



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333899**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) **Int Cl.**

*A61K 9/14 (2006.01)*  
*A61K 47/26 (2006.01)*  
*A61K 31/167 (2006.01)*  
*A61K 31/57 (2006.01)*  
*A61K 31/58 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*  
*A61P 11/06 (2006.01)*  
*A61P 27/16 (2006.01)*

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20025221	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.05.17 PCT/SE2001/01118
(22)	Inng.dag	2002.10.31	(85)	Videreføringsdag	2002.10.31
(24)	Løpedag	2001.05.17	(30)	Prioritet	2000.05.19, GB, 0012260
(41)	Alm.tilgj	2002.10.31			
(45)	Meddelt	2013.10.14			
(73)	Innehaver	AstraZeneca AB, SE-15185 SÖDERTÄLJE, Sverige			
(72)	Oppfinner	Per-Gunnar Nilsson, c/o AstraZeneca R&D Lund, SE-22187 LUND, Sverige Karin Malmqvist-Granlund, c/o AstraZeneca R&D Lund, SE-22187 LUND, Sverige Kyrre Thalberg, c/o AstraZeneca R&D Lund, SE-22187 LUND, Sverige Eva Trofast, Vapenkroken 34, S-226 47 Lund, Sverige			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Stabilt farmasøytisk preparat av mikronisert formoterol og et glukokortikosteriod, samt anvendelse derav.</b>		
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9831351 A1 US 5795564 A		
(57)	Sammendrag			

Nye farmasøytiske preparater som er nyttige i behandlingen av respiratoriske forstyrrelser slik som astma, rinitt og kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD).

Foreliggende oppfinnelse vedrører en stabil pulverformulering innbefattende formoterol eller enantiomerer av formoterol, et glukokortikosteroid og en bærer eller fortynningsmiddel, for bruk i behandlingen av inflammatoriske tilstander/forstyrrelser, spesielt respiratoriske sykdommer slik som astma, KOLS og rinitt.

5

### **Oppfinnelsens bakgrunn**

Stabilitet er en av de viktigste faktorene som bestemmer om en forbindelse eller en blanding av forbindelser kan utvikles til et terapeutisk nyttig farmasøytisk produkt. Ved 10 blanding av forskjellige bestanddeler i en farmasøytisk formulering vil det være mulig at interaksjoner finner sted mellom komponentene. I tillegg til dette kan hver komponent ha forskjellige nedbrytningsegenskaper.

Formoterol er en meget potent og selektiv  $\beta_2$ -agonist med en lang virkningsvarighet ved 15 inhalering. Sammenlignet med andre  $\beta$ -adrenerge forbindelser har den en unik kjemisk struktur med en formamidogruppe substituert på benzenringen. Den har to asymmetriske karbonatomer i molekylet, hvilket muliggjør fire stereoisomerer. De fleste studiene, kliniske og prekliniske, synes å ha blitt utført med fumaratet (som dihydrat) av den enantiomere blandingen betegnet R;R + S;S. R;R-enantiomeren er den 20 mest potente av de fire enantiomere.

Stabilitetsprofilen til legemiddelet formoterol (hovedsakelig som fumaratdihydratet) har blitt evaluert ved undersøkelse av innvirkningen av variabler slik som lagringstid, temperatur, relativ fuktighet, lys og pH på innholdet av formoterol og undersøkelse av 25 mengden av kromatografiske urenheter. Det har blitt vist at formoterol (som fumaratdihydrat) er stabilt under langvarig lagring selv ved høye temperaturer og høye relative fuktigheter. Den kjemiske strukturen til formoterol gjør imidlertid molekylet tilbøyelig til kjemisk nedbrytning når det er i kontakt med for eksempel en reaktiv forbindelse slik som et aldehyd eller under stressbetingelser, for eksempel en 30 maleprosess.

Potente legemidler for administrasjon ved inhalering formuleres generelt i forbindelse med bærer/fortynningsmiddel slik som laktose for å lette nøyaktig dosering fra en inhalator. Disse formuleringene har generelt bestått av grovkornede partikler av en 35 bærer sammen med finkornede partikler av legemiddelet (-midlene) eventuelt sammen med små partikler av bærer/fortynningsmiddel, hvilken kombinasjon generelt er kjent

som en ordnet blanding. Et alternativ til en slik formulering er å agglomerere de små partiklene av legemiddelet (-midlene) og bæreren/fortynningsmiddelet til agglomerater.

Formoterol (som fumaratdihydrat) samt et karbohydrat slik som laktose (fortrinnsvis som monohydratet) er meget stabile forbindelser individuelt, men nedbrytningsprodukter dannes når de to forbindelsene blandes. En blanding av formoterol fumaratdihydrat og laktose monohydrat kan anses som et trekomponentsystem bestående av formoterol fumarat, laktose og vann. Ved sorpsjon av vann dannes en mett vandig laktoseoppløsning ved pulverblandingens overflate. En viss mengde formoterolfumarat oppløses i denne vandige oppløsningen og er dermed mottakelig for nedbrytning. Den relative fuktigheten samt lagringstemperaturen vil derfor innvirke på pulverblandingens stabilitet.

Ved tilsetning av en tredje bestanddel til blandingen ville det være forventet at dannelsen av nedbrytningsprodukter blir høyere på grunn av kompleksiteten til og muligheten for mange nedbrytningsprosesser. Det ville derfor være ønskelig å utvikle en formulering med god stabilitet til tross for at den komplekse blandingen av forbindelser har reaktive kjemiske funksjoner slik som et amin (formoterol), formamid (formoterol), karbohydrat (for eksempel laktose) og en ketofunksjon (glukokortikosteroid). Tilstedeværelsen av hydrater (formoterol fumaratdihydrat, laktose monohydrat) vil gjøre den enda mer kompleks.

### **Oppfinnelsen**

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt et farmasøytisk preparat/formulering i fast tilstand, som, i blanding, innbefatter en første aktiv bestanddel som er mikronisert formoterol eller en enantiomer derav, en annen aktiv bestanddel som er et mikronisert glukokortikosteroid og en bærer eller fortynningsmiddel, idet sammensetningen har en høy lagringsstabilitet.

Med betegnelsen "høy lagringsstabilitet" menes at dekomponeringen av formoterol i formuleringen vil være mindre enn 10% ved lagring i åpne skåler ved 40°C og 75% relativ fuktighet i 6 måneder når innholdet av formoterol er mindre enn ca. 1,0% (vekt/vekt), fortrinnsvis mindre enn 0,8% (vekt/vekt) og mest foretrukket mindre enn ca. 0,6% (vekt/vekt) i formuleringen eller, ved lagring i en tørrpulveranordning, en dekomponering på mindre enn ca. 2,5% under de samme betingelsene.

Formuleringene som har den ønskede stabiliteten fremstilles ved anvendelse av en ny fremgangsmåte som involverer:

1. fremstilling av en blanding av mikronisert første aktive bestanddel og mikronisert bærer/fortynningsmiddel
2. eventuelt tilsetning av ytterligere mikronisert bærer/fortynningsmiddel til blandingen
3. tilsetning og blanding av for-mikronisert hydrofob annen aktiv bestanddel, hvor den andre aktive bestanddelen eventuelt for-blandes med mikronisert bærer/fortynningsmiddel, og
4. tilsetning av grovkornet bærer/fortynningsmiddel.

Den første aktive bestanddelen og bæreren/fortynningsmiddelet kan fremstilles ifølge trinn 1 ved mikronisering av de to forbindelsene sammen eller hver kan mikroniseres individuelt og deretter kombineres til oppnåelse av en mikronisert blanding. De to komponentene blir fortrinnsvis blandet sammen og deretter mikronisert.

Den for-mikroniserte hydrofobe andre aktive bestanddelen blir fortrinnsvis ved trinn 3 tilsatt alene, dvs. i fravær av ytterligere mikronisert bærer/fortynningsmiddel.

Med "mikronisert" menes maling for oppnåelse av en ønsket partikkelstørrelse eller oppnåelse av en ønsket partikkelstørrelse ved hjelp av andre metoder for fremstilling av små partikler slik som direkte utfelling.

Blandingen/bestanddelene kan eventuelt kondisjoneres ved et hvilket som helst egnet trinn i prosessen, slik som mellom trinn 1 og 2, og/eller den ytterligere for-mikroniserte bæreren/fortynningsmiddelet kan kondisjoneres før tilsetning ved trinn 2, og/eller den ytterligere for-mikroniserte bæreren/fortynningsmiddelet kan kondisjoneres før tilsetning ved trinn 3.

Kondisjonering kan utføres ifølge prosedyrene beskrevet i WO 95/05805 eller ved valg av prosessparametrene slik som relativ fuktighet på en slik måte at sluttproduktet ved utsettelse for vanndamp avgir varme på mindre enn 1,2 joules pr. gram for partiklene som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på mindre enn 10  $\mu\text{m}$ , som beskrevet og målt i US 5.874.063.

Oppfinnelsen tilveiebringer derfor ved et første aspekt et farmasøytisk preparat som omfatter, i blanding, en første aktiv bestanddel som er mikronisert formoterol eventuelt i form av et salt eller solvat eller et solvat av et salt, en annen aktiv bestanddel som er et mikronisert glukokortikosteroid og en farmasøytisk akseptabel

5 bærer/fortynningsmiddel, der preparatet kan frembringes ved følgende fremgangsmåte:

- trinn 1: fremstilling av en blanding av mikronisert første aktive bestanddel og mikronisert bærer/fortynningsmiddel
- trinn 2: eventuelt tilsetning av ytterligere mikronisert bærer/fortynningsmiddel til  
10 blandingen
- trinn 3: tilsetning og blanding av for-mikronisert hydrofob annen aktiv bestanddel, hvor den andre aktive bestanddelen eventuelt for-blandes med mikronisert bærer/fortynningsmiddel, og
- fremgangsmåten er kjennetegnet ved at grovkornet bærer/fortynningsmiddel  
15 tilsettes etter trinn 3,

og det frembrakte preparatet har en høy lagringsstabilitet slik at dekomponeringen av formoterol i formuleringen vil være mindre enn 10% ved lagring i åpne skåler ved 40°C og 75% relativ fuktighet i 6 måneder når innholdet av formoterol er mindre enn 1,0%  
20 (vekt/vekt), eller, ved lagring i en tørrpulveranordning, en dekomponering på mindre enn 2,5% under de samme betingelser.

Formoterolen kan være i form av en blanding av enantiomerer. Formoterolen er fortrinnsvis i form av en enkelt-enantiomer, fortrinnsvis R;R enantiomerer.

25 Formoterolen kan være i form av den frie basen, salt eller solvat, eller et solvat av et salt, fortrinnsvis er formoterolen i form av dets fumardihydratsalt. Andre egnede fysiologiske salter inkluderer klorid, bromid, sulfat, fosfat, maleat, tatratt, citrat, benzoat, 4-metoksybenzoat, 2- eller 4-hydroksybenzoat, 4-klorbenzoat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, ascorbat, acetat, succinat, laktat, glutarat, glukonat, trikarballat,  
30 hydroksynapaftalenkarboksylat eller oleat.

Den andre aktive bestanddelen er fortrinnsvis et mikronisert glukokortikosteroid slik som budesonid, flutikasonpropionat, mometasonfuroat, ciclesonid og epimerer, estere, salter og solvater av disse forbindelsene. Mer foretrukket er den andre aktive  
35 bestanddelen budesonid eller en epimer derav, mest foretrukket 22R-epimeren av budesonid.

Bæreren er fortrinnsvis et karbohydrat som har en høy lagringsstabilitet, fortrinnsvis et reduserende karbohydrat, slik som laktose, glukose, galaktose, mannose, xylose, maltose, cellobiose, mellibiose, maltotriose (for eksempel som monohydrat). Mer foretrukket er bæreren laktose.

5

Som benyttet heri, refererer betegnelsen mikronisert bærer/fortynningsmiddel til bærer/fortynningsmiddel som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på mindre enn ca. 25 µm, fortrinnsvis mindre enn ca. 10 µm, mer foretrukket mindre enn ca. 5 µm. Den mikroniserte bæreren kan fremstilles ved anvendelse av fremgangsmåter som er kjent innen teknikken, slik som mikronisering eller direkte utfelling. Betegnelsen grovkornet bærer/fortynningsmiddel refererer til bærer/fortynningsmiddel som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på over ca. 25 µm.

Som benyttet heri, betyr betegnelsen mikronisert første aktive bestanddel eller mikronisert annen aktiv bestanddel en aktiv bestanddel som har en gjennomsnittlig partikkelstørrelse på mindre enn ca. 10 µm, fortrinnsvis mindre enn ca. 5 µm.

De farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen kan benyttes for behandling eller profylakse av en respiratorisk forstyrrelse, spesielt behandling eller profylakse av astma, rinitt eller KOLS.

Ifølge et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en anvendelse av et farmasøytisk preparat som definert heri, til fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av en respiratorisk forstyrrelse, spesielt astma, rinitt eller KOLS,.

25

Foreliggende preparater kan inhaleres fra en forstøvningsanordning, fra en trykksatt inhalator med doseutmåling eller som et tørt pulver fra en tørrpulverinhalator, for eksempel flerdosereservoarsystemer fra AstraZeneca (Turbuhaler<sup>®</sup>) eller Schering-Plough eller fra en tørrpulverinhalator ved anvendelse av gelatin-, plast- eller andre kapsler, patroner eller blærepakninger. Doser vil være avhengig av sykdommens alvorlighet og pasienttypen.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er vist skjematisk på figur 3.

35

## Ekspérimentell del

Oppfinnelsen illustreres av følgende eksempler som ikke er ment å begrense oppfinnelsens omfang. I eksemplene utføres mikronisering slik at partikkelstørrelsen for hver av de aktive komponentene er egnet for administrasjon ved inhalering. Bestemmelsen av formoterolnedbrytningsproduktene ble utført ved reversfase-  
væskrokromatografi, på et tokolonnesystem ved bruk av LiChrospher 60 RP-selekt B. 5  $\mu\text{m}$  partikler med oktylsilan som stasjonær fase. UV-detektor ved 214 nm. Evaluering ble foretatt som arealprosent, siden nedbrytningsproduktene ikke var fullstendig kjent.

### Eksempel 1

Det følgende eksempel er et referanseeksempel hvor formuleringen fremstilles på en konvensjonell måte.

Formoterolfumaratdihydrat (26 g) og laktose monohydrat (4,974 kg) blandes i én til to timer i en tumbleblender. Denne blandingen mikroniseres i en spiralstrålemølle for å oppnå en partikkelstørrelse som er egnet for inhalering. Mikronisering av substanser til det lave mikrometerområdet (1 – 5  $\mu\text{m}$ ) kan bevirke forstyrrelser i substansens krystallinitet. Amorfe områder introduseres, spesielt ved den mikroniserte substansens overflater. Denne morfologiske endringen av substansene vil øke sensitiviteten overfor fuktighet og derved være et potensielt verktøy når det gjelder stabilitetsproblemer. Substansblandingens krystallstruktur ble gjenopprettet på en regulert måte ifølge US 5.874.063 eller US 5.709.884.

For å forbedre det kohesive pulverets risleevne ble det sferonisert til agglomerater ved romtemperatur ved en regulert relativ fuktighet på mindre enn 50%.

Stabilitetsdata for en mikronisert formoterolfumaratdihydrat (5 mg/g)/laktose monohydrat (995 mg/g) – blanding ble oppnådd ved lagring i åpne skåler ved 40°C og 75% relativ fuktighet i 6 måneder. For resultater se fig. 1(A).

### Eksempel 2

Følgende eksempel er et referanseeksempel hvor formuleringen fremstilles på en konvensjonell måte.

Den mikroniserte og sferoniserte formoterolfumaratdihydrat/laktose monohydrat-formuleringen ifølge eksempel 1 ble fylt i pulverapparatet Turbuhaler<sup>®</sup> (AstraZeneca) og lagret i 6 måneder ved 40°C og 75% relativ fuktighet. For resultater se figur 2 (A).

### 5 **Eksempel 3**

Formoterolfumaratdihydrat (0,2 kg) og laktose monohydrat (34 kg) blandes i én eller to timer i en tumbleblander. Denne blandingen ble mikronisert i en spiralstrålemølle for å oppnå en partikkelstørrelse som er egnet for inhalering. Krystallstrukturen ble  
10 gjenopprettet på en regulert måte ifølge US 5.874.063 eller US 5.709.884. Dette kondisjonerte produktet blandes med mikronisert budesonid (3 kg) i 30 til 60 minutter i en tumbleblander. Som et andre blandetrinn, ble pulveret matet til en modifisert spiralstrålemølle, som arbeidet ved et meget lavt maletrykk og en høy strøm av nitrogen. Dette vil bryte opp agglomeratet uten å forårsake en ytterligere  
15 størrelsesreduksjon av partiklene (og derved skape amorfe områder og som en konsekvens tap av stabilitet), idet den homogene fordelingen av budesonid i pulveret vil forbedres.

For å forbedre det kohesive pulverets risleevne, ble det sferonisert til agglomerater ved  
20 romtemperatur ved en regulert relativ fuktighet på mindre enn 50%.

Stabilitetsdata for en mikronisert formoterolfumaratdihydrat (5 mg/g)/budesonid (90 mg/g)/laktose monohydrat (905 mg/g)-blanding ble oppnådd ved lagring i åpne skåler ved 40°C og 75% relativ fuktighet i 6 måneder. For resultater se figur 1(B).

25

### **Eksempel 4**

Det mikroniserte og sferoniserte formoterolfumaratdihydrat (5 mg/g)/budesonid (90 mg/g)/laktose monohydrat (905 mg/g) ifølge eksempel 3, ble fylt i  
30 tørrpulveranordningen Turbuhaler<sup>®</sup> (AstraZeneca) og lagret i 6 måneder ved 40°C og 75% relativ fuktighet. For resultater se figur 2 (B).

P a t e n t k r a v

1.

Farmasøytisk preparat som omfatter, i blanding, en første aktiv bestanddel som er  
5 mikronisert formoterol eventuelt i form av et salt eller solvat eller et solvat av et salt, en  
annen aktiv bestanddel som er et mikronisert glukokortikosteroid og en farmasøytisk  
akseptabel bærer/fortynningsmiddel, der preparatet kan frembringes ved følgende  
fremgangsmåte:

- 10 - trinn 1: fremstilling av en blanding av mikronisert første aktive bestanddel og  
mikronisert bærer/fortynningsmiddel
- trinn 2: eventuelt tilsetning av ytterligere mikronisert bærer/fortynningsmiddel til  
blandingen
- trinn 3: tilsetning og blanding av for-mikronisert hydrofob annen aktiv  
15 bestanddel, hvor den andre aktive bestanddelen eventuelt for-blandes med  
mikronisert bærer/fortynningsmiddel, og
- fremgangsmåten er k a r a k t e r i s e r t v e d a t grovkornet  
bærer/fortynningsmiddel tilsettes etter trinn 3,

20 og det frembrakte preparatet har en høy lagringsstabilitet slik at dekomponeringen av  
formoterol i formuleringen vil være mindre enn 10% ved lagring i åpne skåler ved 40°C  
og 75% relativ fuktighet i 6 måneder når innholdet av formoterol er mindre enn 1,0%  
(vekt/vekt), eller, ved lagring i en tørrpulveranordning, en dekomponering på mindre  
enn 2,5% under de samme betingelser.

25

2.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, der formoterol er på form av dens  
fumaratdihydratsalt.

30 3.

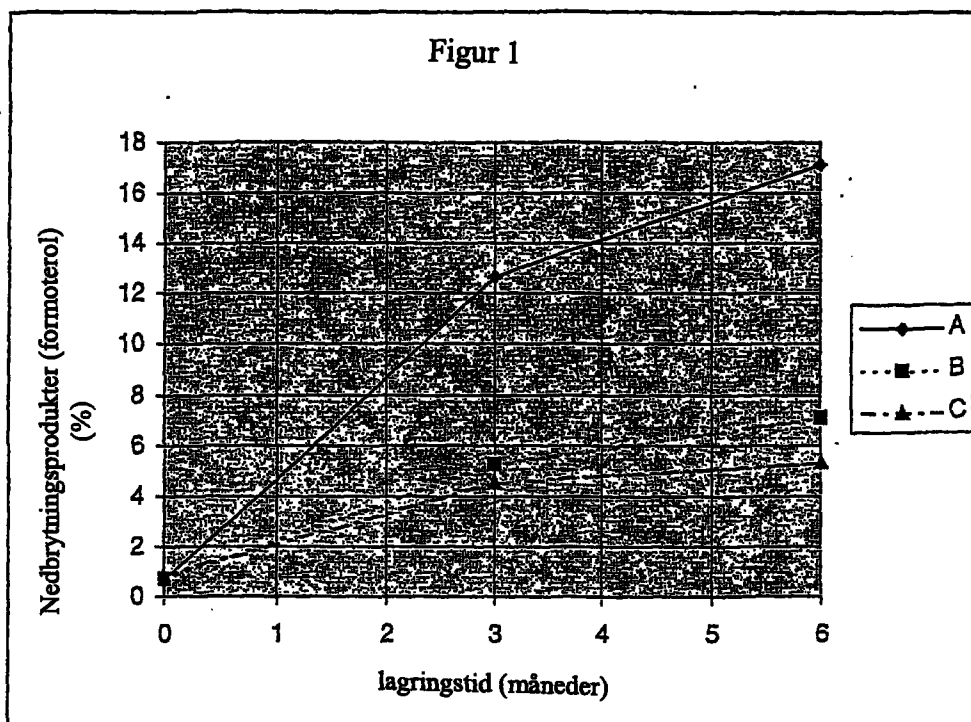
Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 eller 2, der formoterolen er på form av R,R-  
enkeltenantiomeren.

4.

35 Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, der den andre aktive  
bestanddelen er budesonid.

5. Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3, der den andre aktive bestanddelen er 22R-epimeren av budesonid.
- 5 6. Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5, der bæreren/fortynningsmiddelet er laktose.
7. 10 Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, der partikkelstørrelsen for de aktive bestanddelene er mindre enn ca. 10 µm.
8. 15 Anvendelse av et farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7, til fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av en respiratorisk forstyrrelse.
9. 20 Anvendelse av et farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 7, til fremstilling av et medikament for behandling eller profylakse av astma, rinitt eller KOLS.

Stabilitetsdata for formoterol/laktose vs formoterol/budesonid/laktose  
(åpne skåler)

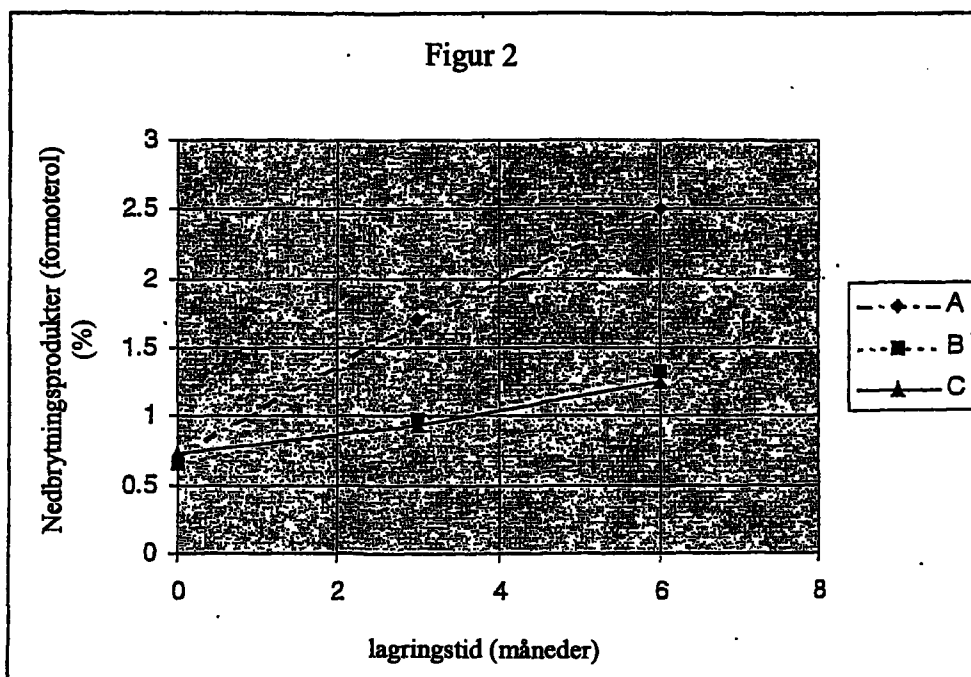


A = formoterol fumarat dihydrat (0,5%)/laktose monohydrat (99,5%) ifølge Eksempel 1

B = formoterol fumarat dihydrat (0,5%) budesonid (9%)/laktose monohydrat (90,5%)

C = formoterol fumarat dihydrat (0,5%)/budesonid (18%)/laktose monohydrat (81,5%)

Stabilitetsdata for formoterol/laktose vs formoterol/budesonid/laktose  
(Turbuhaler)

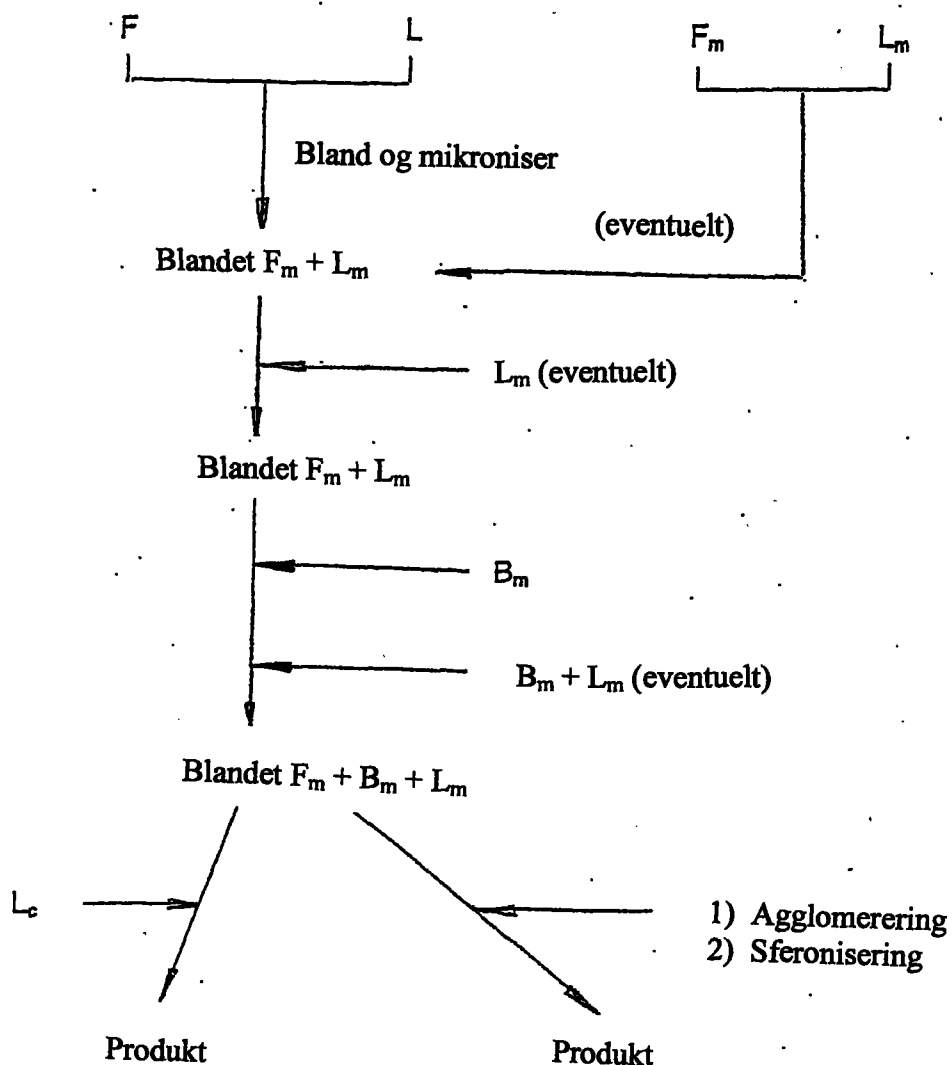


A = formoterol fumarat dihydrat (0,5%)/laktose monohydrat (99,5%); 4,5 µg formoterol fumarat dihydrat/dose ifølge Eksempel 2

B = formoterol fumarat dihydrat (0,5%) budesonid (9%)/laktose monohydrat (90,5%); 4,5 µg formoterol fumarat dihydrat/80 µg budesonid/dose

C = formoterol fumarat dihydrat (0,5%)/budesonid (18%)/laktose monohydrat (81,5%); 4,5 µg formoterol fumarat dihydrat/160 µg budesonid/dose

Figur 3



$L$  = bærer/fortynningsmiddel

$F$  = formoterol

$L_c$  = grovkornede partikler av bærer/fortynningsmiddel

$L_m$  = små partikler av bærer/fortynningsmiddel fremstilt ved fremgangsmåter slik som mikronisering; direkte utfelling osv.

$F_m$  = små partikler av formoterol fremstilt ved fremgangsmåter slik som mikronisering, direkte utfelling, osv.

$B_m$  = små partikler av glukokortikosteroid fremstilt ved fremgangsmåter slik som mikronisering, direkte utfelling, osv.