

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19947235**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/09392**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/22956**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1095

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/56
A 61 K 31/045
A 61 K 31/165
A 61 P 11/00
A 61 P 11/06

(71) Přihlašovatel:
VIATRIS GMBH & CO. KG, Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:
Szelenyi Istvan, Schwaig, DE;
Kuss Hildegard, Dresden, DE;
Heer Sabine, Radebeul, DE;
Engel Jürgen, Alzenau, DE;

(74) Zástupce:
Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Nová kombinace loteprednolu a agonistů beta2-
adrenoceptoru**

(57) Anotace:

Řešení se týká nové kombinace soft steroidu, zejména loteprednolu a nejméně jednoho agonisty β_2 -adrenoceptoru pro simultánní, sekvenční nebo separátní ošetřování alergií a/nebo onemocnění dýchacích cest, kombinace, obsahující léčivo, způsobu výroby takových léčiv a použití nové kombinace pro výrobu léčiv pro simultánní, sekvenční nebo separátní ošetřování alergií a/nebo onemocnění dýchacích cest.

CZ 2002 - 1095 A3

Nová kombinace lteprednolu a agonistů β_2 -adrenoceptoru

Oblast techniky

Vynález se týká nové kombinace soft steroidu, zejména lteprednolu a nejméně jednoho agonisty β_2 -adrenoceptoru pro simultánní, sekvenční nebo separátní ošetřování alergií a/nebo onemocnění dýchacích cest, kombinace, obsahující léčivo, způsobu výroby takových léčiv a použití nové kombinace pro výrobu léčiv pro simultánní, sekvenční nebo separátní ošetřování alergií a/nebo onemocnění dýchacích cest.

Dosavadní stav techniky

Celosvětově silně přibývá počet pacientů, kteří trpí alergiemi a/nebo onemocněním dýchacích cest, jako je asthma bronchiale. Ze studií vyplynulo, že 5 - 10 % obyvatelstva v průmyslových zemích trpí astmatem. Navzdory intenzivní výzkumné aktivitě není patogeneze bronchiálního astmatu stále ještě zcela objasněna. I když v uplynulých letech byla do terapie zavedena mnohá nová efektivní léčiva, není ošetřování tohoto onemocnění stále ještě uspokojující. Obavy vzbuzující je zejména ta skutečnost, že mnozí astmatici nejsou podrobováni dostatečné terapii.

Asthma bronchiale je onemocnění dolních cest dýchacích. Projevuje se v kontrakci bronchiálního hladkého svalstva, která vede k akutnímu nedostatku dechu. Vedle této konstriktce bronchů je ale v popředí astmatického děje chronický zánět. Tento chronický, stále postupující zánět může podle podmínek vést k dalšímu poškození bronchiální sliznice a tím k strukturním změnám bronchiálního kmene. Následkem těchto poškození může nastat ireversibilní zúžení bronchů. Proto je žádoucí ošetřovat astmatiky tak, že jsou zbavováni akutních astmatických záchvatů a současně je redukován zánět, který je základem onemocnění. K tomu, aby se akutní astmatický záchvat odstranil, resp. aby se jeho vzniku předešlo, se nejlépe hodí β_2 -mimetika. Na trhu jsou zatím β_2 -agonisté s krátkodobým a dlouhodobým účinkem. K tomu, aby se zabránilo β_2 -adrenoceptory podmíněným, vedlejším účinkům, které podle okolností mohou ohrožovat život, musela být dlouhodobě působící β_2 -mimetika aplikována jen dvakrát denně. Naproti tomu tzv. krátkodobá β_2 -mimetika mohou být

brána, když je zapotřebí. Astmatici β_2 -mimetika rádi nasazují, protože akutní symptomy odstraňují okamžitě. Méně jsou uvědoměle používány protizánětlivé medikamenty jako kortikosteroidy, protože neodstraňují dechovou nouzi a tak pacient nepocítuje žádné bezprostřední zlepšení svého stavu.

