



(12) PATENT

(19) NO

(11) 336142

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20024708	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.04.09 PCT/GB2001/01606
(22)	Inng.dag	2002.10.01	(85)	Videreføringsdag	2002.10.01
(24)	Løpedag	2001.04.09	(30)	Prioritet	2000.04.07, GB, 0008660
(41)	Alm.tilgj	2002.10.24			
(45)	Meddelt	2015.05.26			
(73)	Innehaver	Sosei R & D, Ltd, London Bioscience Innovation Centre, 2 Royal College Street, GB-NW10NH LONDON, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	John Nicholas Staniforth, c/o Vectura Ltd, Centre for Drug Formulation Studies, University of Bath, Claverton Down, Bath BA2 7AY, England, GB-, Storbritannia Andrew John McGlashan Richards, The Limes, 88 Long Lane, GB-CB45LD WILLINGHAM, CAMBRIDGE, Storbritannia David Alexander Vodden Morton, c/o Vectura Ltd, Centre for Drug Formulation Studies, University of Bath, Claverton Down, Bath BA2 7AY, England, GB-, Storbritannia Robin Mark Bannister, c/o Arakis Ltd, Chesterford Research Park, Little Chesterford, GB-CB101XL SAFFRON WALDEN, ESSEX, Storbritannia Julian Clive Gilbert, c/o Arakis Ltd, Chesterford Research Park, Little Chesterford, Saffron Walden, Essex CB10 1XL, England, GB-, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk preparat omfattende glykopyrrolat, tørrpulverinhalator som omfatter preparatet og anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	NO 20012346 A1 WO 00/28979 A1 TZELEPIS G. et al " Comparison of nebulized glycopyrrolate and metaprotenol in chronic obstructive pulmonary disease" Eur. RESpir. J. 1996, vol, 9. S. 100-103; XP000979863; ISSN:0903-1936 SCHROECKENSTEIN D.C. et al "Twelve-hour bronchodilation in asthma with a singel aerosol dose of the anticholinergic compound glycopyrrolate" J. of Allergy and Clinical Immunology, 1988, vol 82, nr. 1, side 115-119, XP000979862; ISSN:0091-6749 US 5612053 A SCHROECKENSTEIN D.C. et al "Twelve-hour bronchodilation in asthma with a singel aerosol dose of the anticholinergic compound glycopyrrolate" J. of Allergy and Clinical Immunology, 1988, vol 82, nr. 1, side 115-119, XP000979862; ISSN:0091-6749			
(57)	Sammendrag				

Et farmasøytisk preparat for pulmonal levering omfatter glykopirolat i et kontrollert frigi øringspreparat beskrives, hvor, ved administrering, glykopirolatet utøver sin farmakologiske effekt over en periode større enn 12 timer.

Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat omfattende glykopyrrolat som et inhalerbart tørt pulverpreparat med kontrollert frigjøring, for bruk i behandling av kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD).

Bakgrunn for oppfinnelsen

Glykopyrrolat har vært kjent i mange år som et effektivt antimuscarinmiddel. Det har vært anvendt i mange indikasjoner og vært levert ved flere forskjellige ruter. Det er for tiden anvendt som en injiserbar primet til å redusere sekresjoner i løpet av anestesi og også som et oralt produkt for behandling av gastriske sår. En
5 av de første beskrivelsene av dens anvendelse i luftveissykdom var i 1984 hvor den ble demonstrert å ha en betydelig effekt på bronkodilatasjon. Siden da har flere undersøkelser bekreftet dens potensielle anvendelse.

Schroeckenstein *et al.*, J. Allergi Clin. Immunol., 1988; 82(1): 115-119, beskriver anvendelse av glykopyrrolat i et aerosolpreparat for behandling av
10 astma. En enkel administrering av den oppmålte-dose glykopyrrolat aerosol oppnådde bronkodilatasjon over en 12 times periode.

