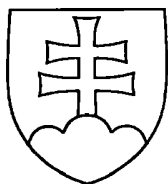


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **16. 2. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9903759.0**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 2. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/01270**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/48587**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1184-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**A61K 31/135,
A61P 11/00**

- (71) Prihlasovateľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**
(72) Pôvodca: **Clarke Jeremy Guy, Horsham, West Sussex, GB;
Danahay Henry Luke, Godalming, Surrey, GB;
Hassan Ian Francis, Horsham, West Sussex, GB;**
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) **Názov: Farmaceutická kompozícia obsahujúca formoterol a fluticasone-propionát**

(57) **Anotácia:**
Farmaceutická kompozícia obsahuje formoterol alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, alebo solvát formoterolu, alebo uvedenej soli a fluticasone-propionát, je vhodná na použitie na liečbu zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest.

SK 1184-2001 A3

Farmaceutická kompozícia obsahujúca formoterol a fluticasone-propionát

Oblasť techniky

Predkladaný vynález pojednáva o kombinovaných prostriedkoch beta-2-agonistu a steroidu a ich použití na liečbu zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest.

Doterajší stav techniky

Formoterol, t.j. *N*-[2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-metoxymetyl)-1-metyletyl)amino)etyl)fenyl]formamid, najmä vo forme jeho soli s kyselinou fumárovou, je bronchodilatátor používaný na liečbu zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest. Fluticasone-propionát, t.j. *S*-fluórmetyl 6 α ,9 α -difluór-11 β -hydroxy-16 α -metyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dién-17 β -karbotoát, protizápalový kortikosteroid, je opísaný v US 4 335 121.

Podstata vynálezu

Teraz sa prekvapivo zistilo, že možno dosiahnuť významný neočakávaný terapeutický účinok, najmä synergický terapeutický účinok v liečbe zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest použitím kompozície obsahujúcej formoterol alebo jeho soľ alebo ich solvát a fluticasone-propionát. Napríklad sa môže použiť táto kompozícia na značné zníženie dávkovania fluticasone-propionátu potrebného pre daný terapeutický účinok v porovnaní s potrebným dávkovaním pri použití liečby fluticasone-propionátom samotným, a tým aj na minimalizáciu možných nežiaducich vedľajších účinkov. Zistilo sa najmä, že kompozícia obsahujúca formoterol a fluticasone-propionát indukuje protizápalovú aktivitu, ktorá je signifikantne vyššia ako

protizápalová aktivita indukovaná formoterolom alebo fluticasone-propionátom samotnými, a že množstvo fluticasone-propionátu potrebné na daný protizápalový účinok sa môže významne znížiť, keď je fluticasone-propionát použitý v zmesi s formoterolom, a tým sa môže znížiť aj riziko nežiaducich vedľajších účinkov z opakovaného vystavenia steroidom zapojeným do liečby zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest.

Okrem toho sa môžu, použitím kompozícií podľa vynálezu, pripraviť liečivá, ktoré majú rýchly nástup pôsobenia a dlhý čas trvania pôsobenia. Ďalej sa môžu, použitím kompozícií podľa vynálezu, pripraviť liečivá na zlepšenie pľúcnych funkcií. Ďalej sa môžu, použitím kompozícií podľa vynálezu, pripraviť liečivá, ktoré poskytujú lepšiu kontrolu obštrukčných alebo zápalových ochorení dýchacích ciest, alebo redukciu exacerbácií týchto ochorení. Ďalej sa môžu, použitím kompozícií podľa vynálezu, pripraviť liečivá, ktoré sa môžu použiť v okamihu potreby na záchrannú liečbu obštrukčných alebo zápalových ochorení dýchacích ciest, alebo ktoré redukujú alebo eliminujú potrebu liečby krátko pôsobiacimi záchrannými liečivami, ako je salbutamol alebo terbutalín; takto uľahčujú liečivá, založené na kompozíciách podľa vynálezu, liečbu obštrukčných alebo zápalových ochorení dýchacích ciest použitím jediného lieku.

Preto podľa jedného uskutočnenia predkladaný vynález pojednáva o farmaceutických kompozíciách obsahujúcich ako zložku (A) formoterol alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát formoterolu alebo uvedenej soli a ako zložku (B) fluticasone-propionát.

