

P03 02 571

25461

A2

76.729/ZSO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

Szerves vegyületek keverékét tartalmazó gyógyszerkészítmény
légúti betegségek kezelésére.

A találmány tárgya egy gyógyszer, amely külön vagy együtt tartalmazza ^{orvosi készítmény} (I) képlet szerinti (A) vegyületet szabad vagy gyógyszerészetileg tolerálható só vagy szolvát formájában és (B) kortikoszteroidot szimultán, szakaszos vagy szeparált adagolásra gyulladássos vagy obstruktív légúti megbetegedések kezelésére, az (A) és (B) moláris aránya 100:1 - 1:300.

PK

jellemző orra (I) képlet

P03 02 571

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099



76.729/ZSO

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Szerves vegyületek keverékét tartalmazó gyógyszerkészítmény
légúti betegségek kezelésére

A találmány tárgyát szerves vegyületek, és ezek gyógyszerkészítményként való alkalmazása képezik, legfőképpen gyulladásos és obstruktív légúti megbetegedések kezelésére.

Egyrészt az alábbi találmány tartalmazza, együtt vagy külön az I képlet (A) egy szabad vagy gyógyszerészetileg tolerálható só vagy szolvát formájának és egy (B) kortikoszteroidnak a keverékét, szimultán, sorozatos vagy szeparált adagolásra gyulladásos vagy obstruktív légúti megbetegedések kezelésére.

Másrészt a jelen találmány tárgya gyulladásos vagy obstruktív légúti megbetegedések kezelésének módszere, amely magába foglalja az ilyen jellegű kezelést igénylő alanyoknak a fentiekben definiált (A) és (B) komponensek effektív mennyiségeinek adagolását.

Az alábbi találmány egy további tárgya egy gyógyszerészeti keverék, amely a fentiekben definiált (A) és (B) komponensek egy effektív mennyiségű keverékét tartalmazza, opcionálisan együtt alkalmazva legalább egy gyógyszerészetileg tolerálható hordozóval.

A találmány további tárgya a fentiekben definiált (A) és/vagy (B) komponensek alkalmazása kombinált terápiára alkalmazott gyógyszer előállítására, az (A) és (B) szimultán, sorozatos vagy szeparált adagolására gyulladásos vagy obstruktív légúti



megbetegedések kezelése esetén.

Az I képlet komponenseit szabad vagy só vagy szolvát formában elkészíthetjük (R)-8-benziloxi-5-oxiranilkarbosztiril 5,6-dietilindán-2-ilamin-nal való reagáltatásával, amivel 8-benziloxi-5-[(R)-2(5,6-dietil-indán-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-IH-quinolin-2-on-t kapunk, majd az utóbbit egy deprotektáló reakciónak vetjük alá, így felcserélve a benzil csoportot egy hidrogénnel, és eredmény képpen az I képlet szabad, só vagy szolvát formáját kapjuk. A reakciót az alábbi Példákban vagy analóg reakcióknál leírt módszerek használatával végezhetjük. Az (R)-8-benziloxi-5-oxiranilcarbosztiril elkészíthető a W095/25104-ben leírtak szerint. Az 5,6-dietilindán-2-ilamin elkészíthető ismert módszerek, vagy ezek analógjai szerint, például a Példák-ban alább leírtak szerint.

Az I képlet elegyének gyógyszerészetileg tolerálható sói lehetnek savaddíciós sók, beleértve a szerves savak sóit, például hidrogénhalogenid savakat, úgymint fluorsav, sósav, brómsav vagy hidroikus sav, nitrogénsav, kénsav, foszforsav; és szerves savak úgymint hangyasav, ecetsav, propionsav, vaj-sav, benzoésav, o-hidroxibenzoésav, p-hidroxibenzoésav, p-klórbenzoésav, difenilacetát, trifenilacetát, 1-hidroxinaftalin-2-karbonsav, 3-hidroxinaftalin-2-karbonsav, alifás hidroxisavak, mint tejsav, citromsav, borkósav vagy almasav, dikarboxilsavak, mint fumariksav, maleiksav vagy szukciniksav, és szulfonikus savak, mint metánszulfonsav vagy benzénszulfonsav. Ezek a sók készülhetnek az I képlet vegyületeiből ismert só-képző eljárások szerint. A gyógyszerészetileg tolerál-

ható szolvátok általában hidrátok. Az I képlet szerinti vegyületek különösen kedvelt formája a maleát só.

A (B) kortikoszteroid lehet például a II képlet szerinti vagy ennek egy 1,2-dihidro származéka, ahol

R^1 egy C_1 - C_4 -alkil tetszés szerint szubsztituálva halogénnel (kedvelt módon klór vagy fluor), hidroxi-csoporttal, C_1 - C_4 -alkoxi-csoporttal, aciloxi- vagy aciltiocsoporttal, vagy R^1 egy C_1 - C_4 -alkoxi vagy C_1 - C_4 -alkiltio tetszés szerint szubsztituálva halogénnel, vagy R^1 egy 5- vagy 6-tagú heterocikliltiocsoport, vagy R^2 egy aciloxi és R^3 egy hidrogen vagy C_1 - C_4 -alkil, vagy R^2 és R^3 együtt egy III képlet szerinti csoportot jelölnek, ahol R^4 egy C_1 - C_4 -alkil vagy C_3 - C_6 -cikloalkil és R^5 egy hidrogén vagy C_1 - C_4 -alkil, és X^1 és X^2 mindegyike egymástól függetlenül hidrogén, klór vagy fluor.

C_1 - C_4 -alkilként lehet metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, terc-butil csoport.

C_1 - C_4 -alkoxiként lehet metoxi, etoxi, n-propoxi, isopeopoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi vagy terc-butoxi csoport.

C_1 - C_4 -alkiltioként lehet metiltio, etiltio, n-propiltio, izopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio csoport.

Ha R^1 alkoxi-szubsztituált C_1 - C_4 -alkil, az alkoxi csoport lehet például C_1 - C_{20} -alkilkarboniloxi, pl. acetiloxi, n-propioniloxi, izopropioniloxi vagy hexadekanoiloxi, vagy lehet például C_3 - C_6 -cikloalkilkarboniloxi, pl. ciklohexilkarboniloxi.

Ha R^1 aciltio-szubsztituált C_1 - C_4 -alkil, az aciltio csoport



lehet például C₁-C₄-alkilkarbonitio, pl. acetiltio vagy n-propioniltio. Ha R¹ 5 vagy 6-os része heterocicliltio, a heterociklil csoport lehet egy O-heterociklil csoport, pl. furanonil csoport.

Ha R² aciloxi, lehet például C₁-C₄-alkilkarboniloxi, pl. acetiloxi, n-propioniloxi, vagy n-butiroiloxi, C₃-C₆-cikloalkilkarboniloxi pl. ciklopropilkarboniloxi vagy az 5 vagy 6-os része heterociclilkarboniloxi pl. furoiloxi.

Ha R³ egy C₁-C₄-alkil, akkor alfa vagy béta konformációjú lehet, de a legáltalánosabban az alfa konformációjú fordul elő.

Mikor R² és R³ együtt alkotják a III-as képlet egy csoportját, R⁴ mint C₃-C₆-cikloalkil lehet például ciklohexil.

Az I-es képlet kortikoszteroidjai és az 1,2-dihidro származékai beklametaszont, dipropionátot, budezonidot, flutikazon propionátot, mometazon furoátot, ciklezonidot, triamkinolon acetamidot, flunizolidot, rofleponid palmitátot, butixokort propionátot és icometazon enbutátot tartalmaznak. A találmány kedvelt kivitelezési formájában a kortikoszteroid (B) budezonid, flutikazon propionát vagy mometazon furoát.

A gyógyszer vagy a gyógykészítmény adagolása, a feljebb leírtak szerint, lehet (A)-val és (B)-vel keverékként vagy külön, lehetőleg belégzéssel történik, azaz (A) és (B) vagy a keverék inhalálható formában van. A gyógyszer inhalálható formája, azaz (A) és/vagy (B) lehet például atomizált, mint



egy aeroszol, mely tartalmazza az aktív hatóanyagot, vagy (A) és (B) külön vagy összekeverve egy oldatban vagy diszperzióban lehet a hajtóanyagban, vagy egy porlasztható elegyét képezve a vizes, szerves vagy vizes/szerves közegben lévő aktív anyagnak. Például a gyógyszer inhalálható formája lehet egy aeroszol, mely tartalmazza az (A) és a (B) keverékét oldatban, vagy diszpergálva a hajtóanyagban, vagy a kombinációját két aeroszolnak, melyek külön-külön tartalmazzák (A)-t illetve (B)-t oldatban vagy diszpergálva hajtóanyagban. Másik esetben az inhalálható forma egy porlasztható elegy, mely tartalmazza az (A) és a (B) diszperzióját vizes, szerves vagy vizes/szerves közegben, vagy a kombinációja két azonos típusú fázisban diszpergált külön (A)-t és külön (B)-t tartalmazó oldatnak.

Egy aeroszol vegyületet megfelelően lehet használni úgy, mint a gyógyszer inhalálható formáját, mely a hatóanyagot feloldva, vagy diszpergálva tartalmazza a hajtóanyagban. Hajtóanyagként bármely az irodalomban használatos anyag felhasználható. A megfelelő hajtóanyagok közé tartoznak a szénhidrogének, mint az n-propán, n-bután vagy izobután, vagy kettő ill. több szénhidrogén keverékei, halogénezett szénhidrogének, például klórozott és/vagy fluorozott metán, etán, propán, bután, ciklopropán vagy ciklobután. Ilyen például a diklórdifluormetán (CFC 12), triklorfluormetán (CFC11), 1, 2-diklor-1,1,2,2 -tetrafluoretán (CFC114) vagy a 1,1,1,2-tetrafluoretán (HFA134a) és az 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán (HFA227), ill egy vagy több hasonló halogénezett szénhidrogén keveréke. Ahol a hatóanyag benne van a hajtóanyagban, azaz szemcse formában diszpergálva, az aeroszol tartalmazhat még a szakmában ismert kenő és deter-



gens anyagot. Más megfelelő aeroszol elegyek detergens mentes vagy lényegében detergens mentes aeroszol komponenseket tartalmaznak. A hajtóanyag tömegnek max. 5 tömeg%-a lehet a hatóanyag, például 0.0001%-tól 5%-ig, 0.001% -tól 5%-ig, 0.001%-tól 3%-ig, 0.001%-tól 2%-ig, 0.001%-tól 1%-ig, 0.001%-tól 0.1%-ig, vagy 0.001%-tól 0.01%-ig. Ahol használnak kenőanyagot vagy de-tergenst az az aeroszol elegynek 0.5-5%-a lehet. Az aeroszol maximum 30%-ban tartalmazhat segéd oldószert, pl. etanolt, különösen a szigorúan kimért inhalációs adagokban. Az aeroszol tartalmazhat még továbbá térfogatnövelő ágenst, például cukrot, úgy, mint laktózt, répacukrot, dextrózt, mannitolt, szorbitolt maximum 20, általában 0.001-1 m/m%-ban. Egy másik alakja a találmánynak az inhalálható száraz por, azaz (A) és/vagy (B) jelen van egy száraz porban finoman diszpergálva legalább egy, gyógyszerészetileg alkalmas hordozóanyaggal, mely ill. melyek gyógyszerészetileg elfogadottak. Általában az eddig ismert anyagok közül választják ki a hordozóanyagot, pl. szacharidokat, úgymint monoszacharidok, diszacharidok, poliszacharidok, cukoralkoholokat, úgymint, arabinóz, glükóz, fruktóz, ribóz, mannóz, szacharóz, trehalóz, laktóz, maltóz, keményítő, dextrán, mannitol vagy szorbitol. Különlegesen kedvelt hordozóanyag a laktóz. A száraz port kapszulákba, pl. zselatin vagy műanyag kapszulákba, vagy alumínium ill. műanyag buborékcsomagolásba zárják. Az adagolás lehet egyszeri vagy többszöri, de a leghasználatosabb adagolás az, amikor az (A) és/vagy (B) a hordozóanyaggal együtt kapszulánként 5-50 mg száraz port tesz ki. Másik lehetőség, hogy a száraz por egy tartályban van, egy multi-dózis inhalációs rendszerben, mely adagonként 3-25 mg száraz port szállít.

A gyógyszer végső szemcsés formájában és az aeroszol elegyben, ahol a hatóanyag szemcsés formában van jelen, a hatóanyag szemcseátmérője maximum $10\ \mu\text{m}$, például $0.1 - 5\ \mu\text{m}$, de általában $1-5\ \mu\text{m}$. A szemcsehordozó, ha jelen van, maximális szemcseátmérője maximum $300\ \mu\text{m}$, de általában maximum $212\ \mu\text{m}$, és a fő szemcseátmérője $40-100\ \mu\text{m}$, pl. $50 - 70\ \mu\text{m}$. A hatóanyag szemcsemérete, ill. a hordozó szemcseátmérője a száraz por elegyben különböző konvencionális módszerekkel lecsökkenthető a kívánt mértékig, pl. őrléssel légsugármalomban, golyósmalomban vagy rezgőmalomban, szitálással, mikrocsapadékkal, porlasztásos szárítással, fagyasztva szárítással vagy kontrollált kristályosítással oldatból, vagy szuperkritikus közegből.

A gyógyszer adagolása egy inhalációs szerkezettel történik, mely szerkezeteket a tudomány elég jól ismeri. Eszerint, a találmány biztosít egy gyógyhatású készítményt, mely tartalmaz egy gyógyszert vagy gyógyszer elegyet, ahogy az előbb említettük inhalálható formában és egy vagy több lehetséges inhalációs szerkezetet. A továbbiakban a találmány biztosít egy inhalációs szerkezetet, vagy egy csomagot kettő vagy több ilyen eszközzel, tartalmaz egy gyógyszert vagy gyógyszer-elegyet, amint az előbb leírtuk, inhalálható formában, amint az előbb leírtuk.

Ha az inhalálható formája a hatóanyagnak aeroszol elegyben van, az inhalációs szerkezet lehet egy fiola egy szeleppel ellátott adagoló szerkezettel, mely adagolással $10-100\ \mu\text{l}$, pl.

25-50 μl elegyet lehet adagolni, e szerkezetet dózisdagoló inhalálókészüléknek hívják. Megfelelő, hasonló aeroszol fiolákat és nyomás alatt lévő, aeroszolt tartalmazó folyamatokat az inhalációs terápiában jártasak jól ismernek. Például, egy aeroszol elegyet adagolni lehet bevont tartályból, például az EP-A-0642992-ban leírtak szerint. Ha az inhalálható alakja a hatóanyagnak porlasztható, vizes, szerves vagy vizes/szerves diszperzió, az inhalációs szerkezet lehet egy ismert porlasztó, például egy hagyományos pneumatikus porlasztó, vagy légsugár porlasztó, vagy ultrahangos porlasztó, mely tartalmazhat például 1-50 ml, átlagosan 1-10 ml diszperziót; vagy kézi tartású porlasztó. Néha szükséges a finom köd vagy spray inhalálókészülék, például egy elektronikusan vezérelt készülék, mint egy AERx (Aradigm, US), vagy Aerodose (Aerogen), vagy mechanikus szerkezet, mint a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) porlasztó, mely sokkal kisebb térfogatot képes porlasztani, pl. 10-100 μl , mint a hagyományos porlasztók. Ha a hatóanyag inhalálható formája a végső szemcsés alakban van, az inhalációs szerkezet lehet például egy száraz por inhalációs szerkezet adaptálva, hogy eljuttassa a száraz port a kapszulából vagy a buborékcsomagolásból, mely egy dózisban tartalmazhatja a száraz port, mely (A) és/vagy (B)-ből áll, vagy multi-dózis száraz por inhaláció (MDPI) szerkezet adaptálva, például, 3-25 mg száraz por eljuttatására, mely tartalmazza az (A)-t és/vagy (B)-t nyomásonként. Megfelelő, hasonló száraz por inhalációs szerkezetek jól ismertek. Például, egy megfelelő száraz por inhalációs szerkezet tokba zárt formában az US3991761-ben, míg a megfelelő MDPI módszer a WO97/20589-ben került leírásra.

A találmány gyógyszere egy gyógyszerkészítmény, mely tartalmazza (A) ahogy előbb leírtuk és (B) keverékét, együtt legalább egy gyógyszerészeti elfogadott hordozóval, amint azt az előbb leírtuk.

Az (A) és a szteroid (B) molaránya általában 100:1 aránytól 1:300-ig terjedhet, például 50:1-től 1:100-ig, vagy 20:1-től 1:50-ig, gyakran 10:1-től 1:20-ig, még gyakrabban 5:1-től 1:10-ig, 3:1-től 1:7-ig, vagy 2:1-től 1:2-ig. Az (A) vegyületet és a (B) szteroidot külön-külön adagolva ugyanezek az arányok.

Az (A) vegyület megfelelő napi adagja különösen maleát só formájában inhalálva 20 μg -tól 2000 μg -ig, például 20-tól 1500 μg -ig, 20-tól 1000 μg -ig, gyakran 50-től 800 μg -ig, például 100-tól 600 μg -ig vagy 100-tól 500 μg -ig lehet. Egy megfelelő napi szteroid (B) adag inhalációs adagja 20 μg -tól 5000 μg -ig, például 20-tól 4000 μg -ig 50-től 3000 μg -ig 50-től 2000 μg -ig, 50-től 1000 μg -ig, 50-től 500 μg -ig, 50-től 400 μg -ig, 50-től 300 μg -ig, 50-től 200 μg -ig vagy 50-től 100 μg -ig lehet. Ha (B) budesonide, akkor a megfelelő napi adagolás 25-től 4800 μg -ig, például 25-től 4000 μg -ig, 25-től 3200 μg -ig, 25-től 2400 μg -ig, 25-től 1600 μg -ig, 50-től 4800 μg -ig, 50-től 4000 μg -ig, 50-től 3200 μg -ig, 50-től 2400 μg -ig, 50-től 1600 μg -ig, 100-tól 4000 μg -ig, 100-tól 3200 μg -ig, 100-tól 2400 μg -ig, 100-tól 1600 μg -ig, 100-tól 800 μg -ig, 100-tól 400 μg -ig, 200-tól 4000 μg -ig, 200-tól 1600 μg -ig, 200-tól 800 μg -ig, 200-tól 400 μg -ig, 100-tól 1600 μg -ig lehet. Ha a (B)



mometasone furoát, a megfelelő napi adagolása 50 µg-tól 2000 µg-ig, például 100-tól 200 µg-ig, 100-tól 1600 µg-ig, 100-tól 1000 µg-ig vagy 100-tól 800 µg-ig, gyakran 200-tól 500 µg-ig, például 200-tól 400 µg-ig. Ha (B) fluticasone propionát, a megfelelő napi inhalációs adagolása 25 µg-tól 2000 µg-ig, például 25-től 1500 µg-ig, 25-től 1000 µg-ig, 25-től 500 µg-ig, 25-től 250 µg-ig, 100-tól 1500 µg-ig, 100-tól 1000 µg-ig, 100-tól 500 µg-ig, 100-tól 250 µg-ig, 200-tól 1500 µg-ig, 200-tól 1000 µg-ig, 200-tól 500 µg-ig, leggyakrabban 100-tól 1000 µg-ig lehet.

Az (A) vegyület megfelelő adagja különösen maleát só formájában inhalálva 20 µg-tól 2000 µg-ig, például 20-tól 1500 µg-ig, 20-tól 1000 µg-ig, gyakran 50-től 800 µg-ig, 50-től 600 µg-ig, 50-től 500 µg-ig lehet. A budesonide megfelelő dózisa 25 µg-tól 2400 µg-ig, 50-től 2400 µg-ig, 50-től 2000 µg-ig, 50-től 1600 µg-ig, 50-től 800 µg-ig, 50-től 400 µg-ig, 50-től 200 µg-ig, 100-tól 1600 µg-ig, 100-tól 800 µg-ig, 100-tól 400 µg-ig, 100-tól 200 µg-ig, 200-tól 1600 µg-ig, 200-tól 1600 µg-ig, 200-tól 800 µg-ig, 200-tól 400 µg-ig, leggyakrabban 100-tól 400 µg-ig lehet. A mometasone furoát megfelelő dózisa 25 µg-tól 2000 µg-ig, 50-től 1500 µg-ig, 50-től 1000 µg-ig, 50-től 800 µg-ig, 50-től 400 µg-ig, 50-től 200 µg-ig, 50-től 100 µg-ig, 100-tól 800 µg-ig, 100-tól 400 µg-ig vagy 100-tól 200 µg-ig, leggyakrabban 100-tól 400 µg-ig lehet. A fluticasone propionate megfelelő inhalációs adagja 25 µg-tól 1000 µg-ig, például 25-től 500 µg-ig, 25-től 250 µg-ig, 25-től 200 µg-ig, 50-től 1000 µg-ig, 50-től 500 µg-ig, 50-től 250 µg-ig, 50-től 200 µg-ig, 100-tól 1000 µg-ig, 100-tól 500 µg-ig, 100-tól 250

μg -ig, 100-tól 200 μg -ig, 150-tól 500 μg -ig vagy 150-tól 250 μg -ig, leggyakrabban 100-tól 500 μg -ig lehet. Ezek a dózisok napi egy vagy kettő alkalommal szedhetők be az előbb leírt napi adagoktól függően. A pontos egység és napi adag természetesen függ a kezelés körülményeitől, a betegről és az inhaláció módjától.

A találmány egyik kedvelt formájában a találmány gyógyszere egy gyógyszerészeti elegy, mely egy száraz por egy kapszulába csomagolva, s tartalma egy dózis (A) és (B), például az inhalálható formája egy egyszerű kapszula inhalálókészülék, a kapszula megfelelően tartalmaz egy adag (A)-t, pl. az előbb leírt adagban, és egy adag (B)-t, pl. az előbb leírt adagban, és egy gyógyszerészetileg elfogadott hordozóanyagot pl. amelyet az előbb leírtunk, olyan mennyiségben, hogy a kapszula teljes mennyiségét szállítsa 5 és 50 mg között, például 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg.

A találmány egyik másik kedvelt formájában a találmány gyógyszere egy gyógyszerészeti elegy, mely egy száraz por és adagolása egy multi-dózis száraz por inhalátor tartály, adaptálva a szállításra, például 3-25 mg száraz port tartalmaz egy adag (A) és (B) működésenként, például ha (A) maleát só formában van, a por tartalmaz tömegre vonatkoztatva 20-2000 részt, például 60-1000 részt, 100-500 részt, vagy 100-300 részt (A)-ból; 25-800 részt, pl. 25-500 részt, 50-400 részt vagy 100-400 részt (B)-ből; és 2000-25000 részt, pl. 4000-15000 részt vagy 4000-10000 részt az előbbieken leírt gyógyszerészetileg elfogadott hordozóból.



A találmány további kedvelt formájában a találmány gyógyszere egy gyógyszerészeti elegy, mely egy (A)-t és (B)-t az előbb említett arányban tartalmazó aeroszol, mely egy előbb említett hajtóanyagot tartalmaz alkalmasint együtt felületaktív anyaggal, és/vagy térfogatnövelő anyaggal vagy segédoldószerrel, úgymint etanollal, amint azt előbb leírtuk. Adagolása pontos mennyiség adagolásra alkalmas inhalátorral történik, mely alkalmas egységnyi (A) és (B) vegyületet tartalmazó aeroszol szállítására, vagy ismert frakciójú (A) ill. (B) mennyiség szállítására használatonként. Így, ha például az inhalátor (A)-ból és (B)-ből fele mennyiséget juttat el használatonként, a szükséges mennyiség eléréséhez kétszer kell használni az inhalátort.