Leckie *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs, 2000; 9(1): 3-23, er en generell oversikt over behandlinger for kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD). Glykopyrrolat er nevnt som en mulig medikamentbehandling. Imidlertid, er det
15 ingen referanse til dens nivå av aktivitet eller til varigheten ved hvilken den utøver sin terapeutiske effekt.

Skorodin, Arch Intern. Med, 1993; 153: 814-828, beskriver anvendelse av glykopyrrolat i et aerosolpreparat for behandling av astma og COPD. Det er generelt angitt at, de kvaternære ammoniumanticholinerge forbindelsene har en
20 virkningsvarighet på 4 til 12 timer. En dose på mellom 0,2 til 1,0 mg glykopyrrolat er anbefalt ved 6 til 12 time intervaller.

Walker *et al.*, Chest, 1987; 91(1): 49-51 beskriver også effekten av inhalert glykopyrrolat som en astmabehandling. Igjen, er varigheten av effektiv behandling vist å være opptil 12 timer, selv om opptil 8 timer synes å være maksimal.

25 WO-A-97/39758 beskriver farmasøytiske preparater for behandling av respiratorisk inflammasjon inneholdende antioksidanten tyloksapol. Side 23 angir tilsetning av glykopyrrolat som en ytterligere komponent i løsning. Det er ingen

referanse til varigheten av aktivitet til glykopyrrolatet og den foreslåtte effektive dose (200-1000 µg) er lignende den beskrevet i tidligere teknikk ovenfor.

Med denne bakgrunn, er det overraskende å finne at ikke noe glykopyrrolatpreparat er utviklet eller registrert for behandling av luftveissykdom.

5 Det er flere mulige årsaker til dette og kan omfatte frykt angående systemisk eksponering og medikamentbinding ved muscarinreseptorer andre enn dem i luftveiene. Dette kan resultere i både sentrale og perifere bivirkninger i pasientpopulasjoner som allerede er disponert for disse komplikasjoner. Slike komplikasjoner kunne være kardiovaskulære, okulære, mukosale eller en
10 predisponering til svimmelhet eller besvimelse.

Et mål bak foreliggende oppfinnelse er å utvikle et inhaleringspreparat som er en kraftig, effektiv, langtidsvirkende bronkodilator for behandling av respiratorisk sykdom, spesielt COPD. De farmakodynamiske og farmakokinetiske effekter av medikamentet fra inhaleringsruten vil være kontrollert innen et velegnet preparat
15 for å sikre at produktet er i stand til å produsere dets effekt følgende, fortrinnsvis, én gang daglig dosering.

I henhold til et første aspekt omfatter foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat omfattende glykopyrrolat som et inhalerbart tørt pulverpreparat med kontrollert frigjøring, for bruk i behandling av kronisk obstruktiv
20 pulmonal sykdom (COPD), hvori det tørre pulveret har en masse medium aerodynamisk-diameter på mindre enn 30 µm; hvori en enhetsdose av pulveret omfatter mindre enn 5mg glykopyrrolat, hvori glykopyrrolatet er formulert med et hydrofobt matriksmateriale for å danne mikropartikler, og hvori preparat tillater glykopyrrolatet å utøve dets farmakologiske virkning over en periode større enn 12
25 timer.

Fordi dette preparat kan utøve sin terapeutiske virkning over en forlenget periode, vil pasienten ha fordel av lettelse av symptomer for en lengre periode enn med konvensjonelle antimuscarinbehandlinger. Videre, kan pasienten bare trenge en gang daglig- behandlingsregime og dette vil vanligvis unngå tapte
30 behandlinger, bedre tilpasning er forventet. I tillegg, sikrer tilveiebringelse av midlet i et kontrollert frigjøringspreparat at en lavere innledende topp av aktivitet blir oppnådd, som kan resultere i reduserte bivirkninger forbundet med anticholinerg aktivitet, for eksempel tørr munn.

Formulering av antimuscarinmiddelet på denne måten tillater kontrollert frigjøring av legemiddelet slik at den farmakologiske effekten blir oppnådd over et tidsrom større enn 12 timer.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også en tørrpulverinhalator som omfatter
5 preparatet.

I tillegg vedrører oppfinnelsen anvendelse av det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen for behandling av kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD), hvor preparatet administreres en gang om dagen.

I hvert av de ovenfor aspekter, er preparatet optimalisert for absorpsjon og
10 retensjon i luftveiene slik at effektiviteten blir holdt med systemiske nivåer av medikament i en konsentrasjon som ikke forårsaker betydelige bivirkninger hos pasienter mottagelige for muscarin bivirkninger.

Beskrivelse av tegningen

Den medfølgende tegningen illustrerer oppfinnelsen, hvor:

Figur 1 illustrerer konsentrasjonen av glykopyrrolat frigjort over tid, i et
15 preparat med kontrollert frigjøring.

Beskrivelse av foreliggende oppfinnelse

I følge foreliggende oppfinnelse, kan glykopyrrolat anvendes for å behandle luftveissykdom, spesielt COPD, astma eller cystisk fibrose. Dette kan være generelt effektivt. Videre, spesielt gitt at pasienter som har slike tilstander ofte
20 lider av komplikasjoner eller gjennomgår andre terapier, er foreliggende oppfinnelse anvendelig i behandling av visse pasientpopulasjoner, f.eks. de som kan ha sensitivitet oppstått etter kardiovaskulære, okulære eller mukosale komplikasjoner.

Referansen til "farmakologisk effekt" angår evnen til midlet til å lette
25 symptomene av luftveislidelsen. Dette kan være et mål av FEV_1^- nivåer, som er forhøyete i nærvær av midlet, når sammenlignet med det som oppnås i fravær av behandlingen.

Konvensjonell preparat-teknologi kan anvendes for å oppnå kontrollert frigjøringspreparat. Et viktig aspekt er at preparatet bør ha en virkningsvarighet
30 større enn 12 timer, fortrinnsvis mer enn 15 timer eller 18 timer og mest foretrukket

mer enn 20 timer. Dette kan måles ved teknikker kjent for fagfolk, som vist nedenfor.

Kontrollert frigjøringspreparater av glykopyrrolat skal tilveiebringes i en form egnet for levering ved inhalering. Anordninger og preparater egnet for levering ved inhalering er kjent for fagfolk. Preparatet kan fremstilles for levering som en aerosol i et flytende drivmiddel, for eksempel for anvendelse i en oppmålt dose inhalator under trykk (PMDI'er). Drivmidler egnet for anvendelse i en PMDI er kjent av fagfolk og omfatter CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (difluorklormetan), HFA-152 (difluoretan og isobutan).

Det tørre pulverpreparatet for anvendelse i oppfinnelsen leveres ved anvendelse av en tørrpulver-inhalator (DPI). Tørrpulver-inhalatorer er kjent. Tørrpulvere for anvendelse i inhalatorene vil ha en masse medium aerodynamisk diameter på mindre enn 30 μm , fortrinnsvis mindre enn 20 μm og mer foretrukket mindre enn 10 μm . Mikropartikler som har aerodynamiske diametre i området 5 til 0,5 μm vil generelt være deponert i de respiratoriske bronkioler, mens mindre partikler som har aerodynamiske diametre i området 2 til 0,05 μm sannsynlig deponeres i alveolene.

Å ha glykopyrrolatet i et kontrollert frigjøringspreparat betyr at færre doser er nødvendige og deretter at inhalatorer kan være utstyrt med behandlingsforskrifter som forsyner glykopyrrolatet over et forlenget antall av behandlingsdager sammenlignet med forpakninger som har et lignende antall av doser per pakke, men fra hvilke to eller tre doser er nødvendige hver dag.

Ifølge oppfinnelsen, blir glykopyrrolatet formulert med et hydrofobt matriksmateriale for å danne mikropartikler egnet for inhalering. Mikropartikler kan være innen områdene spesifisert ovenfor. Hvilket som helst farmasøytisk akseptable hydrofobe materiale kan anvendes i å formulere mikropartiklene og egnede materialer vil være åpenbare for fagfolk. Foretrukne hydrofobe materialer omfatter faststoff fettsyrer så som oleinsyre, laurinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, erucicsyre, behensyre eller derivater (så som estere og salter) derav. Spesifikke eksempler på slike materialer omfatter fosfatidylcholiner, fosfatidylglyceroler og andre eksempler på naturlige og syntetiske lungeoverflateaktive midler. Spesielt foretrukne materialer omfatter metallstearater, spesielt magnesiumstearat, som er godkjent for levering via lungen.

De hydrofobe materialer er resistente for umiddelbar oppløsning ved administrering, men nedbrytes over tid til å frigjøre glykopyrrolatkomponenten.

Mikropartiklene kan også formuleres med ytterligere tilsetningsmidler til å lette levering og frigjøring. For eksempel i konteksten tørrpulverpreparater, kan mikropartiklene formuleres med ytterligere store bærerpartikler som letter strømmen fra tørrpulver-inhalatoren til lungen. Store bærerpartikler er kjent og omfatter laktosepartikler som har en masse medium aerodynamisk-diameter på større enn 90 μm . Alternativt, kan de hydrofobe mikropartiklene dispergeres inn i et bærmateriale. For eksempel kan de hydrofobe mikropartiklene dispergeres inn i en polysakkaridmatriks, med det totale preparatet formulert som mikropartikler for direkte levering til lungen. Polysakkaridet virker som en ytterligere barriere mot umiddelbar frigjøring av glykopyrrolatkomponenten. Dette kan ytterligere lette den kontrollerte frigjøringsprosessen. Egnede bærmaterialer vil være åpenbare for fagfolk og omfatter hvilke som helst farmasøytisk akseptable uoppløselige eller oppløselige materialer, omfattende polysakkarider. Et eksempel på et egnet polysakkarid er xantangummi.

Preparatene kan også omfatte ytterligere terapeutiske midler, enten som separate komponenter, dvs. som separate mikropartikler eller kombinert med glykopyrrolatet i mikropartiklene. I én utførelsesform, omfatter det terapeutiske preparatet mikropartiklene som beskrevet, sammen med mikropartikler bestående av glykopyrrolatet, dvs. uten noe hydrofobt matriksmateriale. Dette tilveiebringer et preparat som har en rasktvirkende komponent og en kontrollert-frigjøringskomponent og kan gi effektiv lindring raskt til en pasient, sammen med en lenger vedvarende effekt. Det raskt-virkende glykopyrrolatet kan være tilveiebrakt som ytterligere mikropartikler eller kan dispergeres, sammen med de hydrofobe mikropartiklene, innen en partikkel. For eksempel kan polysakkaridpartikler formuleres med hydrofobe mikropartikler og raskt-virkende glykopyrrolat dispergert deri.

Kontrollert frigjøringspreparater kan testes ved metoder kjent for fagfolk på området. Testing av preparatene for frigjøring av glykopyrrolat i vann kan anvendes. Kontrollert frigjøringspreparater vil vanligvis frigjøre 50% av glykopyrrolatet ved oppløsning i vann over en periode større enn 10 minutter, fortrinnsvis større enn 20 minutter og mest foretrukket større enn 30 minutter. I

løpet av administrering, kan kontrollert frigjøringspreparat frigjøre glykopyrrolatet over en periode større enn 12 timer, fortrinnsvis 15 timer, mer foretrukket 20 timer.

Hvilket som helst egnete farmasøytisk effektive medikament som blir anvendt for behandling av en respiratorisk sykdom kan også bli ko-administrert med glykopyrrolatpreparater ifølge foreliggende oppfinnelse. For eksempel β_2 -agonister, f.eks. salbutamol, salmeterol og formoterol, kan formuleres for ko-administrering med glykopyrrolatpreparatene. Ytterligere kan anti-muscarinforbindelser også ko-administreres. For eksempel ipratropium (f.eks. ipratropiumbromid) eller tiotropium kan administreres. Isomerer, saltformer eller mot-ionpreparater av antimuscarinforbindelsene er alle innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. Disse kan være i sin naturlige form eller i et kontrollert frigjøringspreparat. Den naturlige formen er foretrukket.

Ytterligere terapeutiske midler omfattende steroider kan også ko-administreres. Eksempler på egnede steroider omfatter beclomethason, dipropionat og fluticason. Andre egnete terapeutiske midler omfatter mucolytiske midler, matriks metalloproteinase inhibitorer (MMPi`er), leukotriener, antibiotika, antineoplastiske midler, peptider, vaksiner, antitussiver, nikotin, PDE4 -inhibitorer, elastaseinhibitorer og natriumcromoglycat.

Kombinasjonsterapi kan gi den maksimale effekt på FEV-1 og vital kapasitet. Ko-administrering av andre medikamenter sammen med det langsomt frigjorte glykopyrrolat kan også resultere i mindre bivirkninger sammenlignet med ko-administrering med de konvensjonelle glykopyrrolatpreparatene, fordi det kan være mindre kontraindikasjoner på grunn av den sene begynnelsen av aktivitet til glykopyrrolatet.

Glykopyrrolat har to stereogene sentre og eksisterer således i fire isomere former. Hver individuell isomer kan leveres for å optimalisere effektivitetseffekten av medikamentet og redusere systemisk eksponering for de isomerene som er ansvarlig for systemiske bivirkninger.

Et preparat av aktive isomerer kan anvendes, hvor forholdet av isomerer er 1:1 eller mindre enn 1:1. Alternativt, er preparatet av aktive isomerer ikke-racemisk eller preparatet sikrer at aktive isomerer blir levert ved forskjellige hastigheter.

Saltformer eller mot-ionpreparater av glykopyrrolat er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse, f.eks. glykopyrrolatbromid.

Det er ønskelig at et preparat skal anvendes, slik at topp plasmanivåene vedrørende systemisk eksponering er lavere enn tidligere, f.eks. på grunn av kontrollert frigjøring, hvilket gir hovedsakelig konstante plasmanivåer.

Preparater ifølge oppfinnelsen kan produseres ved anvendelse av konvensjonelle preparat-teknikker. Spesielt, kan spraytørking anvendes for å produsere mikropartiklene omfattende glykopyrrolatet dispergert eller suspendert innen et materiale som tilveiebringer kontrollert frigjøringsegenskaper.

Fremgangsmåten av maling, for eksempel jetmaling, kan også anvendes for å formulere det terapeutiske preparatet. Fremstillingen av finpartikler ved maling kan oppnås ved anvendelse av konvensjonelle teknikker. Betegnelsen "maling" blir anvendt her for å referere til hvilken som helst mekanisk prosess som påfører tilstrekkelig kraft til partiklene av aktivt materiale til å brette eller male partiklene ned til fine partikler. Et vidt område av malingsanordninger og betingelser er egnet for anvendelse ved fremstilling av preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse. Seleksjonen av passende malingsbetingelser, for eksempel intensitet av maling og varighet, for å gi den nødvendige grad av kraft vil være innen evnen til fagfolk. Ball-maling er en foretrukket metode. Alternativt, kan en høytrykkshomogenisator anvendes hvor en væske/gass (fluid) inneholdende partiklene tvinges gjennom en ventil ved høyt trykk produserende betingelser av høy skjær og turbulens. Skjærkrefter på partiklene, påvirkninger mellom partiklene og maskinoverflater, eller andre partikler og dannede hulrom på grunn av akselerasjon av fluidet kan alle bidra til fraktur av partiklene. Egnete homogenisatorer omfatter EmulsiFlex høytrykkshomogenisator, Niro Soavi høytrykkshomogenisator og Microfluidics Microfluidisator. Malingsprosessen kan anvendes for å gi mikropartiklene med masse median aerodynamisk diametere som spesifisert ovenfor. Maling av glykopyrrolatet med et hydrofobt materiale er foretrukket, som angitt ovenfor.

Hvis det er nødvendig, kan mikropartiklene produsert ved malingstrinnet deretter formuleres med et ytterligere tilsetningsmiddel for å produsere partikler med de hydrofobe mikropartiklene dispergert deri. Dette kan oppnås ved en spray-tørkingsprosess, f.eks. ko-spraytørking. I denne utførelsesform, blir de hydrofobe mikropartiklene suspendert i et løsningsmiddel og ko-spraytørket med en løsning eller suspensjon av de ytterligere tilsetningsmidlene. Spray-tørkingsprosessen vil produsere mikropartikler av en ønsket størrelse som vil

omfatte de hydrofobe mikropartiklene dispergert deri. Foretrukket ytterligere tilsetningsmidler omfatter polysakkarider. Ytterligere farmasøytisk effektive tilsetningsmidler kan også anvendes.

Mengden av det aktive midlet som skal administreres vil bestemmes av de vanlig faktorer så som naturen og alvorlighetsgraden av sykdommen, tilstanden til pasienten og styrken av midlet selv. Disse faktorene kan lett bestemmes av en fagperson. Kontrollert frigjøringspreparat blir anvendt til å opprettholde den bronkodilatoriske effekten over en forlenget periode og heve FEV₁- nivåene. Følgende innledende dosering og påfølgende doser, FEV₁- nivå kan holdes ved et nivå høyere enn det før starten av terapien. Det er ønskelig for å gi tilstrekkelig aktivt middel slik at én enhetsdose vil sette glykopyrrolatet i stand til å utøve dets farmakologiske effekt over en periode større enn 12 timer, fortrinnsvis større enn 15 eller 18 timer og mer foretrukket større enn 20 timer. Mengden av glykopyrrolat frigjort over denne perioden vil være tilstrekkelig til å gi effektiv lindring (bronkodilatasjon) av den respiratoriske sykdommen, over denne perioden. Målingen av bronkodilatasjon kan utføres ved teknikker kjent til fagfolk, omfattende spirometri. Dette kan anvendes for å måle FEV₁ over administreringsperioden. Det er ønskelig for å oppnå en FEV₁-verdi som er større enn 10% av den antatte normalverdien, fortrinnsvis større enn 20% og mest foretrukket større enn 30%, over administreringsperioden. Mengden av glykopyrrolat i én enhetsdose er mindre enn 5 mg, f.eks. 0,02 - 5 mg, fortrinnsvis mindre enn 2 mg, mest foretrukket mindre enn eller ca. 1 mg. Mindre doser kan også tilveiebringes. I konteksten av mikropartiklene, kan glykopyrrolatet være til stede i, for eksempel større enn 20 vekt%, fortrinnsvis større enn 40 vekt% og mer foretrukket større enn 60 vekt%.

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes for å behandle en sykdom av luftveiene, omfattende astma, cystisk fibrose, COPD eller lungekarsinom forbundet med ledsagende COPD.

Det følgende Eksempel illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel

En blanding av mikronisert glykopyrrolat og magnesiumstearat i forholdet 75:25 ved masse (total masse på omtrent 1 g) ble plassert i en ballmølle på toppen av 100 g av 2 mm diameter rustfritt stålballer. møllevolumet ble omtrent 58,8 ml. 5

ml cykloheksan ble satt til våtblandingen. møllen ble forseglet og sikret i en Retsch S100 sentrifuge. Sentrifugering ble deretter utført ved 500 rpm i 240 minutter totalt. Små prøver (omtrent 5-10 mg) av vått pulver ble fjernet fra møllen hvert 60 minutter. Prøvene ble tørket i en ovn ved 37 °C under vakuum, før de ble anvendt i en

5 oppløsningstest.