Podľa iného uskutočnenia predkladaný vynález pojednáva o spôsobe liečby zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest, ktorý zahŕňa podanie účinného množstva farmaceutickej

kompozície obsahujúcej zložky (A) a (B), ako sú definované pred týmto, pacientovi, ktorý takúto liečbu potrebuje.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález pojednáva o farmaceutickej kompozícii obsahujúcej zmes účinných množstiev zložiek (A) a (B), ako sú definované pred týmto, spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález pojednáva o farmaceutickej kompozícii na použitie na liečbu zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest, ktorá obsahuje zložky (A) a (B), ako sú definované pred týmto.

Predkladaný vynález ďalej pojednáva o použití farmaceutickej kompozície obsahujúcej zložky (A) a (B), ako sú definované pred týmto, na prípravu liečiv na liečbu zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest.

Farmaceuticky prijateľné soli formoterolu zahŕňajú napríklad soli s anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná, a soli s organickými kyselinami, ako je kyselina fumárová, kyselina jablčná, kyselina octová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina askorbová, kyselina jantárová, kyselina glutárová, kyselina glukónová, kyselina propántrikarboxylová, kyselina olejová, kyselina benzoová, kyselina *p*-metoxybenzoová, kyselina salicylová, kyselina *o*- a *p*-hydroxybenzoová, kyselina *p*-chlórbenzoová, kyselina metánsulfonová, kyselina *p*-toluén-sulfónová a kyselina 3-hydroxy-2-naftalénkarboxylová.

Zložka (A) môže byť v akejkoľvek izomérskej forme alebo zmesi izomérsnych foriem, napríklad čistého enantioméru, zmesi enantiomérov, racemátu alebo ich zmesí. Môže byť vo forme solvátu, napríklad hydrátu, napríklad, ako je opísané

v US 3 994 974 alebo US 5 684 199, a môže byť prítomná v konkrétnej kryštalickej forme, ako je opísané napríklad vo WO 95/05805. Výhodne predstavuje zložku (A) formoterol-fumarát, obzvlášť vo forme dihydrátu.

Farmaceutické kompozície uvedené pred týmto sa podávajú výhodne inhalačnou cestou a v tomto prípade sú zložky (A) a (B) v inhalovateľnej forme. Inhalovateľnou formou kompozície môže byť napríklad rozprášiteľná kompozícia, ako je aerosól obsahujúci aktívne zložky, t.j. zložky (A) a (B), v roztoku alebo disperzii v hnacom plyne, alebo nebulizovateľná zložka obsahujúca disperziu aktívnych zložiek vo vodnom, organickom alebo vodno-organickom prostredí. Inhalovateľnou formou farmaceutickej kompozície môže byť napríklad aerosól obsahujúci zmes zložiek (A) a (B) v roztoku alebo disperzii v hnacom plyne. V inom prípade môže byť inhalovateľnou formou nebulizovateľná kompozícia obsahujúca disperziu zložiek (A) a (B) vo vodnom, organickom alebo vodno-organickom prostredí.

Aerosólová kompozícia vhodná na použitie ako inhalovateľná forma kompozície podľa vynálezu môže obsahovať aktívne zložky v roztoku alebo disperzii v hnacom plyne, ktorým môže byť akýkoľvek hnací plyn známy v odbore. Vhodnými hnacími plynmi sú uhľovodíky, ako je *n*-propán, *n*-bután alebo izobután alebo zmesi dvoch alebo viacerých takýchto uhľovodíkov, a halogénsubstituované uhľovodíky, ako napríklad fluórsubstituovaný metán, etán, propán, bután, cyklopropán alebo cyklobután, najmä 1,1,1,2-tetrafluóretán (HFA134a) a 1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropán (HFA227), alebo zmesi dvoch alebo viacerých takýchto halogénsubstituovaných uhľovodíkov. Keď sú zložky (A) a/alebo (B) prítomné v suspenzii v hnacom plyne, t.j. keď sú prítomné vo forme častíc rozptýlených v hnacom plyne, môže aerosólová kompozícia obsahovať taktiež

