

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/018604 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/00** (74) **Gemeinsamer Vertreter:** BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009017
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
12. August 2004 (12.08.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
103 38 407.3 18. August 2003 (18.08.2003) DE

- (71) **Anmelder** (*nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW*): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).
- (84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) **Anmelder** (*nur für DE*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **TRUNK, Michael** [DE/DE]; Selztalstr. 44, 55218 Ingelheim (DE).

**Veröffentlicht:**

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** NOVEL INHALATION POWDER COMPRISING THE CGRP ANTAGONIST 1-*[<I>N</I>]<SP>2</SP></I>*-[3,5-DIBROMO-*<I>N</I>*]-[4-(3,4-DIHYDRO-2(1-*<I>H</I>*)-OXOQUINAZOLIN-3-YL)-1-PIPERIDINYL]CARBONYL]-D-TYROSYL]-L-LYSYL]-4-(4-PYRIDINYL)-PIPERAZINE

(54) **Bezeichnung:** NEUE INHALATIONSPULVER ENTHALTEND DEN CGRP-ANTAGONISTEN 1-*[N<sup>2</sup>-[3,5-DIBROM-N-[4-(3,4-DIHYDRO-2(1H)-OXOCHINAZOLIN-3-YL)-1-PIPERIDINYL]CARBONYL]-D-TYROSYL]-L-LYSYL]-4-(4-PYRIDINYL)-PIPERAZIN*

(57) **Abstract:** The invention relates to a powder preparation for pulmonary or nasal inhalation, comprising the CGRP antagonist 1-*[<I>N<sup>2</sup></I>*-[3,5-dibromo-*<I>N</I>*]-[4-(3,4-dihydro-2(1-*<I>H</I>*)-oxoquinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine (A), or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, methods for production and use thereof for the production of a medicament for the treatment of headaches, migraines and cluster headaches.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein pulverförmige Zubereitungen für die pulmonale oder nasale Inhalation, umfassend den CGRP-Antagonisten 1-*[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin* (A) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kopfschmerzen, Migräne und Cluster Headache.

WO 2005/018604 A2

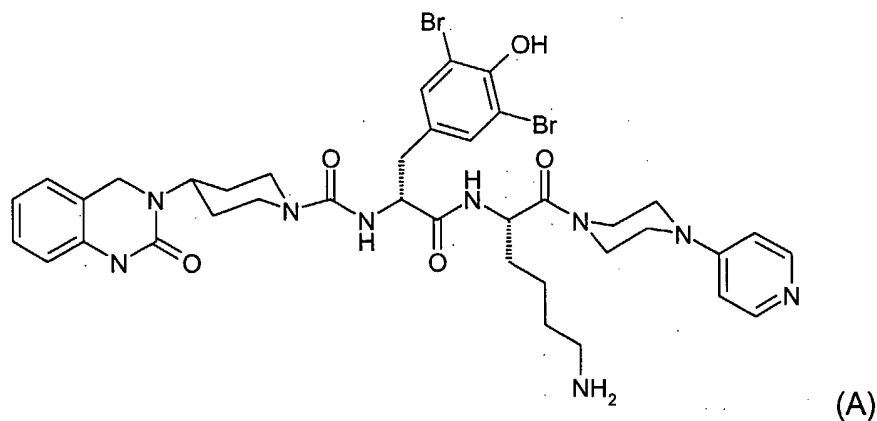
**Neue Inhalationspulver enthaltend den CGRP-Antagonisten**  
**1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin**

---

- 5 Die Erfindung betrifft pulverförmige Zubereitungen für die pulmonale oder nasale Inhalation, umfassend den CGRP-Antagonisten 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur
- 10 Behandlung von Kopfschmerzen, Migräne und Cluster Headache.

### Hintergrund der Erfindung

- Der CGRP-Antagonist 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) ist aus der
- 15 internationalen Patentanmeldung PCT/EP9704862 (veröffentlicht als WO 98/11128) bekannt und weist die folgende Struktur auf:



### 20 Stand der Technik

- Die Wirkstoffbase (A) stellt einen hochwirksamen CGRP-Antagonisten zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne und Cluster headache, dar, dessen Applikation mittels klassischer Darreichungsformen nicht auf oralem Wege möglich ist, da die Substanz nur eine geringe orale
- 25 Bioverfügbarkeit aufweist.

Zur Behandlung anfallsartig auftretender Migräneerkrankungen ist es notwendig, dass ein Wirkstoff möglichst schnell systemisch verfügbar ist. Dabei ist zu beachten,

dass die Anwendung für den Patienten unkompliziert möglich ist und keine weiteren Bedingungen, welche die Bioverfügbarkeit beeinflussen können (z.B. „Food-Effekt“), für den Patienten zu einer Einschränkung der Anwendbarkeit führen.

5 Wirkstoffe, die systemisch verfügbar sein sollen, werden üblicherweise mittels oraler Applikation zugänglich gemacht. Sofern dieser Weg aufgrund spezieller Eigenschaften des Wirkstoffes oder besonderer Anforderungen an die Applikation nicht umsetzbar ist oder gewünscht wird, sind im Stand der Technik diverse weitere Möglichkeiten zur systemischen Darreichung von Substanzen bekannt. Seit einiger Zeit wird beispielsweise der inhalative Weg diskutiert, mittels dessen Wirkstoffe  
10 neben topischen Anwendungen ebenfalls systemisch verfügbar gemacht werden können. Für Substanzen, die sich aufgrund ihres Zersetzungsverhaltens in Lösung als kritisch erweisen oder an sich eine schlechte Löslichkeit aufweisen, bietet sich die Pulverinhalation an. Dabei stellt die absolute Menge des Wirkstoffes, der bei einer Anwendung verabreicht werden muss, eine besondere Herausforderung an die  
15 Formulierung dar. Andererseits erweist sich auch die physikalische Stabilität (z.B. aerodynamische Partikelgröße, Dispergierbarkeit, physikochemische Eigenschaften) des Wirkstoffes als kritische Herausforderung zur Entwicklung und Herstellung eines Pulverinhalativums.

20 Bei der Applikationsform Pulverinhalativa werden Inhalationspulver, die beispielsweise in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, mittels Pulverinhalatoren in der Lunge ausgebracht. Ebenso sind weitere Systeme, in denen die zu applizierende Pulvermenge vordosiert ist (z.B. Blister), als auch Multidose-Pulversysteme bekannt. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter  
25 pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise in HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas suspendiert sind, erfolgen.

Bei der Pulverinhalation werden die Mikropartikel eines reinen Wirkstoffs durch die Atemwege auf der Lungenoberfläche, z.B. in den Alveolen, mittels des Inhalationsvorganges appliziert. Diese Partikel sedimentieren auf der Oberfläche und können  
30 erst nach dem Lösevorgang durch aktive und passive Transportvorgänge im Körper aufgenommen werden.

Bekannt in der Literatur sind Inhalationssysteme, in denen der Wirkstoff in Form von

Feststoffpartikeln entweder als mikronisierte Suspension in einem passenden Lösungsmittelsystem als Träger vorliegt oder in Form eines trockenen Pulvers.

Üblicherweise werden Pulverinhalativa, z.B. in Form von Kapseln zur Inhalation, auf Basis der allgemeinen Lehre, wie sie in DE-A-179 22 07 beschrieben ist, hergestellt.

- 5 Ein kritischer Faktor bei solchen Mehrstoffsystemen ist eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Pulvermischung.

Ein weiterer bedeutender Aspekt bei Pulverinhalativa ist, dass bei der inhalativen Applikation des Wirkstoffes nur Teilchen einer bestimmten aerodynamischen Größe  
10 in das Zielorgan Lunge gelangen. Die mittlere Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Bereich weniger Mikrometer, typischerweise zwischen 1 und 10 µm, vorzugsweise unterhalb von 6 µm. Solche Partikel werden üblicherweise durch Mikronisierung (Luftstrahlmahlung) erzeugt.

Die Eignung einer Formulierung als Pulverinhalativum mit dem Wirkstoff ist nur dann  
15 gegeben, wenn ein Mikronisat und ein Hilfsstoff (Trägermaterial) mit speziellen Eigenschaften eingesetzt wird, das Verhältnis zwischen Wirkstoff und Hilfsstoff in einem definierten Bereich liegt und eine definierte Pulvermenge für die Applikation zur Verfügung steht. Darüber hinaus müssen bei der Herstellung des Arzneimittels spezielle klimatische Bedingungen eingehalten werden.

20

Aufgrund dieser prinzipiellen technischen Anforderungen ergibt sich die Aufgabe, entsprechend den speziellen Eigenschaften der Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-  
[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-  
(4-pyridinyl)-piperazin (A) und deren physiologisch verträglichen Salze Lösungen  
25 vorzuschlagen, mittels denen die Substanzen in Form eines Pulverinhalativums ausreichend systemisch bioverfügbar gemacht werden können.

### **Kurzbeschreibung der Erfindung**

Die Erfindung besteht in der Bereitstellung einer neuartigen, stabilen Formulierung  
30 für den CGRP-Antagonisten 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, mit Hilfe derer für diese oral nicht bioverfügbaren Substanzen ausreichende systemische Blutspiegel erzeugt werden

können. Ebenso umfasst die Erfindung das Herstellungsverfahren solcher Formulierungen sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

5 Es hat sich herausgestellt, dass die Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) sowie deren physiologisch verträgliche Salze in Form von Pulvermischungen mit Hilfsstoffen physikalisch stabil sind und durch pulmonale oder nasale Inhalation ausreichend bioverfügbar gemacht werden können.

#### 10 **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass sich der mikronisierte Wirkstoff 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A), vorliegend in seiner amorphen Form, oder ein physiologisch verträgliches Salz davon in der Formulierung von  
15 Pulvermischungen mit einem physiologisch unbedenklichen, homogenen Hilfsstoff als physikalisch stabil erwiesen hat. Die hier beschriebenen Pulverzubereitungen ermöglichen es, dass während der Inhalation das Pulver dispergiert werden kann und der Wirkstoff durch eine derartige Applikation für eine systemische Anwendung verfügbar gemacht wird.

20 Es ist bekannt, dass der amorphe Zustand von Feststoffen thermodynamisch instabil ist. Im besonderen trägt dies dazu bei, dass Mikropartikel, die amorphe Anteile aufweisen bzw. rein amorph sind, hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften metastabil sind. Typischerweise rekristallisieren amorphe oder teilamorphe pharmazeutische Wirk- und Hilfsstoffe, wie beispielsweise Zucker, unter  
25 Normalbedingungen während ihrer Lagerzeit spontan. Der Vorgang kann durch eine Erhöhung der Luftfeuchte und gegebenenfalls der Temperatur beschleunigt werden. Mit dieser Rekristallisation einhergehend verändern diese Partikel ihre Oberflächeneigenschaften, ihre Partikelmorphologie und ihre Partikelgröße.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß der amorph vorliegende Wirkstoff 1-[N<sup>2</sup>-  
30 [3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1*H*)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) in Form des aus ihm hergestellten amorphen Mikronisats (Nachweis: röntgenkristallographisch / x-ray-Powder-Diffraktometrie) zur Herstellung eines stabilen Inhalationspulvers Verwendung

finden kann. Dabei bleibt über die Laufzeit des Medikamentes die amorphe Form des Wirkstoffes erhalten.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden neben der Wirkstoffbase die  
5 Säureadditionssalze verwendet, welche beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -p-Toluolsulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat, -Lactat, -Succinat, -Gluconat, -Acetat, -Formiat,  
10 -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat und -Hydroxysuccinat, wobei das 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, das -Sulfat und das -Hydrobromid besonders bevorzugt und das 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyri-  
15 dinyl)-piperazin-Hydrochlorid ganz besonders bevorzugt sind.

Die hier beschriebenen Formulierungen gestalten sich derart, dass der mikronisierte Wirkstoff 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) mit einer Partikelgröße  
20 X<sub>50</sub> im Bereich von 1 µm bis 6 µm, bevorzugt von 1 µm bis 3,5 µm, und einem Anteil an Partikeln (Volumen-bezogen) Q<sub>(5,8)</sub> < 5,8 µm von mindestens 60% mit einem inerten Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1:9 bis 5:1 gemischt wird, um erfindungsgemäß einen hohen Wirkstoffgehalt zu gewährleisten.

