

(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  
19. August 2004 (19.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/069253 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/496**,  
9/14, A61P 31/04

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG**;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000710

(22) Internationales Anmeldedatum:  
28. Januar 2004 (28.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 05 319.0 10. Februar 2003 (10.02.2003) DE  
103 05 318.2 10. Februar 2003 (10.02.2003) DE

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **ENDERMANN, Rainer** [DE/DE]; In den Birken 152A, 42113 Wuppertal (DE). **LABISCHINSKI, Harald** [DE/DE]; Katernberger Schulweg 80, 42113 Wuppertal (DE). **LADEL, Christoph** [DE/DE]; In den Birken 28, 42113 Wuppertal (DE). **PETERSEN, Uwe** [DE/DE]; Auf dem Forst 4, 51375 Leverkusen (DE). **NEWTON, Ben** [GB/GB]; Wyburn, 44 Bois Lane, Chesham Bois, Amersham, Buckinghamshire HP6 6BX (GB).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*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:** TREATMENT OF BACTERIAL DISEASES OF THE RESPIRATORY ORGANS BY LOCALLY APPLYING FLUOROQUINOLONES

(54) **Bezeichnung:** BEHANDLUNG BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN DER ATMUNGSORGANE DURCH LOKALE APPLIKATION VON FLUORCHINOLONEN

(57) **Abstract:** The invention relates to inhalable quinolone carboxylic acid derivative compositions for locally combating diseases of the respiratory organs, especially lung diseases.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft inhalierbare Chinoloncarbonsäurederivat-Zusammensetzungen zur lokalen Bekämpfung von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere von Lungenkrankheiten.



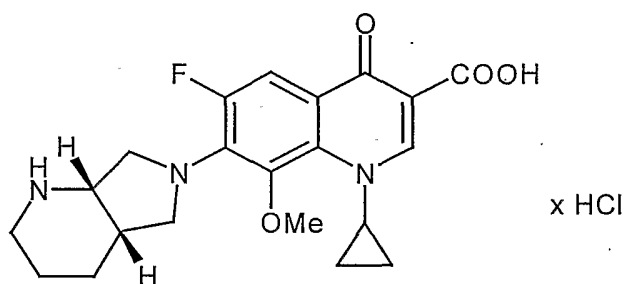
WO 2004/069253 A1

## BEHANDLUNG BAKTERIELLER ERKRANKUNGEN DER ATMUNGSORGANE DURCH LOKALE APPLIKATION VON FLUORCHINOLONEN

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung Chinoloncarbonsäurederivate enthaltender Darreichungsformen, die eine lokale Behandlung von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere bakteriell verursachter Lungenkrankheiten, ermöglichen.

- 5 Trotz enormer Fortschritte auf dem Gebiet der Bekämpfung bakterieller Infektionskrankheiten durch die Einführung verschiedener Antibiotikaklassen in den letzten 70 Jahren stellen schwere Lungeninfektionen auch heute noch ein wichtiges Problem dar, insbesondere hinsichtlich Krankheitsbildern wie der cystischen Fibrose, der Bronchiektasis und zunehmend auch der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD), die mit nur schwierig bis gar nicht zu behandelnden
- 10 Infektionen einhergehen. Häufig werden für die Behandlung derartiger Erkrankungen wegen Ihres relevanten antibakteriellen Wirkspektrums und ihrer bakteriziden Wirkung Wirkstoffe aus der Klasse der Fluorchinolone, insbesondere auch Moxifloxacin und Ciprofloxacin eingesetzt.

Moxifloxacin-Hydrochlorid (I) ist ein antibakterieller Wirkstoff aus der



15

(I)

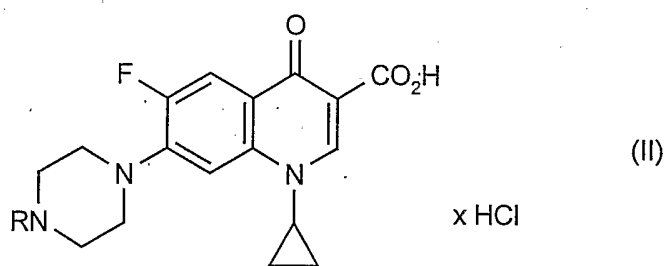
- Klasse der Chinoloncarbonsäurederivate zur Behandlung und Verhinderung von Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis, Systeminfektionen, akuter und chronischer Bronchitis, septischen Infektionen, Erkrankungen der oberen Luftwege, diffuser Panbronchiolitis, pulmonärem Emphysem, Dysenterie, Enteritis, Leberabszessen,
- 20 Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, gastrointestinalen Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, zystischer Fibrose, Hautinfektionen, postoperativen Wundinfektionen, Abszessen, Phlegmonen, Wundinfektionen, infizierten Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, Osteomyelitis, septischer Arthritis, Cholecystitis, Peritonitis mit Appendicitis, Cholangitis, intraabdominalen Abszessen, Pankreatitis, Sinusitis,
- 25 Mastoiditis, Mastitis, Tonsillitis, Typhus, Meningitis, Infektionen des Nervensystems, Salpingitis, Endometritis, Genital-Infektionen, Pelveoperitonitis und Augeninfektionen (EP 350 733 B1, US

4 990 517, 5 607 942 und WO 01/ 45679). Die wichtigsten Indikationen für Moxifloxacin sind Erkrankungen des Respirationstraktes, insbesondere der Lunge.

Als Darreichungsformen von Moxifloxacin nennt die EP-B 350 733 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder, und Sprays. Auf dem Markt sind unseres Wissens nur Tabletten und (für die intravenöse Verabreichung) Lösungen.

In der Praxis wird Moxifloxacin bis heute bei allen Erkrankungen, für deren Bekämpfung es in Frage kommt (einschließlich denen der Lunge), ausschließlich systemisch angewandt. Der Grund dafür liegt in der hohen oralen Bioverfügbarkeit und in der guten Verteilung des Wirkstoffs. Die Wirkstoffkonzentration in Serum und Lunge von Ratten nach lokaler (intratrachealer) Applikation von Moxifloxacin-Hydrochlorid steigt zwar, verglichen mit der systemischen (oralen) Applikation der gleichen Menge Moxifloxacin-Hydrochlorid, stärker an, aber diese Konzentration fällt auch relativ rasch (etwa innerhalb einer Stunde) auf das Niveau der oral erzielten Konzentration ab, so dass auch in Versuchen an der Ratte eine intratracheale lokale Verabreichung keine Vorteile gegenüber einer oralen Applikation erzielt wird.

Ciprofloxacin- und Enrofloxacin-Hydrochlorid (II) sind seit ca. 20 Jahren bekannte antibakterielle Chinoloncarbonsäurederivate (EP-B 49 355, US-PS 4 670 444), die äußerst erfolgreich sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung von systemischen und lokalen bakteriellen Infektionen, insbesondere der Harnwege eingesetzt werden können. Ciprofloxacin ist u.a. auch gegen Milzbranderreger wirksam.

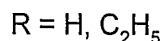
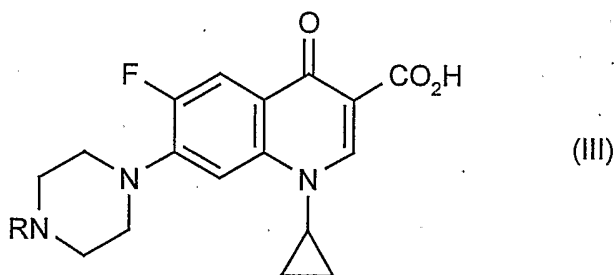


Ciprofloxacin-Hydrochlorid: R = H  
 Enrofloxacin-Hydrochlorid: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Als Darreichungsformen von Ciprofloxacin/Enrofloxacin nennt die EP-B 49 355 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays. Auf dem Markt sind von Ciprofloxacin derzeit Tabletten, Suspensionen, Augen- und Ohrentropfen und zur intravenösen Infusion geeignete Lösungen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Bekämpfung von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere bakteriell verursachter Lungenkrankheiten, dann überaus erfolgreich verläuft, wenn man Ciprofloxacin oder Enrofloxacin als festes Betain und/oder als festes schwerlösliches Betain-Salz lokal appliziert. Die Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge können über längere Zeit auf einem Niveau gehalten werden, wie es aus ärztlicher Sicht zur optimalen Behandlung wünschenswert ist. Neben dem hohen und lang anhaltenden Wirkstoffspiegel am Ort der Infektion lässt sich gleichzeitig eine vergleichsweise niedrige systemische Konzentration des Wirkstoffs erzielen, so dass auf diesem Wege Nebenwirkungen der Medikation und die gefürchtete Resistenzentwicklung durch systemischen Selektionsdruck zumindest drastisch reduziert oder gar ganz vermieden werden.

Gegenstand der Erfindung ist also ein Verfahren zur Bekämpfung von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere bakteriell verursachter Lungenkrankheiten, in Menschen und Tieren durch lokale Applikation einer antibakteriell wirksamen Menge von festem Betain der Formel (III)



und/oder dessen festem schwerlöslichem Salz und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur lokalen Bekämpfung von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere bakteriell verursachter Lungenkrankheiten, in Menschen und Tieren, wobei die Verbindungen in fester Form appliziert werden.

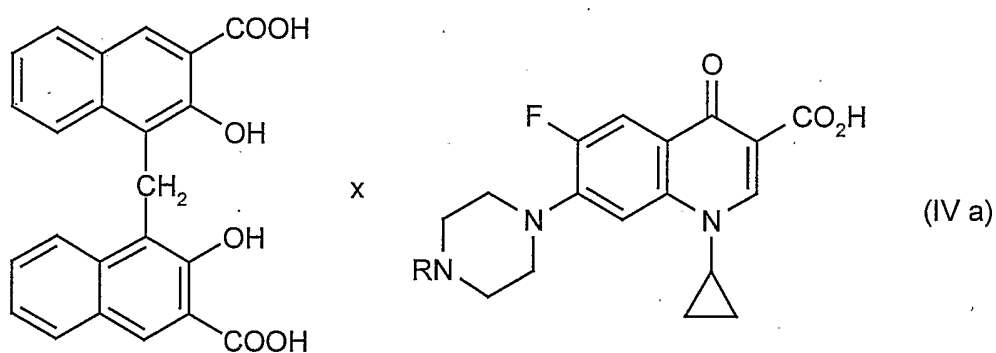
"Schwerlösliche Salze" im Sinne der Erfindung besitzen eine Löslichkeit in Wasser von weniger als 0,1, vorzugsweise weniger als 0,01 Gew.-%, bezogen auf Wasser bei 25°C und einem pH-Wert von 7. Solche schwerlöslichen Salze umfassen C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuresalze des Betains (III) und Salze des Betains (III) mit Säuren wie z.B. die Embonate oder auch Salze des Betains (III) mit Basen wie N,N'-Dibenzylethylendiamin.

Gegenstand der Erfindung in einer bevorzugten Ausführungsform ist ein Verfahren zur Bekämpfung von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere bakteriell verursachter Lungenkrankheiten, in Menschen und Tieren durch lokale Applikation einer antibakteriell wirksamen Menge von festem Betain der Formel (III) und/oder dessen Embonat und die Verwendung dieser Verbindungen zur

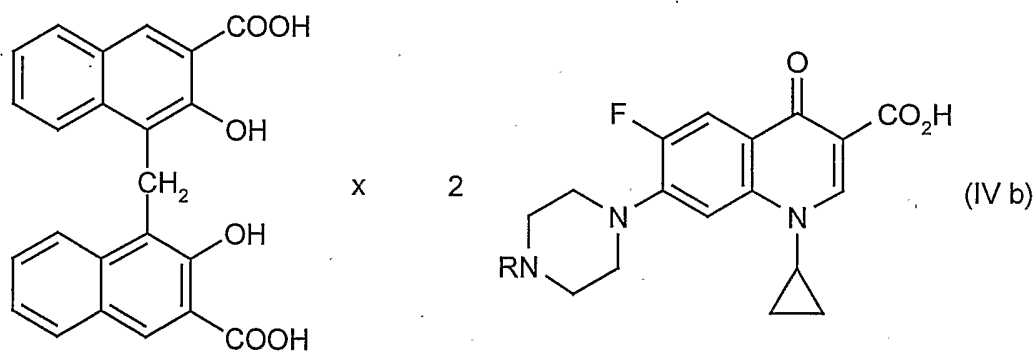
Herstellung von Arzneimitteln zur lokalen Bekämpfung von Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere bakteriell verursachter Lungenkrankheiten, in Menschen und Tieren, wobei die Verbindungen in fester Form appliziert werden.

- In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei der oder den Erkrankungen der Atmungsorgane um bakteriell bedingte Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge, insbesondere um bakteriell verursachte Lungenkrankheiten.

Die Embonate (auch als Pamoate bezeichnet) sind Salze der Embonsäure; sie entsprechen den Formeln (IV a) und/oder (IV b):



R = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



- 10 Der Begriff "Embonat" bezeichnet im Sinne der Erfindung das Embonat, das Hemiembonat und deren Mischungen.

- Der Begriff "Atmungsorgane" (engl.: respiratory system) bezeichnet im Sinne der Erfindung Nase, Mundhöhle und Schlund sowie Kehlkopf, Luftröhre und Lungen einschließlich der Atemwege sowie der Nasennebenhöhlen und Stirnhöhle, wobei unter "Atemwege" (engl.: respiratory tract)
- 15 Nasenhöhle, Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf, Luftröhre und Bronchien verstanden wird.

Unter "lokaler Applikation" bzw. "lokaler Bekämpfung" im Zusammenhang mit Erkrankungen der Atmungsorgane, insbesondere Lungenkrankheiten, wird im Sinne der Erfindung – im Gegensatz

zur oralen Applikation von zur Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt vorgesehenen Darreichungsformen und im Gegensatz zur intravenösen Applikation – die inhalative Applikation des Wirkstoffs in inhalierbarer Darreichungsform verstanden. Bei den erfindungsgemäß zu verwendenden pulverförmigen Zubereitungen handelt es sich um Zubereitungen, die zerstäubt und dann  
5 inhaliert werden.

Der Begriff "inhalativ" bzw. "inhalative Applikation" bezeichnet dabei die Einbringung in die Atmungsorgane, insbesondere in und/oder über die Atemwege, vorzugsweise in und/oder über Nasenhöhle und Mundhöhle.

Der Begriff "intratracheal" bzw. "intratracheale Applikation" bezeichnet im Sinne der Erfindung die nicht-inhalative Einbringung in die Luftröhre, insbesondere zur pulmonalen Krankheitsbekämpfung in Versuchstieren wie Ratten als Modell für die inhalative Applikation.  
10

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Vorrichtungen, die Betain (III) und/oder dessen festem schwerlöslichem Salz, insbesondere dessen Embonat, enthaltende Zubereitungen beinhalten und zur inhalativen Applikation derselben in fester Form geeignet sind, also Zerstäuber, die Betain (III) und/oder dessen festem schwerlöslichem Salz, insbesondere dessen Embonat, enthaltende Zubereitungen inhalativ in fester Form applizieren können (Pulverinhalatoren).  
15

Feste Zubereitung zur Dry-powder-Inhalation werden im Allgemeinen einen möglichst hohen Wirkstoffanteil (d.h. Betain (III) und/oder dessen festem schwerlöslichem Salz, insbesondere dessen Embonat) enthalten. Sie besitzen in der Regel einen Wirkstoffanteil von mindestens 60, vorzugsweise mindestens 70, insbesondere mindestens 80 und höchst bevorzugt mindestens 90 Gew.-%, bezogen auf die gebrauchsfertige Zubereitung. Sofern keine Hilfsmittel notwendig sind, können sie auch allein aus Wirkstoff bestehen. Aus praktischen Gründen handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen aber oft um Arzneimittel, die neben dem Wirkstoff einen oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten. Eine Übersicht über verschiedene geeignete Zubereitungen und entsprechende Verabreichungshilfen findet man z.B. in R. Stangl, „An  
25 Overview of Innovative Inhalation Devices“, European Pharmaceutical Review, Seiten 50-55, (2002) und in der dort zitierten Literatur. Zu den pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen zählen u.a. Bindemittel (z.B. Maisstärke, Gelatine), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose, Lactose, Sucrose, Calciumphosphat, Maisstärke), Gleitmittel (z.B. Talk, Stearinsäure, Magnesium-, Calcium- oder Zinkstearat),  
30 Aromastoffe und/ oder Duftstoffe. Die Herstellung geeigneter Zubereitungen durch Auswahl geeigneter Hilfsstoffe nach Art und Menge ist unproblematisch.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen kann – wie bei der Herstellung inhalierbarer frei fließender pulverförmiger Arzneimittel üblich – durch Mikronisierung des Wirkstoffs oder durch Sprühtrocknung entsprechender Lösungen oder Suspensionen erfolgen.

Die festen Zubereitungen weisen im Allgemeinen als Volumenmittel (mit Hilfe eines Laserbeugungsgeräts) bestimmte Teilchendurchmesser von 0,2 bis 15  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 1 bis 5  $\mu\text{m}$ , auf. Der als Volumenmittel bestimmte Durchmesser ist der Wert, unterhalb und oberhalb dessen jeweils 50 % des Volumens der Teilchen liegen.

In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die festen Zubereitungen als 50%-Volumenmittel bestimmte Teilchendurchmesser von 2 bis 5  $\mu\text{m}$  und als 90%-Volumenanteil bestimmte Teilchendurchmesser von 6 bis 10  $\mu\text{m}$  auf. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthalten die festen Zubereitungen Wirkstoff, insbesondere Ciprofloxacin Betain, mit einem als 50%-Volumenmittel bestimmten Teilchendurchmesser von 2 bis 5  $\mu\text{m}$  und als 90%-Volumenanteil bestimmten Teilchendurchmesser von 6 bis 10  $\mu\text{m}$ . Der als 50%- beziehungsweise 90%-Volumenanteil (mit Hilfe eines Laserbeugungsgeräts) bestimmte Durchmesser ist der Wert, unterhalb dessen 50 % beziehungsweise 90 % des Volumens der Teilchen liegen. So liegt beispielsweise in einer festen Zubereitungen mit einem als 50%-Volumenmittel bestimmten Teilchendurchmesser von 2  $\mu\text{m}$  und als 90%-Volumenanteil bestimmten Teilchendurchmesser von 6  $\mu\text{m}$  (50 % < 2  $\mu\text{m}$ ; 90 % < 6  $\mu\text{m}$ ) der Teilchendurchmesser von 50 % des Volumens der Teilchen unterhalb 2  $\mu\text{m}$  und von 90 % des Volumens der Teilchen unterhalb 6  $\mu\text{m}$ .

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei inhalativer Applikation Mengen von etwa 0,1 bis 20, vorzugsweise etwa 0,5 bis 7,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

**Beispiele****Herstellung von Ciprofloxacin-Embonat****a) Ciprofloxacin-Embonat (IV a; R = H)**

33,1 g (0,1 mol) Ciprofloxacin-Betain und 38,8 g (0,1 mol) Embonsäure werden in 500 ml Glykol-  
 5 monomethylether 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag  
 abgesaugt, gut mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum bei 120°C getrocknet.

**b) Ciprofloxacin-Hemi-Embonat (IV b; R = H)**

66,2 g (0,2 mol) Ciprofloxacin-Betain und 38,8 g (0,1 mol) Embonsäure werden in 500 ml Glykol-  
 monomethylether 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag  
 10 abgesaugt, gut mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum bei 120°C getrocknet.

**Bestimmung der Wirkstoffkonzentration in Lungen von Ratten**

Weibliche Wistar-Ratten (80 bis 100 g) wurden behandelt mit

A1 - 7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Betain (Laborware) intratracheal als Suspension;

A2 - 7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Betain (mikronisiert: 50 % < 3 µm; 90 % < 7 µm) intratracheal  
 15 als Suspension;

B - 7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid intratracheal als Lösung;

C - 7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid intravenös als Lösung.

Je drei Tiere aus den Dosisgruppen wurden nach 0,25; 0,5; 1; 3 und 5 Stunden getötet und die  
 Lungen entnommen. Die Lungen wurden mit Hilfe eines Plotters der Fa. Braun homogenisiert.

20 Durch Bioassay wurde der Wirkstoffgehalt in den Lungenhomogenisaten bestimmt.

**Pharmakokinetikparameter der Lungen**

Dosisgruppe	AUC [mg*h/l]	C <sub>max</sub> [mg/l]	t <sub>1/2</sub> [h]
A1	124	49,1	1,96
A2	304	76	13,47
B	3,20	6,65	0,847
C	0,497	0,610	0,758



**Lungenkonzentrationen in µg/ml; Mittelwerte von 3 Tieren**

Dosisgruppe	0,25 Std.	0,5 Std.	1 Std.	3 Std.	5 Std.
A1	49,1	44,3	40,1	12,6	7,21
A2	76	76	76	54	54
B	6,65	1,67	0,63	0,10	0
C	0,61	0,35	0,14	0	0

AUC,  $C_{max}$  und  $t_{1/2}$  sind wichtige pharmakokinetische Parameter für die Beschreibung von Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Interaktionen; vgl. z.B. W.A. Craig, "Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men", Clin. Infect. Dis. 26, 1-12 (1998).

Die intratracheale Applikation von Ciprofloxacin-Betain (Laborware) ergibt, verglichen mit der intratrachealen Gabe von Ciprofloxacin-Hydrochlorid, eine 40-fach größere AUC und eine 8-fach höhere  $C_{max}$ . Dieser kinetische Vorteil wird noch deutlicher, wenn man mit der intravenösen Applikation von Ciprofloxacin-Hydrochlorid vergleicht (AUC: Faktor 250,  $C_{max}$ : Faktor 80). Die intratracheale Applikation von mikronisiertem Ciprofloxacin-Betain mit einem Teilchendurchmesser (50 % < 3 µm; 90 % < 7 µm) führt zu einer weiteren Verbesserung des pharmakokinetischen Profils (AUC: Faktor 612,  $C_{max}$ : Faktor 125, verglichen mit intravenöser Applikation von Ciprofloxacin-Hydrochlorid).

15 Wirksamkeit im Lungeninfektionsmodell mit P. aeruginosa

Weibliche Wistar-Ratten (80 bis 100 g) wurden intratracheal mit P. aeruginosa DSM 12055 infiziert und 1 und 4 Stunden nach der Infektion mit Ciprofloxacin-Betain (Laborware) intratracheal (i.t.) bzw. mit Ciprofloxacin-Hydrochlorid intratracheal bzw. intravenös (i.v.) behandelt. Es wurden verschiedene Dosisgruppen mit jeweils 5 Ratten eingesetzt. 24 Stunden nach der Infektion wurden die Tiere getötet, die Lungen entnommen und diese mit Hilfe eines Potters der Fa. Braun homogenisiert. Zur Bestimmung der Keimzahl in den Lungen wurden die Homogenate plattiert.

Die folgende Tabelle zeigt die **Keimzahlreduktion in den Lungen** (log-Einheiten) nach 24 Std., bezogen auf die unbehandelte Infektionskontrolle (jeweils Mittelwerte der 5 Tiere):

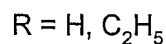
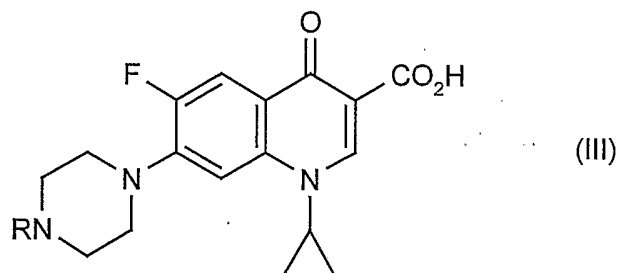
Dosisgruppe	Keimzahlreduktion (log-Einheiten)
A - 0,8 mg/kg Ciprofloxacin-Betain i.t.	-4,0
B - 2,5 mg/kg Ciprofloxacin-Betain i.t.	-5,8
C - 7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Betain i.t.	-10
D - 0,8 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.t.	-1,8
E - 2,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.t.	-1,1
F - 7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.t.	-2,8
G - 2,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-2,8
H - 7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-3,5
I - 22,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-5,4
J - 67,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-8,8

Die intratracheale Anwendung von Ciprofloxacin-Betain führt in allen drei Dosisgruppen zu einer Keimzahlreduktion von 4 bis 10 log-Einheiten in den Lungen, während gleiche Dosierungen von Ciprofloxacin-Hydrochlorid, intratracheal appliziert, eine weitaus geringere Reduktion der Keimzahl bewirken (1,1 bis 2,8 log-Einheiten). Die intravenöse Gabe von Ciprofloxacin-Hydrochlorid, der gegenwärtige Stand der Technik, führt zwar auch zu einer deutlichen Keimzahlreduktion in den Lungen (2,8 bis 8,8 log-Einheiten), allerdings erst bei 10-fach höheren Dosierungen. Die erfindungsgemäße Behandlung führt also zu einer stark verringerten systemischen Belastung.

In einem weiteren Test mit *P.aeruginosa* DSM 12055 wurde eine einmalige intratracheale Behandlung (1 Stunde nach der Infektion) mit mikronisiertem Ciprofloxacin-Betain als "dry powder" durchgeführt. Eine Dosis von 10 mg/kg wurde mit Hilfe eines DP-3 Dry Powder Insufflators (PENN-CENTURY, INC.) appliziert. Aus Kontrolluntersuchungen ist bekannt, dass etwa 5 bis 20 % der applizierten Dosis die Lungen erreichen. In diesem Experiment wurde die Keimzahl in den Lungen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe um mehr als 6 log-Einheiten reduziert.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Bekämpfung bakterieller Erkrankungen der Atmungsorgane in Menschen und Tieren durch lokale Applikation einer antibakteriell wirksamen Menge von festem Betain der Formel (III)



5

und/oder dessen festem schwerlöslichem Salz.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Bekämpfung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 durch lokale Applikation einer antibakteriell wirksamen Menge von festem Betain der Formel (III) nach Anspruch 1 und/oder dessen Embonat.
- 10 4. Verwendung der in Anspruch 1 oder 3 definierten Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur lokalen Bekämpfung bakterieller Erkrankungen der Atmungsorgane in Menschen und Tieren, wobei diese Verbindungen in fester Form appliziert werden.
5. Verwendung nach Anspruch 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur lokalen Bekämpfung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten.
- 15 6. Vorrichtungen, die zur inhalativen Applikation von festem Wirkstoff geeignet sind und Zubereitungen mit mindestens einer der in Anspruch 1 oder 3 definierten Verbindungen enthalten.
7. Vorrichtungen nach Anspruch 6, ausgestaltet als Pulverinhalatoren.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/000710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61K31/496 A61K9/14 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST ; LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI CHAN) 10 May 2001 (2001-05-10) Seite 1, Zeile 11-17; Seite 6, Zeile 7-11; Seite 10, Zeile 30 - Seite 11, Zeile 2; Seite 24, Zeile 24	1-7
X	EP 0 504 112 A (CIBA GEIGY AG ; JAGO PHARMA AG (CH)) 16 September 1992 (1992-09-16) Seite 4, Zeile 23-31, 43-44	1-3,6
P,X	WO 03/090715 A (FEELEY JANE CATHERINE ; REHMAN MAHBOOB UR (GB); YORK PETER (GB); NEKTA) 6 November 2003 (2003-11-06) Seite 22, Zeile 28; Anspruch 1	1-7
	----- -/-- -----	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 May 2004

Date of mailing of the international search report

14. 07. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/000710

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 209 000 A (BAYER AG) 21 January 1987 (1987-01-21) the whole document -----	1-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/000710

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**see supplemental sheet PCT/ISA/210**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II, 1

PCT Rule 39.1(iv) – Method for treatment of the human or animal body by therapy.

Although claims 1 to 5 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000710

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0132144	A	10-05-2001	AU 4235300 A	14-05-2001
			CA 2389219 A1	10-05-2001
			CN 1384733 T	11-12-2002
			EP 1223915 A1	24-07-2002
			HU 0301851 A2	29-09-2003
			JP 2003513031 T	08-04-2003
			NO 20021800 A	24-06-2002
			NZ 518401 A	30-01-2004
			WO 0132144 A1	10-05-2001
			US 2003186894 A1	02-10-2003
			US 6518239 B1	11-02-2003
			ZA 200202855 A	21-08-2003
EP 0504112	A	16-09-1992	AU 646723 B2	03-03-1994
			AU 1218892 A	17-09-1992
			CA 2062854 A1	15-09-1992
			EP 0504112 A2	16-09-1992
			FI 921060 A	15-09-1992
			HU 60430 A2	28-09-1992
			IE 920826 A1	23-09-1992
			JP 4327527 A	17-11-1992
			MX 9201082 A1	01-09-1992
			NO 920987 A	15-09-1992
			NZ 241938 A	25-06-1993
			ZA 9201877 A	28-10-1992
WO 03090715	A	06-11-2003	WO 03090715 A2	06-11-2003
			GB 2387781 A	29-10-2003
			US 2003223939 A1	04-12-2003
			US 2003232020 A1	18-12-2003
EP 0209000	A	21-01-1987	DE 3525335 A1	22-01-1987
			AT 55600 T	15-09-1990
			AU 582255 B2	16-03-1989
			AU 6006286 A	22-01-1987
			BR 8603333 A	24-02-1987
			CA 1262350 A1	17-10-1989
			CS 8605351 A2	16-07-1987
			DE 3673476 D1	20-09-1990
			DK 335386 A	17-01-1987
			EP 0209000 A2	21-01-1987
			ES 2000678 A6	16-03-1988
			FI 862942 A ,B,	17-01-1987
			GR 861823 A1	11-11-1986
			HU 42427 A2	28-07-1987
			IE 58750 B1	03-11-1993
			IL 79399 A	31-08-1990
			JP 2033042 C	19-03-1996
			JP 7072177 B	02-08-1995
			JP 62019569 A	28-01-1987
			KR 9402823 B1	04-04-1994
			NZ 216815 A	28-10-1988
			PL 260626 A1	15-06-1987
			ZA 8605256 A	25-03-1987