Loteprednol náleží k tak zvaným "soft" kortikosteroidům. Tyto tzv. "soft" kortikosteroidy (soft steroidy) se vyznačují tím, že jsou z poloviny inaktivovány tzv. jednostupňovou reakcí hydrolázami, esterázami bez spoluúčasti převážně hepaticky lokalizovaného enzymu cytochrom P450 monooxidázy. Tak v plazmě dochází, pokud vůbec, jen k velmi nízkým koncentracím, které nedostačují, aby vyvolávaly klasické vedlejší účinky kortikosteroidů jako je zpoždování růstu, osteoporóza, zvýšení nitroočního tlaku.

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapujícím způsobem zjištěno, že nová kombinace soft steroidu a nejméně jednoho agonisty β_2 -adrenoceptoru je výhodná při léčení alergií a/nebo nemocí dýchacích cest u savců, zejména lidí. Podávání kombinace se při topickém ošetřování inhalací může dít simultánně, sekvenčně nebo separátně.

Podle jednoho způsobu provedení vynálezu je zvláště vhodným soft steroidem loteprednol a jeho farmaceuticky přijatelné estery, zejména loteprednol-etabonát. Příprava loteprednolu a loteprednol-etabonátu je popsána na příklad v německém patentu č. DE 31 26 732, odpovídajícím U.S. patentu č. 4 996 335 a odpovídajícím japonském patentu č. JP-89 011 037.

Další podle vynálezu vhodné soft steroidy jsou popsány na příklad v německém patentu č. 37 86 174, odpovídajícím evropském patentu č. EP 0 334 853, jakož i odpovídajícím U.S. patentu č. 4 710 495.

Loteprednol je ve Spojených Státech povolen pro ošetřování alergické konjunktivitidy a uveitidy. Při tom se ukázalo, že loteprednol, na rozdíl od ne-soft kortikosteroidů nitrooční tlak nezvyšuje a v plasmě nebyl k dokázání. [Noble and Goa, *Biodrugs*, 10, 329-339 (1998)]. V důsledku zmíněné jednostupňové reakce je i při inhalační dávce polknutý podíl v játrech okamžitě inaktivován. Proto ani tento podíl nemůže vyvolat žádné vedlejší účinky.

β_2 -Mimetika (β_2 -sympatomimetika) jsou medikamenty, které selektivně stimulují β_2 -adrenoceptory a tím přinášejí průduškám uvolnění. Mimoto brzděním uvolňování mnohých endogenních mediátorů, potlačují také tvorbu edému a podporují mukociliární clearanci. Velice rychle odstraňují akutní záchvat (dechovou nouzi v důsledku konstriktce bronchů). Jejich účinek vydrží různě dlouho: např. u salbutamolu (krátkodobé β_2 -mimetikum) 4 - 6 hodin, u formoterolu nebo salmeterolu (dlouhodobá β_2 -mimetika) až 12 hodin. Veliká výhoda formoterolu proti salmeterolu je, že bronchodilatační účinek formoterolu nejenom dlouho vydrží, nýbrž nastupuje ihned jako u krátkodobých β_2 -mimetik [Palmqvist a spol., *J. Allergy Clin. Immunol.* **89**, 844 - 849 (**1992**)].

Formoterol, salmeterol a salbutamol mohou být použity ve formě farmaceuticky snášelivých solí, přičemž formoterol-fumarát, salmeterol-xinafoát a salbutamol-sulfát jsou preferovány. Přednost se dává zejména dihydrátu formoterol-fumarátu.

Podle jednoho zvláštního způsobu provedení může být jako β_2 -mimetikum použit reproterol a jeho farmaceuticky snášelivé soli, přičemž je preferován hydrochlorid reproterolu.

Podávání těchto účinných látek se uskutečňuje inhalací pomocí dávkovacích aerosolů (MDI) nebo prachových inhalátorů (MPDI). Inhalační aplikací je možné snižovat nejen dávku, ale i výskyt možných nežádoucích účinků.

Předložený vynález popisuje kombinaci "soft" kortikosteroidu, zejména loteprednolu a β_2 -mimetika, zejména salbutamolu nebo formoterolu, přičemž jednotlivé komponenty této kombinace mohou být při terapii astmatu inhalačně podávány současně, po sobě nebo jednotlivě. Zvláště výhodná je fixní kombinace obou účinných komponent, protože v tomto případě potřebuje pacient jen jeden aerosol a tak je účinné ošetřování pro pacienta snadnější.

Příklady provedení vynálezu

Důvody pro kombinaci popisovanou ve vynálezu se dají experimentálně podepřít.

In vitro byly prováděny pokusy k ovlivnění uvolňování prozánětlivého cytokinu $\text{TNF}\alpha$ v lidské krvi zředěné 1 : 5. Stimulace proběhla lipopolysacharidem (LPS) ze

Salmonella abortus equi (10 µg/l) po 24 h při 37°C a 5 % CO₂ ve skříni pro inkubaci. Stanovení uvolňování TNF α se dělo pomocí ELISA tvořené z protilátek fy. Pharmigen. Výsledky byly udány jako procentuální inhibice uvolňování TNF α indukovaného LPS (tabulka 1).

Tabulka 1

Inhibice uvolňování TNF α v lidské krvi zředěné 1 : 5 (n = 8)

Účinná látka	Koncentrace [µmol / l]	Inhibice uvolňování TNF α
Salbutamol	10	17 %
Loteprednol	0,001	1 %
Loteprednol + salbutamol	0,001 + 10	44* %

* (p < 0,01)

Pokusy *in vivo* byly prováděny na morčatech, která byla ve dvou po sobě následujících dnech aktivně sensibilizována dvojnásobnou intraperitoneální (i. p.) injekcí suspenze z ovalbuminu a hydroxidu hlinitého ve fyziologickém roztoku kuchyňské soli. Dva týdny po sensibilizaci byly krátce vystaveny aerosolu roztoku ovalbuminu v zamlžovacím boxu. Inhalativní provokací alergenem dochází po 24 hodinách k silnému vzestupu počtu eozinofilních granulocytů (buňky zánětu) v plicích. Podobně jako u astmatiků, nastává v této chvíli (24 hodin po alergické provokaci) vyplachování plic. Počet eozinofilních granulocytů v kapalině vyplachované z plic se stanovuje hemacytometrem (Technicon H1E). Následně se vypočítá procentuální inhibice eozinofilních granulocytů pomocí testovacích substancí.

Aby se mohly účinné látky intrapulmonálně dávkovat přesně, jsou zvířatům podávány přímo do plic jako prášek (smísený s laktosou) katétrem navazujícím do trachey. Aplikace účinných látek se provádí před provokací alergenem v krátké ketaminové / xylazniové narkóze, ze které se zvířata ihned probouzejí. Výsledky jsou sestaveny v tabulce 2.

Tabulka 2

Účinek loteprednolu a formoterolu samotných a v kombinaci na eozinofilii pozdní fáze u aktivně sensibilizovaných morčat

Účinná látka	Dávka v mg / kg intrapulmonálně	Inhibice eozinofilie	Počet zvířat
Loteprednol	0,001	10,5 %	5
	0,003	21,8 %	5
Formoterol	0,0001	4,1%	4
	0,001	20,4 %	4
Loteprednol + formoterol	0,001 + 0,0001	36,1 %*	6
	0,003 + 0,0001	42,5 %*	6
	0,001+ 0,001	64,5 %**	6

signifikantní vůči kontrole provokace alergenem: * (0,05); ** (p < 0,01)

Když byl "soft" kortikosteroid loteprednol zkoumán v dávce 0,001 mg/kg nebo β_2 -agonista formoterol v dávkách 0,0001 mg/kg a 0,001 mg/kg při intrapulmonární aplikaci prášku, nedošlo k žádné nebo jen marginální inhibici indukované eozinofilie pozdní fáze. Když byly obě účinné látky podány současně, mohl být počet eozinofilních granulocytů v kapalině vyplachované z plic 24 hodin po provokaci alergenem zredukován o 39,1 % resp. 64,5 % (signifikantně).