lubrikant a surfaktant, ktorými môžu byť akýkoľvek lubrikant a akýkoľvek surfaktant známy v odbore. Iné vhodné aerosólové kompozície zahŕňajú aerosólové kompozície bez alebo v podstate bez surfaktantov. Aerosólová kompozícia môže obsahovať až okolo 5 % hmotn., napríklad od 0,002 % do 5 %, od 0,01 % do 3 %, od 0,015 % do 2 %, od 0,1 % do 2 %, od 0,5 % do 2 % alebo od 0,5 % do 1 % hmotn. zmesi zložiek (A) a (B), vzťahnuté na hmotnosť hnacieho plynu. Keď sú prítomné, môžu lubrikant a surfaktant jednotlivo tvoriť až 5 % respektíve 0,5 % hmotn. aerosólovej kompozície. Aerosólová kompozícia môže tiež obsahovať pomocné rozpúšťadlo, ako je etanol, v množstve až 30 % hmotn. kompozície, najmä na podávanie tlakovým inhalačným zariadením odmeriavacím dávkou.

Podľa iného uskutočnenia vynálezu je inhalovateľnou formou suchý prášok, t.j. zložky (A) a (B) sú prítomné v suchom prášku obsahujúcom jemne delené zložky (A) a (B), pričom súčasne s nimi môže tento prášok obsahovať jemne delený farmaceuticky prijateľný nosič, ktorý je prítomný výhodne, a týmto nosičom môže byť jedna alebo viac látok zvolených z látok známych ako nosiče obsiahnuté v inhalovateľných zložkách v podobe suchého prášku, ako sú napríklad sacharidy, zahŕňajúce monosacharidy, disacharidy, polysacharidy a cukorné alkoholy, ako je arabinóza, glukóza, fruktóza, ribóza, manóza, sacharóza, trehalóza, laktóza, maltóza, škroby, dextrán alebo manitol. Obzvlášť výhodná ako nosič je laktóza, najmä vo forme monohydrátu. Suchý prášok môže byť obsiahnutý v želatínových alebo umelohmotných kapsulách, alebo mechúrikoch, na použitie v zariadeniach na inhaláciu suchého prášku, výhodne v jednotkových dávkach zmesi (A) a (B) spoločne s nosičom v takom množstve, aby celková hmotnosť prášku v každej kapsule bola od 5 mg do 50 mg. Suchý prášok môže byť taktiež obsiahnutý v zásobníku zariadenia na viacdávkovú inhaláciu

suchého prášku.

V kompozícii vo forme jemne delených častíc podľa vynálezu môže mať každá zo zložiek (A) a (B) stredný priemer častíc až okolo 10 μm , napríklad od 0,1 do 5 μm , výhodne od 1 do 5 μm . V aerosólovej kompozícii, kde sú zložky (A) a/alebo (B) prítomné vo forme častíc, môžu mať zložky (A) a/alebo (B) stredný priemer častíc až okolo 10 μm , napríklad od 0,1 do 5 μm , výhodne od 1 do 5 μm . Pevný nosič, ak je prítomný, má všeobecne maximálny priemer častíc 300 μm , výhodne 212 μm , a vhodne má stredný priemer častíc od 40 do 100 μm , výhodne od 50 do 75 μm . Veľkosť častíc aktívnych zložiek (A) a (B), a prípadne pevného nosiča, ak je prítomný, v kompozícii vo forme suchého prášku, sa môže zmenšiť na žiaducu úroveň vhodnými spôsobmi, napríklad mletím v prúdovom vzduchovom mlyne, guľovom mlyne alebo vibračnom mlyne, mikroprecipitáciou, sušením, rozprašovaním, lyofilizáciou alebo rekryštalizáciou zo superkritického média.

Inhalovateľná farmaceutická kompozícia podľa vynálezu sa môže podávať pomocou inhalačného zariadenia vhodného na inhalovateľnú formu, pričom takéto zariadenia sú dobre známe v odbore. Preto tento vynález taktiež pojednáva o farmaceutickom produkte obsahujúcom farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zložky (A) a (B), ako sú opísané pred týmto, v inhalovateľnej forme, ako je opísaná pred týmto, spoločne s jedným alebo viacerými inhalačnými zariadeniami. Podľa ďalšieho uskutočnenia predkladaný vynález pojednáva o inhalačnom zariadení obsahujúcom farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu zložky (A) a (B), ako sú opísané pred týmto, v inhalovateľnej forme, ako je opísaná pred týmto.

