

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 921

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 126

(22) Přihlášeno: 21.06.1995

(30) Právo přednosti:
16.07.1994 DE 1994/4425255

(40) Zveřejněno: 18.02.1998

(Věstník č. 2/1998)

(47) Uděleno: 11.09.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.11.2002
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP95/02392

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/002231

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/72

A 61 K 9/14

A 61 K 47/22

(73) Majitel patentu:

ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT, Dresden,
DE;

(72) Původce vynálezu:

Sarlikiotis Werner, Frankfurt, DE;
Boer Anne H., Drachten, NL;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

Formulace pro inhalační aplikaci a způsob její výroby

(57) Anotace:

Popisuje se formulace pro inhalační aplikaci, obsahující směs, sestávající z účinné látky nebo směsi účinných látek se střední velikostí částic 0,01 až 10 µm, která obsahuje nosič, kterým je laktóza se střední velikostí částic 600 až 1000 µm a drsností větší než 1,75. Dále se popisuje způsob výroby formulace při kterém se účinná látka proseje, vnese do míchačky, s výhodou do míchačky s krouživým pohybem, rotační míchačky, rychloběžné míchačky nebo fluidující míchačky, načež se přidá nosič a míchá se tak dlouho, dokud nevzniknou aglomeráty.

CZ 290921 B6

Formulace pro inhalační aplikaci a způsob její výroby

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká formulace léčiva pro inhalační aplikaci, kde mikronizovaná účinná látka nebo směs mikronizovaných účinných látek je nanesena na nosiči, aniž by se použilo pojivo, a způsob její výroby.

10

Dosavadní stav techniky

15

Účinné látky, které aplikují inhalačně, musí proniknout hluboko do plic, aby se projevil jejich topický nebo systémový účinek. Aby se toho dosáhlo, musí být částice účinné látky průměr, který není větší než 5 μm , maximálně 10 μm . Kromě toho se účinná látka nebo směs účinných látek aplikuje pomocí speciálně vyrobeného zařízení inhalátoru. Přitom musí být účinná látka především buď předběžně nadávkována, například v kapslích nebo blistrech, nebo v případě většího množství musí být v inhalátoru jako předzásoba, aby se potom mohla v případě, že pacient inhaluje, odebírat z měřicího zařízení a pomocí redispergačního zařízení, například vířivé komory redispergovala za vytvoření jemných primárních částic, strhávala se nadechnutím a tak se dostala do plic.

25

K tomu používané účinné látky s nejjemnější zrnitostí mají na základě velikosti částic velký specifický povrch částic a z toho rezultujícího rozdělení sil velmi výrazné adhezivní a kohezivní vlastnosti, což má opět za následek, to, že technologické zpracování takových prášků naráží na potíže. Takovými technologickými kroky je směšování účinných látek, skladování a doprava prášku, plnění kapslí, blistrů nebo inhalátorů, stejně tak jako dávkování terapeutických množství.

30

Ve farmacii obvyklé aglomerační postupy, například granulace, se nemohou použít, protože by se tím spojily částice spolu tak silně, že by již nebyly přítomny žádné částice účinné látky, které by se mohly dostat do plic nebo které by se mohly generovat. Kromě toho se dnes nejčastější farmaceuticky vhodné pomocné látky nemohou používat u inhalačních forem léčiv, neboť toxikologické chování těchto látek u pulmonárních dávek není ještě ani zdaleka známe.

35

Aby se zmíněné problémy vyřešily, bylo například v EP 0 398 631 navrženo rozemlít účinnou látku až na střední průměr částic 5 μm až 10 μm a potom buď smíchat s pevným, ve farmacii obvyklým nosičem, přičemž tento má střední průměr částic 30 μm až 80 μm , nebo vyrobit kulaté aglomeráty částic účinné látky (tak zvané měkké pelety), přičemž tyto se během inhalace opět rozpadají na primární částice. Způsob výroby takových měkkých pelet je rovněž popsán (GB 1 569 a GB 1 520 247). Přitom se musí před výrobou měkkých pelet nastavit obsah vlhkosti účinné látky. Měkké pelety se mohou plnit do kapslí, jak je to například popsáno v DE 25 35 258 a GB 1 520 247. Pokusy in vitro ukazují že se při vyprazdňování těchto kapslí pomocí inhalátoru vyprázdní nejméně 50 % naplněného materiálu.

45

Tyto měkké pelety, vyrobené podle shora uvedených předpisů, mají ale dispergační množství (= podíl částic účinné látky, které se dostanou po vyprázdnění do plic, vztaženo na množství naplněné do kapslí), které nemůže ještě uspokojit.

50

U proudu objemu 60 l/min byly zjištěny u prodáváných systémů v kaskádovém impingru (four-Stage Liquid Impinger) dispergační množství 13,8 až 29,5 % nominální dávky.

U jiného způsobu (DE 22 29 981) se účinná látka promísí s farmaceuticky použitelným, ve vodě rozpustným nosičem, přičemž tento nosič má velikost částic 80 μm až 150 μm .

55

Nevýhodou jsou zde špatné tekuté vlastnosti formulace.

DE 41 40 689 popisuje inhalační prášky, které sestávají z fyziologicky nezávadné pomocné látky se střední velikostí částic asi 20 μm a druhé složky pomocné látky s menšími částicemi s velikostí částic asi 10 μm .

Tato směs se dá naplnit do kapslí a inhaluje se přístroji, které jsou popsány v DE 33 45 722. I zde jsou nevýhodou špatné vlastnosti tečení.

EP 258 356 popisuje mikročástice pro účely inhalace, které sestávají z konglomerátu z pomocných látek, například laktózy, xylitu a manitu s velikostí částic mezi 30 μm až 150 μm . Problematický je u tohoto způsobu relativně komplexní výrobní pochod, jímž se mají vyrobit konglomeráty pomocných látek s určitou velikostí částic.

DE 28 51 489 A1 popisuje formulaci, sestávající z beclometazondipropionátu, jehož částice jsou z 90 % hmotn. menší než 10 μm a z nosiče prášku, který sestává z částic s účinnou velikostí z 90 % hmotn. menší než 400 μm a z nejméně 50 % hmotn. větší než 30 μm . Tato formulace může vedle účinné látky beclometazondipropionátu obsahovat ještě bronchodilatátor, s výhodou se stejnou velikostí částic jako má beclometazondipropionát. Jako bronchodilatátory se označují orciprenalin, terbutalin nebo salbutamol.

Reakce pro výrobu farmaceutického preparátu se provádí jednoduchým smícháním.

WO 91/11179 A1 popisuje použití materiálu nosiče, jako například laktózu, polysacharidy a další. Tyto materiály nosiče mají podle popisu velikost částic 5,0 až 1000 μm a povrchovou drsnost menší než 1,75. Jednoduché smíchání materiálu nosiče s farmaceutickou účinnou látkou vede k práškovému přípravku.

Podstata vynálezu

Je tedy úkolem vyvinout prášek pro inhalaci, který by se dal jednoduše vyrobit, nevyžadoval by žádné nákladné kontroly obsahu vlhkosti účinných látek a/nebo pomocných látek během procesu výroby a měl vysoký stupeň redispergování.

Dále má mít formulace uspokojivé vlastnosti tečení a má se v inhalátoru snadno rozkládat na částice, které se mohou dostat do plic. Při stejných podmínkách by mělo redispergovat nejméně 40 %.

Řešení spočívá v tom, že formulace pro inhalační aplikaci obsahující směs sestávající z účinné látky nebo směsi účinných látek se střední velikostí částic 0,01 až 10 μm obsahuje nosič, kterým je laktóza se střední velikostí částic 600 až 1000 μm a drsností větší než 1,75.

Podle výhodného provedení vynálezu má účinná látka nebo směs účinných látek střední velikost částic 1 μm až 5 μm a drsnost částic nosiče je větší než 1,75.

