

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1008021

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1008021

51 Int.Cl.⁶
A61K9/72, A61K31/165

22 Ingediend: 13.01.98

30 Voorrang:
20.01.97 SE 9700134

41 Ingeschreven:
22.07.98 I.E. 98/09

47 Dagtekening:
07.10.98

45 Uitgegeven:
01.12.98 I.E. 98/12

73 Octrooihouder(s):
Astra Aktiebolag te Södertälje, Zweden (SE).

72 Uitvinder(s):
Jan Trofast te Lund (SE)

74 Gemachtigde:
Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s. te 2587 BN Den Haag.

54 **Nieuwe formulering voor inhalatie.**

57 Een droge-poedersamenstelling omvattende formoterol en een dragersubstantie die beide in fijnverdeelde vorm zijn waarbij de formulering een stordichtheid heeft van 0,28 tot 0,38 g/ml is bruikbaar in de behandeling van aandoeningen van de ademhalingswegen, alsmede een werkwijze voor het bereiden van een samenstelling van een droog poeder bevattende formoterol en een dragersubstantie.

NL C 1008021

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Titel: Nieuwe formulering voor inhalatie.

Gebied van de uitvinding

De onderhavige uitvinding voorziet in een nieuwe farmaceutische formulering en de bereiding en gebruik daarvan.

5 Achtergrond van de uitvinding

Krachtige geneesmiddelen voor toediening door inhalatie worden over het algemeen geformuleerd samen met draagmaterialen zoals lactose vanwege het probleem van het bereiden van accurate doseringen. Wanneer zulke genees-
10 middelen verdund worden, resulteren variaties in het gewicht van de formulering in kleinere variaties in doseringen dan wanneer deze niet verdund zouden zijn. Dergelijke formuleringen bestonden in het algemeen uit grove deeltjes van de drager met fijne deeltjes van het
15 geneesmiddel, een combinatie die algemeen bekend staat als een geordend mengsel.

De onderhavige uitvinding voorziet in een verbeterde formulering die in systemen ontworpen voor het imiteren van inhalatie, een verbeterde dispersie van het geneesmiddel
20 gaf.

Beschrijving van de uitvinding

Volgens de uitvinding wordt voorzien in een samenstelling van een droog poeder omvattende formoterol als actieve substantie of een farmaceutisch acceptabel zout
25 of solvaat daarvan of een solvaat van een dergelijke zout, en een dragersubstantie, die beide in fijnverdeelde vorm zijn waarbij de formulering een stordichtheid heeft van 0,28 tot 0,38 g/ml bij voorkeur van 0,30 tot 0,36 g/ml.

De stordichtheid volgens de onderhavige uitvinding
30 wordt gemeten met bekende technieken, bijvoorbeeld zoals beschreven in "Powder testing guide: Methods of measuring

the physical properties of Bulk powders" L. Svarovsky, Elsevier Applied Science 1987, blz. 84-86.

Geschikte fysiologisch acceptabele zouten van formoterol omvatte zure toevoegzouten afgeleid van
 5 anorganische en organische zuren, bijvoorbeeld het chloride, bromide, sulfaat, fosfaat, maleaat, fumaraat, tartraat, citraat, benzoaat, 4-methoxybenzoaat, 2- of 4-hydroxybenzoaat, 4-chloorbenzoaat, p-tolueensulfonaat, methaansulfonaat, ascorbaat, acetaat, succinaat, lactaat,
 10 glutaraat, gluconaat, tricarballylaat, hydroxynafthaleen-carboxylaet of oleaatzouten of solvaten daarvan. De actieve substantie is bij voorkeur formoterolfumaraat, vooral als het dihydraat.

De dragersubstantie is bij voorkeur een mono-, di-
 15 of polysaccharide, een suikeralcohol of ander polyol. Geschikte dragers zijn bijvoorbeeld lactose, glucose, raffinose, melezitose, lactitol, maltitol, trehalose, sucrose, mannitol en zetmeel. Lactose verdient de voorkeur, vooral in de vorm van het monohydraat.

20 De ingrediënten van de formulering volgens de onderhavige uitvinding moeten beide in een fijnverdeelde vorm zijn, dat wil zeggen hun gewichtsgemiddelde diameter moet in het algemeen minder zijn dan 10 μm , bij voorkeur van 1 tot 7 μm , zoals gemeten door een laserdiffractie-
 25 instrument of een "coulter counter". De ingrediënten kunnen verkregen worden in de gewenste deeltjesgrootte door gebruikmaking van methodes die bekend zijn in de stand der techniek, bijvoorbeeld malen, micronisatie of directe precipitatie.

30 De samenstelling volgens de uitvinding wordt bij voorkeur geformuleerd omvattende als een dagelijkse dosis van 5 tot 250 nmol, bij voorkeur van 15 tot 120 nmol van de actieve substantie. Wanneer de actieve substantie formoterolfumaraatdihydraat is, wordt de samenstelling bij
 35 voorkeur geformuleerd om een dagelijkse dosis 3 tot 96 μg te verschaffen, meer bij voorkeur van 3 tot 48 μg en met de

meeste voorkeur van 3 tot 24 µg van formoterolfumaraat-dihydraat. Meer bij voorkeur wordt de samenstelling geformuleerd om eenheidsdoseringen te verschaffen van 3, 4,5, 6, 9 of 12 µg formoterolfumaraatdihydraat.

5 De samenstelling is bij voorkeur zo geformuleerd dat elke eenheidsdosering van 50 µg tot 25 mg van het dragermateriaal omvat, met meer voorkeur van 50 µg tot 10 mg, met de meeste voorkeur van 100 tot 4000 µg.

Volgens de onderhavige uitvinding wordt verder
10 voorzien in een werkwijze voor het bereiden van een samenstelling volgens de uitvinding welke omvat

(a) microniseren van de actieve substantie en de dragersubstantie;

(b) eventueel conditioneren van het product; en

15 (c) sferonisatie totdat de gewenste stortdichtheid wordt verkregen.

Bij voorkeur omvat het proces een remicronisatiestap bij lage energie na stap (b).

De formulering volgens de uitvinding kan verkregen
20 worden door bekende conventionele technieken. Dergelijke productieprocessen omvatten in het algemeen het microniseren van de ingrediënten tot de gewenste grootte, het verwijderen van eventuele amorfe gedeeltes op de deeltjes verkregen door bijvoorbeeld de methodes zoals
25 beschreven in WO 92/18110 of WO 95/05805 en vervolgens het agglomereren, sferoniseren en zeven van het verkregen poeder. De grootte van de verkregen agglomeraten ligt bij voorkeur in het gebied van 100 tot 2000 µm, bij voorkeur van 100 tot 800 µm. De stortdichtheid van de verkregen
30 formulering kan ingesteld worden door de componenten en het proces empirisch te variëren, de stortdichtheid kan bijvoorbeeld verhoogd worden door het verlengen van de tijd waarin de deeltjes rondgetuimeld worden in een sferonisatie-apparaat.

35 Eén van de belangrijkste kenmerken van het mengen van vaste stoffen is het verzekeren van een uniforme

inhoud. Het belangrijkste probleem dat ondervonden wordt in het poedermengen van fijne poeders is dat de mengers ongeschikt zijn om poederagglomeraten af te breken. Er is nu gevonden dat een remicronisatiestap na de

5 conditioneringsstap van het fijne poeder met een lage energie-toevoer voordelig is. Het dient in het algemeen uitgevoerd te worden met gebruikmaking van voldoende energie om de poederagglomeraten af te breken, maar met niet zoveel energie dat de grootte van de deeltjes zelf

10 beïnvloed wordt. Een dergelijke stap geeft een samenstelling waarin de actieve substantie en de dragersubstantie in hoofdzaak uniform verdeeld zijn, met bijvoorbeeld een relatieve standaarddeviatie van minder dan 3% (bij voorkeur minder dan 1%) terwijl bij deze stap de

15 kristallijniteit van de fijne deeltjes niet worden verstoord.

De formulering volgens de uitvinding kan toegediend worden door gebruikmaking van elke bekende

20 droge-stofinhalator, bijvoorbeeld de inhalator kan een enkele of een multidosis-inhalator zijn en kan ook een adem-geactiveerde droge-poeder-inhalator zijn, bijvoorbeeld Turbuhaler (handelsnaam). De uitvinding voorziet verder in het gebruik van een samenstelling volgens de uitvinding bij de bereiding van een geneesmiddel voor gebruik in een

25 therapie. De samenstelling volgens de uitvinding is bruikbaar bij de behandeling van aandoeningen van de ademhalingswegen, met name astma. De uitvinding voorziet ook in een werkwijze voor de behandeling van een patiënt die lijdt aan een aandoening van de ademhalingswegen welke

30 omvat het toedienen aan de patiënt van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een samenstelling volgens de uitvinding.

De uitvinding wordt geïllustreerd, maar niet beperkt door referentie aan de volgende voorbeelden.

35

Voorbeeld 1

0,0315 dln van formoterolfumaraatdihydraat en
2,969 dln van lactosemonohydraat worden gemengd in een
tuimelmixer (Turbula) om een homogeen verdeeld mengsel te
krijgen, waarna het mengsel gemicroniseerd wordt in een
5 spiraalvormige straalmolen met een druk- en een
toevoersnelheid geschikt om een deeltjesgrootte van minder
dan 3 μm te verkrijgen (gewichtsgemiddelde diameter zoals
gemeten met een coulter counter). De gemicroniseerde
deeltjes worden behandeld door gebruik te maken van een
10 methode als beschreven in WO 95/05805 om amorfe gebieden in
hun kristalstructuur te verwijderen. Het poeder werd
vervolgens geagglomereerd door het toevoegen van het poeder
aan een dubbele schroefvoeder (K-Tron), zeven in een
oscillerende zeef (0,5 mm mesh-grootte), sferoniseren in
15 een roterende pan met een perifere snelheid van 0,5 m/s
gedurende 4 minuten en vervolgens weer zeven door dezelfde
zeef, dan gedurende 6 minuten nogmaals sferoniseren voordat
de laatste zeving (mesh-grootte 1,0 mm) een poeder geeft
met een stortdichtheid van 0,32 g/ml.

20 Voorbeeld 2

Voorbeeld 1 werd herhaald maar het poeder werd
geremicroniseerd in een spiraalvormige straalmolen bij een
lagere druk (ongeveer 1 bar) na micronisatie en zodanig
conditioneren dat de behandelingsstap van de deeltjes op de
wijze zoals beschreven in WO 95/05805 niet nodig was
25 waarbij een poeder werd verkregen met een stortdichtheid
van 0,32 g/ml.

CONCLUSIES

1. Een droge poedersamenstelling omvattende een actieve substantie die formoterol, een farmaceutisch acceptabel zout of solvaat daarvan, of een solvaat van een dergelijk zout is, en een dragersubstantie, die beide in
5 fijnverdeelde vorm zijn waarbij de formulering een stordichtheid heeft van 0,28 tot 0,38 g/ml.
2. Een samenstelling volgens conclusie 1 waarin de actieve substantie formoterolfumaraatdihydraat is.
3. Een samenstelling volgens conclusie 1 of 2 waarin
10 de stordichtheid van 0,30 tot 0,36 g/ml is.
4. Een samenstelling volgens conclusie 1, 2 of 3 waarin de actieve substantie en dragersubstantie in hoofdzaak uniform verdeeld zijn.
5. Een samenstelling volgens elk van de conclusies
15 1-4 voor gebruik in de behandeling van een aandoening van de luchtwegen.
6. Een werkwijze voor het bereiden van een samenstelling volgens conclusie 1 die omvat
 - (a) microniseren van de actieve substantie en de
20 dragersubstantie;
 - (b) optioneel conditioneren van het product; en
 - (c) sferoniseren tot de gewenste stordichtheid is verkregen.
7. Een werkwijze volgens conclusie 6 omvattende een
25 remicronisatiestap bij lage energie na stap (b).
8. Gebruik van een samenstelling volgens conclusie 1-4 bij de bereiding van een geneesmiddel voor gebruik bij therapie.
9. Een methode voor het behandelen van een patiënt
30 lijdend aan een aandoening van de luchtwegen die omvat het toedienen aan de patiënt van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een samenstelling volgens elk van de conclusies 1-4.

1008021



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 134170

NL 1008021

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)Nr.	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
A,D	ONVOLLEDIG ONDERZOEK zie aanvullingsblad C --- WO 95 05805 A (ASTRA AB ;TROFAST EVA ANN CHRISTIN (SE); BRIGGNER LARS ERIK (SE)) 2 Maart 1995 * samenvatting * * bladzijde 4, regel 12 - bladzijde 5, regel 7 * * bladzijde 6, regel 21-31 * * bladzijde 7, regel 34-36 * * bladzijde 8, regel 31-35; conclusies 1,8,9 * ---	1,6	A61K31/165 A61K9/14 A61K9/00
A	WO 95 09616 A (ASTRA AB ;TROFAST EVA (SE); OLSSON MAGNUS (SE); AHLNECK CLAES (SE)) 13 April 1995 * samenvatting * * bladzijde 4, regel 26 - bladzijde 5, regel 13 * * bladzijde 8, regel 29 - bladzijde 9, regel 3 * * bladzijde 9, regel 22-23 * * voorbeeld 1 * * conclusies 1,6 * ---	1,6	Onderzochte gebieden van de techniek A61K
E	WO 98 15280 A (TROFAST JAN ;ULLMAN ANDERS (SE); ASTRA AB (SE)) 16 April 1998 * bladzijde 3, regel 23-26 * * bladzijde 4, regel 5-10 * * bladzijde 4, regel 21-24 * * voorbeelden * -----	1-8	
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op			
Plaats van onderzoek 'S-GRAVENHAGE		Datum waarop het onderzoek werd voltooid 6 Juli 1998	Vooronderzoeker (EOB) La Gaetana, R
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooi-publicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

2

EOB FORM 02 83 (P0414)

X

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 134170
NL 1008021

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per
De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ;
de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

06-07-1998

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9505805 A	02-03-1995	AU 681186 B	21-08-1997
		AU 7626494 A	21-03-1995
		BR 9407320 A	16-04-1996
		CN 1133004 A	09-10-1996
		CZ 9600544 A	15-05-1996
		EP 0717616 A	26-06-1996
		FI 960869 A	26-02-1996
		HU 74000 A	28-10-1996
		JP 9501930 T	25-02-1997
		NO 960744 A	23-02-1996
		NZ 273090 A	24-06-1997
		PL 313142 A	10-06-1996
		SK 23496 A	05-02-1997
		US 5709884 A	20-01-1998
		US 5637620 A	10-06-1997
		ZA 9405675 A	29-04-1996
WO 9509616 A	13-04-1995	AU 687896 B	05-03-1998
		AU 7826294 A	01-05-1995
		BR 9407687 A	04-02-1997
		CN 1132477 A	02-10-1996
		CZ 9600941 A	12-06-1996
		EP 0721332 A	17-07-1996
		FI 961431 A	29-03-1996
		HU 74518 A	28-01-1997
		JP 9504225 T	28-04-1997
		NO 961291 A	29-03-1996
		NZ 274278 A	27-07-1997
		PL 313766 A	22-07-1996
		SK 39296 A	04-06-1997
		ZA 9407534 A	03-04-1995
WO 9815280 A	16-04-1998	GEEN	

**ONVOLLEDIG ONDERZOEK
AANVULLINGSBLAD C**

Octroolaanvraag Nr.:

NO 134170
NL 1008021

Ofschoon de conclusies 9 gericht zijn op een methode voor het therapeutisch behandelen van het menselijk of dierlijk lichaam, is het vooronderzoek uitgevoerd op basis van de veronderstelde werking van de verbinding/samenstelling.