Unter dem Medianwert X<sub>50</sub> versteht man die Teilchengröße, unterhalb derer 50% der  
25 Teilchenmenge liegt. Der Q<sub>(5,8)</sub> – Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Teilchen, die eine Größe unterhalb von 5,8 µm aufweisen.

Es hat sich gezeigt, dass zur Bereitstellung von Dosierungen, bei denen pro inhalativer Applikation eine Dispergierbarkeit des Inhalationspulvers ausreichend gewährleistet ist, der mikronisierte Wirkstoff in obigem Verhältnis mit einem gröberen  
30 Trägerstoff (z. B. Beispiel Laktose) verarbeitet werden kann.

Solche Pulverzubereitungen werden pro inhalativer Applikation in Mengen von 25 mg bis 100 mg, bevorzugt 50 mg, appliziert. Während der Anwendung ist es möglich, therapeutische Blutspiegel auch durch eine Mehrfachapplikation zu erreichen.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Inhalationspulver zur pulmonalen oder nasalen inhalativen Anwendung, enthaltend als Wirkstoff den CGRP-Antagonisten 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) als Wirkstoff-  
5 base oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und einen inerten, homogenen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) der Parameter X<sub>50</sub> für die Partikelgröße des Wirkstoffs in Bereich von 1  
10 µm bis 6 µm, bevorzugt von 1 µm bis 3.5 µm, liegt und

(b) der Kennwert Q<sub>(5,8)</sub> des Wirkstoffs mindestens 60% beträgt.

Als physiologisch unbedenkliche, homogene Hilfsstoffe können erfindungsgemäß  
15 normale Trägermaterialien oder Fließhilfsstoffe zum Einsatz kommen. Dabei können die normalen Trägermaterialien ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Monosacchariden (z.B. Glucose oder Arabinose), Disacchariden (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und Polysacchariden (z.B. Dextrane, Stärke, Cellulosederivate), Polyalkoholen (z.B. Mannit, Sorbit, Xylit), Salzen (z.B.  
20 Natriumchlorid, Calciumcarbonat), Polylaktide, Polyglycolide und Mischungen dieser Hilfsstoffe. Die Fließhilfsstoffe können beispielsweise ausgewählt werden aus einer Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Stearylalkoholen, Calciumbehenat, Calciumarachinat, hydrierten Pflanzenölen wie beispielsweise hydriertes Ricinusöl oder hydriertes Baumwollsaamenöl, Fettsäureestern, Natriumstearylformurat, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumdodecylsulfat und  
25 Mischungen dieser Fließhilfsstoffe.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer  
30 Meßkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben,

zur Anwendung gelangen.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich.

5 Da die Wirkstoffbase (A) sowie deren Salze hygroskopisch sind, ist bei der Einwaage dieser Substanzen auf bestimmte Umgebungsbedingungen zu achten.

Nach geeigneter Mikronisierung des Wirkstoffs wird dieser bei definierter Temperatur und Luftfeuchtigkeit konditioniert und somit in ein Gleichgewicht zwischen dem Wassergehalt des Wirkstoffs und der relativen Feuchte der Umgebung gebracht.

10 Anschließend wird der konditionierte Wirkstoff in geeigneter Art und Weise mit einem oder mehreren Hilfsstoffen gemischt und die zu applizierende Menge der so erhaltenen Pulvermischung unter definierten Raumklimabedingungen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit) unter Berücksichtigung des entsprechend diesen Bedingungen erhaltenen Wassergehalts des Wirkstoffs (Einwaagekorrektur) als Einzeldosen  
15 abgefüllt. Die Abfüllung erfolgt in Inhaletten, welche später in hierzu geeigneten Inhalatoren appliziert werden. Der Herstellung der Inhalationspulver schließt sich demnach die Fertigung der pulverhaltigen Kapseln an, welche in geeigneter Art und Weise endverpackt (verblistert) werden müssen.

20 Ein zweiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Pulverinhalativums, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) der Wirkstoff mikronisiert wird,

25

(b) der mikronisierte Wirkstoff konditioniert,

(c) in geeigneter Weise mit einem oder mehreren erfindungsgemäßen Hilfsstoffen gemischt und

30

(d) die zu applizierende Menge der so erhaltenen Pulvermischung unter definierten Raumklimabedingungen als Einzeldosen in Inhaletten abgefüllt wird.

Die erfindungsgemäße Pulvermischung kann inhaliert werden, wobei das Pulver für den Patienten in bevorzugter Art und Weise in Form einer pre-metered Arzneiform zur Verfügung gestellt wird. Als Beispiel kann hierfür ein Inhalationskapselsystem genannt werden. Ebenso sind Systeme denkbar, bei denen die Pulverzubereitung z.B. in Form der Befüllung von Blisternäpfen in Einzeldosen bereitgestellt wird.

Die hier beschriebenen Pulverzubereitungen können mittels eines geeigneten Devices inhaliert und somit in der Lunge ausgebracht werden.

Das aus solchen Zubereitungen herstellbare wirkstoffhaltige Inhalationspulver weist eine Partikelgröße auf, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) oder deren physiologisch verträgliche Salze in Form von Mikropartikeln einer lungengängigen Größe vorliegt. Dabei zeigt sich zugleich, dass Pulvermischungen, wie sie nach der Beschreibung dieser Formulierung erhalten werden können, bezüglich ihrer kohäsiven Eigenschaften ausreichend gut verarbeitbar sind, um mit ihnen reproduzierbar ein Arzneimittel herzustellen. Es ist somit möglich, eine Pulverzubereitung zur Anwendung der pulmonalen (und gegebenenfalls nasalen) inhalativen Applikation derart zu gestalten, dass einerseits bei der Dispergierung des Pulvers während des Inhalationsvorgangs des Patienten eine aerodynamische Partikelgröße des amorphen Wirkstoffs vorliegt, die nach nasaler oder pulmonaler Inhalation zur Sedimentation des Wirkstoffes in der Lunge führt, und andererseits das Pulver (bestehend aus dem mikronisiertem Wirkstoff und einem Trägermaterial) derart gestaltet ist, dass sich dieses maschinell verarbeiten lässt. Durch diese mittels dieser Technik erreichbaren Applikation des Wirkstoffes durch nasale oder pulmonale Inhalation in der Lunge erhält man eine ausreichende systemische Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes.

Weiterhin hat sich überraschenderweise gezeigt, dass ein Mikronisat der Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A), welches z.B. mittels bekannter Technik (Luftstrahlmahlung) herstellbar ist, nur dann geeignet ist, wenn dieses neben oben erwähnten Bedingungen bezüglich der Partikelgröße auch

spezielle Eigenschaften hinsichtlich der spezifischen Oberfläche von (A) im Verhältnis zur Oberfläche des inerten Hilfsstoffs der Formulierung aufweist. Es zeigt sich, dass die Eignung der Formulierung besonders dann gegeben ist, wenn der Quotient Spezifische Oberfläche des Mikronisats von (A) zur Spezifischen Oberfläche des inerten Hilfsstoffs jeweils bezogen auf die Gesamtpulvermenge, die pro Applikation zur Verfügung steht, größer als 0.05, bevorzugt größer als 0.1, besonders bevorzugt größer als 0.5, ganz besonders bevorzugt größer als 0.7, ist und jeweils kleiner als 22, bevorzugt kleiner als 15, ist.

10 Neben der Anwendung von Luftstrahl-gemahlenem 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) eignet sich dabei auch Mikronisat von (A), das in einer Partikelgröße nach obiger Angabe vorliegt, welches mittels alternativer Techniken hergestellt wird. Geeignet für solche Formulierungen erweisen sich daher  
15 beispielsweise auch Mikronisate des Wirkstoffes (A) oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, welche mittels Sprühtrocknung hergestellt werden, unabhängig davon ob dieses Sprühmikronisat als Einkomponentensystem oder in Form von Sprühpartikeln, bestehend aus dem Wirkstoff und einem oder mehreren Hilfsstoffen, vorliegt.

20

Pulverzubereitungen, welche aus Komponenten bestehen, die obige Bedingungen hinsichtlich der Partikelgröße des Wirkstoffes und dem Verhältnis der Spezifischen Oberflächen des Wirkstoffes zum Hilfsstoff erfüllen, können mittels bekannter Verfahren zu homogenen Pulvermischungen verarbeitet werden und mit bekannten  
25 Verfahren in Kapseln oder in sonstige Systeme zur Vordosierung abgefüllt werden. Eine erfolgreiche Umsetzung solcher Herstellungsschritte ist allerdings nur dann gegeben, wenn die Handhabung des Pulver unter Einhaltung strikter Klimabedingungen erfolgt. Dabei ist für eine erfolgreiche Herstellung die maximale Temperaturdifferenz und die Bandbreite, innerhalb deren die relative Luftfeuchte während des jeweiligen Herstellschrittes schwanken darf, ausschlaggebend, da der erfindungsgemäße Wirkstoff stark hygroskopisch ist. Idealerweise sollte die  
30 Temperatur um einen frei wählbaren Mittelwert nicht mehr als  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $\pm 3^{\circ}\text{C}$ , differieren und die Luftfeuchte um den frei wählbaren Mittelwert maximal  $\pm 15\%$ ,

bevorzugt  $\pm 10\%$ , schwanken. Eine Anpassung der Einwaagemenge des Wirkstoffes (Einwaagekorrektur) ist in Abhängigkeit der Hygroskopizität des Wirkstoffes nach Einstellung des Gleichgewichtes zwischen relativer Feuchte der Umgebung und Wassergehalt des Wirkstoffes vorzunehmen.

5

Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Inhalationspulvers als Arzneimittel, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster Headache.

10

Ein vierter Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst die Verwendung eines erfindungsgemäßen Inhalationspulvers zur Herstellung einer Kapsel (Inhalette).

Eine solche Kapsel (Inhalette) ist gekennzeichnet durch eine Füllmenge von 2 bis 50 mg an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver.

15

## Experimenteller Teil

### 1) Messverfahren

20

#### (A) Bestimmung der Partikelgröße mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung):

25

Meßmethode: Zur Bestimmung der Partikelgröße wird das Pulver mittels Dispergiereinheit einem Laserbeugungs-Spektrometer zugeführt. Unter dem Medianwert  $X_{50}$  versteht man die Teilchengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt. Der  $Q_{(5.8)}$  – Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Teilchen, die eine Größe unterhalb von 5.8  $\mu\text{m}$  aufweisen.

30

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec

Software: WINDOX Version 3.3/REL 1

Dispergiereinheit: RODOS / Dispergierdruck: 3 bar

Brennweite: 100 mm [Meßbereich: 0.9.....175  $\mu\text{m}$ ]

Auswertemodus: HRLD (V 3.3 Rel. 1)

(B) Bestimmung der Spezifischen Oberfläche:

5

Meßmethode: Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoffatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über den Druckabfall im System bestimmt und die spezifische Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff und der Probeneinwaage berechnet.

10

Meßgerät: Tri Star Multi Point BET, Firma Micromeritics

15

Ausheizstation: VacPrep 061, Firma Micromeritics

Ausheizen: ca. 12h / 40°C

Analysenparameter

20

Probengefäß: ½ inch; mit "filler rod"

Analysenverfahren: 10 Punkt BET Oberflächenbestimmung 0.1 bis 0.20 p/p0

absolute Druck-Toleranz: 5.0 mm Hg

25

rel. Druck-Toleranz: 5.0%

Evakuierungs-Geschwindigkeit: 50.0 mm Hg/Sekunde

Evakuierungsschwellenwert: 10.0 mm Hg

Evakuierungsdauer: 0.1 h

Leervolumen: Dewargefäß-Absenkung, t: 0.5 h

30

Equilibrierungsdauer: 20 Sekunden

Gleichgewichtseinstellungsdauer: 600 Sekunden

Adsorbens: Stickstoff

## 2) Beispiele

5 a) 50 g (wasserfrei) luftstrahlgemahlener Wirkstoff mit einer spezifischen Oberfläche von  $20.2 \text{ m}^2/\text{g}$  werden bei  $25^\circ\text{C}$  und 45% relativer Luftfeuchte 8 Stunden konditioniert und mit 450 g Pharmatose<sup>®</sup> 200M (Hersteller: Danone), spezifische Oberfläche  $0.96 \text{ m}^2/\text{g}$ , gemischt (schichtweises Einsieben, Turbula-Mischer).

Unter gleichen Raumbedingungen wie die Bereitstellung der Ausgangsmaterialien und Mischen der Einzelkomponenten erfolgt die Abfüllung in Einzelkapseln. Eine  
10 Abfüllung von 20.12 mg der Pulvermischung obiger Zusammensetzung entspricht einem mikronisiertem Wirkstoffanteil pro Kapsel von 2 mg (wasserfrei).

b) 100 g (wasserfrei) luftstrahlgemahlener Wirkstoff mit einer spezifischen Oberfläche von  $20.2 \text{ m}^2/\text{g}$  werden bei  $25^\circ\text{C}$  und 45% relativer Luftfeuchte 8 Stunden  
15 konditioniert und mit 200 g Pharmatose<sup>®</sup> 325M (Hersteller: DMV), spezifische Oberfläche  $0.25 \text{ m}^2/\text{g}$  gemischt (schichtweises Einsieben, Turbula-Mischer).

Unter gleichen Raumbedingungen wie die Bereitstellung der Ausgangsmaterialien und Mischen der Einzelkomponenten erfolgt die Abfüllung in Einzelkapseln. Eine  
20 Abfüllung von 48.96 mg der Pulvermischung obiger Zusammensetzung entspricht einem mikronisiertem Wirkstoffanteil pro Kapsel von 16 mg (wasserfrei).

c) 200 g (wasserfrei) sprühgetrockneter Wirkstoff mit einer spezifischen Oberfläche von  $7.8 \text{ m}^2/\text{g}$  werden bei  $25^\circ\text{C}$  und 30% relativer Luftfeuchte 8 Stunden konditioniert und mit 200 g Lactochem<sup>®</sup> Super Fine Powder (Hersteller: Borculo),  
25 spezifische Oberfläche  $0.75 \text{ m}^2/\text{g}$  gemischt (schichtweises Einsieben, Turbula-Mischer).

Unter gleichen Raumbedingungen wie die Bereitstellung der Ausgangsmaterialien und Mischen der Einzelkomponenten erfolgt die Abfüllung in Einzelkapseln. Eine  
30 Abfüllung von 51 mg der Pulvermischung obiger Zusammensetzung entspricht einem mikronisiertem Wirkstoffanteil pro Kapsel von 25 mg (wasserfrei).

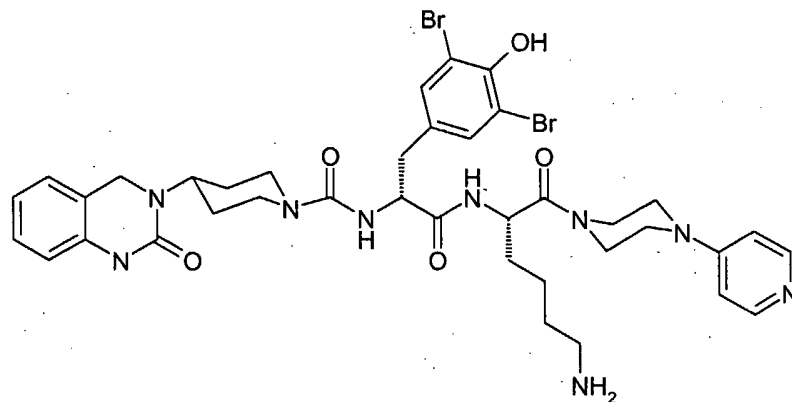
d) 400 g (wasserfrei) sprühgetrockneter Wirkstoff mit einer spezifischen Oberfläche von  $1.4 \text{ m}^2/\text{g}$  werden bei  $25^\circ\text{C}$  und 30% relativer Luftfeuchte 8 Stunden

konditioniert und mit 100 g Pharmatose® 200M (Hersteller: Danone), spezifische Oberfläche 0.96 m<sup>2</sup>/g, gemischt (schichtweises Einsieben, Turbula-Mischer).

Unter gleichen Raumbedingungen wie die Bereitstellung der Ausgangsmaterialien und Mischen der Einzelkomponenten erfolgt die Abfüllung in Einzelkapseln. Eine  
5 Abfüllung von 51.6 mg der Pulvermischung obiger Zusammensetzung entspricht einem mikronisiertem Wirkstoffanteil pro Kapsel von 40 mg (wasserfrei).