Keď je inhalovateľnou formou kompozície podľa vynálezu aerosólová kompozícia, môže byť inhalačným zariadením aerosólová

nádobka vybavená ventilom prispôsobená na uvoľnenie odmeranej dávky kompozície, ako je 10 až 100 μ l, napr. 25 až 50 μ l, t.j. zariadenie známe ako inhalátor odmeriavací dávku. Vhodné takéto aerosólové nádobky a spôsoby udržania aerosólových zložiek pod tlakom v týchto nádobkách sú dobre známe v odbore inhalačnej terapie. Aerosólová kompozícia sa môže napríklad podávať z povlakom vybavenej nádobky, opísanej napríklad v EP-A-0642992. Keď je inhalovateľnou formou kompozície podľa vynálezu nebulizovateľná vodná, organická alebo vodno-organická disperzia, môže byť inhalačným zariadením nejaký známy nebulizátor, napríklad konvenčný pneumatický nebulizátor, ako je prúdový vzduchový nebulizátor, alebo ultrazvukový nebulizátor, ktorý môže obsahovať napríklad od 1 do 50 ml disperzie, obvykle 1 až 10 ml; alebo ručný nebulizátor, napríklad elektronicky riadené zariadenie ako je AERx (Aradigm, US) alebo mechanické zariadenie ako je nebulizátor RESPIMAT (Boehringer /Ingelheim), ktorý poskytuje oveľa menšie nebulizované objemy ako konvenčné nebulizátory, napr. 10 až 100 μ l. Keď je inhalovateľnou formou kompozície podľa vynálezu forma jemne delených častíc, môže byť inhalačným zariadením napríklad zariadenie na inhaláciu suchého prášku prispôsobené na uvoľnenie suchého prášku z kapsuly alebo mechúrka, ktoré obsahujú jednotkovú dávku suchého prášku, alebo zariadenie na viacdávkovú inhaláciu suchého prášku (MDPI) prispôsobené jednorázovo uvoľniť napríklad 5 až 25 mg suchého prášku. Vhodné takéto zariadenia na inhaláciu suchého prášku sú dobre známe. Vhodné zariadenie na uvoľnenie suchého prášku vo forme kapsúl je napríklad opísané v US 3 991 761, pričom vhodné zariadenie na viacdávkovú inhaláciu suchého prášku (MPDI) je opísané vo WO 97/20589.

Hmotnostný pomer formoterolu alebo jeho soli alebo ich solvátu a fluticasone-propionátu môže byť všeobecne od 3:1 do

1:3000, napríklad od 2:1 do 1:2000, od 1:1 do 1:1000, od 1:2 do 1:500 alebo od 1:5 do 1:50. Obvykle je tento pomer od 1:10 do 1:25, napríklad od 1:10 do 1:20. Konkrétnymi príkladmi tohto pomeru, zaokrúhleného na najbližšie celé číslo, sú 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24 a 1:25. Uvedené hmotnostné pomery sa použijú najmä v tom prípade, keď zložkou (A) je dihydrát formoterol-fumarátu. Takto, ak molekulové hmotnosti formoterol-fumarátu a fluticasone-propionátu sú 840,9 respektíve 500,6, môžu byť zodpovedajúce molárne pomery zložky (A) ku zložke (B) všeobecne od 1,79:1 do 1:5017, napríklad od 1,2:1 do 1:3345, od 0,6:1 do 1:1672, od 1:3,34 do 1:836 alebo od 1:8,36 do 1:83,6; obvykle od 1:16,7 do 1:41,8, napríklad od 1:16,7 do 1:33,4; konkrétnymi príkladmi molárneho pomeru sú 1:16,7, 1:18,4, 1:20,1, 1:21,7, 1:23,4, 1:25,1, 1:26,8, 1:28,4, 1:30,1, 1:31,8, 1:33,4, 1:35,1, 1:36,8, 1:38,5, 1:40,1 a 1:41,8.