Oppløsningstesten ble utført med omtrent 1 mg mikronisert glykopyrrolat og omtrent 1 mg av en ballemalt glykopyrrolat/magnesiumstearat-blanding samplet etter 60 minutter. Et 195 ml reservoar ble anvendt i oppløsningstesten.

Reservoaret ble fylt med vann og inneholdt en prøvetakings inngangsport og en
10 prøvetakings utgangsport. En sintret plate med omtrent 50 mm diameter og 3 mm dybde ble plassert i en åpning på toppen av reservoaret, i kontakt med vannet. En kjent masse (omtrent 1 mg) av prøven som skal testes ble utdråpet på sinteret og en timer startet. Ved forskjellige tider, ble 1 ml prøver fjernet fra reservoaret og umiddelbart erstattet med 1 ml vann for å opprettholde volumet i systemet.

15 Prøvene ble analysert i et Cecil Aquarius CE7200 ultrafiolett spektrofotometer ved en bølgelengde på 200 nm. Konsentrasjonen av prøvene ble beregnet med en tidligere fremstilt kalibreringskurve og konsentrasjonen mot tid ble tegnet. For å etablere baselinje diffusjonskarakteristika av systemet, ble en 1 ml løsning inneholdende 1 mg glykopyrrolat tilsatt systemet og prøvene tatt som ovenfor.

20 Resultatene er vist i Figur 1.

Figur 1 viser at prøven inneholdende bare glykopyrrolat viste en kick-frigjøring av glykopyrrolatet inn i reservoaret, med det første tidspunktet ved 5 minutter som viser en konsentrasjon på større enn 10 mg/l. I motsetning, viste glykopyrrolat/magnesiumstearatpreparatet forsinket frigjøringsegenskaper, med en
25 konsentrasjon ved 5 minutter på omtrent 3,7 mg/l. Maksimumkonsentrasjonen blir oppnådd etter 40 minutter i motsetning til den av bare glykopyrrolat, som oppnår maksimal konsentrasjon ved bare 10 minutter.

P A T E N T K R A V

- 5 1. Farmasøytisk preparat omfattende glykopyrrolat som et inhalerbart tørt pulverpreparat med kontrollert frigjøring, for bruk i behandling av kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD), hvori det tørre pulveret har en masse medium aerodynamisk-diameter på mindre enn 30 μm ; hvori en enhetsdose av pulveret omfatter mindre enn 5 mg glykopyrrolat, hvori glykopyrrolatet er formulert med et
- 10 hydrofobt matriksmateriale for å danne mikropartikler, og hvori preparat tillater glykopyrrolatet å utøve dets farmakologiske virkning over en periode større enn 12 timer.
2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor preparatet ytterligere omfatter et
- 15 terapeutisk middel valgt fra steroider, mucolytiske midler, MMP inhibitorer, leukotriener, antibiotika, antineoplastiske midler, peptider, vaksiner, antitussiva, nikotin, natriumcromoglycat, PDE4- inhibitorer og elastaseinhibitorer.
3. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 eller krav 2, hvor mikropartiklene er fra
- 20 0,1 μm til 10 μm i diameter.
4. Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor tørrpulverformuleringen også inneholder store bærerpartikler.
- 25 5. Farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det hydrofobe matriksmateriale omfatter magnesiumstearat.
6. Tørrpulverinhalator omfattende et farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående krav.
- 30 7. Anvendelse av et farmasøytisk preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående krav for behandling av kronisk obstruktiv pulmonal sykdom (COPD), hvor preparatet administreres en gang om dagen.

1/1

Figur 1