## Patentansprüche

1. Inhalationspulver zur pulmonalen oder nasalen inhalativen Anwendung, enthaltend als Wirkstoff den CGRP-Antagonisten 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin



(A)

- 10 oder ein physiologisch verträgliches Salz davon und einen inerten, homogenen Hilfsstoff, dadurch gekennzeichnet, dass

- (a) der Parameter  $X_{50}$  für die Partikelgröße des Wirkstoffs im Bereich von 1  $\mu\text{m}$  bis 6  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 1  $\mu\text{m}$  bis 3.5  $\mu\text{m}$ , liegt und
- 15 (b) der Kennwert  $Q_{(5,8)}$  für den Wirkstoff mindestens 60% beträgt.

2. Inhalationspulver gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) in Form eines amorphen Mikronisats vorliegt.
- 20

3. Inhalationspulver gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch verträgliche Salz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -*p*-Toluolsulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat,
- 25

-Lactat, -Succinat, -Gluconat, -Acetat, -Formiat, -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat und -Hydroxysuccinat.

4. Inhalationspulver gemäß Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass das  
5 physiologisch verträgliche Salz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat und -Hydrobromid.

5. Inhalationspulver gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das  
10 physiologisch verträgliche Salz das 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid ist und als amorphes Mikronisat vorliegt.

6. Inhalationspulver gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als  
15 Hilfsstoffe Monosaccharide, Disaccharide, Oligo- und Polysaccharide, Polyalkohole, Salze, Polylaktide, Polyglycolide oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander Verwendung finden.

7. Inhalationspulver gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass als  
20 Hilfsstoffe Glukose, Arabinose, Laktose, oder Saccharose, Maltose, Trehalose, Dextrane, Stärke, Cellulosederivate, Mannit, Sorbit, Xylit, Natriumchlorid, Calciumcarbonat, Polylaktide, Polyglycolide oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander Verwendung finden.

25 8. Inhalationspulver gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Hilfsstoffe Fließhilfsstoffe Verwendung finden.

9. Inhalationspulver gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als  
30 Fließhilfsstoffe Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Stearylalkohole, Calciumbehenat, Calciumarachinat, hydrierte Pflanzenöle, Fettsäureester, Natriumstearylformurat, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumdodecylsulfat oder Mischungen dieser Fließhilfsstoffe Verwendung finden.

10. Inhalationspulver gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Wirkstoff und Hilfsstoff 1:9 bis 5:1 beträgt.

11. Inhalationspulver gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Quotient aus der Spezifischen Oberfläche des Wirkstoffs zur Spezifischen Oberfläche des inerten Hilfsstoffs größer als 0.05, bevorzugt größer als 0.1, besonders bevorzugt größer als 0.5, ganz besonders bevorzugt größer als 0.7, und kleiner als 22, bevorzugt kleiner als 15, ist, jeweils bezogen auf die Gesamtpulvermenge, die pro Applikation zur Verfügung steht.

12. Verfahren zur Herstellung eines Inhalationspulvers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass

(b) der Wirkstoff mikronisiert wird,

(b) der mikronisierte Wirkstoff konditioniert,

(c) in geeigneter Weise mit einem oder mehreren erfindungsgemäßen Hilfsstoffen gemischt und

(d) die zu applizierende Menge der so erhaltenen Pulvermischung unter definierten Raumklimabedingungen als Einzeldosen in Inhaletten abgefüllt wird.

13. Inhalationspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, erhältlich nach Anspruch 12.

14. Verwendung eines Inhalationspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 oder nach Anspruch 13 als Arzneimittel.

15. Verwendung eines Inhalationspulvers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 oder nach Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Kopfschmerzen, Migräne oder Cluster Headache.

16. Verwendung eines Inhalationspulvers nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder gemäß Anspruch 13 zur Herstellung einer Kapsel (Inhalette).

5 17. Kapsel (Inhalette), gekennzeichnet durch eine Füllmenge von 2 mg bis 50 mg an Inhalationspulver gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 oder nach Anspruch 13.

18. Kapsel (Inhalette) nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass sie  
zwischen 2 mg und 50 mg 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-  
10 3-yl)-1-piperidiny]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (A) enthält.