Vhodná denná dávka formoterolu alebo jeho soli alebo ich solvátu, najmä dihydrátu formoterol-fumarátu, na inhaláciu v kompozícii podľa vynálezu sa môže pohybovať od 1 do 72 μg , napríklad od 1 do 60 μg , všeobecne od 3 do 50 μg , výhodne od 6 do 48 μg , napríklad od 6 do 24 μg . Vhodná denná dávka fluticasone-propionátu na inhaláciu v kompozícii podľa vynálezu sa môže pohybovať od 25 do 3000 μg , napríklad od 25 do 2000 μg , od 50 do 2000 μg , výhodne od 100 do 1000 μg , napríklad od 200 do 1000 μg alebo od 200 do 500 μg . Presné dávky na podanie sa budú samozrejme odvíjať od stavu, ktorý sa má liečiť, pacienta a účinnosti inhalačného zariadenia. Zloženie kompozície podľa vynálezu a početnosť jej podávania sa môžu podľa toho upraviť. Vhodná jednotková dávka formoterolovej zložky (A), najmä dihydrátu formoterol-fumarátu, v kompozícii podľa vynálezu sa môže pohybovať od 1 do 72 μg , napríklad od 1 do 60 μg , všeobecne

od 3 do 48 μg , výhodne od 6 do 36 μg , obzvlášť od 12 do 24 μg . Vhodná jednotková dávka fluticasone-propionátu (B) v kompozícii podľa vynálezu sa môže pohybovať od 25 μg do 500 μg , napríklad od 50 μg do 400 μg , výhodne od 100 μg do 300 μg , obzvlášť od 150 do 250 μg . Tieto jednotkové dávky sa môžu vhodne podávať jeden alebo dvakrát denne, v súhlase s vhodnou dennou dávkou zmienenou pred týmto. Na použitie v okamihu potreby je výhodná jednotková dávka obsahujúca 6 μg alebo 12 μg zložky (A) a 50 μg alebo 100 μg fluticasone-propinátu (B).

Podľa jedného výhodného uskutočnenia vynálezu, kedy je farmaceutickou kompozíciou podľa vynálezu suchý prášok v kapsule obsahujúci jednotkovú dávku zložiek (A) a (B), napríklad na inhaláciu z jednokapsulového inhalátora, môže kapsula vhodne obsahovať, keď zložkou (A) je dihydrát formoterol-fumarátu, od 3 μg do 36 μg zložky (A), výhodne od 6 μg do 24 μg zložky (A), najmä od 12 μg do 24 μg zložky (A), a od 25 μg do 500 μg zložky (B), výhodne od 50 μg do 250 μg zložky (B), najmä od 100 μg do 250 μg zložky (B), spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom, opísaným pred týmto, v takom množstve, aby sa celková hmotnosť suchého prášku v každej kapsule pohybovala medzi 5 mg a 50 mg, napríklad 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg alebo 50 mg, výhodne od 20 do 25 mg, najmä 25 mg.

Podľa iného výhodného uskutočnenia vynálezu je farmaceutickou kompozíciou podľa vynálezu suchý prášok na podávanie zo zásobníka viacdávkového inhalátora na podávanie suchého prášku prispôbeného jednorázovo uvoľniť 3 mg až 25 mg prášku obsahujúceho jednotkovú dávku zložiek (A) a (B), napríklad keď zložkou (A) je dihydrát formoterol-fumarátu, obsahuje prášok 3 až 36 hmotnostných dielov, výhodne 6 až 24 hmotnostných dielov, najmä 12 až 24 hmotnostných dielov zložky (A); 25 až

500 hmotnostných dielov, výhodne 50 až 400 hmotnostných dielov, najmä 100 až 250 hmotnostných dielov zložky (B); a 2464 až 24972 hmotnostných dielov, výhodne 4464 až 14972 hmotnostných dielov, najmä 4464 až 9972 hmotnostných dielov farmaceuticky prijateľného nosiča, opísaného pred týmto.

Liečba zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest v súhlase s predkladaným vynálezom môže byť liečbou symptomatickou alebo liečbou preventívnou. Zápalové alebo obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, pre ktoré je predkladaný vynález použiteľný, zahŕňajú astmu akéhokoľvek typu a genézy, ako intrinsickú (nealergickú) astmu tak extrinsickú (alergickú) astmu. Rozumie sa, že liečba astmy tiež zahŕňa liečbu pacientov, ktorí majú napríklad menej ako 4 alebo 5 rokov, prejavujúcich sa sipivými príznakmi a diagnostikovanými alebo diagnostikovateľnými ako „sipivé deti“, čo je zavedená kategória pacientov v centre lekárskeho záujmu a teraz často identifikovaná ako začínajúci astmatici alebo astmatici v rannej fáze. (Na zjednodušenie sa tento konkrétny astmatický stav označuje ako „syndróm sipivých detí“.)

