



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 21 640 T2** 2008.05.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 359 902 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 21 640.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/00480**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 712 031.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/062317**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.02.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **15.08.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.11.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **08.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.05.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61K 31/565** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

<b>0102902</b>	<b>06.02.2001</b>	<b>GB</b>
<b>0109215</b>	<b>12.04.2001</b>	<b>GB</b>

(73) Patentinhaber:

**Innovata Biomed Ltd., St. Albans, Hertfordshire,  
GB**

(74) Vertreter:

**Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig &  
Schneider, 10179 Berlin**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**SANDERS, Mark Innovata Bio, St Albans AL1 3HW,  
GB**

(54) Bezeichnung: **BIMODALE TROCKENPULVERZUSAMMENSETZUNG ZUR INHALATION**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein neuartiges Medikament, neuartige Zusammensetzungen, welche das Medikament umfassen, und neuartige Behandlungsverfahren.

**[0002]** Das Patent des Vereinigten Königreiches Nr. 1242211 beschreibt pharmazeutische Kombinationsprodukte, die Natriumcromoglycat und Isoprenalinsulfat als wirksame Bestandteile umfassen, wobei die Partikelgröße jedes der wirksamen Bestandteile im Bereich von 1 bis 10 µm liegt.

**[0003]** Das Europäische Patent Nr. 0 663 815 beschreibt ein Inhalationspulver, das einen feinstgemahlenen Wirkstoff und ein pharmazeutisch akzeptables Vehikel umfasst, wobei das Vehikel eine grobe Fraktion mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 20 µm oder mehr und eine feine Fraktion mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 10 µm oder weniger aufweist.

**[0004]** Die Internationale Patentanmeldung Nr. WO 01/60341, die eine Zwischenveröffentlichung ist, beschreibt eine Pulverzusammensetzung für die Verabreichung durch Inhalation, welche ein Gemisch eines Wirkstoffs umfasst, der eine Partikelgrößenverteilung von 0,5 bis 10 µm und ein Vehikel mit einer Partikelgrößenverteilung von 15 bis 500 µm aufweist.

**[0005]** Die Internationale Patentanmeldung Nr. WO 01/51030, die eine weitere Zwischenveröffentlichung ist, beschreibt eine 'bimodale' Zusammensetzung, die feine Partikel für die Zuführung zur Lunge und grobe Partikel für die Zuführung zum Magen-Darm-Trakt umfasst. Diese bimodalen Zusammensetzungen bieten jedoch keine besondere Verbesserung bei Inhalationstherapien per se.

**[0006]** Die Französische Patentanmeldung Nr. 2584604 beschreibt eine neue pharmazeutische Dosierungsform für orale, enterale Verabreichung, die ein feines Pulver (< 100 µm) und grobe Kristalle (500 bis 700 µm) umfasst. Eine solche Zusammensetzung ist jedoch nicht geeignet für die Verabreichung, zum Beispiel, durch Inhalation.

**[0007]** Die Internationale Patentanmeldung Nr. WO 98/31352 beschreibt eine Inhalationstherapie, die ein Gemisch aus zum Beispiel feinstgemahlenem Formoterolfumaratdihydrat (MMD < 3 µm) und feinstgemahlenem Budesonid (Partikelgröße < 3 µm) umfasst.

**[0008]** Wir haben jetzt zu unserer Überraschung festgestellt, dass die Verabreichung einer Kombination von wirksamen Bestandteilen, die jeweils unterschiedliche Partikelgrößen haben, vorteilhaft sein kann. Im Besonderen haben wir festgestellt, dass

eine Kombinationstherapie, welche einen groben wirksamen Bestandteil und einen feinen wirksamen Bestandteil umfasst, besonders nützlich bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen ist.

**[0009]** Somit stellen wir gemäß der Erfindung eine bimodale pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die wirksame Mengen eines (i) partikulären groben wirksamen Bestandteils und (ii) eines partikulären feinen wirksamen Bestandteils umfasst, wobei der grobe Bestandteil einen größeren massemmedianen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) als der feine Bestandteil aufweist, wobei der MMAD des groben wirksamen Bestandteils 4 bis 20 µm ist und der MMAD des feinen wirksamen Bestandteils 1 bis 4 µm ist, und wobei der grobe Bestandteil ein Agens umfasst, das aktiv in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt.

**[0010]** Die Partikelgröße wird gemeinhin unter Nutzung des massemmedianen aerodynamischen Durchmessers (MMAD) definiert. Somit sollte hiernach Bezugnahme auf spezielle Partikelgrößen so ausgelegt werden, dass sie MMAD bedeuten, es sei denn, sie werden anderweitig als, zum Beispiel, aerodynamische Durchmesser definiert. Obwohl die Größen der groben und der feinen Partikel variieren können, versteht es sich, dass der grobe Bestandteil einen größeren MMAD als der feine Bestandteil aufweist. Das heißt, die Mehrheit, nach Masse, der Partikel im groben Bestandteil besitzt größere aerodynamische Durchmesser als die Mehrheit der Partikel des feinen Bestandteils.

**[0011]** Unter der Voraussetzung, dass die Zusammensetzung bimodal ist, wie hierin zuvor beschrieben wurde, kann die aerodynamische Partikelgröße des groben Bestandteils im Bereich von 4 bis 20 µm liegen, vorzugsweise im Bereich von 4 bis 12 µm, zum Beispiel 6 µm. Das heißt, zumindest 50 Gewichtsprozent der Partikel haben einen aerodynamischen Partikeldurchmesser 6 µm. Die aerodynamische Partikelgröße des feinen Bestandteils kann im Bereich von 1 bis 4 µm, zum Beispiel 1 µm liegen. Das heißt, zumindest 50 Masse% der Partikel haben eine aerodynamische Partikelgröße von 1 µm.

**[0012]** Der grobe Bestandteil umfasst ein Agens, das in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt, während der feine Bestandteil ein Agens umfassen kann, das in der Lungenperipherie wirkt.

**[0013]** Bei einer Ausführungsform der Erfindung kann die Zusammensetzung der Erfindung bei der Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, bei denen bekannt ist, dass sich Corticosteroide und/oder β-Agonisten auf diese auswirken. So kann die pharmazeutische Zusammensetzung zum Beispiel von Nutzen sein bei der Behandlung von nicht-endokrinen Erkrankungen, einschließlich von

Allergie, Anaphylaxie, Arteritis, Kollagenose, Blutkrankheiten, kardiovaskulären Erkrankungen, gastro-intestinalen Erkrankungen, Hyperkalzämie, Muskelerkrankungen, Augenkrankheiten, Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankung, rheumatische Erkrankungen und Hautkrankheiten.

**[0014]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die pharmazeutische Zusammensetzung von Nutzen, inter alia, bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen. Bei einer solchen Zusammensetzung kann der feine Bestandteil vorzugsweise ein entzündungshemmendes Medikament umfassen, wie zum Beispiel ein Corticosteroid, während der grobe Bestandteil einen Bronchodilatator umfassen kann.

**[0015]** Der grobe Bestandteil umfasst ein Medikament, das in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt, wie zum Beispiel einen Bronchodilatator, ein schleimlösendes Mittel, ein Antibiotikum usw.

**[0016]** Die Bronchodilatoren, die bei der Zusammensetzung der Erfindung zum Einsatz kommen, können ausgewählt werden aus, sind jedoch nicht beschränkt auf  $\beta_2$ -Agonisten, zum Beispiel Fenoterol, Formoterol, Pirbuterol, Reproterol, Rimiterol, Salbutamol, Salmeterol und Terbutalin; nicht-selektive Beta-Stimulanzien, wie zum Beispiel Isoprenalin; Xanthin-Bronchodilatoren, zum Beispiel Theophyllin, Aminophyllin und Cholintheophyllinat; Anticholinergika, zum Beispiel Ipratropiumbromid; Isomere und/oder Kombinationen derselben.

**[0017]** Die Corticosteroide, die bei der Zusammensetzung der Erfindung zum Einsatz kommen, können ausgewählt werden aus, sind jedoch nicht beschränkt auf Beclomethasondipropionat, Fluticason, Budesonid, Flunisolid, Ciclesonid, Triamcinolon, zum Beispiel das Acetonid, und Mometason; Isomere und/oder Kombinationen derselben.

**[0018]** Spezielle Kombinationen von Medikamenten, die erwähnt werden können, schließen Kombinationen von Steroiden ein, wie zum Beispiel Beclomethasondipropionat und Formoterol; Beclomethasondipropionat und Salmeterol; Fluticason und Formoterol; Fluticason und Salmeterol; Budesonid und Formoterol; Budesonid und Salmeterol; Flunisolid und Formoterol; und Flunisolid und Salmeterol. Es liegt ebenfalls innerhalb des Schutzbereiches der Erfindung, Kombinationen eines oder mehr der zuvor erwähnten Steroide mit einem oder mehr der zuvor erwähnten  $\beta_2$ -Agonisten einzuschließen.

**[0019]** Die am meisten bevorzugte Zusammensetzung der Erfindung ist eine, die eine Kombination von Fluticason oder eines pharmazeutisch akzeptablen Esters desselben, zum Beispiel das Propionatester,

und Formoterol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz desselben umfasst.

**[0020]** Bei der Bronchodilatator/Corticosteroid-Kombinations-Zusammensetzung wird es bevorzugt, dass der grobe Bestandteil den Bronchodilatator umfasst und der feine Bestandteil das Corticosteroid umfasst.

**[0021]** Alternativ kann die Zusammensetzung der Erfindung ein oder mehr systemisch wirksame Medikamente zuführen, und in diesem Fall kann der grobe Bestandteil zum Beispiel einen Bronchodilatator umfassen, und der feine Bestandteil kann ein wirksames Agens umfassen, wie zum Beispiel ein Antibiotikum oder ein großes Makromolekül. Beispiele solcher großen Makromoleküle schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf Polypeptide, wie zum Beispiel Insulin, Wachstumshormon, Leuprolid, Interferon, Parathyroidhormon und dergleichen; und schmerzstillende Verbindungen, wie zum Beispiel Morphin, M6G und Fentanyl.

**[0022]** Der feine Bestandteil und/oder der grobe Bestandteil können zum Beispiel ebenfalls einen Absorptionsverstärker einschließen.

**[0023]** Alternativ oder zusätzlich kann der grobe Bestandteil ebenfalls ein Signalisierungsmittel einschließen, zum Beispiel einen Geschmacksstoff. Der Begriff Geschmacksstoff sollte so ausgelegt werden, dass er Süßstoffe einschließt. Alle allgemein bekannten Geschmacksstoffe können zum Einsatz kommen. Diese Geschmacksstoffe schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf Pfefferminzöl, Menthol, Zucker, Aspartam, Cyclamate und Saccharin und Salze derselben oder jede Kombination der Vorgenannten.

**[0024]** Daher kann bei dieser Ausführungsform der Erfindung der grobe Bestandteil ein Signalisierungsmittel und einen Wirkstoff umfassen, welcher in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt, während der feine Bestandteil ein Agens umfassen kann, welches in der Lungenperipherie wirkt.

**[0025]** Somit stellen wir gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, wie hier zuvor beschrieben, bereit, welche einen feinen Bestandteil umfasst, der einen ersten wirksamen Bestandteil umfasst, und einen groben Bestandteil, der ein Signalisierungsmittel und einen zweiten wirksamen Bestandteil umfasst.

**[0026]** Wenn der grobe Bestandteil ein Signalisierungsmittel und einen zweiten wirksamen Bestandteil umfasst, können das Signalisierungsmittel und der zweite wirksame Bestandteil Partikel von im Wesentlichen ähnlichen aerodynamischen Partikelgrößen umfassen.

**[0027]** Alternativ kann das Signalisierungsmittel Partikel umfassen, die im Wesentlichen von größerer aerodynamischer Partikelgröße als der zweite wirksame Bestandteil sind. Somit können, obwohl dies nicht wesentlich ist, solche Zusammensetzungen optional die Form einer trimodalen Zusammensetzung haben.

**[0028]** Die bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung ist am vorteilhaftesten bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen und besonders von Asthma und chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

**[0029]** Bei der Behandlung von Atemwegs- und/oder systemischen Erkrankungen kann die pharmazeutische Zusammensetzung dem Atemweg zugeführt werden. Somit kann die Zuführung zum Atemweg orale Zuführung, nasale Zuführung oder Zuführung durch Inhalation umfassen. Der bevorzugte Zuführungsmodus zum Atemweg ist die Inhalation in die Lunge. Somit kann die pharmazeutische Zusammensetzung mit Hilfe eines Inhalators, zum Beispiel einem Inhalator mit abgemessener Dosis oder einem Trockenpulverinhalator, einem Insufflator oder einem Zerstäuber oder mit allen anderen herkömmlichen bekannten Verfahren der Verabreichung von inhalierbaren Medikamenten verabreicht werden.

**[0030]** Wenn die Verabreichung auf dem Wege der Inhalation erfolgt, kann die pharmazeutische Zusammensetzung die Form eines unter Druck stehenden Aerosols haben. Somit stellen wir gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die für eine Verabreichung mit Hilfe eines unter Druck stehenden Aerosols geeignet ist, das eine pharmazeutische Zusammensetzung, wie hier zuvor beschrieben, umfasst, unter Beimischung von zumindest einem geeigneten Treibmittel und optional von einem grenzflächenaktiven Stoff oder einem Gemisch von grenzflächenaktiven Stoffen. Das Treibmittel ist vorzugsweise ein Nicht-CFC-Treibmittel, wie zum Beispiel ein Hydrofluoralkan (HFA). Jedes üblicherweise bekannte HFA-Treibmittel kann verwendet werden, einschließlich derjenigen, die beschrieben werden, zum Beispiel, im EP0372777, in der WO91/04011, WO91/11173, WO91/11495 und in der WO91/14422. Das bevorzugteste HFA ist jedoch ein Fluoralkan, wie zum Beispiel ein Fluormethan oder ein Fluorethan oder ein Gemisch aus Fluoralkanen. Diese Fluoralkane schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf Trichlorfluormethan, Dichlordifluormethan, 1,2-Dichlortetrafluorethan, Trichlortrifluorethan und Chlorpentafluorethan. Das bevorzugteste ist HFA 134 (1,1,1,2-Tetrafluorethan) oder HFA 227. Die Menge an vorliegendem Treibmittel kann variieren, jedoch ist im Allgemeinen das Verhältnis der pharmazeutischen Zusammensetzung zum Treibmittel von 1 zu 300 bis 1 zu 5. Gemische von Treibmitteln können ebenfalls

verwendet werden, zum Beispiel ein Gemisch von HFA 134 und HFA 227. Die Aerosolzusammensetzung der Erfindung kann eine Lösung oder eine Suspension des wirksamen Bestandteils mit einem Treibmittel sein.

**[0031]** Die unter Druck stehende Aerosolzusammensetzung der Erfindung kann in einem jeden herkömmlichen bekannten Inhalationsgerät verabreicht werden.

**[0032]** Bei einer weiteren Ausführungsform kann die pharmazeutische Zusammensetzung als eine Trockenpulverzusammensetzung verabreicht werden. Somit stellen wir gemäß der Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die für die Verabreichung mit Hilfe eines Trockenpulverinhalators geeignet ist, der eine pharmazeutische Zusammensetzung enthält, wie sie hier zuvor beschrieben wurde, optional unter Beimischung eines geeigneten Hilfsstoffes, Streckstoffes oder Trägers. Wenn die Zusammensetzung einen Hilfsstoff, einen Streckstoff oder einen Träger einschließt, können alle herkömmlich verwendeten Bestandteile in Trockenpulverzusammensetzungen verwendet werden, wie zum Beispiel Zucker, welcher einschließt, jedoch nicht beschränkt ist auf Dextran, Mannitol und Laktose, zum Beispiel  $\alpha$ -Laktosemonohydrat. Vorzugsweise ist das Verhältnis der pharmazeutischen Zusammensetzung zum Träger von 0,01:1 bis 50:1.

**[0033]** Die Trockenpulverzusammensetzung der Erfindung kann in jeder herkömmlichen bekannten Inhalationsvorrichtung verabreicht werden.

**[0034]** Mit einem Trockenpulverinhalator können der grobe Bestandteil und der feine Bestandteil gleichzeitig, sequenziell oder separat verabreicht werden.

**[0035]** Die bevorzugten Vorrichtungen sind jedoch diejenigen, die als CLICKHALER im Handel erhältlich ist, welche in der internationalen Patentanmeldung Nr. WO 92/00771 beschrieben ist und/oder TECHNOHALER, welche in der internationalen Patentanmeldung Nr. WO 93/16748 beschrieben ist.

**[0036]** Alternativ kann die Zusammensetzung mit Hilfe eines herkömmlichen Zerstäubers verabreicht werden. Eine geeignete Zerstäuberzusammensetzung besteht aus einer Suspension einer pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung, fein verteilt in einem sterilen isotonischen Lösungsmittel. Die Suspension kann zerstäubt werden mit Hilfe einer Luftdüse, durch Auftropfen auf eine Ultraschallrüttelplatte, durch das Hindurchpressen durch kleine Öffnungen oder andere bekannte Arten von Zerstäubern, einschließlich von Einheitsdosis-Zerstäubern, einschließlich derer, die durch Dolovich, M., "New Propellant-free Technologies under Investigation"

(Neue treibmittelfreie Technologien in der Prüfung), J. Aerosol Medicine, 1999; 12 (Beilage 1: S9-S17), wie zum Beispiel Respimat (von Boeringer Ingelheim) AERx™ (von Aradigm) und Aero-Dose (von Aerogen) beschrieben werden.

**[0037]** Für die Inhalationstherapie wird die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise feinstgemahlen oder durch andere anerkannte Mechanismen größtmäßig verkleinert, wie zum Beispiel durch Sprühtrocknen, Ko-Mahlen usw.

**[0038]** Die Dosis der pharmazeutischen Zusammensetzung, welche einem Patienten verabreicht wird, kann variieren, inter alia abhängig von der Art und dem Schweregrad der Erkrankung, die behandelt wird, und dem Verfahren der Verabreichung. Für Zusammensetzungen, die mit Hilfe der Inhalationstherapie verabreicht werden, kann die Menge der verabreichten pharmazeutischen Zusammensetzung variieren, inter alia abhängig von der Art des Medikaments, der zu behandelnden Erkrankung, dem Verabreichungsmodus etc. Somit liegt zum Beispiel, wenn das Medikament ein Antibiotikum einschließt oder wenn der Verabreichungsmodus mit einem Zerstäuber erfolgt, die Dosis vorzugsweise im Bereich von 1 µg bis 500 mg. Diese kann 1 µg bis 500 mg pro abgemessene Dosis oder Betätigung sein, oder alternativ 1 µg bis 500 mg aus einer Vielzahl von abgemessenen Dosen oder Betätigungen sein. Alternativ kann die Dosierung, besonders wenn andere Modi der Verabreichung genutzt werden, im Bereich von 1 µg bis 300 mg, besser von 1 µg bis 20 mg und besonders von 1 µg bis 5 mg sein.

**[0039]** Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird jede abgemessene Dosis oder jede Betätigung des Inhalators im allgemeinen im Bereich von 3 µg bis 200 µg einer groben Fraktion, zum Beispiel eines Bronchodilatators, vorzugsweise im Bereich von 3 µg bis 50 µg; und im Bereich von 20 µg bis 1000 µg einer feinen Fraktion, zum Beispiel eines Corticosteroids, vorzugsweise im Bereich von 20 µg bis 500 µg liegen. Die Häufigkeit der Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung wird variieren, jedoch wird am besten die pharmazeutische Zusammensetzung einmal oder zweimal täglich verabreicht werden.

**[0040]** Bei der Erfindung können die groben und die feinen Bestandteile gleichzeitig, sequentiell oder separat verabreicht werden.

**[0041]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird der grobe Bestandteil den zentralen oder oberen Atemwegen eines Patienten zugeführt, und der feine Bestandteil wird der Lungenperipherie zugeführt. Bei der am meisten bevorzugten Ausführungsform werden die groben und die feinen Bestandteile gleichzeitig als eine einzige Zusammensetzung zugeführt, wie

hier zuvor beschrieben worden ist. Alternativ können im Besonderen, falls der grobe Bestandteil zum Beispiel einen Bronchodilatator umfasst, der grobe und der feine Bestandteil sequenziell zugeführt werden. Somit kann das Verfahren zum Beispiel die Verabreichung des groben Bestandteils umfassen, gefolgt von der sequenziellen Verabreichung des feinen Bestandteils.

**[0042]** Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung sorgen wir für die Verwendung eines (i) partikulären groben Bronchodilatators und (ii) eines partikulären feinen entzündungshemmenden Agens bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Atemwegserkrankung, wobei der grobe Bestandteil einen größeren massemmedianen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) besitzt als der feine Bestandteil, und wobei der MMAD des groben wirksamen Bestandteils von 4 bis 20 µm ist und der MMAD des feinen wirksamen Bestandteils von 1 bis 4 µm ist, und wobei der grobe Bestandteil ein Agens umfasst, welches in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt.

**[0043]** Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann der feine Bestandteil ein Makromolekül, wie hier zuvor beschrieben worden ist, umfassen, ein Antibiotikum, ein schleimlösendes Mittel usw., optional in Kombination mit einem Absorptionsverstärker.

**[0044]** Wenn ein Signalisierungsmittel eingeschlossen ist, kann das Signalisierungsmittel gleichzeitig, sequenziell oder separat mit den wirksamen Bestandteilen verabreicht werden. Alternativ kann das Signalisierungsmittel gleichzeitig mit dem einen oder dem anderen der groben oder feinen Bestandteile zugeführt werden, während es separat oder sequenziell mit dem einen oder dem anderen der groben oder feinen Bestandteile zugeführt wird. Da das Signalisierungsmittel selbst vorzugsweise im wesentlichen grobe Partikel umfasst, kann dann bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung das Signalisierungsmittel gleichzeitig mit dem groben Bestandteil verabreicht werden.

**[0045]** Die Atemwegserkrankung, die mit Hilfe der Zusammensetzung der Erfindung behandelt werden kann, kann eine COPD sein, und die feinen und groben Bestandteile können Corticosteroid und ein Bronchodilatator sein.

**[0046]** Das entzündungshemmende Agens und der Bronchodilatator können als separate Zusammensetzungen verabreicht werden, die gleichzeitig, sequenziell oder separat oder als ein einzelnes Kombinationsprodukt verabreicht werden können. Jede abgemessene Dosis oder jede Betätigung des Inhalators wird im Allgemeinen 3 µg bis 50 µg des Bronchodilatators und 20 µg bis 500 µg des entzündungshemmenden Agens enthalten. Die Häufigkeit der Verab-

reichung der pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung wird variieren, jedoch wird die pharmazeutische Zusammensetzung am besten einmal oder zweimal täglich, zum Beispiel bei der Behandlung von Asthma, verabreicht.

**[0047]** Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Behandlungsmethode, welche die Erfindung nutzt, die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Corticosteroids und eines Bronchodilatators als eine pharmazeutische Zusammensetzung, wie hier zuvor beschrieben worden ist.

**[0048]** Bei einer Bronchodilatator-/Corticosteroid-Kombinationstherapie kann das Verhältnis von Bronchodilatator zu Corticosteroid in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung variieren, es liegt jedoch vorzugsweise im Bereich von 1:0,4 bis 1:167.

**[0049]** Wir stellen weiterhin ein Verfahren für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie hierin zuvor beschrieben, bereit, welche das Vermischen eines groben wirksamen Bestandteils mit einem feinen wirksamen Bestandteil und optional das gleichzeitige oder sequenzielle Vermischen eines pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffes, Streckstoffes oder Trägers umfasst.

**[0050]** Eine Vielfalt von Medikamenten kann gleichzeitig, sequenziell oder separat mit der Zusammensetzung der Erfindung verabreicht werden. Diese Medikamente sind im Allgemeinen Antibiotika, Bronchodilatoren oder andere Medikamente für die Behandlung von Asthma. Diese Medikamente schließen ein, sind jedoch nicht beschränkt auf  $\beta_2$ -Agonisten, zum Beispiel Fenoterol, Formoterol, Pirbuterol, Reproterol, Rimiterol, Salbutamol, Salmeterol und Terbutalin; nicht-selektive Beta-Stimulanzien, wie zum Beispiel Isoprenalin; Xanthinbronchodilatoren, zum Beispiel Theophyllin, Aminophyllin und Cholintheophyllinat; Anticholinergika, zum Beispiel Ipratropiumbromid; Mastzellenstabilisatoren, zum Beispiel Natriumcromoglycat und Ketotifen; bronchiale entzündungshemmende Mittel, zum Beispiel Nedocromilnatrium, und Steroide, zum Beispiel Beclomethasondipropionat, Fluticason, Budesonid, Ciclesonid, Triamcinolon, zum Beispiel das Acetonid, und Flunisolid; und Kombinationen derselben.

**[0051]** Die Erfindung wird jetzt veranschaulicht werden, sie soll jedoch nicht auf das nachfolgende Beispiel beschränkt werden.

#### Beispiel 1

#### Zusammensetzung

**[0052]** Eine bimodale Trockenpulverinhalationszusammensetzung zubereitet, umfassend; als groben Bestandteil – 6  $\mu\text{g}$  Formoterolfumarat mit

Partikelgröße 5-6  $\mu\text{m}$   
als feinen Bestandteil – 100  $\mu\text{g}$  Fluticasonpropionat mit Partikelgröße 2-3  $\mu\text{m}$ .

#### IN DER BESCHREIBUNG ANGEFÜHRTE QUELLENANGABEN

**[0053]** Dieses Verzeichnis der angeführten Quellenangaben durch den Anmelder dient nur der Bequemlichkeit des Lesers. Es ist nicht Teil des Europäischen Patentedokuments. Obwohl die Quellenangaben mit großer Sorgfalt zusammengestellt wurden, können Fehler und Auslassungen nicht ausgeschlossen werden und die EPO lehnt jede Haftung in dieser Hinsicht ab.

#### In der Beschreibung angeführte Patentedokumente

- GB 1242211 A [0002]
- EP 0663815 A [0003]
- WO 0160341 A [0004]
- WO 0151030 A [0005]
- FR 2584604 [0006]
- WO 9831352 A [0007]
- EP 0372777 A [0030]
- WO 9104011 A [0030]
- WO 9111173 A [0030]
- WO 9111495 A [0030]
- WO 9114422 A [0030]
- WO 9200771 A [0035]
- WO 9316748 A [0035]

#### Patentansprüche

1. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung, die wirksame Mengen (i) eines partikulären groben wirksamen Bestandteils und (ii) eines partikulären feinen wirksamen Bestandteils umfasst, **dadurch gekennzeichnet**, dass der grobe Bestandteil einen größeren massemedianen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) als der feine Bestandteil besitzt, wobei der MMAD des groben wirksamen Bestandteils 4-20  $\mu\text{m}$  beträgt und der MMAD des feinen wirksamen Bestandteils 1-4  $\mu\text{m}$  beträgt und wobei der grobe Bestandteil ein Agens umfasst, das in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt.

2. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der feine wirksame Bestandteil ein Agens umfasst, das in der Lungenperipherie wirkt.

3. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die aerodynamische Partikelgröße des groben Bestandteils 4 bis 20  $\mu\text{m}$  beträgt.

4. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 50 Masse% der groben Partikel eine aerodynamische Partikelgröße von 4 bis 12  $\mu\text{m}$  aufweisen.

5. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 50 Masse% der groben Partikel

eine aerodynamische Partikelgröße von 6 µm aufweisen.

6. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach einem vorangehenden Anspruch, dadurch gekennzeichnet, dass die aerodynamische Partikelgröße des feinen Bestandteils 1 bis 4 µm beträgt.

7. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 50 Masse% der feinen Partikel eine aerodynamische Partikelgröße von 1 bis 4 µm aufweisen.

8. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens 50 Masse% der feinen Partikel eine aerodynamische Partikelgröße von 1 µm aufweisen.

9. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sich die pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung einer oder mehrerer Erkrankung(en), ausgewählt aus Allergie, Anaphylaxie, Arteriitis, Kollagenose, Blutkrankheiten, kardiovaskuläre Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen, Hyperkalzämie, Muskelerkrankungen, Augenkrankheiten, Nierenerkrankungen, Atemwegserkrankung, rheumatische Erkrankungen und Hautkrankheiten, eignet.

10. Bimodale Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung ein Signalisierungsmittel einschließt.

11. Bimodale Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Signalisierungsmittel in dem groben Bestandteil inbegriffen ist.

12. Bimodale Zusammensetzung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das grobe Signalisierungsmittel eine bimodale Zusammensetzung schafft.

13. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sich die pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eignet.

14. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass der feine Bestandteil ein entzündungshemmendes Mittel umfasst.

15. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13 oder Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der grobe Bestandteil einen Bronchodilatator umfasst.

16. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das entzündungshemmende Mittel ein Corticosteroid ist.

17. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Corticosteroid ausgewählt ist aus einem oder mehreren von Beclomethason, Fluticason, Budesonid, Flunisolid, Ciclesonid, Triamcinolon und Mometason und pharmazeutisch akzeptablen Estern davon.

18. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Bronchodilatator ausgewählt ist aus  $\beta_2$ -Agonisten, nichtselektiven  $\beta$ -Stimulatoren, Xanthin-Bronchodilatoren, Anticholinergika, Isomeren und/oder Kombinationen davon.

19. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung eine Kombination von Fluticason oder eines pharmazeutisch akzeptablen Esters davon und Formoterol oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon umfasst.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der wirksamen Bestandteile systemisch in einem Patienten wirkt.

21. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass der feine wirksame Bestandteil systemisch in einem Patienten wirkt.

22. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass der feine Bestandteil ausgewählt ist aus einem oder mehreren von einem Antibiotikum und einem makromolekularen Medikament.

23. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach den Ansprüchen 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass der feine Bestandteil den Atemwegen zugeführt wird.

24. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das große Makromolekül aus einem oder mehreren Polypeptid(en) ausgewählt ist.

25. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass das Makromolekül ausgewählt ist aus Insulin, Wachstumshormon, Leuprolid, Interferon und Parathyroidhormon.

26. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung

zung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das makromolekulare Medikament eine schmerzstillende Verbindung ist.

27. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die schmerzstillende Verbindung ausgewählt ist aus Morphin, M6G und Fentanyl.

28. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 19 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung einen Absorptionsverstärker einschließt.

29. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die sich zur Verabreichung mittels eines unter Druck stehenden Aerosols eignet, das eine solche pharmazeutische Zusammensetzung unter Beimischung mindestens eines geeigneten Treibmittels umfasst.

30. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, das sich zur Verabreichung mittels eines Trockenpulverinhalators eignet, der eine solche pharmazeutische Zusammensetzung umfasst.

31. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff, Streckstoff oder Träger einschließt.

32. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von pharmazeutischer Zusammensetzung zu Träger 0,01:1 bis 50:1 beträgt.

33. Trockenpulverinhalator, der (i) einen partikulären groben wirksamen Bestandteil und (ii) einen partikulären feinen wirksamen Bestandteil enthält, dadurch gekennzeichnet, dass der grobe Bestandteil einen größeren massemedianen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) als der feine Bestandteil besitzt, wobei der MMAD des groben wirksamen Bestandteils 4-20  $\mu\text{m}$  beträgt und der MMAD des feinen wirksamen Bestandteils 1-4  $\mu\text{m}$  beträgt und wobei der grobe Bestandteil ein Agens umfasst, das in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt, wobei die Bestandteile gleichzeitig, nacheinander oder separat verabreicht werden können.

34. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass eine einem Patienten verabreichbare Einzeldosis im Bereich von 1  $\mu\text{g}$  bis 300 mg liegt.

35. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass eine einem Patienten verabreichbare Einzeldosis

3 bis 200  $\mu\text{g}$  der groben Fraktion und 20 bis 1.000  $\mu\text{g}$  der feinen Fraktion umfasst.

36. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 30, die sich zur Verabreichung mittels eines Zerstäubers eignet, der eine Suspension einer pharmazeutischen Zusammensetzung umfasst.

37. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die verabreichte Dosis im Bereich von 1  $\mu\text{g}$  bis 500 mg liegt.

38. Verwendung (i) eines partikulären groben wirksamen Bestandteils und (ii) eines partikulären feinen wirksamen Bestandteils bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Atemwegserkrankung, dadurch gekennzeichnet, dass der grobe Bestandteil einen größeren massemedianen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) als der feine Bestandteil besitzt, wobei der MMAD des groben wirksamen Bestandteils 4-20  $\mu\text{m}$  beträgt und der MMAD des feinen wirksamen Bestandteils 1-4  $\mu\text{m}$  beträgt und wobei der grobe Bestandteil ein Agens umfasst, das in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt.

39. Verwendung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass der grobe und feine Bestandteil als eine einzige Zusammensetzung verabreicht werden.

40. Verwendung nach einem der Ansprüche 38 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass der grobe Bestandteil ein Signalisierungsmittel einschließt.

41. Verwendung nach einem der Ansprüche 38 bis 40, wobei die Erkrankung die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist.

42. Verwendung nach einem der Ansprüche 38 bis 41, dadurch gekennzeichnet, dass der feine Bestandteil ein entzündungshemmendes Mittel ist.

43. Verwendung nach einem der Ansprüche 38 bis 42, dadurch gekennzeichnet, dass der grobe Bestandteil ein Bronchodilatator ist.

44. Verwendung nach Anspruch 42, wobei das entzündungshemmende Mittel ein Corticosteroid ist.

45. Verwendung (i) eines partikulären groben wirksamen Bestandteils und (ii) eines partikulären feinen wirksamen Bestandteils bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer systemischen Erkrankung, dadurch gekennzeichnet, dass der grobe Bestandteil einen größeren massemedianen aerodynamischen Durchmesser (MMAD) als der feine Bestandteil besitzt, wobei der MMAD des gro-



ben wirksamen Bestandteils 4-20 µm beträgt und der MMAD des feinen wirksamen Bestandteils 1-4 µm beträgt und wobei der grobe Bestandteil ein Agens umfasst, das in den zentralen/oberen Atemwegen eines Patienten wirkt.

46. Verwendung nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung durch Inhalation verabreicht wird.

47. Bimodale pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Bronchodilatator zu entzündungshemmendem Mittel im Bereich von 1:0,4 bis 1:167 liegt.

48. Verfahren zur Herstellung einer bimodalen pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1, das das Vermischen eines groben wirksamen Bestandteils mit einem feinen wirksamen Bestandteil und optional gleichzeitig oder nachfolgend das Beimischen eines pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoffs, Streckstoffs oder Trägers umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen