

30028

P02 02 753

4084D

A loteprednol és β_2 adrenoreceptor agonisták új kombinációját

tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya olyan gyógyszerkészítmény, amely (i) egy lágy szteroid és/vagy gyógyászatilag tolerálható észterének és (ii) legalább egy β_2 adrenoreceptor agonistának a hatékony mennyiségét tartalmazza egyidejű, egymás után vagy külön-külön belégzéssel történő beadásra légúti rendellenességek emlősökben való kezelésére.

PK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A loteprednol és β_2 adrenoreceptor agonisták új kombinációját
tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

A találmány könnyű szteroidok, különösen a loteprednol és legalább egy β_2 adrenoreceptor agonista allergiák és légúti rendellenességek egyidejű, egymás utáni vagy különálló kezelésére szolgáló új kombinációjára, a kombinációt tartalmazó gyógyszerekre, az ilyen gyógyszerek előállítására szolgáló eljárásokra és az új kombináció allergiák és/vagy légúti rendellenességek egyidejű, egymás utáni vagy különálló kezelésére szolgáló gyógyszerek előállítására szolgáló alkalmazására vonatkozik.

Az allergiákban és/vagy légúti rendellenességekben, például a hörgőasztmában szenvedő betegek száma világszerte nagy mértékben növekszik.

Kísérletek kimutatták, hogy az ipari országokban a népesség 5-10 %-a szenved asztmában. Az intenzív kutatási aktivitás ellenére a hörgőasztma patogenezise még nem teljesen tisztázott. Bár a közelmúltban számos új hatékony gyógyszert vezettek be a terápiába, ennek a betegségnek a kezelése még mindig nem kielégítő. Az a tény, hogy sok asztmás beteget nem megfelelően kezelnek, különösen aggasztó.

A hörgőasztma az alsó légutak rendellenessége. Ez a betegség a hörgők simaizomzatának összehúzódásában nyilvánul meg, amely akut nehézlégzéshez (dyspnea) vezet. Ezen a hörgőszűkületen kívül azonban a krónikus gyulladás szembetűnő az asztmás folyamatban. Bizonyos körülmények között ez a krónikus, folyamatosan fokozódó gyulladás a hörgő nyálkahártya-membrán további sérülé-

séhez és így a hörgő-fa változásához vezet. Az ilyen sérülés eredményeként a hörgők visszafordíthatatlan összeszűkülése következhet be. Ennek megfelelően az asztmás betegeket úgy kell kezelni, hogy mentesüljenek az akut asztmatikus rohamoktól és ugyanakkor a rendellenesség alapjául szolgáló gyulladás csökkenjen.

Az akut asztmás roham orvoslására vagy bekövetkeztének megelőzésére a β_2 mimetikumok a legalkalmasabbak. A röviden és hosszan ható β_2 agonisták már kaphatók. A β_2 adrenoreceptorral összefüggő mellékhatások elkerülése érdekében, amelyek bizonyos körülmények között veszélyeztethetik az életet, a hosszan ható β_2 mimetikumokat naponta csak kétszer szabad beadni. Azonban, ha szükséges, úgynevezett röviden ható β_2 mimetikumok is alkalmazhatók. Az asztmások szívesen használnak β_2 mimetikumokat, mert ezek azonnal elhárítják az akut tüneteket. A gyulladásgátló gyógyszereket, például kortikoszteroidokat kevésbé tudatosan alkalmazzák, mivel nem küszöbölik ki a légzés elakadását (apnea) és így a beteg tudatában van annak, hogy nincs azonnali javulás az állapotában.

A loteprednol az úgynevezett lágy kortikoszteroidokhoz tartozik. Ezek az úgynevezett lágy kortikoszteroidok (lágy szteroidok) kiemelkednek abban, hogy egy úgynevezett egylépéses reakcióval, azaz a főleg a májban elhelyezkedő citokróm P450 monooxidáz enzimek részvétele nélkül hidrolázokkal, észterázokkal inaktiválódnak. Ennek következtében csak nagyon alacsony plazma-koncentrációk alakulnak ki, ha egyáltalán kialakulnak, amely nem elegendő a klasszikus kortikoszteroid mellékhatások, például a növekedés lassulásának, csonttritkulásnak vagy a szemben belüli nyomás növekedésének kialakulásához.