Profylaktická účinnosť v liečení astmy sa prejaví zníženou početnosťou a silou symptomatických záchvatov, napríklad akútneho astmatického alebo bronchokonstrikčného záchvatu, zlepšením pľúcnych funkcií alebo zlepšenou hyperreaktivitou dýchacích ciest. Ďalej sa môže prejavíť znížením požiadavkov na inú, symptomatickú liečbu, t.j. liečbu vedúcu k zamýšľanému obmedzeniu alebo potlačeniu symptomatického záchvatu v okamihu jeho príchodu, napríklad protizápalovú liečbu (napr. kortikosteroidmi) alebo bronchodilatačnú liečbu. Profylaktický účinok pri astme môže byť obzvlášť zrejímavý u subjektov náchylných na „ranné naberanie“. „Ranné naberanie“ je známy astmatický syndróm,

spoločný pre podstatné percento astmatikov a charakterizovaný astmatickým záchvatom, napr. medzi 4. a 6. hodinou rannou, t.j. v čase normálne značne vzdialenom akejkoľvek skôr podanej symptomatickej liečbe astmy.

Iné zápalové a obštrukčné ochorenia dýchacích ciest a stavy, pri ktorých je predkladaný vynález použiteľný, zahŕňajú akútnu pľúcnu traumu (ALI), akútny syndróm respiračnej poruchy (ARDS), chronickú obštrukčnú chorobu pľúcnu (COPD), chronické obštrukčné ochorenie dýchacích ciest alebo pľúc (COAD alebo COLD) zahŕňajúce chronickú bronchitídu a emfyzém, bronchiektázie a exacerbácie hyperreaktivity dýchacích ciest nasledujúce po inej medikamentóznej liečbe, obzvlášť inej inhalačnej medikamentóznej liečbe. Ďalšie zápalové alebo obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, pri ktorých je predkladaný vynález použiteľný, zahŕňajú pneumokoniózu (zápalové ochorenie pľúc, obvykle choroba z povolania, často sprevádzané obštrukciou dýchacích ciest, buď chronickou alebo akútnou, spôsobené opakovanou inhaláciou prachov) akéhokoľvek typu alebo genézy, zahŕňajúcu napríklad aluminózu, antrakózu, azbestózu, chalikózu, ptilózu, siderózu, silikózu, tabakózu a byssinózu.

Vynález je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi, v ktorých diely znamenajú hmotnostné diely, pokiaľ nie je uvedené inak.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 - Aerosólová kompozícia pre inhalátor odmeriavací dávku

Zložka	% hmotn.
Dihydrát formoterol-fumarátu	0,012
Fluticasone-propionát	0,250
Etanol (absolútny)	2,500
HFA 227	60,768
HFA 134a	36,470

Príklad 2 - Suchý prášok

Zložka	% hmotn.
Dihydrát formoterol-fumarátu	0,048
Fluticasone-propionát	1,000
Monohydrát laktózy	98,952

Príklad 3

Suchý prášok vhodný na uvoľňovanie zo zásobníka viacdávkového inhalátora opísaného vo WO 97/20589 sa pripraví zmiešaním 12 dielov dihydrátu formoterol-fumarátu, rozomletého vo vzduchovom prúdovom mlyne na častice so stredným priemerom 1-5 μm , 250 dielov fluticasone-propionátu, ktorý je rovnakým spôsobom rozomletý na častice so stredným priemerom 1-5 μm a 4738 dielov monohydrátu laktózy, ktorého častice majú priemer nižší ako 212 μm .

Príklady 4-92

Príklad 3 sa opakuje, avšak množstvo jednotlivých zložiek pre jednotlivé príklady ukazuje tabuľka uvedená ďalej:

Príklad	Dihydrát formoterol-fumarátu (hmotn. diely)	Fluticasone-propionát (hmotn. diely)	Monohydrát laktózy (hmotn. diely)
4	12	50	4938
5	12	100	4888
6	12	150	4838
7	12	200	4788
8	6	50	4944
9	6	100	4894
10	6	150	4844
11	6	200	4794
12	6	250	4744
13	18	50	4932
14	18	100	4882
15	18	150	4832
16	18	200	4782
17	18	250	4732
18	24	50	4926
19	24	100	4876
20	24	150	4826
21	24	200	4776
22	24	250	4726
23	30	50	4920
24	30	100	4870
25	30	150	4820
26	30	200	4770
27	30	250	4720
28	36	50	4914
29	36	100	4864