A fentieket figyelembe véve, a találmány egy gyógyszer csomagot biztosít, ahogy előbb említettük (A) és (B) vegyületet tartalmaz szétválasztott dózisegységek formájában, fent említett formákban az adagolásnak megfelelően tartalmazva az (A) és (B) vegyületeket. Ez a kiszereles biztosít a továbbiakban egy vagy több inhalációs szerkezetet (A) és (B) adagolására. Például a kiszereles tartalmazhat egy vagy több száraz por inhalációs módszert száraz porszállításra adaptálva kapszulából, ill. egy-egy dózis egységet (A)-ból és (B)-ből tartalmazó száraz porral töltött kapszulát. Másik esetben a kiszereles tartalmazhat egy multi-dózis száraz por inhalációs módszert, mely egy-egy tartályból áll, és (A) ill. (B) anyagot tartalmazó száraz port tárol. További példa, hogy a csomag tartalmazhat egy pontosan kimért dózis inhalátort melyben (A)



vegyületet magába foglaló aeroszol van hajtóanyaggal, és egy pontosan kimért dózis inhalátort melyben (B) vegyületet magába foglaló aeroszol van hajtóanyaggal.

A találmány gyógyszerei hatásosak a gyulladós vagy elzáródós légúti betegségek kezelésében, nagy hatásosságot mutatva hörgőtágítóként és gyulladáscsökkentőként. Például lehetséges úgy kombinálni a találmány adagolását, hogy a kortikoszteroid adagját csökkentjük a tisztán kortikoszteroid terápiához szükséges szint alá, s így az előfordulható nem kívánt mellékhatásokat minimalizálni tudjuk. Lényegében, ezek a kombinációk, különösen ahol (A) és (B) ugyan abban az elegyen vannak, megkönnyítik egy magas gyulladásgátló hatás elérését, úgy, hogy a szükséges gyulladásgátló hatás eléréséhez elegendő kortikoszteroid adagját csökkenthetjük, ha az I formulával alkotott keverékét használjuk. Ezáltal csökkentjük a nemkívánatos mellékhatások kockázatát az ismétlődő kitettségtől a szteroid velejárójáig a gyulladáskezelésben vagy az elzáródós légúti betegségekben. Továbbá, a találmány kombinációját használva, különösen olyan elegyeknél, melyekben mind az (A), mind a (B) jelen van, készíthetők gyors hatású és hosszú ideig tartó gyógyszerek. Továbbá, hasonló kombinációt használva a terápiában, olyan gyógyszerek készíthetők, melyek a tüdő funkcióban javulásában szignifikáns fejlődést eredményeznek. Másik aspektusból, a találmány terápiájának kombinálásával olyan gyógyszerek állíthatók elő, melyek hatásos kontrollt biztosítanak az elzáródós ill. gyulladós légúti betegségek kezelésénél, vagy exacerbációs betegségeknek. További szempontból, olyan elegyet használva, melyben mind a két

(A) és (B) vegyület jelen van, olyan gyógyszereket lehet készíteni, melyek lecsökkentik, vagy feleslegessé teszik a gyorsan ható, életmentő gyógyszerek, úgymint salbutamol vagy terbutaline használatát; így, az (A) és (B) vegyületeket tartalmazó találmány megkönnyíti légúti elzáródás, vagy gyulladás kezelését egy egyszerű gyógyszerrel.

A találmánnyal végzett gyulladásos vagy elzáródásos légúti betegségek kezelése lehet tüneti vagy megelőző kezelés. A jelen találmány által alkalmazható gyulladásos, vagy légúti elzáródásos betegségek közé tartozik az asztma bármelyik típusa, vagy a genetikai eredetű intrinzik (nem allergiás eredetű), extrinzik (allergiás) asztma, enyhe lefolyású asztma, közepes asztma, komoly asztma, hörghurutos asztma, előidézett asztma, foglalkozási asztma és bakteriális fertőzés után kijövő asztma. Az asztma kezelése alatt értjük a betegek teljes körű kezelését, pl. a 4-5 év alatti, asztmás lélegzés tünettől és diagnosztizált, vagy diagnosztizálható „asztmatikus kisgyermeket”, mint egy új létrehozott beteg kategóriát, melynél mostanában gyakran állapítanak meg korai fázisú asztmát. (Ezt a különös asztmás állapotot „asztmatikus kisgyermek szindrómának” hívják.)

Az asztmás kezelés profilaktikus hatásossága kézzelfogható lesz szimptomatikus bántalmak, pl. akut asztmatikus vagy hörgőszűkítő bántalmak, számának és súlyosságának csökkenésével, és a tüdő funkció vagy a légúti hiperreaktivitás javulásával. Továbbá, kézzelfogható, hogy más, szimptomatikus terápiák feltételei csökkennek, pl. szándékos gátlása, vagy megszüntetése a

jelentkező szimptomatikus bántalmaknak, pl. gyulladáscsökkentéssel (pl. kortikoszteroid) vagy hörgőtágítással. Profilaktikus haszna az asztmában különlegesen látható hason fekvő „morning dipping” betegeknel. A „morning dipping” egy asztmatikus szindróma, mely jelentkezik az asztmás betegek jelentős hányadánál, pl. a reggeli órákban 4-6 óra között, azaz lényegesen eltérő időben az előbb szóba került szimptomatikus asztmás terápiák idejétől.