Jak již bylo zmíněno, kortikosteroidy vyvolávají četné vedlejší účinky a ty často omezují jejich klinickou aplikaci. Zvláště u dětí ovlivňují kortikosteroidy růst. Obecně lze říci, že růst kortikosteroidy ošetřovaných astmatických dětí zaostává o jeden centimetr (1 cm) za dětmi kortikosteroidy neošetřovanými. Toto nežádoucí vedlejší působení platí pro všechny kortikosteroidy nalézající se v současné době na trhu, jako je např. budesonid nebo fluticason [viz Clissold S.P. a Heel R. C., *Drugs* **28**, 485-518 (1984); Shaw R. J., *Respiratory Medicine* **88** (Suppl. A), 5 - 8 (1994); Barnes P. J., *Am. J. Resp. Care Med.*, **157** (3) Suppl. Part. 2, S1 - S53 (1998)]. U kortikosteroidu by mohlo být velikou výhodou, kdyby tento kortikosteroid vývoj růstu u dětí neovlivňoval. Aby se vystihl potenciál vedlejšího účinku experimenty na zvířatech, zkoumá se vliv kortikosteroidů na brzlík krysy.

V prvním pokusu byl subkutánně aplikován loteprednol ve srovnání s fluticasonem, beclomethasonem a budesonidem po 5 dní 1 x denně. Až do dávky 10

mg/kg loteprednolu nemohla být naměřena žádná redukce hmotnosti brzlíku proti kontrolním zvířatům. Fluticason (1 mg/kg subkutánně), beclomethason (1 mg/kg subkutánně) a budesonid (2 mg/kg subkutánně) vykázaly signifikantní redukci hmotnosti brzlíku (viz tabulka 3).

Tabulka 3

Účinná látka	Dávka v mg/kg, subkutánní aplikace, vícenásobná dávka (5 dní, po 1x denně)	% Redukce hmotnosti brzlíku (mg/100 g tělesné hm), proti kontrole laktosou
Loteprednol	1	15
	10	28
Fluticason	1	65 (p < 0,01)
Beclomethason	1	51 (p < 0,01)
Budesonid	2	89 (p < 0,05)

Ve druhém pokusu byl intenzivně zkoumán vliv loteprednolu na vývoj brzlíku mladých krys (na začátku pokusu 21 dnů starých) ve srovnání s budesonidem a fluticasonem (viz tabulka 4). Po intrapulmonální dlouhodobé dávce účinné látky v práškovité formě po 29 dnů (1 x denně) pomocí sondy, byl na konci pokusu brzlík odňat a byla stanovena hmotnost orgánu na 100 g tělesné hmotnosti. Fluticason v dávce 1,0 mg/kg a budesonid v dávce 0,5 mg/kg ovlivnil signifikantní redukci hmotnosti brzlíku proti kontrolním zvířatům, která byla ošetřována laktosou. Loteprednol při intrapulmonální dlouhodobé dávce vykázal zřetelnou redukci hmotnosti brzlíku teprve u vysoké dávky 20 mg/kg.

Terapeutická šíře kortikosteroidů byla stanovována pomocí kvocientů z dávky (mg/kg) se signifikantním zánikem brzlíku (toxická dávka) při opakované intrapulmonální dávce po 29 dnů (1 x denně) a dávky terapeutické. Terapeutická dávka byla vyšetřena na modelu astmatu pozdní fáze eozinofilie na aktivně sensibilizovaných krysách Brown Norway. Účinná látka byla sensibilizovaným krysám Brown Norway v narkóze jednou intrapulmonálně aplikována 2 hodiny před provokací alergenem (expozice) a 24 hodin později byly zvířatům v hluboké narkóze vypláchnuty plíce. Následně byl v kapalině vypláchnuté z plic neošetřených a účinnou látkou ošetřených krys stanoven počet eozinofilních granulocytů. Kortikosteroidy jako loteprednol inhibují po provokaci alergenem vnikání eozinofilů do

plic. Z hodnot inhibice stoupajícími dávkami účinné látky byla zjištěna dávka 50 %ní inhibice (ID_{50} v $\mu\text{g/kg}$) alergicky indukované eozinofilie pozdní fáze.

Pro Ioteprednol mohla být zjištěna veliká terapeutická šíře $45,5 \times 10^3$. Budesonid (5×10^3) a fluticason (33×10^3) vykázaly kvocienty zřetelně nižší (viz tabulka 4).