Meglepődve azt tapasztaltuk, hogy egy lágy szteroid és legalább egy β_2 adrenoreceptor agonista új kombinációja előnyös az allergiák és/vagy légúti rendellenességek kezelésében emlősökben, különösen embereken. A kombináció belégzéssel történő beadása helyi kezelés céljából egyidejűleg, egymás után vagy külön-külön végezhető.

A találmány egyik kiviteli módja szerint a loteprednol és gyógyászatilag elfogadható észterei, különösen a loteprednol-etabonát különösen alkalmas lágy szteroid. A loteprednol és loteprednol-etabonát előállítását például a DE 3 126 732

számú szabadalmi leírás, a megfelelő US 4 996 335 számú szabadalmi leírás és a megfelelő JP-89 011 037 számú szabadalmi leírás ismerteti.

További alkalmas találmány szerinti lágy szteroidokat ismertetnek például a DE 3 786 174 számú szabadalmi leírásban, a megfelelő EP 334 853 számú szabadalmi leírásban és a megfelelő US 4 710 495 számú szabadalmi leírásban.

Az Egyesült Államokban a loteprednolt az allergiás kötőhártya-gyulladás (conjunctivitis) és az uveagyulladás (uveitis) kezelésére helyezték oltalom alá. Ebben az esetben kimutatták, hogy a helyileg beadott loteprednol nem növeli a szemben lévő nyomást, ellentétben a nem lágy kortikoszteroidokkal, és nem mutatható ki a plazmában (Noble és Goa, BioDrugs 10:329-339, 1998). Az említett egylépéses reakció eredményeként a belégzéssel történő beadás esetében a lenyelt mennyiség azonnal inaktíválódik a májban. Ezért ez a mennyiség sem okozhat mellékhatásokat.

A β_2 mimetikumok (β_2 szimpatomimetikumok) olyan gyógyszerek, amelyek szelektíven stimulálják a β_2 adrenoreceptorokat és ezáltal elernyesztik a hörgőket. Ezen túlmenően néhány endogén mediátor felszabadulásának gátlásán keresztül gátolják az ödéma kialakulását is és elősegítik a nyálka-csillószőrös tisztítást. Ezek nagyon gyorsan orvosolják az akut rohamot (a hörgőszűkület eredményeként fellépő nehézlégzést). A hatásuk különböző hosszú ideig tart, például a hatás szalbutamol (rövid hatású β_2 mimetikumok) esetében 4-6 óráig tart, míg a formoterol vagy szalmeterol (hosszú hatású β_2 mimetikumok) esetében egészen 12 óráig. A formoterol nagy előnye a szalmeterolhoz képest az, hogy a formoterol hörgőtágító hatása nem csak hosszú ideig tart, hanem rögtön be is következik, mint a rövid hatású β_2 mimetikumok esetében (Palmqvist és mtsai., J. Allergy Clin. Immunol. 89:844-849, 1992).

A formoterol, szalmeterol és szalbutamol gyógyászatilag tolerálható sóik alakjában is alkalmazhatók, a formoterol-fumarát, szalmeterol-xinafoát és szalbutamol-szulfát az előnyös. A formoterol-fumarát-dihidrát különösen előnyös.

Egy sajátos kiviteli alaknak megfelelően a reproterol vagy gyógyászatilag tolerálható sói alkalmazhatók β_2 mimetikumként, a reproterol-hidroklorid az előnyös.

Ezeket a hatóanyagokat belélegzéssel adjuk be pontosan adagolt aeroszolok (MDI) vagy por inhalálókészülékek (MPDI) segítségével. A belélegzéses beadás eredményeként nem csak a dózis, hanem a lehetséges nem kívánt hatások előfordulása is csökkenthető.

A találmány egy lágy kortikoszteroid, előnyösen a loteprednol és egy β_2 mimetikum, előnyösen szalbutamol vagy formoterol kombinációját ismerteti, ahol lehetőség van a kombináció egyes alkotóelemeinek egyidejűleg, egymás után vagy külön-külön történő belégzésével történő beadására a hörgőasztma terápiájában. A két hatóanyag meghatározott keveréke a különösen előnyös, mivel ebben az esetben a betegnek csak egy pontosan adagolt aeroszolra van szüksége és így a hatékony kezelés könnyebb a beteg számára.

A találmány szerinti kombináció előnyei kísérletileg alátámaszthatók.

In vitro vizsgálatokat végeztünk a gyulladás előtti citokin $\text{TNF}\alpha$ felszabadulásának befolyásolására az 1:5 arányban hígított emberi vérben. A stimulálást *Salmonella abortus equi*-ből származó lipopoliszacharid (10 $\mu\text{g/ml}$, LPS) alkalmazásával végeztük 24 órán át 37 °C-on és 5 % CO_2 légkörben egy megfelelő inkubátorban. A $\text{TNF}\alpha$ felszabadítást ELISA alkalmazásával végeztük, amely a Pharmigentől beszerzett antitestekből állt. Az eredményeket az LPS-indukált $\text{TNF}\alpha$ felszabadulás %-os gátlásaként mutatjuk be (1. táblázat).

1. táblázat

$\text{TNF}\alpha$ felszabadulás gátlása 1:5 arányban hígított emberi vérben (n=8)

Hatóanyag	Koncentráció [$\mu\text{mol/l}$]	A $\text{TNF}\alpha$ felszabadulás gátlása
Szalbutamol	10	17 %
Loteprednol	0,001	1 %
Loteprednol + szalbutamol	0,001 + 10	44*%

*($p < 0,01$)

In vivo vizsgálatokat végeztünk tengerimalacokon, amelyeket két egymás utáni napon ovalbumin és alumínium-hidroxid fiziológiás sóoldattal készített szuszpenziójának dupla intraperitoneális injekciójával hatékonyan szenzitizáltunk.

Két héttel a szenzitizálás után az állatokat egy porlasztó dobozban rövid ideig ovalbumin oldat aeroszoljának tettük ki. A belélegzéses allergén provokáció eredményeként 24 órával később az eozinofil granulociták (gyulladásos sejtek) számának nagyszámú növekedése következik be a tüdőben. Hasonlóan az asztmás betegekhez, ilyenkor (az allergiás provokáció után 24 órával) a tüdő átöblítése történik meg. Az eozinofil granulociták számát a tüdő átöblítő folyadékban hemacitóméter (Technicon H1E) alkalmazásával meghatározzuk. Ezután kiszámítjuk az eozinofil granulociták vizsgálati vegyületek általi százalékos gátlását.

Azért, hogy a hatóanyagokat pontosan adagolt formában tudjuk beadni intrapulmonárisan, a hatóanyagokat közvetlenül a tüdőkbe adjuk be porként (laktózzal keverve) egy, a légcsőbe leengedett katéter segítségével. A hatóanyagok beadását az allergén provokáció előtt hajtjuk végre rövid ketamin/xilazin érzéstelenítés mellett, amelyből az állatok azonnal felébrednek. Az eredményeket a 2. táblázatban összegezzük.

2. táblázat

A loteprednol és formoterol hatása önmagában és kombinációban a késői fázisú eozinofiliára hatékonyan szenzitizált tengerimalacokban

Hatóanyag	Intrapulmonáris dózis [mg/kg]	Az eozinofília gátlása	Az állatok száma
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	45,2%*	6
	0,001 + 0,001	64,5%**	6

Allergia provokációs kontrollal szembeni szignifikancia: *(0,05); **(p<0,01).

Amikor a lágy kortikoszteroidot, a loteprednolt 0,001 mg/kg dózisban vagy a β_2 agonistát, a formoterolt 0,0001 mg/kg és 0,001 mg/kg dózisokban vizsgáltuk az

intrapulmonáris por beadás során, az allergiásan indukált késői fázisú eozinofília nem vagy nagyon kevésbé gátlódott. Amikor mindkét hatóanyagot egyidejűleg adtuk be, az eozinofil granulociták száma a tüdőöblítő folyadékban 24 órával az allergén provokáció után (jelentősen) 39,1 %-kal, illetve 64,5 %-kal csökkent.

Amint azt már röviden említettük, a kortikoszteroidok számos mellékhatást okoznak, amelyek gyakran korlátozzák klinikai alkalmazásukat. Különösen gyerekek esetében a kortikoszteroidok befolyásolják a növekedést. Általában kimondható, hogy a kortikoszteroidokkal kezelt asztmás gyerekek növekedése évente 1 cm-rel marad el a kortikoszteroidokkal nem kezelt gyerekekhez képest. Ez a nem kívánt mellékhatás a jelenleg a piacon kapható összes kortikoszteroidra vonatkozik, így például a budezonidra vagy a flutikazonra (Clissold S.P. és R.C. Heel., *Drugs*, 28:485-518, 1984; Shaw R.J. és mtsai., *Respiratory Medicine*, 88 (Suppl.A): 5-8, 1994; Barnes P.J. és mtsai., *Am. J. Resp. Critical Care Med.*, 157(3) Suppl. Part 2: p1-p53, 1998). Kortikoszteroid esetében nagy előny lehet, ha ez a kortikoszteroid nem befolyásolja a növekedés előrehaladását a gyerekekben. A mellékhatások potenciáljának állatkísérletekben történő meghatározása céljából megvizsgáltuk a kortikoszteroidok patkány csecsemőmirigyére gyakorolt hatását.

Az első kísérletben loteprednolt adtunk be szubkután naponta egyszer, 5 napon keresztül növekvő patkányoknak flutikazonhoz, beklometazonhoz és budezonidhoz hasonlítva. A loteprednol 10 mg/kg szubkután dózisáig nem mérünk szignifikáns csökkenést a csecsemőmirigy tömegében a kontroll állatokkal összehasonlítva. A flutikazon (1 mg/kg szubkután), beklometazon (1 mg/kg szubkután) és budezonid (2 mg/kg szubkután) szignifikáns csökkenést mutatott a csecsemőmirigy tömegében (lásd 3. táblázat).

3. táblázat

A kortikoszteroidok magas dózisának hatása a patkányok csecsemőmirigyének tömegére ismételt szubkután alkalmazások során (5 nap; naponta egyszer)

Hatóanyag	Dózis mg/kg Szubkután dózis Többszörös dózis (5 nap, naponta egyszer)	A csecsemőmirigy tömegének csökkenése %-ban (mg/100 g BW) a laktóz kontrollhoz vi- szonyítva
Loteprednol	1	15
	10	28
Flutikazon	1	65 (p<0,01)
Beklometazon	1	51 (p<0,01)
Budezonid	2	89 (p<0,05)

A második kísérletben a loteprednol fiatal patkányok (21 naposak a kísérlet kezdetén) csecsemőmirigyének fejlődésére gyakorolt hatását vizsgáltuk intenzíven a budezoniddal és a flutikazonnal összehasonlítva (lásd 4. táblázat). A por alakú hatóanyag intrapulmonáris, hosszantartó, 29 napon át (naponta egyszer) egy cső segítségével történő beadása után a kísérlet végén eltávolítottuk a csecsemőmirigyet és meghatároztuk a szerv tömegét a 100 g testtömeghez képest. Az 1,0 mg/kg dózisú flutikazon és 0,5 mg/kg dózisú budezonid jelentős csökkenést okozott a csecsemőmirigy tömegében a kontroll állatokhoz képest, amelyeket laktózzal kezeltünk. Az intrapulmonáris hosszantartó adagolás során a loteprednol csak a nagy, 20 mg/kg dózisinál mutatja a csecsemőmirigy tömegének kimutatható csökkenését.

A kortikoszteroidok terápiás tartományát a 29 napos (naponta egyszer) ismételt intrapulmonáris beadás során bekövetkező jelentős csecsemőmirigy visszafejlődéssel járó dózis (mg/kg) és a terápiás dózis hányadosa segítségével határoztuk meg. A terápiás dózist a késői-fázisú eozinofília asztma modelljében határoztuk meg hatásosan szenzitizált barna norvég patkányokon. A hatóanyagot érzéstelenítés hatása alatt intrapulmonárisan adtuk be a szenzitizált barna norvég patkányoknak 2 órával az allergén provokálás előtt (challenge) és 24 órával

később mélyaltatásban átmostuk az állatok tüdejét. Ezután meghatároztuk a kezeletlen és a hatóanyaggal kezelt patkányok tüdőöblítő folyadékában lévő eozinofil granulociták számát. A kortikoszteroidok, például a loteprednol gátolják az eozinofilek beszivárgását a tüdőbe az allergén provokáció után. A növekvő hatóanyag dózisok gátlási értékeiből meghatároztuk az allergiásan indukált késői-fázisú eozinofiliára ható 50 %-os gátló dózist (ID_{50} $\mu\text{g/kg}$).

A loteprednol esetében $45,5 \times 10^3$ hányadossal rendelkező nagy terápiás tartományt határoztunk meg. A budezonid (5×10^3) és flutikazon (33×10^3) feltűnően kisebb hányadosokat mutattak (lásd 4. táblázat).

3. táblázat

A kortikoszteroidok terápiás tartománya patkányokban intrapulmonáris por alkalmazás során: az ismételt beadás során (29 nap) jelentős csecsemőmirigy visszafejlődéssel járó toxikus dózissal (mg/kg) és a késői-fázisú eozinofília során egyszeri beadás terápiás dózisának (ID_{50} $\mu\text{g/kg}$) hányadosa a hatásosan szenzitizált barna norvég patkányokban

Hatóanyag	Terápiás dózis a késői-fázisú eozinofiliában ID_{50} $\mu\text{g/kg}$	A jelentős csecsemőmirigy visszafejlődéssel járó toxikus dózis	A toxikus dózis és terápiás dózis hányadosa
Adagolás	Egyszeri beadás, 2 órával az allergén provokáció előtt	Ismételt beadás, 29 nap, naponta egyszer	$\times 10^3$
Alkalmazás	Intrapulmonáris	Intrapulmonáris	
Loteprednol	0,44	20	45,5
Flutikazon	0,03	1	33
Budezonid	0,1	0,5	5

A loteprednol láthatóan felülmúlja a flutikazon és budezonid szteroidot a terápiás tartományt illetően.

A beadandó lágy szteroid és β_2 adrenoreceptor agonista mennyisége többek között a hatékonyságtól, a hatás időtartamától és a kezelendő betegség típusától és súlyosságától függ. A beteg alkata és kora is fontos. A formoterol loteprednolhoz viszonyított aránya például 2:1 – 1:500, előnyösen 1:8 – 1:63, legelőnyösebben 1:8 – 1:42, minden esetben tömegre vonatkoztatva. Így az 1:10 – 1:35 arány például kedvezőnek bizonyult. A két komponens egyidejűleg, egymás után vagy külön-külön adható be.

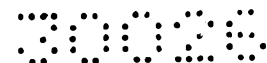
A mindkét hatóanyag hosszantartó hatása miatt a napi kétszeri adagolás az előnyös. A formoterol megfelelő dózistartománya 6-100 $\mu\text{g}/\text{nap}$ és a 6-48 $\mu\text{g}/\text{nap}$ dózistartomány az előnyös. A loteprednol esetében a megfelelő napi dózis 50-2000 $\mu\text{g}/\text{nap}$ tartományban adható meg. A 100-1000 $\mu\text{g}/\text{nap}$ napi adag az előnyös. Az állatkísérletben és az allergiás kötőhártya-gyulladás kezelésében is kimutatott ártalmatlansága miatt a loteprednol a keverékben legfeljebb 3000 μg napi dózisban is adható.

A lágy szteroid és β_2 adrenoreceptor agonista találmány szerinti kombinációja légúti rendellenességek, például az alsó légutak rendellenességeinek, krónikus légúti elzáródási betegségek (COPD), például a hörgőasztma, krónikus obstruktív hörghurut, reverzibilis eldugulással járó tüdőtágulat, hörgőasztma és más hörgőrendellenességek kezelésében alkalmazhatók. A kombináció ezenkívül allergiák kezelésére is használható.

1. példa

Adagonként 6 μg formoterol-fumarát-dihidrátot és 200 μg loteprednol-etabonátot tartalmazó, pontosan adagolt aeroszol

1000 g 2H-heptafluor-propánt (= hajtóanyag 227) lehűtünk körülbelül -55°C hőmérsékletre és összekeverjük 11,7 g polioxietilén-25-gliceril-trioleát (kereskedelmi név: Tagat®TO, Goldschmidt AG) 11,7 g abszolút etanollal készített oldatával. Ezután 3,34 g mikronizált loteprednol-etabonátot és 0,1 g mikronizált formoterol-fumarát-dihidrátot adunk az elegyhez és a kapott szuszpenziót intenzíven homogenizáljuk. A szuszpenziót hűtött 227-es hajtóanyaggal 1170,0 g-ra kiegészítjük, majd tovább keverjük és hűtjük, és ezután fém dobozokba osztjuk szét,



amelyet mérőszelleppel zárunk le, amely 50 µl szuszpenziót szabadít fel lenyomáskor.

Így lenyomáskor 6 µg formoterol-fumarát-dihidrát és 200 µg loteprednol-etabonát szabadul fel.

2-4. példa

Az eljárás ugyanaz, mint az 1. példában, de az ott említett hatóanyag mennyiségek helyett a következő mennyiségeket alkalmazzuk.

Példa	Az elkészítés során alkalmazott hatóanyag		A lenyomásonként felszabadult hatóanyag	
	Formoterol-fumarát-dihidrát	Loteprednol-etabonát	Formoterol-fumarát-dihidrát	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

5. példa

Porbelégzés 6 µg formoterol-fumarát-dihidráttal és 200 µg loteprednol-etabonáttal egyedi dózisonként

0,51 g mikronizált formoterol-fumarát-dihidráatot 10 g α-laktóz-monohidráttal összekeverünk, a keveréket egy 0,3 mm lyukbőségű szitán átszítáljuk és egy Turbula keverőben (gyártó: Bachofen, Basle, Svájc) 10 percig keverjük.

17 g loteprednol-etabonátot összekeverünk 340 g α-laktóz-monohidráttal, a keveréket 0,3 mm lyukbőségű szitán átszítáljuk és 10 percig Turbula keverőben keverjük.

A két keveréket egyesítjük és a keveréket újra átszítáljuk egy 0,3 mm lyukbőségű szitán, majd α-laktóz-monohidráttal 1020 g-ra kiegészítjük és 30 percig újra Turbula keverőben keverjük.

A keveréket por inhalálókészülékbe töltjük, amely egyszeri dózisként 12 mg keveréket szabadít fel. A 12 mg keverék 6 µg formoterol-fumarát-dihidrátot és 200 µg loteprednol-etabonátot tartalmaz.

6-8. példa

Az eljárás ugyanaz, mint az 5. példában, csak az említett hatóanyag mennyiségek helyett a következő mennyiségeket alkalmazzuk.

Példa	Az elkészítés során alkalmazott hatóanyag		A lenyomásonként felszabadult hatóanyag	
	Formoterol-fumarát-dihidrát	Loteprednol-etabonát	Formoterol-fumarát-dihidrát	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

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény, amely külön vagy együtt (i) egy lágyszteroid és/vagy gyógyászatilag tolerálható észterének és (ii) legalább egy β_2 adrenoreceptor agonistának a hatékony mennyiségét tartalmazza egyidejű, egymás után vagy külön-külön belégzéssel történő beadásra légúti rendellenességek emlősökben történő kezelésében.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a lágyszteroid a lóteprednol vagy egy gyógyászatilag tolerálható észtere.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a lágyszteroid a lóteprednol-etabonát.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a β_2 adrenoreceptor agonistát a szalbutamol, reproterol, szalmeterol, formoterol és ezek gyógyászatilag tolerálható sóinak csoportjából választjuk.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amely (i) lóteprednolt és (ii) formoterolt tartalmaz.
6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amely (i) lóteprednolt és (ii) szalmeterolt tartalmaz.
7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amely (i) lóteprednolt és (ii) reproterolt tartalmaz.
8. Allergiák és/vagy légúti rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer, amely (i) lóteprednol és (ii) legalább egy β_2 szimpatomimetikum hatékony mennyiségét tartalmazza meghatározott vagy szabad kombinációban, szükség esetén szokásos kötőanyagokkal vagy vivőanyagokkal együtt.

9. Eljárás allergiák és/vagy légúti rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, amely gyógyszer loteprednol hatóanyagot és legalább egy β_2 szimpatomimetikumot tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a loteprednolt és a β_2 szimpatomimetikumot vagy β_2 szimpatomimetikumokat külön-külön vagy együtt összekeverjük, szükség esetén szokásos kötőanyagokkal vagy vivőanyagokkal együtt, majd az így kapott keveréket megfelelő beadási formákká alakítjuk.

10. A loteprednol és legalább egy β_2 szimpatomimetikum keverékének alkalmazása allergiák és/vagy légúti rendellenességek egyidejű, egymás utáni vagy különálló kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

nap nélkül

2002. 10. 03

PK

A meghatalmazott:

T. M. O.

GÖDÖLLE, KÉKES, MÉSZÁROS & SZABÓ
Szabadalmi és Védjegy Iroda
1024 Budapest, Keleti Károly u. 13/b
Frankné dr. Machytka Daisy
szabadalmi ügyvivő