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K31/496 A61K9/14 A61P31/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST ; LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI CHAN) 10. Mai 2001 (2001-05-10) Seite 1, Zeile 11-17; Seite 6, Zeile 7-11; Seite 10, Zeile 30 - Seite 11, Zeile 2; Seite 24, Zeile 24 -----	1-7
X	EP 0 504 112 A (CIBA GEIGY AG ; JAGO PHARMA AG (CH)) 16. September 1992 (1992-09-16) Seite 4, Zeile 23-31, 43-44 -----	1-3,6
P,X	WO 03/090715 A (FEELEY JANE CATHERINE ; REHMAN MAHBOOB UR (GB); YORK PETER (GB); NEKTA) 6. November 2003 (2003-11-06) Seite 22, Zeile 28; Anspruch 1 -----	1-7
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Mai 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14. 07. 2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Borst, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 209 000 A (BAYER AG) 21. Januar 1987 (1987-01-21) das ganze Dokument -----	1-7

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. -  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.1

Ansprüche Nr.: -

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers:  
Obwohl die Ansprüche 1-5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

**INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/EP2004/000710**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0132144	A	10-05-2001	AU 4235300 A	14-05-2001
			CA 2389219 A1	10-05-2001
			CN 1384733 T	11-12-2002
			EP 1223915 A1	24-07-2002
			HU 0301851 A2	29-09-2003
			JP 2003513031 T	08-04-2003
			NO 20021800 A	24-06-2002
			NZ 518401 A	30-01-2004
			WO 0132144 A1	10-05-2001
			US 2003186894 A1	02-10-2003
			US 6518239 B1	11-02-2003
			ZA 200202855 A	21-08-2003
-----				
EP 0504112	A	16-09-1992	AU 646723 B2	03-03-1994
			AU 1218892 A	17-09-1992
			CA 2062854 A1	15-09-1992
			EP 0504112 A2	16-09-1992
			FI 921060 A	15-09-1992
			HU 60430 A2	28-09-1992
			IE 920826 A1	23-09-1992
			JP 4327527 A	17-11-1992
			MX 9201082 A1	01-09-1992
			NO 920987 A	15-09-1992
			NZ 241938 A	25-06-1993
			ZA 9201877 A	28-10-1992
-----				
WO 03090715	A	06-11-2003	WO 03090715 A2	06-11-2003
			GB 2387781 A	29-10-2003
			US 2003223939 A1	04-12-2003
			US 2003232020 A1	18-12-2003
-----				
EP 0209000	A	21-01-1987	DE 3525335 A1	22-01-1987
			AT 55600 T	15-09-1990
			AU 582255 B2	16-03-1989
			AU 6006286 A	22-01-1987
			BR 8603333 A	24-02-1987
			CA 1262350 A1	17-10-1989
			CS 8605351 A2	16-07-1987
			DE 3673476 D1	20-09-1990
			DK 335386 A	17-01-1987
			EP 0209000 A2	21-01-1987
			ES 2000678 A6	16-03-1988
			FI 862942 A ,B,	17-01-1987
			GR 861823 A1	11-11-1986
			HU 42427 A2	28-07-1987
			IE 58750 B1	03-11-1993
			IL 79399 A	31-08-1990
			JP 2033042 C	19-03-1996
			JP 7072177 B	02-08-1995
			JP 62019569 A	28-01-1987
			KR 9402823 B1	04-04-1994
			NZ 216815 A	28-10-1988
PL 260626 A1	15-06-1987			
ZA 8605256 A	25-03-1987			