Tabulka 4

Terapeutická šíře kortikosteroidů na eozinofilii pozdní fáze krys po intrapulmonální aplikaci prášku: kvocient z toxické dávky (mg/kg) se signifikantní involucí brzlíku při opakovaném podávání (29 dní) a terapeutické dávky (ID_{50} $\mu\text{g/kg}$) při jediném podání u aktivně sensibilizovaných krys Brown Norway

Účinná látka	Terapeutická dávka na eozinofilii pozdní fáze (ID_{50} v $\mu\text{g/kg}$)	Toxická dávka se signifikantní involucí brzlíku v mg/kg	Kvocient z toxické dávky : terapeutickou dávkou
Dávkování	Jediné podání, 2 h po výzvě alergenem	Opakované podávání, 29 dnů, 1 x denně	$\times 10^3$
Aplikace	intrapulmonálně	intrapulmonálně	
Loteprednol	0,44	20	45,5
Fluticason	0,03	1	33
Budesonid	0,1	0,5	5

Tímto loteprednol z hlediska terapeutické šíře zřetelně předčí steroidy fluticason a budesonid.

Množství podávaného soft steroidu a antagonisty β_2 -adrenoreceptoru závisí mimo jiné na účinnosti, době působení, druhu a stupni obtížnosti léčené choroby. Dále má význam konstituce a stáří pacienta. Poměr formoterolu k loteprednolu, vztaženo na hmotnost, může být na příklad v rozsahu mezi 2 : 1 a 1 : 500, zejména mezi 1 : 8 a 1 : 63 a obzvláště mezi 1 : 8 a 1 : 42. Tak se jako příznivý ukázal poměr 1 : 10 až 1 : 35. Obě komponenty mohou být podávány simultánně, sekvenčně nebo separátně.

Vzhledem k dlouhému trvání účinku obou účinných látek je preferováno dávkování dvakrát denně. Přiměřený rozsah formoterolu leží mezi 6 a 100 µg/den při čemž rozsah dávky o 6 až 48 µg/den je preferován. Pro loteprednol lze jako denně přiměřený rozsah dávky udávat 50 - 2000 µg/den. Preferuje se denní dávkování od 100 do 1000 µg/den. Vzhledem k dokázané nezávadnosti při experimentech se zvířaty a také při ošetřování konjunktivitidy může být v kombinaci loteprednol dávkován denně i až do 3000 µg.

Kombinace soft steroidu a antagonisty β_2 -adrenoreceptoru podle vynálezu může být použita při ošetřování nemocí dýchacích cest, jako onemocnění dolních cest dýchacích, chronicky obstruktivních onemocnění dýchacích cest (COPD) např. asthma bronchiale, chronicky obstruktivní bronchitis, plicního emfyzému s reversibilní obstrukcí, bronchiálního astma a jiných bronchiálních onemocnění. Může být použita také k léčení alergií.

Příklad 1

Dávkovací aerosol s 6 µg dihydrátu formoterol-fumarátu a 200 µg loteprednol-etabonátu na zdvih

1000 g 2H-heptafluoropropanu (= hnací plyn 227) se ochladí na teplotu asi -55°C a za míchání se smísí s roztokem z 11,7 g (polyoxyethylen-25)-glyceryl-trioleátu (obchodní název Tagat®TO, Goldschmidt AG) v 11,7 g absolutního ethanolu. Na to se přidá 3,34 g mikronizovaného loteprednol-etabonátu a 0,1 g mikronizovaného dihydrátu formoterol-fumarátu a vzniklá suspenze se intenzivně homogenizuje. Za dalšího míchání a chlazení se suspenze doplní na 1.170,0 g vychlazeným hnacím plynem 227 a potom naplní do plechovek, které se uzavrou dávkovacími ventily, které na jeden zdvih uvolňují 50 µl suspenze.

Na jeden zdvih se uvolní 6 µg dihydrátu formoterol-fumarátu a 200 µg loteprednol-etabonátu.