Dalším předmětem vynálezu je způsob výroby formulace léčiva, při kterém se účinná látka proseje, vnese do míchačky, s výhodou do míchačky s krouživým pohybem, rotační míchačky, rychloběžné míchačky nebo fluidující míchačky, načež se přidá nosič a míchá se tak dlouho, dokud nevzniknou aglomeráty.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiva 5 až 80 % hmotnostních účinné látky nebo směsi účinných látek a 20 až 95 % hmotnostních nosiče, s výhodou 30 až 70 % hmotnostních účinné látky a 30 až 70 % hmotnostních nosiče.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiva kromě účinné látky a nosiče další farmaceuticky přijatelné látky.

5 Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiva jako směs účinných látek reproterol a dvojsodnou sůl chlorglycinové kyseliny.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiv jako účinnou látku budesonid.

10 Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiva jako účinnou látku salbutamol.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiva jako účinnou látku cetorelix.

15 Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiva jako účinnou látku beclometazon.

20 Podle dalšího výhodného provedení vynálezu obsahuje formulace léčiva jako účinnou látku ipratropiumbromid.

U formulace podle vynálezu se může upustit do kondicionování, například od dodatečných procesů čištění, použitého materiálu nosiče.

25 Částice nosiče se dají koupit nebo se mohou získat frakcionováním (sítou) v určité velikosti zrna, popřípadě v oblasti velikosti zrna.

30 Určení velikosti částic nosiče se provádělo měřením snímku získaných rastrovým elektronovým mikroskopem a/nebo sítovou analýzou. Stanovení velikosti části účinné látky se provádělo měřením snímku získaných rastrových elektronovým mikroskopem a/nebo laserovou ohybovou spektrometrií.

35 Tato formulace prášku se dá jednoduše a hospodárně vyrobit a má jak ve srovnání s nezpracovaným práškem účinné látky, tak i ve srovnání s měkkými peletami značně lepší vlastnosti tečení. Menší sypná výška znamená lepší vlastnosti tečení formulace.

40 Čím podobnější je sypný objem a udusáný objem, tím lepší jsou vlastnosti tečení. Ale i vyprazdňování a následní redispergování je ve srovnání s až dosud známými formulacemi (směsmi, měkkými peletami podle GB 1 569 612 nebo GB 1 520 247 nebo nezpracovanými prášky účinné látky) lepší, to znamená, že zbytky v inhalátoru jsou menší a výtěžek částic, které se dostanou do plic, vyšší.

45 Formulace může obsahovat různé účinné látky, například analgetika, antialergika, antibiotika, anticholinergika, antihistaminika, látky působící protizánětlivě, antipyretika, kortikoidy, steroidy, sntitussiva, bronchodilatátory, diuretika, enzymy, látky působící na srdeční oběh, hormony, proteiny a peptidy. Příklady analgetik jsou codein, diamorfin, dihydromorfin, ergotamin, fentamyl a morfin; příklady antialergik jsou kyselina chlorglycinová a nedocromil; příklady antibiotik jsou cefalosporinu, fusafungin, neomycin, peniciliny, pentamidin, streptomycin, sulfonamidy a tetracykliny; příklady anticholinergik jsou atropin, atropinmetonitrát, ipratropiumbromid, oxitropiumbromid a trospiumchlorid, příklady antihistamin jsou azelastin, fexofenadin, a metapyrilen; příklady pro látky působící protizánětlivě jsou beclometazon, budesonid, dexametazon, flunisolid, fluticazon, tipredan a triamcinolon; příklady pro antitusiva jsou narkotin a noscapin; příklady pro bronchodilatátory jsou bambuterol, bitolterol, carbuterol, clenbuterol, efedrin, epinefrin, formoterol, fenoterol, hexoprenalin, ibuterol, isoprenalin, isoproterenol, metaproterenol, orciprenalin, fenylefrin, fenylpropanolamin, pirbuterol, procaterol, reproterol,