Más a találmány által kezelhető gyulladáshoz vagy obstruktív légúti betegségek közé tartozik az akut légzési elégtelenség (ALI), a felnőttkori respirációs disztressz szindróma (ARDS), krónikus obstruktív tüdőbaj, légút vagy tüdő betegség (COPD, COAD vagy COLD), krónikus bronchitis és emphysema, bronchiectasis és légúti exacerbáció hiperreakció mely más gyógyszerterápiából következik, különösen más inhalációs gyógyszerterápiából. Más a találmány által kezelhető gyulladáshoz vagy obstruktív légúti betegségek közé tartozik a pneumoconiosis (egy gyulladáshoz, általános foglalkozási tüdőbetegség, melyet légúti obstrukció kísér, lehet krónikus, vagy akut, ismételt porbelégzés okozta tüdő-megbetegedés) vagy egyéb genetikai betegség, pl. az aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tobacosis és a byssinosis.

A találmányt a következő Példák illusztrálják, melyekben, ha nincs más említve, a részek tömeg szerint értendők. A példákban az A összetevő megegyezik az I formulával maleát só formájában, a Bud budesonidot jelent, az FP fluticasone propionátot, az MF mometasone furoátot és az OA olajsavat

(detergens).

Preparációs Példák

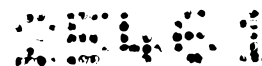
Az 1-3-kloro-1-(3,4-dietilfenil)-1-propanon előállítás

1, 2-Dietilbenzolt (10.9 g, 74.6 mmol) és propionil kloridot (9.7 g, 74.6 mmol) csepegtetünk AlCl_3 -ra (22.3 g, 167.8 mmol) nitrometánban (75 mL) 30 percen keresztül. A reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, miután 70 g jeget és 14 ml tömény kénsavat adunk hozzá. A vizes fázist éterrel extraháljuk, a szerves fázist 2N HCl-val és telített NaCl oldattal. A szerves fázist tovább kezeljük aktív szénnel, magnézium-szulfáttal, szűrjük, és az oldószert vákuummal eltávolítjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 7.8 (1H, s, Ar); 7.7 (1H, d, Ar); 7.2 (1H, d, Ar); 3.9 (2H, t, CH_2); 3.4 (2H, t, CH_2); 2.8 (4H, q, CH_2CH_3); 1.2 (6H, m, CH_3).

2 - 5,6-dietil-indan-1-on előállítás

3-klór-1-(3, 4-dietilfenil)-1-propanont (15.5 g) 66 ml koncentrált kénsavban feloldjuk és 4 órán át 90°C -on tartjuk. A reakcióelegyet 70 g jég hozzáadásával hűtjük, és a vizes fázist toluóllal kétszer kiextraháljuk. A szerves hárttyát szódabikarbónával mossuk, telített NaCl oldatot adunk hozzá, és aktív szénnel valamint magnézium-szulfáttal kezeljük. Szűrés után az oldószert vákuummal eltávolítjuk. A terméket kromatográfiával (szilika kolonna, hexán/ etilacetát 10: 1) tovább tisztítjuk, hexánban kikristályosítjuk.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm: 7.6 (1H, s, Ar); 7.3 (1H, d, Ar); 3.1 (2H, m, CH_2); 2.7 (6H, m, $\text{CH}_2+\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.2 (6H, m, CH_3).

3 - 5, 6-Diethyl- indán-1, 2-dione 2-oxime előállítása

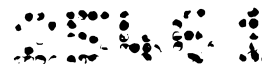
5, 6-dietil-indán-1-ont (5 g, 26 mmol) metanolban (75 mL) 40 °C-ra fűtjük, n-butyl nitritet (3.0 g, 28.6 mmol) csepegtetünk rá, mely után tömény HCl-at (1.25mL) adunk hozzá. 1 óra múltán a reakciót szobahőmérsékletre hűtjük, és a kiülepített terméket átszűrjük, jéghideg metanollal mossuk és szárítjuk.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) ppm: 12.6 (1H, s, OH); 7.4 (1H, s, Ar); 7.3 (1H, d, Ar); 3.6 (2H, s, CH_2); 2.6 (4H, m, CH_2CH_3); 1.1 (6H, m, CH_3).

4-5, 6-Diethyl-indán-2-ylamine hydrochloride előállítása

5, 6-Diethyl-indán-1, 2-dione 2-oximot (4.5 g) adunk hozzá ecetsav (150 ml), és tömény kénsav (4.5 ml) elegyéhez. Pd/C 5% -ot (1.5 g) adunk az elegyhez, melyet nitrogénnel gázmentesítünk, és 5 órán át hidrogénezünk. A katalizátort ezután szűrővel eltávolítjuk, majd 4M NaOH-dal a pH-t 10-re állítjuk, az oldatot pedig kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist magnézium szulfáttal szárítjuk, az oldószert pedig vákuummal eltávolítjuk. A csapadékot minimális mennyiségű éterben visszaoldjuk, és HCl telített étert adunk hozzá. A fehér üledéket leszűrjük, és szárítjuk az 5, 6-diethyl-indán-2-ylamine HCl sójának megjelenéséig.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) ppm: 8.7 (3H, bd s, NH_3); 7.3 (2H, s, Ar); 4.2 (1H, bd s, CH); 3.5 (2H, dd, CH_2); 3.3 (2H, dd, CH_2); 2.8



(4H, q, CH₂CH₃); 1.4 (6H, t, CH₃).

5 - 8-benziloxi-5-[(R)-2-(5, 6-dietil-indán-2-ylaminol-1-hidroxi-etil)]-1H-quinolin-2-on előállítás

(R)-8-benziloxi-5-oxiranylcarbostiril (5.00 g) és 5,6-dietilindan-2-ylamine (3.87 g) oldatát n-butanolban 4 órán át 110°C-on tartjuk. Lehűtjük szobahőmérsékletre, majd toluolt adunk hozzá és a szerves fázist vízzel mossuk (3 X 25 ml), szillikagél kromatográfiás kolonnába töltjük és toluollal, majd egy toluol: etanol: etilacetát: cc. ammónia (45:10:45:2) keverékkel mossuk, a címben szereplő vegyület megjelenéséig.

6 - A vegyület: 5-[(R)-2-(5,6-dietil-indán-2-ylamino)-1-hidroxy-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-on maleate előállítás

8-benziloxi-5-[(R)-2-(5, 6-dietil-indán-2-ylaminol-1-hidroxi-etil)]-1H-quinolin-2-ont (360 mg) 10 ml metanolban feloldjuk, majd katalitikus mennyiségű 10% palládiumot tartalmazó aktív szenet adunk hozzá, és az oldatot hidrogén atmoszféra alá helyezzük. A reakció TLC-vel, 4 óra elteltével fejeződik be. A katalizátort szűréssel, az oldószert vákuummal távolítjuk el. A terméket izopropanolba tesszük, és maleic savat adunk az oldathoz. A kívánt terméket etanolból történő kikristályosítással kapjuk meg. TLC (szillika, diklormetán/ metanol 10:1 R_f = 0.05). ES+MS m/e 393 (MH⁺).

Példák 1-60

Zselatin kapszulákat alkalmazunk inhaláció kapszulaként, az

US3991761-ben leírtak szerint. Mindegyik kapszula tartalmazza a száraz port, mely az A összetevőből és budesonidból áll, a fő szemcseátmérője 1-5 μm , a laktóz monohidrát szemcseátmérője nem több, mint 212 μm . A mennyiségeket az alábbi táblázat mutatja:

Példa	A elegy (rész)	MF (rész)	laktóz (rész)
1	20	100	19880
2	40	100	19860
3	80	100	19820
4	100	100	19800
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
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

Példák 61-90

Az 1-60 példákat ismételjük meg, de a bidezidót mometaszon furotáttal helyettesítjük, és az alábbi táblázatban megadott mennyiségeket alkalmazzuk:

Péllda	A elegy (rész)	MF (rész)	laktóz (rész)
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
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

Példák 91-135

A W097/20589-ban leírt multidózisos inhaláló tartályában alkalmazott szállításra alkalmas száraz por az A elegy és flutikanóz propionát -melyet 1-5 µm-es részecskeátmérőjűre daráltunk- és 212 µm alatti részecskeméretű laktóz monohidrát elegyítésével készíthető, a mennyiségek az alábbi táblázatban láthatóak:

<u>Példa</u>	A elegy (rész)	FP (rész)	laktóz (rész)
91	20	100	4880
92	40	100	4860
93	80	100	4820
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
131	240	250	14510
132	300	250	14450
133	500	250	14250
134	1000	250	13750
135	2000	250	12750

Példák 136-163

Az aeroszol receptúrák elkészítésénél mikronizált aktív ingredienseket és, ha szükséges, duzzasztóágensként laktózt mérünk egy üvegedénybe, az üveget egy adagolószeleppel lezárjuk, az előkevert etanol/hajtógáz-t és a megfelelő detergenst a szelepen keresztül az üvegbe injektáljuk, az edényt ultrahang energiának tesszük ki a szilárd részecskék diszpergálására. A használt komponensek és mennyiségi adatok az alábbi táblá-



zatban láthatóak:

<u>Pld.</u>	A elegy (rész)	MF (rész)	HFA134a (rész)	HFA227 (rész)	etanol (rész)	OA (rész)	laktóz (rész)
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	-
153	24	20	30000	60000	2000	0.8	-

<u>Pld.</u>	A elegy (rész)	FP (rész)	HFA134a (rész)	HFA227 (rész)	etanol (rész)	OA (rész)	laktóz (rész)
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	-

Példák 164-199

A 91-135 példákat ismételjük meg, de flutikanóz propionát helyett mometanóz furoátot alkalmazunk, és az alábbi táblázatban leírt mennyiségeket alkalmazzuk:

<u>Példa</u>	A elegy (rész)	MF (rész)	laktóz (rész)
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
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

Példák 200-236

Megismételjük a 136-163 példák eljárásait, de az alábbi táblázatban látható mennyiségeket alkalmazzuk, néhány példában az etanolt kihagytuk:

<u>Pld.</u>	A el. (rész)	MF (rész)	HFA134a (rész)	HFA227 (rész)	Etanol (rész)	OA (rész)	Laktóz (rész)
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
208	60	20	10000	10000	-	-	-
209	60	20	10000	10000	200	-	-
210	60	20	10000	10000	-	0.5	-
211	30	20	8000	12000	-	1	1
212	40	20	5000	15000	500	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	-	-	-

<u>Pld.</u>	A el. (rész)	FP (rész)	HFA134a (rész)	HFA227 (rész)	Etanol (rész)	OA (rész)	Laktóz (rész)
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
<u>Pld.</u>	A el.	Bud	HFA134a	HFA227	Etanol	OA	Laktóz
	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)
226	10	20	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	-	-	-

Példák 237 - 245

A 136-163 példákat megismételjük, de olajsav helyett detergensként szorbian triolátot (ST) alkalmazunk, az összetevők mennyiségei az alábbi táblázatban láthatóak:

<u>Pld.</u>	A el.	MF	HFA134a	HFA227	Etanol	ST	Laktóz
	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)	(rész)
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

76.729/ZSO

Szabadalmi igénypontok

1. Egy gyógyszerészeti készítmény, amely külön vagy együtt tartalmaz egy az I képlet szerinti (A) vegyületet szabad vagy gyógyszerészetileg tole-rálható só vagy szolvát formájában és egy (B) kortikosztero-idot szimultán, szakaszos vagy szeparált adagolásra gyulladá-sos vagy obstruktív légúti megbetegedések kezelésére, az (A) és (B) moláris aránya 100:1 - 1:300.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszer, amely egy (A) és (B) tetszőleges hatóanyagkeverékét és legalább egy gyógyszerészetileg tolerálható hordozóanyagot tartalmazó gyógyszerészeti elegy.

3. Az 1. és 2. igénypont szerinti gyógyszer, melyben az (A) egy az I képlet szerinti vegyület malátasó formája.

4. Az 1., 2. és 3. igénypont szerinti gyógyszer, melyben a (B) kortikoszteroid a II képlet szerinti vegyület vagy ennek egy 1,2-dihidro származéka, ahol

R^1 egy C_1 - C_4 -alkil tetszés szerinti halogénnel, hidroxival, C_1 - C_4 -alkoxival, aciloxival vagy aciltioval szubsztituált, vagy R^1 egy C_1 - C_4 -alkoxi vagy C_1 - C_4 -alkiltio tetszés szerinti halogénnel szubsztituálva, vagy R^1 egy 5- vagy 6-tagú heterociklotio, vagy R^2 egy aciloxi és R^3 egy hidrogén vagy C_1 - C_4 -alkil, vagy R^2 és R^3 együtt egy a III képlet szerinti csoportot határoz meg, ahol R^4 egy C_1 - C_4 -alkil vagy C_3 - C_6 -cikloalkil és R^5 egy hidrogén

vagy C₁-C₄-alkil, és X¹ és X² egymástól függetlenül hidrogént, klórt vagy fluort jelentenek.

5. Az 1. - 4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer, melyben a (B) kortikoszteroid beklametazon dipropionát, budezonid, flutikanóz propionát, mometazon furoát, ciklezonid, triamkiolon acetamid, flunizolid, rofleponid palmitát, butixokort propionát vagy akometazon enbutát.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszer, melyben a (B) kortikoszteroid budezonid, flutikanóz propionát vagy mometazon furoát.

7. Az 1. - 6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer inhalálható formában aeroszolként, amely az (A) és (B) keverékét tartalmazza oldat vagy diszperzió formájában egy hajtógázban, vagy egy hajtógázban (A) -t oldat vagy diszperzió formájában tartalmazó aeroszol, és egy hajtógázban (B) -t oldat vagy diszperzió formájában tartalmazó aeroszol keveréke.

8. Az 1. - 6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer inhalálható formában olyan porlasztható elegyként, amely tartalmazza az (A) és (B) diszperzióját egy vizes, szerves vagy vizes/szerves közegben vagy az (A) diszperziójának az említett médiumban a (B) diszperzióinak az említett médiumban vett elegyét.

9. Az 1. - 6. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer, melyben (A) és/vagy (B) inhalálható formában, száraz porként van-

nak jelen, amely finoman eloszlatott (A) -t és/vagy (B) -t tartalmaz tetszés szerint, legalább egy szemcsés, gyógyszerészetiileg tolerálható hordozóval együtt.

10. A 7. vagy 9. igénypontok szerinti gyógyszer, melyben (A) és/vagy (B) egy 10 μm -ig terjedő átlagos szemcsemérettel rendelkezik.

11. Az előző igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer, melyben (A) és (B) moláris aránya 5:1 - 1:10.

12. A 2. igénypont szerinti gyógyszer, amely egy száraz por egy kapszulában, a kapszula egy egységnyi dózis (A) -t, egy egységnyi dózis (B) -t és egy gyógyszerészetiileg tolerálható hordozót tartalmaz olyan mennyiségben, hogy a száraz por teljes súlya kapszulánként 5 - 50 mg között legyen.

13. A 2. igénypont szerinti gyógyszer, amely egy száraz por, amely 20 - 2000 rész (A) -t tartalmaz maleátsó formájában, valamint 25 - 800 rész (B) -t és 2000 - 25000 rész gyógyszerészetiileg tolerálható hordozót tartalmaz.

14. A 2. igénypont szerinti gyógyszer, amely egy az 1. - 11. igénypontokban meghatározott arányban tartalmazza (A) -t és (B) -t egy hajtóanyagban, tetszés szerint egy detergenssel és/vagy töltőanyaggal és/vagy koszolvenssel, amely alkalmas egy adagolt dózisú inhalátorral való adminisztrációra és alkalmas egy egységnyi dózisú (A) és egy egységnyi dózisú (B) bejuttatására, vagy egy egységnyi dózisú (A) ismert frak-

ciójának és egy egységnyi dózisú (B) ismert frakciójának mozgatóással való adagolására.

15. Gyógyszerészeti készlet, amely tartalmazza az 1. - 3. igénypontban definiált (A) -t és az 1. és 4. - 6. igénypontok bármelyikében definiált (B) -t szeparált egységdózis formában, az említett formák alkalmasak az (A) és (B) effektív mennyiségeinek adagolására, egy vagy több (A) és (B) adminisztrálását szolgáló inhalációs módszerrel együtt.

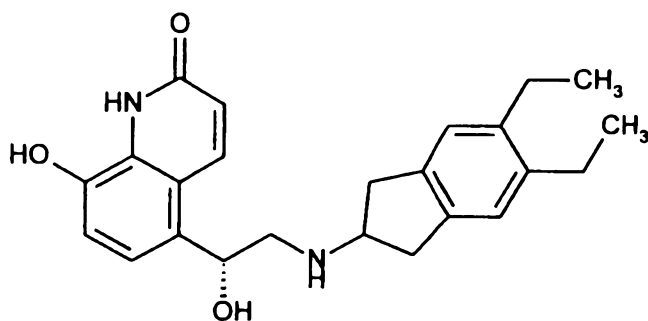
A meghatalmazott

Szentpéteri Zsolt
szabadalmi ügyvivő
S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Irod:
H-1062 Budapest, Aranybányai út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1000

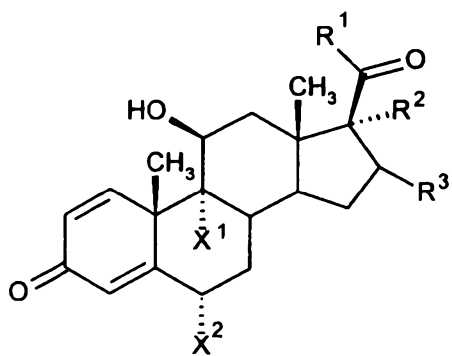
Aldai rajzzal

2003. 09. 17.

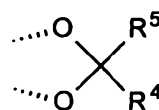
PD



(I)



(II)



(III)