Příklady 2 až 4

Pracuje se jako v příkladu 1, avšak místo tam uvedených množství účinných substancí se nasadí následující množství:

Příklad	Vsazená účinná látka do násady		Uvolněná účinná látka na jeden zdvih	
	Dihydrát formoterol-fumarátu	Loteprednol-etabonát	Dihydrát formoterol-fumarátu	Loteprednol-etabonát
2	0,2 g	3,34 g	12 µg	200 µg
3	0,2 g	8,35 g	12 µg	500 µg
4	0,4 g	8,35 g	24 µg	500 µg

Příklad 5

Inhalace prášku s 6 µg dihydrátu formoterol-fumarátu a 200 µg loteprednol-etabonátu na jednotlivou dávku

0,51 g Mikronizovaného dihydrátu formoterol-fumarátu se smísí s 10 g monohydrátu α -laktosy, směs se proseje sítem o šířce ok 0,3 mm a po 10 minut se míchá v mísiči Turbula (výrobce: Bachofen, Basel, Švýcarsko). 17 g Loteprednol-etabonátu se smísí s 340 g monohydrátu α -laktosy, směs se proseje sítem o šířce ok 0,3 mm a po 10 minut se míchá v mísiči Turbula. Obě směsi se spojí, směs se znovu proseje sítem o šířce ok 0,3 mm, doplní monohydrátem α -laktosy na 1.020 g a po 30 minut se ještě jednou míchá v mísiči Turbula.

Směs se naplní do práškového inhalátoru, který na jednu dávku uvolňuje 12 µg směsi obsahující 6 µg dihydrátu formoterol-fumarátu a 200 µg loteprednol-etabonátu.

Příklad 6 až 8

Pracuje se jako v příkladu 5, avšak místo tam uvedených množství účinných substancí se nasadí následující množství:

Příklad	Vsazená účinná látka do násady		Uvolněná účinná látka na jednotlivou dávku	
	Dihydrát formo- terol-fumarátu	Loteprednol- etabonát	Dihydrát formo- terol-fumarátu	Loteprednol- etabonát
6	1,02 g	17,0 g	12 µg	200 µg
7	1,02 g	42,5 g	12 µg	500 µg
8	2,04 g	42,5 g	24 µg	500 µg

PATENTOVÉ NÁROKY
(Původní)

1. Farmaceutický přípravek **vyznačující se tím, že** odděleně nebo dohromady obsahuje účinné množství (I) soft steroidu nebo jeho farmaceuticky snášenlivého esteru a (II) nejméně jednoho agonisty β_2 -adrenoceptoru pro simultánní, sekvenční nebo separátní podávání inhalací při ošetřování onemocnění dýchacích cest u savců.

2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** se u soft steroidu jedná o loteprednol nebo jeho farmaceuticky snášenlivý ester.

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2 **vyznačující se tím, že** se u soft steroidu jedná o loteprednol- etabonát.

4. Farmaceutický přípravek některého z nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** agonista β_2 -adrenoceptoru je volen ze skupiny, kterou tvoří salbutamol, reproterol, salmeterol, formoterol a jejich farmaceuticky snášenlivé soli.

5. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 4 **vyznačující se tím, že** obsahuje (I) loteprednol a (II) formoterol.

6. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 4 **vyznačující se tím, že** obsahuje (I) loteprednol a (II) salmeterol.

7. Farmaceutický přípravek podle některého z nároků 1 až 4 **vyznačující se tím, že** obsahuje (I) loteprednol a (II) reproterol.

8. Léčivo pro ošetřování alergií a/nebo nemocí cest dýchacích **vyznačující se tím, že** obsahuje účinné množství (I) loteprednolu a (II) nejméně jedno β_2 -sympatomimetikum případně dohromady s obvyklými pomocnými látkami a nosiči.

9. Způsob výroby léčiva pro ošetřování alergií a/nebo nemocí cest dýchacích obsahujícího účinnou látku loteprednol a nejméně jedno β_2 -symaptomimetikum **vyznačující se tím, že** se loteprednol a β_2 -symaptomimetikum nebo β_2 -symaptomimetika jednotlivě nebo dohromady, případně dohromady s obvyklými pomocnými látkami a nosiči, smísí a takto získaná směs se převede na formy vhodné pro aplikaci.

10. Použití kombinace loteprednolu a nejméně jednoho β_2 -symaptomimetika k výrobě léčiva pro simultánní, sekvenční nebo separátní ošetřování alergií a/nebo nemocí cest dýchacích.