55

1 rimiterol, salbutamol, salmeterol, sulfonterol, terbutalin a tolobuterol; příklady pro diuretika jsou amilorid a furosemid; příklady pro enzymy je trypsin; příklady pro látky působící na srdeční oběh jsou diltiazem a nitroglycerin; příklady pro hormony jsou cortison, hydrocortison a prednisolon; příklady pro proteiny a peptidy jsou cyklosporiny, cetorelix, glucagon a insulin. Další účinné
 5 látky, které se mohou používat jsou andrenochrom, colchicin, heparin, scopolamin. Účinné látky, uvedené jako příklad, se mohou používat jako volné báze nebo kyseliny nebo jako farmaceuticky snesitelné soli. Jako protiionty se mohou používat například fyziologicky snesitelné kovy alkalických zemin nebo alkalické kovy nebo aminy, stejně tak jako například acetát, benzensulfonát, benzoát, jodid, karbonát, citrát, fumarát, malát, maleát, glukonát, laktát, pamoát a sulfát. Používat
 10 se mohou rovněž estery, například acetát acetonid, propionát, dipropionát, valerát.

Formulace podle vynálezu může také sestávat ze směsi několika jemně rozemletých účinných látek, například z natriumchromglycinátu a reproterolhydrochloridu. Jak již bylo popsáno, mělo by 100 % částic účinné látky být menší než 10 μm , s výhodou by měly být v rozmezí 1 μm až
 15 5 μm .

Poměr účinné látky k materiálu nosiče závisí na použitých látkách. Pomocí příkladů se ukazuje, že použití 5 až 80 % hmotnostních účinné látky na 20 až 95 % hmotnostních nosiče, s výhodou 30 až 70 % hmotnostních účinné látky na 30 % hmotnostních nosiče poskytuje uspokojivé
 20 výsledky.

Dodatečně k účinné látce a nosiči mohou formulace léčiva obsahovat i jiné složky, jako například korigencia chuti, například sacharin nebo aroma máty peprné. Složky mohou být například přítomny v množství 10 až 20 % hmotnostních, vztaženo na účinnou látku, popřípadě na směs
 25 účinných látek.

Výroba formulací se provádí mísením složek ve vhodné míchačce, například míchačce s krouživým pohybem, rotační míchačce, rychloběžné míchačce nebo fluidní míchačce. Jako míchačka s krouživým pohybem přichází v úvahu například turbulentní míchačka, W.A. Bachofen AG,
 30 Basel, CH; jako rychloběžná míchačka Diosna-míchačka, Dierke und Söhne, Osnabrück, BRD.

Při tom se složky přivedou do míchačky a míchají se tak dlouho, dokud se krystaly nosiče nepovléknou jemnou účinnou látkou nebo směsí účinných látek, přičemž jemný podíl pomalu zmizí a vzniknou kulaté povlečené částice.
 35

Pro výrobu práškových formulací podle vynálezu přichází v úvahu ale i jiné způsoby, jako například způsob s vířivou vrstvou nebo vibrační způsob. Při těchto způsobech se částice nosiče uvedou do rotačního pohybu v nádrži. Tím se částice účinné látky mohou na nich uložit a tak vytvořit formulaci podle vynálezu.
 40

Pro demonstraci předností formulace podle vynálezu ve srovnání se směřováním obou účinných látek a měkkých pelet podle spisů GB 1 569 612 a GB 1 520 247, byly vyrobeny tyto formulace a byly stanoveny některé fyzikální měrné veličiny.

45 Výroba směsi obou účinných látek se prováděla pomocí rotační míchačky (Tubula-Mischer; W. A. Bachofen, AG, Basel). Měkké pelety byly vyrobeny tím, že se jemné účinné látky vnesly do nádoby se dnem síťové věže pro analýzu velikosti částic (Retsch, BRD) a nádoba se vystavila vibracím po tak dlouho dobu, dokud nevznikly kulaté aglomeráty účinné látky.

50 Následující tabulky ukazují několik srovnávacích výsledků měření.

Pokus 1

- 5 Směs účinné látky: 2 hmotnostní díly dinatria chromglycinátu a jeden hmotnostní díl reproterol-hydrochloridu

	aglomeráty jádra	směs	měkké pelety
sypný objem (ml/g)	2,2	7,6	8
udusaný objem (20x) (ml/g)	2	5	3
Hausnerův faktor	1,10	1,44	1,27
násypná výška (mm)	24	35	25
redispergování (%) při 60 l/min proud objemu	30	40	35
redispergování (%) při 30 l/min/proud objemu	30	10	15

Měkké pelety byly získány podle předpisů GB 1 569 612 a GB 1 520 247.

- 10 Hausnerův faktor udává poměr udusané hustoty k sypné hustotě.

Pokus 2

- 15 Směs účinných látek: tři díly hmotnostní dinatria chromglycinátu a dva hmotnostní díly reproterolhydrochloridu

	aglomeráty jádra	směs	měkké pelety
sypný objem (ml/g)	2	7,2	3,8
udusaný objem (20x) (ml/g)	1,9	5	3
Hausnerův faktor	1,05	1,44	1,27
násypná výška (mm)	23	35	29
úhel toku (°)	48	59	54

Sypný objem a udusaný objem byly zjišťovány známými způsoby.

- 20 100 g formulace se opatrně nasypalo do odměrného válce. Odečtený objem představuje sypný objem. Naplněný odměrný válec se vnesl do pýchovacího volumetru. Provede se 20 pýchování. Odečtený objem představuje udusaný objem (viz také Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 5. Auflage, stran 148).

- 25 Hausnerův faktor je poměr sypného objemu k udusanému objemu.

- 30 Násypná výška se určovala pomocí válce o průměru 42 ml, přičemž se nasypalo pomalu tolik prášku, až vznikla co nejvyšší hromada, jejíž výška se změřila. Redispergování se zjišťovalo pomocí inhalátoru a kaskádového impingru, tím že se určovaly podíly v procentech, vztažené na navážku, které se uložily na druhé až čtvrté kaskádě. Tento pokus se prováděl se dvěma proudy s rozdílným objemem.

Příklady provedení vynálezu

35

Příklad 1

- 40 266,8 g mikronizovaného dinatriumchromglycinátu a 133,2 g mikronizovaného reproterol-hydrochloridu se proselo sítem se světlností ok 0,125 mm a potom se dalo do Diosna míchačky PWC Dierck und Söhne, Osnabrück BRD/. K tomu se přidalo 600,0 g běžně prodávané laktózy

s rozložením zrn podle velikosti 100 % < 800 µm, 12 až 35 % < 400 µm a maximálně 7 % < 200 µm. Potom se 30 minut míchalo. Takto vzniklé aglomeráty jádra dobře tečou a mohou se naplnit do inhalátoru. Vlastnosti těchto aglomerátů jádra se mohou zjistit z pokusu 1 (strana 10).

5

Příklad 2

3000 g mikronizovaného dinatriumchromglycinátu a 200,0 g mikronizovaného reproterolhydrochloridu se proselo sítem se světlostí ok 0,125 mm a potom se dalo do rotační míchačky (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel). K tomu se přidá 500,0 g běžně prodávané laktózy s rozložením zrn podle velikosti 100 % < 800 µm, 12 % až 35 % < 400 µm a maximálně 7 % < 200 µm. Potom se míchá 30 minut. Takto vzniklé aglomeráty jádra dobře tečou a mohou se naplnit do inhalátoru. Vlastnosti těchto aglomerátů jádra se mohou zjistit z pokusu 2 (strana 11).

15

Příklad 3

30 g mikronizovaného budenosonidu se proseje sítem se světlostí ok 0,125 mm a potom se dá do rotační míchačky (Turbula-Mischer; W.A. Bachofen AG, Basel), k tomu se přidá 270 g běžně prodávané laktózy s rozdělením zrn podle velikosti 100 % < 800 µm, 12 % až 35 % < 400 µm a maximálně 7 % < 200 µm. Potom se míchá 45 minut. Takto vzniklé aglomeráty jádra dobře tečou a mohou se naplnit do inhalátoru, patrony nebo blistru.

25

Příklad 4

100 g mikronizovaného salbutamolu se prosaje sítem se světlostí ok 0,125 mm a potom se dá do rotační míchačky (Turbula-Mischer; W. A. Bachofen AG, Basel). K tomu se přidá 300 g běžně prodávané laktózy s rozdělením zrn podle velikosti 100 % < 800 µm, 12 % až 35 % < 400 µm a maximálně 7 % < 200 µm. Potom se míchá 45 minut. Takto vzniklé aglomeráty jádra dobře tečou a mohou se naplnit do inhalátoru, patrony nebo blistru.

35

Příklad 5

20 g mikronizovaného beclometazon-17,21-dipropionátu se proseje sítem se světlostí ok 0,125 mm a potom se dá do rotační míchačky (Turbula-Mischer; W. A. Bachofen AG, Basel). K tomu se přidá 380 g běžně prodávané laktózy s rozdělením zrna podle velikosti 100 % < 800 µm, 12 % až 35 % < 400 µm a maximálně 7 % < 200 µm. Potom se míchá 45 minut. Takto vzniklé aglomeráty jádra dobře tečou a mohou se naplnit do inhalátoru, patrony nebo blistru.

45

Příklad 6

20 g mikronizovaného ipratropiumbromidu se prosaje sítem se světlostí ok 0,125 mm a potom se dá do rotační míchačky (Turbula-Mischer; W. A. Bachofen, AG, Basel). K tomu se přidá 380 g běžně prodávané laktózy s rozdělením zrna podle velikosti ok 100 % < 800 µm, 12 až 35 % < 400 µm, a maximálně 7 % < 200 µm. Potom se 45 minut míchá. Takto vzniklé aglomeráty jádra dobře tečou a mohou se naplnit do inhalátoru, patrony nebo blistru.

50

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Formulace pro inhalační aplikaci účinné látky nebo směsi účinných látek se střední velikostí částic 0,01 až 10 μm , **vyznačující se tím**, že obsahuje nosič, kterým je laktóza se střední velikostí částic 600 až 1000 μm a drsností větší než 1,75.

10

2. Formulace podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že účinná látka nebo směs účinných látek má střední velikost částic 1 μm až 5 μm a drsnost částic nosiče je větší než 1,75.

15

3. Způsob výroby formulace podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se účinná látka proseje, přičemž se získají částice se střední velikostí 0,01 až 10 μm , výhodně 1 až 5 μm , vnese se do míchačky s výhodou do míchačky s krouživým pohybem, rotační míchačky, rychloběžné míchačky nebo fluidní míchačky, načež se přidá nosič, kterým je laktóza se střední velikostí částic 600 až 1000 μm a drsností větší než 1,75 a míchá se tak dlouho, dokud nevzniknou aglomeráty.

20

4. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje 5 až 80 % hmotnostních účinné látky nebo směsi účinných látek a 20 až 95 % hmotnostních nosiče, s výhodou 30 až 70 % hmotnostních účinné látky a 30 až 70 % hmotnostních nosiče.

25

5. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že kromě účinné látky a nosiče obsahuje další farmaceuticky přijatelné látky.

6. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že jako směs účinných látek obsahuje reproterol a dvojsodnou sůl chromglycinové kyseliny.

30

7. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahuje budesonid.

8. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že účinnou látkou je salbutamol.

35

9. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že účinnou látkou je cetorelix.

10. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že účinnou látkou je beclometazon.

40

11. Formulace léčiva podle jednoho z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že účinnou látkou je ipratropiumbromid.

45

Konec dokumentu