30	36	150	4814
31	36	200	4764
32	36	250	4714
33	6	50	9944
34	6	100	9894
35	6	150	9844
36	6	200	9794
37	6	250	9744
38	12	50	9938
39	12	100	9888
40	12	150	9838
41	12	200	9788
42	12	250	9738
43	18	50	9932
44	18	100	9882
45	18	150	9832
46	18	200	9782
47	18	250	9732
48	24	50	9926
49	24	100	9876
50	24	150	9826
51	24	200	9776
52	24	250	9726
53	30	50	9920
54	30	100	9870
55	30	150	9820
56	30	200	9770
57	30	250	9720
58	36	50	9914
59	36	100	9864

60	36	150	9814
61	36	200	9764
62	36	250	9714
63	6	50	14944
64	6	100	14894
65	6	150	14844
66	6	200	14794
67	6	250	14744
68	12	50	14938
69	12	100	14888
70	12	150	14838
71	12	200	14788
72	12	250	14738
73	18	50	14932
74	18	100	14882
75	18	150	14832
76	18	200	14782
77	18	250	14732
78	24	50	14926
79	24	100	14876
80	24	150	14826
81	24	200	14776
82	24	250	14726
83	30	50	14920
84	30	100	14870
85	30	150	14820
86	30	200	14770
87	30	250	14720
88	36	50	14914
89	36	100	14864

90	36	150	14814
91	36	200	14764
92	36	250	14714

Príklad 93

Želatinové kapsuly vhodné na použitie v kapsulovom inhalátore, ktorý je napríklad opísaný v US 3 991 761, sa pripravujú tak, že každá kapsula obsahuje suchý prášok získaný zmiešaním 12 µg dihydrátu formoterol-fumarátu, rozomletého v prúdovom vzduchovom mlyne na častice so stredným priemerom od 1 do 5 µm, 250 µg fluticasone-propionátu, rozomletého rovnakým spôsobom na častice so stredným priemerom od 1 do 5 µm a 24738 µg monohydrátu laktózy, ktorého častice majú priemer nižší ako 212 µm.

Príklady 94-152

Príklad 93 sa opakuje, avšak množstvo jednotlivých zložiek pre jednotlivé príklady ukazuje tabuľka uvedená ďalej:

Príklad	Dihydrát formoterol-fumarátu (hmotn. diely)	Fluticasone-propionát (hmotn. diely)	Monohydrát laktózy (hmotn. diely)
94	12	50	24938
95	12	100	24888
96	12	150	24838
97	12	200	24788
98	6	50	24944
99	6	100	24894
100	6	150	24844

101	6	200	24794
102	6	250	24744
103	18	50	24932
104	18	100	24882
105	18	150	24832
106	18	200	24782
107	18	250	24732
108	24	50	24926
109	24	100	24876
110	24	150	24826
111	24	200	24776
112	24	250	24726
113	30	50	24920
114	30	100	24870
115	30	150	24820
116	30	200	24770
117	30	250	24720
118	36	50	24914
119	36	100	24864
120	36	150	24814
121	36	200	24764
122	36	250	24714
123	6	50	19944
124	6	100	19894
125	6	150	19844
126	6	200	19794
127	6	250	19744
128	12	50	19938
129	12	100	19888
130	12	150	19838

131	12	200	19788
132	12	250	19738
133	18	50	19932
134	18	100	19882
135	18	150	19832
136	18	200	19782
137	18	250	19732
138	24	50	19926
139	24	100	19876
140	24	150	19826
141	24	200	19776
142	24	250	19726
143	30	50	19920
144	30	100	19870
145	30	150	19820
146	30	200	19770
147	30	250	19720
148	36	50	19914
149	36	100	19864
150	36	150	19814
151	36	200	19764
152	36	250	19714

Príklady 153 - 176

Príklad 3 sa opakuje, avšak množstvo jednotlivých zložiek pre jednotlivé príklady ukazuje tabuľka uvedená ďalej:

Príklad	Dihydrát formoterol-fumarátu (hmotn. diely)	Fluticasone-propionát (hmotn. diely)	Monohydrát laktózy (hmotn. diely)
153	6	25	2969
154	6	50	2944
155	6	100	2894
156	6	150	2844
157	6	200	2794
158	6	250	2744
159	12	25	2963
160	12	50	2938
161	12	100	2888
162	12	150	2838
163	12	200	2788
164	12	250	2738
165	12	300	2638
166	12	350	2588
167	12	400	2538
168	24	25	2951
169	24	50	2926
170	24	100	2876
171	24	150	2826
172	24	200	2776
173	24	250	2726
174	24	300	2676
175	24	350	2626
176	24	400	2576

Príklady 177 - 216

Príklad 93 sa opakuje, avšak množstvo jednotlivých zložiek pre jednotlivé príklady ukazuje tabuľka uvedená ďalej:

Príklad	Dihydrát formoterol-fumarátu (μg)	Fluticasone-propionát (μg)	Monohydrát laktózy (μg)
177	6	25	14969
178	6	50	14944
179	6	100	14894
180	6	150	14844
181	6	200	14794
182	6	250	14744
183	6	300	14694
184	6	350	14644
185	6	400	14594
186	12	25	14963
187	12	50	14938
188	12	100	14888
189	12	150	14838
190	12	200	14788
191	12	250	14738
192	12	300	14688
193	12	350	14638
194	12	400	14588
195	12	500	14488
196	24	25	14951
197	24	50	14926
198	24	100	14876

199	24	150	14826
200	24	200	13876
201	24	250	13826
202	24	300	13776
203	6	25	9969
204	6	50	9944
205	6	100	9894
206	6	150	9844
207	6	200	9794
208	6	250	9744
209	6	300	9694
210	12	25	9963
211	12	50	9938
212	12	100	9888
213	12	150	9838
214	12	200	9788
215	12	250	9738
216	12	300	9688

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje ako zložku (A) formoterol alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ alebo solvát formoterolu alebo uvedenej soli a ako zložku (B) fluticasone-propionát.
2. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že obsahuje zmes účinných množstiev zložiek (A) a (B) spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.
3. Kompozícia podľa nároku 1 alebo 2, vyznačujúca sa tým, že ako zložku (A) obsahuje dihydrát formoterol-fumarátu.
4. Kompozícia podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 3, vyznačujúca sa tým, že je v inhalovateľnej forme.
5. Kompozícia podľa nároku 4, vyznačujúca sa tým, že je
 - (i) vo forme aerosólu obsahujúceho zmes zložiek (A) a (B) v roztoku alebo disperzii v hnacom plyne; alebo
 - (ii) vo forme nebulizovateľnej kompozície obsahujúcej disperziu zložiek (A) a (B) vo vodnom, organickom alebo vodno-organickom prostredí; alebo
 - (iii) vo forme suchého prášku obsahujúceho jemne delené zložky (A) a (B) prípadne spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom v jemne delenej forme.
6. Kompozícia podľa nároku 5, vyznačujúca sa tým, že je vo forme uvedeného aerosólu, v ktorom sú zložky (A) a (B) v suspenzii v hnacom plyne, ktorým je halogénsubstituovaný

uhľovodík.

7. Kompozícia podľa nároku 5, vyznačujúca sa tým, že je vo forme uvedeného suchého prášku, v ktorom je prítomný nosič, ktorým je sacharid.

8. Kompozícia podľa nároku 6 alebo 7, vyznačujúca sa tým, že zložky (A) a/alebo (B), ktoré sú v nej prítomné, majú stredný priemer častíc až 10 μm .

9. Kompozícia podľa akéhokolvek z nárokov 1 až 8, vyznačujúca sa tým, že hmotnostný pomer zložky (A) ku zložke (B), ktoré sú v nej prítomné, je od 1:5 do 1:50.

10. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že je vo forme suchého prášku v kapsule, pričom kapsula obsahuje od 3 do 36 μg zložky (A), ktorou je dihydrát formoterol-fumarátu, od 25 do 500 μg zložky (B) a farmaceuticky prijateľný nosič v takom množstve, že celková hmotnosť suchého prášku je medzi 5 mg a 50 mg.

11. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že je vo forme suchého prášku obsahujúceho 3 až 36 hmotnostných dielov zložky (A) vo forme dihydrátu formoterol-fumarátu, 25 až 500 hmotnostných dielov zložky (B) a 4464 až 24972 hmotnostných dielov farmaceuticky prijateľného nosiča.

12. Použitie kompozície podľa ktoréhokolvek z nárokov 1 až 11 na prípravu liečiva na liečbu zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest.