

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

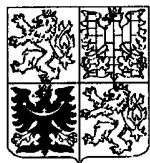
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1761-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.10.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9603669**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/SE97/01606**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/15280**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/57

// (A 61 K 31/57,

A 61 K 31:165)

(71) Přihlášovatel:

ASTRA AKTIEBOLAG, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Trofast Jan, Lund, SE;

Ullman Anders, Västra Frölunda, SE;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nový prostředek

(57) Anotace:

Prostředek nebo souprava obsahující jako první aktivní složku formoterol nebo jeho sůl nebo solvátový derivát a který má jako druhou účinnou složku budesonid, přičemž molární poměr první účinné složky ke druhé účinné složce je od 1:30 do 1:36, a použití prostředku a soupravy při léčbě respiračních poruch.

CZ 1761-98 A3

176 001/HK

Nový prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká nové kombinace farmaceuticky aktivních látek, která je užitečná při léčbě respiračních poruch, zejména astmatu.

Dosavadní stav techniky

Přes nedávný pokrok v poznatcích o astmatu a v zavedení silných a účinných protiastmatických léčiv zůstává astma málo pochopená a často nedostatečně léčená choroba. V nedávné době bylo dosaženo pokroku v léčbě této choroby, který je výsledkem poznatku, že astma je chronické zánětlivé onemocnění. Léčba je v současné době zaměřena jednak na zvládnutí symptomů a jednak na zmírnění zánětu. K symptomům náleží ne-zvládnutý zánět dýchacích cest, který může vést k poškození sliznice, a strukturální změny, které mohou vést k ireverzibilnímu zúžení dýchacích cest a fibróze plic.

Symptomy mohou být zvládnuty agonisty β_2 -adrenoreceptoru, jako je salbutamol, salmeterol, terbutalin a formoterol. Výhodný je formoterol, protože trvání jeho účinku je dlouhodobé. Má rychlý nástup účinku a vyžaduje málo buzení v noci.

Profylaktická léčba se obvykle zajišťuje steroidy jako beklomethasondipropionátem, flutikasonpropionátem a budesonidem. Z těchto prostředků je výhodný budesonid, protože může být podáván ve vysoké dávce pro inhalaci (až do 2 mg denně) s velmi nízkými systémovými účinky. Dlouhodobé klinické studie na dospělých a dětech ukázaly, že inhalovaný budesonid má vynikající bezpečnostní profil.

05.06.93

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je prostředek obsahující ve směsi:

- (a) první aktivní složku, která je formoterol, farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát formoterolu nebo solvát takové soli a
- (b) druhou aktivní složku, která je budesonid, přičemž molární poměr první aktivní složky ke druhé aktivní složce je od 1 : 30 do 1 : 36, s výhodou asi 1 : 32,5.

Předmětem vynálezu je dále souprava obsahující:

- (i) nádobu obsahující první aktivní složku,
- (ii) nádobu obsahující druhou aktivní složku a
- (iii) instrukce pro postupnou nebo oddělenou aplikaci první a druhé aktivní složky pacientovi, který je potřeby, přičemž molární poměr první aktivní složky k druhé aktivní složce je od 1 : 30 do 1 : 36, s výhodou 1 : 32,5.

Pacient, který je postižen respirační poruchou jako je astma, může být léčen inhalační aplikací prostředku podle vynálezu. Alternativně může být pacient léčen inhalační aplikací postupně nebo odděleně:

- (i) dávky první aktivní složky a
- (ii) dávky druhé aktivní složky, přičemž molární poměr první aktivní složky k druhé aktivní složce je od 1 : 30 do 1 : 36, s výhodou asi 1 : 32,5.

Bylo zjištěno, že kombinace aktivních složek podle vynálezu je výhodná, protože poskytuje významně lepší protizánětlivý účinek ve srovnání se známými léčebnými postupy. Mezinárodní patentová přihláška č. WO 93/11773 popisuje kombinaci budesonidu a formoterolu s širokým rozmezím hmotnostních poměrů. Nejbližší příklad kombinace popsané v tomto dokumentu k systému podle vynálezu má hmotnostní poměr dihydrátu formoterolfumarátu k budesonidu 0,06 : 1, tj. molární poměr 1 : 16,3. Kombinace aktivních složek podle vynálezu dává překvapivě lepší výsledky, když je použita



k léčbě pacientů postižených astmatem, ve srovnání s touto známou kombinací.

První a druhá aktivní složka ze soupravy může být aplikována při léčbě respiračních poruch postupně nebo odděleně. Pod pojmem postupný se míní, že první a druhá aktivní složka se aplikuje ihned jedna po druhé. Mají také požadovaný účinek, pokud jsou aplikovány odděleně, ale dříve než asi 12 hodin po sobě, s výhodou dříve než asi 2 hodiny po sobě, výhodněji dříve než asi 30 minut po sobě.

První aktivní složka se s výhodou aplikuje tak, aby byla zajištěna její denní dávka od 10 do 250 nmol (s výhodou od 15 do 120 nmol), a druhá složka se aplikuje tak, aby byla zajištěna denní dávka od 0,1 do 10 μ mol (s výhodou 0,2 až 5 μ mol) nebo od 39 do 4300 μ g druhé aktivní složky (s výhodou od 86 do 2150 μ g) pod podmínkou, že molární poměr první aktivní složky ke druhé aktivní složce je v rozmezí od 1 : 30 do 1 : 36.

Vhodné fyziologicky přijatelné soli formoterolu zahrnují adiční soli odvozené od anorganických a organických kyselin, například chlorid, bromid, sulfát, fosfát, maleát, fumarát, tartrát, citrát, benzoát, 4-methoxybenzoát, 2- nebo 4-hydroxybenzoát, 4-chlorbenzoát, p-toluensulfonát, methansulfonát, askorbát, acetát, sukcinát, laktát, glutarát, glukonát, trikarballylát, hydroxynaftalenkarboxylát nebo oleát nebo jejich solváty. První aktivní složka je s výhodou formoterolfumarát, zejména jeho dihydrát.

Pokud první aktivní složka je dihydrát formoterolfumarátu, výhodná denní dávka první aktivní složky je od 4 do 100 μ g, výhodněji 6 až 50 μ g (pod podmínkou, že molární poměr první aktivní složky k druhé aktivní složce je v rozmezí od 1 : 30 do 1 : 36).

Nejvýhodněji obsahuje prostředek nebo souprava podle vynálezu 6,5 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 160 µg bude-sonidu, z nichž každý se aplikuje až čtyřikrát denně.

Alternativně obsahuje prostředek nebo souprava podle vynálezu 12 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 400 µg bude-sonidu nebo 9 µg dihydrátu formoterolfumarátu a 320 µg bude-sonidu, z nichž každý se aplikuje jednou nebo dvakrát denně.

Aktivní složka(y) se s výhodou používají s jednou nebo více farmaceuticky přijatelnými přísadami, ředidly nebo no-siči, s výhodou v množství od 50 µg do 25 mg na dávku, vý-hodněji v množství od 50 µg do 10 mg, nejvýhodněji v množst-ví od 100 do 2000 µg. Příklady vhodných ředidel nebo nosičů zahrnují laktosu, dextran, mannitol a glukosu. S výhodou se používá laktosa, zejména ve formě monohydrátu.

Pokud je v popisu zmínka o množstvích jednotlivých složek, je třeba rozumět, že tato množství jsou dávkovaná množství. Když se aktivní složky aplikují, množství každé ze složek inhalovaných pacientem se může lišit od dávkovaného množství, např. v důsledku zadržení aktivní složky v inha-lačním přístroji. Dále když jsou aktivní složky sestaveny odděleně, nemusí být aplikované množství nutně úměrně sníže-no. Aplikovaný poměr aktivních složek by se tedy mohl lišit od dávkovaného poměru. Aplikovaný poměr je s výhodou v rozmezí shora uvedeného dávkovaného poměru.

Jedna nebo více z aktivních složek použitých podle vy-nálezu je s výhodou ve formě suchého prášku, výhodněji jemně mletého, např. mikronizovaného, suchého prášku, např. o středním průměru menším než 10 µm, například od 1 do 5 µm, nejvýhodněji aglomerovaný mikronizovaný suchý prášek. Jako alternativa k aglomeraci mohou jemně mleté aktivní složky být ve formě uspořádané směsi s jednou nebo více farmaceu-ticky přijatelnými přísadami, ředidly nebo nosiči. Uspořáda-

05.06.98

ná směs je kombinace jemně mleté aktivní složky s hrubými částicemi farmaceuticky přijatelné přísady, ředidla nebo nosiče. Složky použité podle vynálezu se mohou získat v těchto výhodných formách použitím metod odborníkům známým.

Předmětem vynálezu je dále použití prostředku nebo soupravy podle vynálezu při výrobě léčiva pro použití při léčbě respirační poruchy, například astmatu. Předmětem vynálezu je rovněž použití budesonidu nebo formoterolu při výrobě soupravy nebo prostředku podle vynálezu pro použití při léčbě respirační poruchy, například astmatu.

Aplikace může být inhalací orální nebo intranazální. Ingredience jsou s výhodou uzpůsobeny tak, aby mohly být aplikovány z práškového inhalátoru, tlakového dávkovacího inhalátoru nebo nebulizéru.

Když jsou ingredience prostředku nebo soupravy uzpůsobeny k podávání z tlakového inhalátoru, jsou s výhodou rozmělněny na jemné částičky. Jsou rozpuštěny nebo s výhodou suspendovány v kapalně hnací směsi. Jako hnací prostředky mohou být použity freony, uhlovodíky nebo hydrofluoralkany. Zejména výhodné hnací prostředky jsou P 134a (tetrafluorethan) a P 227 (heptafluorpropan), z nichž každý může být použit sám nebo v kombinaci. Používají se popřípadě v kombinaci s jedním nebo více jinými hnacími prostředky nebo/a s jedním nebo více povrchově aktivními látkami nebo/a s jednou nebo více pomocnými látkami, například s ethanolem, lubrikantem, antioxidantem nebo/a stabilizačním činidlem.

Když jsou ingredience prostředku nebo soupravy uzpůsobeny pro aplikaci nebulizérem, mohou být ve formě nebulizované vodné suspenze nebo roztoku s nebo bez vhodné úpravy pH nebo tonicity, buď v zařízení pro jednotlivé dávky nebo v zařízení pro více dávek.

Prostředek nebo souprava mohou popřípadě být aplikovány

ve formě oddělených dávek od 1 do 4 a s výhodou jednou nebo dvakrát denně.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady, které nemají za účel omezit rozsah vynálezu. V příkladech se rozmělnění na jemné částice provádí obvyklým způsobem tak, aby rozmezí velikosti částic pro každou složku bylo vhodné pro aplikaci inhalací. Turbuhaler je ochranná známka pro Astra AB.

Příklad 1

6 hmotnostních dílů dihydrátu formoterolfumarátu se smísilo se 794 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice tryskovým mlýnem na vysokotlaký vzduch podle EP-A-717 616. 200 hmotnostních dílů budesonidu rozmělněného na jemné částice se přidalo k upravenému produktu mísením a homogenizací tryskovým mlýnem na nízkotlaký vzduch. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

Příklad 2

4,5 hmotnostních dílů dihydrátu formoterolfumarátu se smísilo s 835 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice použitím tryskového mlýnu na vysokotlaký vzduch a upravila se použitím postupu podle EP-A-717 616. 160 hmotnostních dílů budesonidu rozmělněného na jemné částice se přidalo k upravenému produktu mísením a homogenizací tryskovým mlýnem na nízkotlaký vzduch. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

05.06.99

Příklad 3

12 hmotnostních dílů dihydrátu formoterolfumarátu se smísilo s 588 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice použitím tryskovému mlýnu na vysokotlaký vzduch a pak se upravila použitím postupu podle EP-A-717 616. 400 hmotnostních dílů budesonidu rozmělněného na jemné částice se přidalo k upravenému produktu mísením a homogenizací tryskovým mlýnem na nízkotlaký vzduch. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

Příklad 4

6 hmotnostních dílů dihydrátu formoterolfumarátu se smísilo s 994 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice použitím tryskového mlýnu na vysokotlaký vzduch a pak se upravila použitím postupu podle EP-A-717 616. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

200 hmotnostních dílů budesonidu rozmělněného na jemné částice se smísilo s 800 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice za použití tryskového mlýnu na vysokotlaký vzduch a pak se upravila použitím způsobu podle EP-A-717 616. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

Příklad 5

4,5 hmotnostních dílů dihydrátu formoterolfumarátu se smísilo s 995 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice za použití tryskového mlýnu na vysokotlaký vzduch a pak se upravila použitím postupu podle EP-A-717 616. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

05.05.98

160 hmotnostních dílů budesonidu rozmělněného na jemné částice se smísilo s 840 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice použitím tryskového mlýnu na vysokotlaký vzduch a pak se upravila použitím způsobu podle EP-A-717 616. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

Příklad 6

12 hmotnostních dílů dihydrátu formoterolfumarátu se smísilo s 988 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice za použití tryskového mlýnu na vysokotlaký vzduch a pak se upravila použitím postupu podle EP-A-717 616. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

400 hmotnostních dílů budesonidu rozmělněného na jemné částice se smísilo s 600 hmotnostními díly monohydrátu laktosy. Směs se rozmělnila na jemné částice za použití tryskového mlýnu na vysokotlaký vzduch a pak se upravila použitím způsobu podle EP-A-717 616. Směs se pak sferonizovala použitím postupu podle EP-A-721 331 a naplnila se do zásobníku Turbuhaleru.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nový prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že obsahuje ve směsi

(a) první aktivní složku, která je formoterol, jeho farma-
ceuticky přijatelná sůl nebo solvát nebo solvát takové soli
a

(b) druhou aktivní složku, která je budesonid,
příčemž molární poměr (a) ku (b) v prostředku je od 1 : 30
do 1 : 36.

2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že molární poměr je asi 1 : 32,5.

3. Prostředek podle nároků 1 nebo 2, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že první aktivní složka je dihydrát
formoterolfumarátu.

4. Prostředek podle nároků 1, 2 nebo 3, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje dále farmaceuticky při-
jatelnou přísadu, ředidlo nebo nosič.

5. Prostředek podle nároků 1 až 4 pro použití při léčbě
respirační poruchy.

6. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že obsahuje

(a) nádobu obsahující první aktivní složku zvolenou ze sku-
piny zahrnující formoterol, jeho farmaceuticky přijatelnou
sůl nebo solvát a solvát takové soli a ,

(b) nádobu obsahující druhou aktivní složku, což je
budesonid,

(c) instrukce pro postupnou nebo oddělenou aplikaci první
a druhé aktivní složky pacientovi, který ji potřebuje,
příčemž molární poměr první aktivní složky k druhé aktivní
složce je od 1 : 30 do 1 : 36.

05.05.93

7. Souprava podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že molární poměr je si 1 : 32,5.

8. Souprava podle nároků 6 nebo 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první účinná složka je dihydrát formoterolfumarátu.

9. Souprava podle nároků 6, 7 nebo 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje dále farmaceuticky přijatelnou přísadu, ředidlo nebo nosič vhodné pro inhalaci.

10. Souprava podle nároků 6 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že každá složka je ve formě jemně mletého suchého prášku a každá nádoba je inhalátor na suchý prášek.

11. Použití prostředku podle nároků 1 až 4 při výrobě léčiva pro použití pro léčbu respirační poruchy.

12. Použití soupravy podle nároků 6 až 10 pro výrobu léčiva pro použití při léčbě respirační poruchy.

13. Použití formoterolu, jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho solvátu nebo solvátu takové soli při výrobě prostředku podle nároků 1 až 4 nebo soupravy podle nároků 6 až 10 pro použití při léčbě respirační poruchy.

14. Použití budesonidu pro výrobu prostředku podle nároků 1 až 4 nebo soupravy podle nároků 6 až 10 pro použití při léčbě respirační poruchy.

Zastupuje