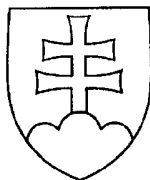


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 330

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/57
A61K 31/165
A61P 11/00

- (21) Číslo prihlášky: **389-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **9. 9. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **3. 11. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9703407.8**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 9. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **SE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 12. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **11. 10. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE98/01599**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/15182**

(73) Majiteľ: **AstraZeneca AB, Södertälje, SE;**

(72) Pôvodca: **Bauer Carl-Axel, Lund, SE;**
Trofast Jan, Lund, SE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie formoterolu a budesonidu na výrobu farmaceutického prostriedku na liečbu chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby**

(57) Anotácia:
Použitie formoterolu a budesonidu na výrobu farmaceutického prostriedku na liečbu chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

SK 285330 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia formoterolu a budesonidu na liečbu obštrukčnej pľúcnej choroby.

Doterajší stav techniky

Chronická obštrukčná pľúcna choroba je pojem, ktorý zahŕňa širokú skupinu pľúcnych chorôb, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvňovať normálnu dychovú aktivitu. Predpokladá sa, že 11 % populácie Spojených štátov severoamerických trpí obštrukčnou pľúcnou chorobou a jej výskyt narastá. Dva najdôležitejšie stavy spadajúce pod pojem obštrukčná pľúcna choroba sú chronická bronchitída a emfyzém.

Chronická bronchitída je dlhodobý zápal priedušiek, ktorý spôsobuje zvýšenú tvorbu hlienu a iné zmeny. Pacientove symptómy sú kašeľ a expektorácia spúta. Chronická bronchitída môže viesť k častejším a vážnejším respiračným infekciám, zúženiam a upchatiam priedušiek, ťažkostiam pri dýchaní a k invalidite.

Emfyzém je chronická pľúcna choroba, ktorá ovplyvňuje alveoly a/a alebo konce najmenších priedušiek. Pľúca strácajú svoju elasticitu a preto sa tieto oblasti pľúc rozširujú. Tieto rozšírené oblasti zadržiavajú vdýchnutý vzduch a nevymieňajú ho efektívne za čerstvý. To má za následok ťažkosti pri dýchaní a môže viesť k tomu, že sa do krvi privádza nedostatočné množstvo kyslíka. Prevažujúcim symptómom u pacientov s emfyzémom je krátky dych.

V súčasnosti sa stredne vážna až vážna chronická pľúcna choroba lieči rôznymi monoterapiami, ako inhalovanými alebo orálne aplikovanými bronchodilatátormi, inhalovanými anticholinergickými prostriedkami a orálne aplikovanými steroidmi, najmä kortikosteroidmi. Problém v súvislosti s týmito liečebnými úkonmi spočíva v tom, že žiadny z nich nie je obzvlášť účinný. Napríklad mnoho pacientov s chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou má reverzibilný komponent. Je teda žiaduca nová liečebná metóda na zníženie exacerbácií a tým zlepšenie pľúcnej funkcie pacientov trpiacich chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou.

Podstata vynálezu

Neočakávane sa zistilo, že kombinácia formoterolu a budesonidu je účinná pri liečbe chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

Kombinácia budesonidu a formoterolu znižuje množstvo exacerbácií chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby v porovnaní s monoterapiami používajúcimi budesonide alebo formoterol, čím sa zlepši pľúcna funkcia pacientov. Kombináciou budesonidu a formoterolu sa teda dosiahne väčšia vnímanosť, väčšia účinnosť, menej exacerbácií a/a alebo lepší spánok.

Vynálezom sa dosahuje aj vyššia vnímanosť a účinnosť a tým lepšia kvalita života.

Predmetom vynálezu je použitie prostriedku obsahujúceho v zmesi alebo oddelene:

a) prvú aktívnu ingredienciu, čo je formoterol, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát, alebo solvát takejto soli,

b) druhú aktívnu ingredienciu, čo je budesonide,

pričom molárny pomer prvej ingrediencie k druhej ingrediencii je od 1 : 2500 do 12 : 1,

pri výrobe liečiva na použitie pri liečbe chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

Prostriedok používaný podľa vynálezu prípadne ďalej obsahuje jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných prísad, riedidiel a/alebo nosičov. Prostriedok je výhodne vo forme suchého prášku, v ktorom častice farmaceuticky aktívnych ingrediencií majú výhodne stredný priemer hmoty menší než 10 µm.

Predmetom vynálezu je aj použitie súpravy obsahujúcej:

i. nádobu obsahujúcu prvú aktívnu ingredienciu,
ii. nádobu obsahujúcu druhú aktívnu ingredienciu,
iii. molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii od 1 : 2500 do 12 : 1, a

iv. inštrukcie pre súčasnú, postupnú alebo oddelenú aplikáciu aktívnych ingrediencií pacientovi, ktorý ich potrebuje,

pri výrobe liečiva na použitie pri liečbe chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

Pacient, ktorý trpí chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou, sa môže liečiť aplikáciou definovaného prostriedku cestou inhalácie. Alternatívne sa môže takýto pacient liečiť aplikáciou cestou inhalácie súčasne, postupne alebo oddelene i. dávky prvej aktívnej ingrediencie a ii. dávky druhej aktívnej ingrediencie. Molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii je od 1 : 2500 do 12. Tieto dávky sa môžu pacientovi podať inhaláciou vo forme suchého prášku.

Predmetom vynálezu je ďalej použitie budesonidu a formoterolu pri výrobe prostriedku alebo súpravy používaných podľa vynálezu, na použitie pri liečbe chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

Prvá a druhá aktívna ingrediencia súpravy používané podľa vynálezu sa môžu aplikovať pri chronickej obštrukčnej pľúcnej chorobe súčasne, postupne alebo oddelene. Postupne znamená, že prvá a druhá ingrediencia sa aplikujú jedna po druhej. Žiaduci účinok majú, aj keď sa aplikujú oddelene, ale menej než 12 hodín po sebe, výhodne menej než 2 hodiny po sebe, výhodnejšie menej než 30 minút po sebe a najvýhodnejšie bezprostredne jedna po druhej.

Molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii je účelne od 1 : 555 do 2 : 1 a výhodne od 1 : 150 do 1 : 1. Molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii je výhodnejšie od 1 : 133 do 1 : 6. Molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii môže byť aj 1 : 70 do 1 : 4.

Výhodne je množstvo prvej použitej aktívnej ingrediencie od 2 do 120 nmol (výhodnejšie od 7 do 70 nmol). Množstvo druhej použitej ingrediencie je výhodne od 0,1 do 5 µmol (výhodne 0,15 až 4 µmol) alebo od 45 do 2200 µg, výhodnejšie od 65 do 1700 µg.

V celom opise sa množstvo prvej a druhej použitej ingrediencie vzťahuje na jednotkové dávky, pokiaľ sa vyslovne nedefinuje inak.

Vhodné fyziologicky prijateľné soli formoterolu zahŕňajú adičné soli odvodené od anorganických a organických kyselín, napríklad jeho chlorid, bromid, sulfát, fosfát, maleát, fumarát, tartarát, citrát, benzoát, 4-metoxibenzoát, 2- alebo 4-hydroxybenzoát, 4-chlórbenzoát, *p*-toluénsulfonát, metánsulfonát, askorbát, acetát, sukcinát, laktát, glutarát, glukonát, trikarbalylát, hydroxynafthalénkarboxylát alebo oleát, alebo ich solváty. Prvá aktívna ingrediencia je výhodne formoterolfumarát, najmä jeho dihydrát.

Keď prvá aktívna ingrediencia je dihydrát formoterolfumarátu, použité množstvo prvej aktívnej ingrediencie je vhodné od 1 do 50 µg, vhodnejšie od 3 do 30 µg.

Prostriedok alebo súprava použité podľa vynálezu obsahujú výhodne jednotkové dávky 6 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 100 µg budesonidu alebo 4,5 µg dihydrátu

formoterolfumarátu a 80 µg budesonidu, z ktorých každý sa aplikuje až štyrikrát za deň. Alternatívne obsahuje prostriedok alebo súprava podľa vynálezu jednotkové dávky 12 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 200 µg budesonidu alebo 9 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 160 µg budesonidu, z ktorých každý sa aplikuje jedenkrát alebo dvakrát za deň.

Výhodnejšie obsahuje prostriedok alebo súprava použité podľa vynálezu 6 µg jednotkovej dávky dihydrátu formoterolfumarátu a 200 µg budesonidu alebo 4,5 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 160 µg budesonidu, z ktorých každý sa aplikuje až štyrikrát za deň. Alternatívne obsahuje prostriedok alebo súprava podľa vynálezu 12 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 400 µg budesonidu alebo 9 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 320 µg budesonidu, z ktorých každý sa aplikuje jedenkrát alebo dvakrát za deň.

Najvýhodnejšie obsahuje prostriedok alebo súprava podľa vynálezu 6 µg jednotkovej dávky dihydrátu formoterolfumarátu a 400 µg budesonidu alebo 4,5 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 320 µg budesonidu, z ktorých každý sa aplikuje až štyrikrát za deň.

Aktívne ingrediencie sa výhodne používajú v zmesi s jednou alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými prísadami, riedidlami alebo nosičmi, výhodne v množstve od 50 µg do 25 µg na dávku, výhodnejšie v množstve od 50 µg do 10 µg, najvýhodnejšie v množstve od 100 µg do 2000 µg na jednotkovú dávku. Ako príklady vhodných riedidiel alebo nosičov sa dajú uviesť laktóza, dextrán, manitol alebo glukóza. Výhodne sa používa laktóza, najmä ako monohydrát.

Jedna alebo viacero ingrediencií je výhodne vo forme suchého prášku, výhodnejšie jemne mletého prášku, napríklad mikronizovaného suchého prášku, najvýhodnejšie aglomerovaného mikronizovaného suchého prášku. Ako alternatíva k aglomerácii môžu byť jemne mleté aktívne ingrediencie vo forme usporiadanej zmesi s farmaceuticky prijateľnou prísadou, riedidlom alebo nosičom. Usporiadaná zmes obsahuje jemné častice aktívnej ingrediencie v spojení s hrubými časticami alebo zmesou hrubých a jemne mletých častíc farmaceuticky prijateľnej prísady, riedidla alebo nosiča. Ingrediencie použité podľa vynálezu sa môžu získať v týchto výhodných formách použitím metód známych odborníkom v odbore. Veľkosť častíc aktívnych ingrediencií je výhodne menšia než 10 µm.

Aplikácia môže byť inhaláciou orálne alebo intranazálne. Aktívne ingrediencie sú výhodne prispôbené tomu, aby sa mohli aplikovať buď spoločne, alebo samostatne z inhalátora(ov) na suchý prášok (DPIs), najmä Turbuhaler® (Astra AB), tlakového(vých) inhalátora(ov) na odmeranú dávku (gMDIs) alebo nebulizéra(ov).

Keď sú aktívne ingrediencie prispôbené na to, aby sa aplikovali spoločne alebo samostatne z tlakového(vých) inhalátora(ov), sú výhodne v jemne rozomletej a výhodnejšie v mikronizovanej forme. Môžu byť rozpustené alebo výhodnejšie suspendované v kvapalnom hnacom plyne. Hnacie plyny, ktoré sa môžu použiť, zahŕňajú chlórfluorované uhľovodíky, uhľovodíky alebo hydrofluóalkány. Výhodnými hnacími plynmi sú najmä P134a (tetrafluóretán) a P227 (heptafluórpropán), z ktorých každý sa môže použiť samotný alebo v kombinácii. Prípadne sa používajú v kombinácii s jedným alebo viacerými inými hnacími plynmi a/alebo s jedným alebo viacerými povrchovo aktívnymi činidlami a/alebo s jednou alebo viacerými inými pomocnými látkami, napríklad etanolom, lubrikantom, antioxidantom a/alebo stabilizátorom.

Keď sú aktívne ingrediencie upravené tak, aby sa mohli aplikovať buď spoločne, alebo samostatne cestou nebulizéra(ov), môžu byť vo forme nebulizovanej vodnej suspenzie

alebo roztoku s vhodnou úpravou pH alebo tonicity, alebo bez nej, buď v zariadení na jednu dávku, alebo na viacero dávok.

Prostriedok alebo súprava používané podľa vynálezu sa môžu prípadne aplikovať ako rozdelené dávky od 1 do 4 a výhodne jedenkrát alebo dvakrát za deň.

Vynález je ilustrovaný nasledovnými príkladmi, ktorých účelom nie je obmedzovať rozsah vynálezu. V príkladoch sa mikronizácia uskutočňuje zvyčajným spôsobom tak, že rozsah veľkosti častíc pre každý komponent je vhodný na aplikáciu inhaláciou. Turbuhaler je ochranná známka firmy Astra AB.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

6 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo so 794 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. K upravenému produktu sa pridalo 200 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu miešaním a homogenizáciou nízkotlakovým dýzovým mlynom. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 2

4,5 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 835 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. K upravenému produktu sa pridalo 160 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu miešaním a homogenizáciou nízkotlakovým dýzovým mlynom. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 3

12 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 588 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. K upravenému produktu sa pridalo 400 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu miešaním a homogenizáciou nízkotlakovým dýzovým mlynom. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 4

6 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 894 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. K upravenému produktu sa pridalo 100 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu miešaním a homogenizáciou nízkotlakovým dýzovým mlynom. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 5

4,5 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 915 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. K upravenému produktu sa pridalo

80 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu miešaním a homogenizáciou nízkotlakovým dýzovým mlynom. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 6

12 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo so 788 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. K upravenému produktu sa pridalo 200 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu miešaním a homogenizáciou nízkotlakovým dýzovým mlynom. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 7

6 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 994 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

200 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu sa zmiešalo s 800 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 8

4,5 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 995 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

160 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu sa zmiešalo s 840 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 9

12 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 988 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

400 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu sa zmiešalo so 600 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 10

6 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu

sa zmiešalo s 994 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

100 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu sa zmiešalo s 900 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 11

4,5 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 995 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

80 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu sa zmiešalo s 920 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad 12

12 hmotnostných dielov dihydrátu formoterolfumarátu sa zmiešalo s 998 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

200 hmotnostných dielov mikronizovaného budesonidu sa zmiešalo s 800 hmotnostnými dielmi monohydrátu laktózy. Zmes sa mikronizovala použitím dýzového mlynu na vysokotlakový vzduch a potom sa upravila použitím procesu podľa EP-A-717 616. Zmes sa potom sféronizovala použitím procesu podľa EP-A-721 331 a naplnila sa do zásobníka Turbuhaler.

Príklad A

Pacienti trpiaci chronickou obštrukčnou pľúcnou chorobou najskôr prejdú vstupným obdobím 2 týždňov a potom sa rozdelia do štyroch skupín s približne rovnakým počtom. Každá skupina potom dostane buď budesonide/formoterol, budesonide samotný, formoterol samotný alebo placebo počas 12 mesiacov.

U každého pacienta sa priebežne monitorujú nasledovné parametre: mierne a vážne exacerbácie, FEV₁ (nútený expiračný objem za 1 sekundu), vitálna kapacita (VC), pík expiračného prietoku (PEF), stav symptómov a kvalita života. Z týchto parametrov sa za primárne premenné účinnosti pokladajú mierne a závažné exacerbácie, zatiaľ čo zvyšné parametre sa pokladajú za sekundárne premenné účinnosti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie prostriedku obsahujúceho v zmesi alebo samostatne:

a) prvú aktívnu ingredienciu, ktorou je formoterol, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát, alebo solvát takejto soli,

b) druhú aktívnu ingredienciu, ktorou je budesonide, pričom molárny pomer prvej ingrediencie k druhej ingrediencii je od 1 : 2500 do 12 : 1,

na výrobu liečiva na liečenie chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

2. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že prostriedok obsahuje jednu alebo viacero farmaceuticky prijateľných prísad, riedidiel a/alebo nosičov.

3. Použitie súpravy obsahujúcej:

i. nádobu obsahujúcu prvú aktívnu ingredienciu, ktorou je formoterol, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát, alebo solvát takejto soli,

ii. nádobu obsahujúcu druhú aktívnu ingredienciu, ktorou je budesonide,

iii. molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii od 1 : 2500 do 12 : 1, a

iv. inštrukcie pre súčasnú, postupnú alebo oddelenú aplikáciu aktívnych ingrediencií pacientovi, ktorý ich potrebuje, pri výrobe liečiva na liečenie chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

4. Použitie podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že prvá a/alebo druhá aktívna ingrediencia sa používa v zmesi s jednou alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými prísadami, riedidlami a/alebo nosičmi.

5. Použitie podľa nárokov 1 až 4, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že prvou aktívnou ingredienciou je dihydrát formoterolfumarátu.

6. Použitie podľa nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii je od 1 : 555 do 2 : 1, výhodne od 1 : 70 do 1 : 4.

7. Použitie formoterolu, jeho farmaceuticky prijateľnej soli alebo solvátu, alebo solvátu takejto soli pri výrobe prostriedku, definovaného v nárokoch 1 alebo 2, alebo súpravy definovanej v nárokoch 3 alebo 4, na liečenie chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

8. Použitie budesonidu pri výrobe prostriedku, definovaného v nárokoch 1 alebo 2, alebo súpravy definovanej v nárokoch 3 alebo 4, na liečenie chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby.

9. Použitie terapeuticky účinného množstva

i. dávky prvej aktívnej ingrediencie, ktorou je formoterol, jeho farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát, alebo solvát takejto soli, a

ii. druhej aktívnej ingrediencie, ktorou je budesonide, pričom molárny pomer prvej aktívnej ingrediencie k druhej aktívnej ingrediencii je od 1 : 2500 do 12 : 1, súčasne, postupne alebo oddelene, pri výrobe liečiva na liečenie chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby, aplikovaného cestou inhalácie.

10. Použitie terapeuticky účinného množstva prostriedku definovaného v nároku 1 alebo 2, pri výrobe liečiva na liečenie chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby, aplikovaného cestou inhalácie.

Koniec dokumentu
