadňují léčbu obstrukčního nebo zánětlivého onemocnění jediným léčivem.

Léčba zánětlivých nebo obstrukčních onemocnění dýchacích cest může být symptomatická nebo profylaktická. Zánětlivá nebo obstrukční onemocnění dýchacích cest, pro která je použitelný tento vynález, zahrnují astma jakéhokoliv typu nebo vzniku včetně intrinzitního (nealergického) i extrinzitního (alergického) astmatu, mírného astmatu, středně těžkého astmatu, závažného astmatu, bronchiálního astmatu, cvičením vyvolaného astmatu, astmatu jako choroby z povolání a astmatu po bakteriální infekci. Je třeba také rozumět, že léčba astmatu zahrnuje léčbu osob např. mladších než 4 nebo 5 let, které mají symptomy pískotů a jsou diagnostikovány nebo diagnostikovatelné jako "děti s pískoty", což je známá kategorie pacientů, která působí lékařům velké starosti a která je nyní identifikována jako počáteční astmatici nebo astmatici rané fáze. (Pro zjednodušení je tento příslušný astmatický stav uváděn jako "syndrom dítěte s pískoty").

Profylaktická účinnost léčby astmatu bude prokázána sníženou frekvencí nebo závažností symptomatického záchvatu, např. akutního astmatického nebo bronchokonstrikčního záchvatu, zlapšením funkce plic nebo zlepšením hyperaktivity dýchacích cest. Může být dále prokázána sníženou potřebou jiné, symptomatické léčby, tj. terapie s úmyslem omezit nebo odstranit symptomatický záchvat, když se dostaví, například protizánětlivé (např. kortikosteroidní) nebo bronchodilatační terapie. Profylaktická pomoc při astmatu může být zejména zřejmá u lidí náchylných k "ranní fázi astmatu". "Ranní fáze" je známý astmatický syndrom, obvyklý u značného procenta astmatiků a charakteristický astmatickým záchvatem např. mezi hodinami kolem 4 až 6 ráno, tj. v době normálně podstatně

vzdálené od dříve aplikované symptomatické léčby astmatu.

K jiným zánětlivým nebo obstrukčním onemocněním dýchacích cest a k stavům, pro které je vynález použitelný, patří akutní postižení plic (ALI), syndrom respirační tísně dospělých (ARDS), chronické obstrukční plicní onemocnění, onemocnění dýchacích cest nebo onemocnění plic (COPD, COAD nebo COLD) včetně chronické bronchitidy a emfyzemu, bronchiektázií a exacerbace hyperaktivity dýchacích cest v důsledku léčby jinými léčivy, zejména léčby inhalací jiných léčiv. K dalším zánětlivým nebo obstrukčním onemocněním dýchacích cest, u nichž je vynález použitelný, patří pneumokonióza (zánětlivé onemocnění plic, obvykle v souvislosti s pracovní aktivitou, často doprovázené obstrukcí dýchacích cest, ať chronickou nebo akutní, a občas doprovázené opakovanou inhalací prachů) libovolného typu nebo původu, včetně například aluminózy, antrakózy, asbestózy, chalikózy, ptilózy, siderózy, silikózy, tabakózy a bysinózy.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady, ve kterých jednotlivé díly jsou hmotnostní díly, pokud není uvedeno něco jiného. V příkladech je sloučenina A sloučenina obecného vzorce I ve formě maleátu, Bud znamená budesonid, F značí flutikasonpropionát, MF je mometasonfuroát a OA značí kyselinu olejovou (povrchově aktivní činidlo).

Příklady přípravy

Příprava 1

3-chlor-1-(3,4-diethylfenyl)-1-propanon

K AlCl_3 (22,3 g, 167,8 mmol) v nitromethanu (75 ml) se v průběhu 30 minut přidá po kapkách 1,2-diethylbenzen (10,9 g, 74,6 mmol) a propionylchlorid (9,7 g, 74,6 mmol). Reakční

03.06.03

směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá 70 g ledu a 14 ml koncentrované kyseliny sírové. Vodná fáze se extrahuje etherem a spojené organické fáze se extrahují pomocí 2N HCl a nasycené vodné NaCl. Na organickou fázi se dále působí aktivním uhlím, síranem hořečnatým a zfiltruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu.

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 7,8 (1H, s, Ar), 7,7 (1H, d, Ar), 7,2 (1H, d, Ar), 3,9 (2H, t, CH₂), 3,4 (2H, t, CH₂), 2,8 (4H, q, CH₂CH₃), 1,2 (6H, m, CH₃)

Příprava 2

5,6-diethylindan-1-on

3-chlor-1-(3,4-diethylfenyl)-1-propanon (15,5 g) se rozpustí v 66 ml koncentrované kyseliny sírové a zahřívá se 4 hodiny na 90 °C. Reakční směs se ochladí, přidá se led (70 g) a vodný roztok se extrahuje dvakrát toluenem. Organická vrstva se promyje hydrogenuhlíkem sodným, nasyceným vodným roztokem NaCl a zpracuje se aktivním uhlím a síranem hořečnatým. Po filtraci se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Produkt se vyčistí ultrarychlou chromatografií (oxid křemičitý, hexan/ethylacetát 10:1) a dále se nechá vykrystalovat v hexanu.

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 7,6 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 3,1 (2H, m, CH₂), 2,7 (6H, m, CH₂ + CH₂CH₃), 1,2 (6H, m, CH₃)

Příprava 3

5,6-diethylindan-1,2-dion-2-oxim

5,6-diethylindan-1-on (5 g, 26 mmol) v methanolu (75 ml) se přivede na 40 °C, po kapkách se přidá n-butylnitrit (3,0 g, 28,6 mmol) a pak se přidá koncentrovaná HCl (1,25 ml). Po jedné hodině se reakční směs přivede na teplotu míst-

nosti a vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se ledovým methanolem a vysuší se.

¹H-NMR (d₆-DMSO) ppm: 12,6 (1H, s, OH), 7,4 (1H, s, Ar), 7,3 (1H, d, Ar), 3,6 (2H, s, CH₂), 2,6 (4H, m, CH₂CH₃), 1,1 (6H, m, CH₃)

Příprava 4

5,6-diethylindan-2-ylaminhydrochlorid

5,6-diethylindan-1,2-dion-2-oxim (4,5 g) se přidá ke směsi octové kyseliny (150 ml) a koncentrované kyseliny sírové (4,5 ml). Přidá se Pd/C 5% (1,5 g, reakční směs se odplyní dusíkem a hydrogenuje se 5 hodin. Odfiltruje se katalyzátor, pH se upraví na hodnotu 10 pomocí 4M NaOH a roztok se extrahuje chloroformem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se znovu rozpustí v minimálním množství etheru a přidá se ether nasycený HCl. Bílá sraženina se odfiltruje a vysuší, čímž se získá sůl HCl 5,6-diethylindan-2-ylaminu.

¹H-NMR (d₆-DMSO) ppm: 8,7 (3H, bd s, NH₃), 7,3 (2H, s, Ar), 4,2 (1H, bd s, CH), 3,5 (2H, dd, CH₂), 3,3 (2H, dd, CH₂) 2,8 (4H, q, CH₂CH₃), 1,4 (6H, t, CH₃)

Příprava 5

8-benzyloxy-5-((R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-1H-chinolin-2-on

Roztok (R)-8-benzyloxy-5-oxiranylkarbostyrilu (5,00g) a 5,6-diethylindan-2-ylaminu (3,87 g) v n-butanolu se zahřívá 4 hodiny na 110 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá toluen (100 ml) a organická fáze se promyje vodou (3 x 25 ml), vnese se na silikagelovou chromatografickou kolonu a eluuje se toluenem, následovaným směsí toluenu, ethanolu,

ethylacetátu a konc.amoniaku v poměru 45:10:45:2, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu příkladu.

Příklad 6

Sloučenina A: maleát 5-((R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-8-hydroxy-1H-chinolin-2-onu

8-benzyloxy-5-((R)-2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl)-1H-chinolin-2-on (360 mg) se rozpustí v methanolu (10 ml) a ze sloučeniny se sejme chránicí skupina přidavkem katalytického množství 10% palladia na aktivním uhlí a umístěním roztoku pod atmosféru vodíku. Ukončení reakce se prokáže za 4 hodiny pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Produkt se vyjme do isopropanolu a přidá se roztok maleinové kyseliny v isopropanolu. Po překrystalování z ethanolu se získá sloučenina uvedená v nadpisu příkladu. Chromatografie na tenké vrstvě (oxid křemičitý, dichlormethan/methanol 10 : 1 R_f = 0,05). ES+MS m/e 393 (MH⁺).

Příklady 1 až 60

Připraví se želatinové tobolky, vhodné pro použití v inhalátoru na tobolky, jaký je popsán v US patentu č.3,991.761, přičemž každá tobolka obsahuje suchý prášek získaný smíšením sloučeniny A a budesonidu, který byl rozmělněn na střední průměr částic o 1 až 5 µm, a mohohydrátu laktosy o průměru částic pod 212 µm, přičemž jednotlivá množství jsou uvedena níže v tabulce:

Příklad	Sloučenina A (díly)	Budesonid (díly)	Laktosa (díly)
1	20	100	19880
2	40	100	19860
3	80	100	19820
4	100	100	19800

02.05.03

5	120	100	19780
6	140	100	19760
7	160	100	19740
8	180	100	19720
9	200	100	19700
10	220	100	19680
11	240	100	19660
12	300	100	19600
13	500	100	19400
14	1000	100	18900
15	2000	100	17900
16	20	100	24880
17	40	100	24860
18	80	100	24820
19	100	100	24800
20	120	100	24780
21	140	100	24760
22	160	100	24740
23	180	100	24720
24	200	100	24700
25	220	100	24680
26	240	100	24660
27	300	100	24600
28	500	100	24400
29	1000	100	23900
30	2000	100	22900
31	20	200	14780
32	40	200	14760
33	80	200	14720
34	100	200	14700
35	120	200	14680
36	140	200	14660
37	160	200	14640
38	180	200	14620
39	200	200	14600
40	220	200	14580
41	240	200	14560

02.06.03

42	300	200	14500
43	500	200	14300
44	1000	200	13800
45	2000	200	12800
46	20	200	24780
47	40	200	24760
48	80	200	24720
49	100	200	24700
50	120	200	24680
51	140	200	24660
52	160	200	24640
53	180	200	24620
54	200	200	24600
55	220	200	24580
56	240	200	24560
57	300	200	24500
58	500	200	24300
59	1000	200	23800
60	2000	200	22800

Příklady 61 až 90

Příklady 1 až 60 se zopakují, ale budenosid se nahradí mometasonfuroátem (MF) a použijí se množství uvedená v následující tabulce:

Příklad	Sloučenina A (díly)	MF (díly)	Laktosa (díly)
61	20	100	24880
62	40	100	24860
63	80	100	24820
64	100	100	24800
65	120	100	24780
66	140	100	24760
67	160	100	24740
68	180	100	24720
69	200	100	24700

02.08.03

70	220	100	24680
71	240	100	24660
72	300	100	24600
73	500	100	24400
74	1000	100	23900
75	2000	100	22900
76	20	200	14780
77	40	200	14760
78	80	200	14720
79	100	200	14700
80	120	200	14680
81	140	200	14660
82	160	200	14640
83	180	200	14620
84	200	200	14600
85	220	200	14580
86	240	200	14560
87	300	200	14500
88	500	200	14300
89	1000	200	13800
90	2000	200	12800

Příklady 91 až 135

Suchý prášek vhodný pro aplikaci ze zásobníku inhalátoru na více dávek, popsáný ve W097/20589, se připraví smísením sloučeniny A a propionátu flutikasonu, který byl rozemlet na částice o středním průměru 1 až 5 μm , a monohydrátu laktosy o průměru částic pod 212 μm , přičemž množství jednotlivých složek je uvedeno v následující tabulce:

Příklad	Sloučenina A (díly)	FP (díly)	Laktosa (díly)
91	20	100	4880
92	40	100	4860
93	80	100	4820

02.06.03

94	100	100	4800
95	120	100	4780
96	140	100	4760
97	160	100	4740
98	180	100	4720
99	200	100	4700
100	220	100	4680
101	240	100	4660
102	300	100	4600
103	500	100	4400
104	1000	100	3900
105	2000	100	2900
106	20	200	9780
107	40	200	9760
108	80	200	9720
109	100	200	9700
110	120	200	9680
111	140	200	9660
112	160	200	9640
113	180	200	9620
114	200	200	9600
115	220	200	9580
116	240	200	9560
117	300	200	9500
118	500	200	9300
119	1000	200	8800
120	2000	200	7800
121	20	250	14730
122	40	250	14710
123	80	250	14670
124	100	250	14650
125	120	250	14630
126	140	250	14610
127	160	250	14590
128	180	250	14570
129	200	250	14550
130	220	250	14530

02.06.03

131	240	250	14510
132	300	250	14450
133	500	250	14250
134	1000	250	13750
135	2000	250	12750

Příklady 136 až 163

Aerosolové prostředky se připraví tak, že se do nádoby vnese mikronizované aktivní ingredience a popřípadě laktosa jako prostředek zvyšující objem, nádoba se uzavře dávkovacím ventilem, do nádoby se ventilem vstříkne předem smíchaný ethanol s propelentem a popřípadě povrchově aktivní činidlo a nádoba se podrobí působení ultrazvukové energie, aby se dispergovaly pevné částice. Jednotlivé komponenty a jejich množství jsou uvedeny v následujících tabulkách:

Příkl.	Cpd.A	MF	HFA134a	HFA227	Ethanol	OA	Laktosa
	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)
136	2	10	36500	60750	2500	-	70
137	4	10	3410	6340	230	0,3	-
138	8	10	97000	-	2500	-	90
139	10	10	30500	67000	2500	0,5	100
140	12	10	3150	6550	250	1	-
141	14	10	3700	6050	250	0,8	-
142	16	10	3800	5900	230	0,4	-
143	18	10	4700	5050	250	1	-
144	20	20	3600	6150	225	1	-
145	22	20	3500	6200	230	1	-
146	24	20	98000	-	2500	1	-
147	30	20	3900	5900	250	1	-
148	2	20	30000	67000	2250	0,2	90
149	10	20	3500	6200	250	0,5	-
150	14	20	3200	6500	230	1	-
151	18	20	3100	6200	225	0,8	-
152	20	20	3150	6100	225	1	-

02.06.03

153	24	20	30000	60000	2000	0,8	-
154	4	10	34000	63000	2250	0,3	50
155	8	10	92000	-	2500	0,5	70
156	12	10	3000	5500	200	-	-
157	16	10	2500	5000	200	0,3	-
158	20	10	2000	3000	150	0,2	-
159	30	10	2000	2000	150	0,2	-
160	8	20	20000	25000	1500	0,2	-
161	12	20	2500	2500	200	0,2	-
162	20	20	2000	2000	150	0,2	-
163	30	20	20000	20000	1500	0,2	-

Příklady 164 až 199

Zopakují se postupy podle příkladů 91 až 135, ale propionát flutikasonu se nahradí furoátem mometasonu, přičemž se použijí množství uvedená v následující tabulce.

Příklad	Sloučenina A (díly)	MF (díly)	Laktosa (díly)
164	100	100	4800
165	200	100	4700
166	300	100	4600
167	400	100	4500
168	500	100	4400
169	600	100	4300
170	700	100	4200
171	800	100	4100
172	2000	100	2900
173	100	200	4700
174	200	200	4600
175	300	200	4500
176	400	200	4400
177	500	200	4300
178	600	200	4200
179	700	200	4100
180	800	200	4000

02.06.03

181	1200	200	3600
182	100	400	4500
183	200	400	4400
184	300	400	4300
185	400	400	4200
186	500	400	4100
187	600	400	4000
188	700	400	3900
189	800	400	3800
190	100	100	9800
191	200	100	9700
192	300	100	9600
193	400	100	9500
194	500	100	9400
195	100	200	9700
196	200	200	9600
197	300	200	9500
198	400	200	9400
199	500	200	9300

Příklady 200 až 236

Postupy z příkladů 136 až 163 se zopakují, přičemž se ale použijí množství uvedená v následující tabulce a v některých příkladech je vynechán ethanol:

Příkl.	Cpd.A	MF	HFA134a	HFA227	Ethanol	OA	Laktosa
	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)
200	20	20	5000	-	200	0,5	-
201	40	2	2500	2500	-	-	-
202	75	25	1500	3500	500	-	1
203	20	20	3600	6150	225	-	0,5
204	2	20	30000	67000	-	-	-
205	14	20	3200	6500	1500	-	4
206	20	20	3150	6100	1500	4	-
207	10	20	4700	5050	500	-	0,2

02.06.03

208	60	20	10000	10000	-	-	-
209	60	20	10000	10000	200	-	-
210	60	20	1000	10000	-	0,5	-
211	30	20	800	12000	-	1	1
212	40	20	5000	15000	50	0,5	0,5
213	50	20	9000	11000	400	0,8	0,2
214	20	20	4600	5000	400	0,4	0,2
215	30	10	20000	25000	-	-	-
216	40	10	20000	30000	-	-	-
217	60	10	35000	65000	-	-	-

Příkl.	Cpd.A	FP	HFA134a	HFA227	Ethanol	OA	Laktosa
	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)
218	20	10	5000	5000	-	-	1
219	10	10	3650	6350	-	-	1
220	30	10	3200	6800	100	0,5	0,5
221	30	20	7400	7600	100	-	-
222	40	20	8300	6700	200	0,5	-
223	60	20	3100	6900	300	1	-
224	10	10	8000	12000	-	-	-
225	50	20	1600	3400	500	2	0,5

Příkl.	Cpd.A	Bud	HFA134a	HFA227	Ethanol	OA	Laktosa
	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)
226	10	10	5500	4500	-	-	-
227	2	20	3500	6500	-	-	1
228	1	20	2500	7500	-	-	1
229	20	20	3800	6100	100	0,5	-
230	15	20	3300	6600	100	0,5	0,5
231	30	20	3600	5900	500	4	-
232	40	20	4600	4900	500	3	-
233	30	10	3100	6800	100	0,2	0,5
234	40	10	1400	3100	500	0,2	-
235	60	10	8000	12000	-	-	1
236	80	10	30000	70000	-	-	-

Příklady 237 až 245

Zopakují se postupy z příkladů 136 až 163 s tím rozdílem, že se použije sorbitantrioléát (ST) jako povrchově aktivní činidlo místo olejové kyseliny, přičemž množství jednotlivých ingrediencí je uvedeno v následující tabulce:

Příkl.	Cpd.A	MF	HFA134a	HFA227	Ethanol	ST	Laktosa
	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)	(díly)
237	60	40	10000	10000	300	4	-
238	60	20	8000	12000	200	8	-
239	50	20	12000	8000	400	10	-
240	40	20	5000	5000	600	2,5	1
241	30	20	3500	6500	-	4	2
242	20	20	6000	4000	-	3	3
243	10	20	4500	5500	100	2	1
244	20	10	4100	5900	50	1	2
245	15	5	1550	3450	200	0,5	1

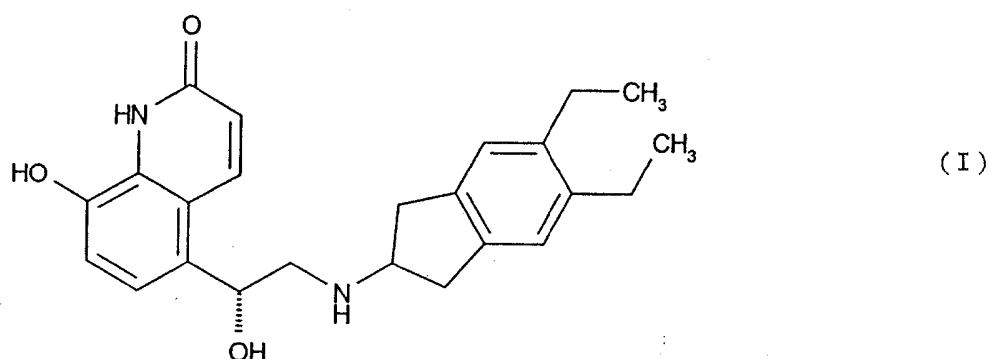
02.06.03

2001-1577

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje odděleně nebo společně

(A) sloučeninu obecného vzorce I



ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu a

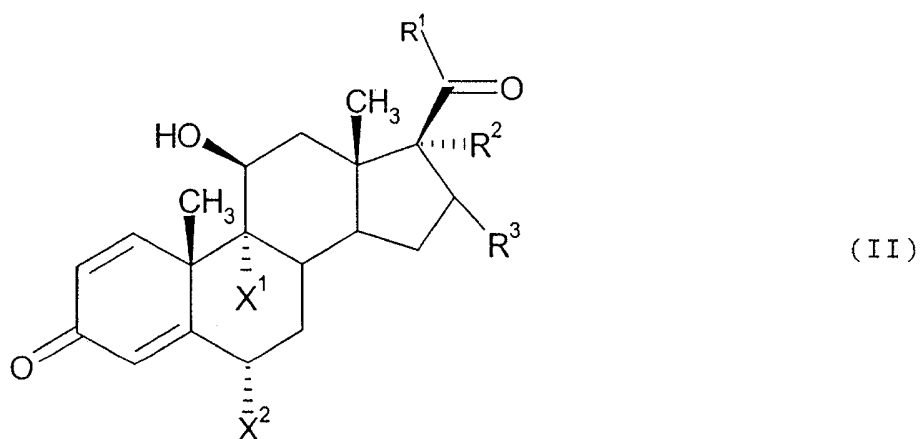
(B) kortikosteroid

pro současné, postupné nebo oddělené podávání při léčbě zá-
nětlivého nebo obstrukčního onemocnění dýchacích cest, při-
čemž molární poměr (A) ku (B) je od 100 : 1 do 1 : 300.

2. Léčivo podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že to je farmaceutický prostředek obsahující směs
(A) a (B), popřípadě společně nejméně s jedním farmaceuticky
přijatelným nosičem.

3. Léčivo podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že (A) je sloučenina obecného vzorce I ve formě
maleátu.

4. Léčivo podle nároků 1, 2 nebo 3, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že obsahuje kortikosteroid (B) obecného
vzorce II



nebo jeho 1,2-dihydroderivát, kde

R^1 je alkylová skupina, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, alkoxykupinou, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, acyloxykupinou nebo acylthioskupinou, nebo

R^1 je alkoxykupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkylthioskupina, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná atomem halogenu, nebo

R^1 je 5-ti nebo 6-tičlenná heterocyklylthioskupina a buď

R^2 je acyloxykupina a

R^3 je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^2 a R^3 představují dohromady skupinu obecného vzorce III



kde

R^4 je alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo cykloalkylová skupina, která obsahuje 3 až 6 atomů uhlíku a

R^5 je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a

X¹ a X² znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, atom chloru nebo atom fluoru.

5. Léčivo podle nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kortikosteroid (B) je beklamethasondipropionát, budesonid, flutikasonpropionát, mometasonfuroát, ciklesonid, triamcinolonacetonid, flunisolid, rofleponidpalmitát, butixokortpropionát nebo ikometasonenbutát.

6. Léčivo podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kortikosteroid (B) je budesonid, flutikasonpropionát nebo mometasonfuroát.

7. Léčivo podle nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je v inhalovatelné formě jako aerosol, sestávající ze směsi (A) a (B) v roztoku nebo v disperzi v propelentu, nebo jako kombinace aerosolu, obsahujícího (A) v roztoku nebo v disperzi v propelentu, s aerosolem obsahujícím (B) v roztoku nebo v disperzi v propelentu.

8. Léčivo podle nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je v inhalovatelné formě jako nebulizovatelný prostředek tvořený disperzí (A) a (B) ve vodném, organickém nebo vodně organickém médiu nebo kombinací disperze (A) v uvedeném médiu s disperzí (B) v uvedeném médiu.

9. Léčivo podle nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že (A) a (B) jsou přítomny v inhalovatelné formě jako suchý prášek tvořený jemně mletým (A) nebo/a (B), popřípadě společně nejméně s jedním partikulárním farmaceuticky přijatelným nosičem.

10. Léčivo podle nároků 7 nebo 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že (A) nebo/a (B) mají střední průměr částic do 10 μ m.

11. Léčivo podle nároků 1 až 10, v y z n a č u j í -

c í s e t í m , že molární poměr (A) ku (B) je od 5 : 1 do 1 : 10.

12. Léčivo podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě suchého prášku v tobolce, přičemž tobolka obsahuje jednotkovou dávku (A), jednotkovou dávku (B) a farmaceuticky přijatelný nosič v takovém množství, aby se docílila celková hmotnost suchého prášku na tobolku mezi 5 mg a 50 mg.

13. Léčivo podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě suchého prášku, sestávajícího z 20 až 2000 hmotnostních dílů (A) ve formě maleátu, z 25 až 800 hmotnostních dílů (B) a 2000 až 25000 hmotnostních dílů farmaceuticky přijatelného nosiče.

14. Léčivo podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě aerosolu, sestávajícího z (A) a (B) v poměru shora definovaném v nárocích 1 nebo 11, v propelentu, popřípadě společně s povrchově aktivním činidlem nebo/a s prostředkem zvětšujícím objem nebo/a s pomocným rozpouštědlem, vhodným pro aplikaci z inhalátoru na odměřené dávky, uzpůsobeného tak, aby při aktivaci podával množství aerosolu obsahujícího jednotkovou dávku (A) a jednotkovou dávku (B) nebo známou frakci jednotkové dávky (A) a známou frakci jednotkové dávky (B).

15. Farmaceutická souprava v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje (A), definované v nároku 1 nebo 3 a (B) definované v nárocích 1 a 4 až 6 v oddělených formách dávkovacích jednotek, přičemž tyto formy jsou vhodné pro aplikaci (A) a (B) v účinných množstvích, společně s jedním nebo více inhalačními zařízeními pro aplikaci (A) a (B).