



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 03 160 T2 2004.05.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 156 790 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 03 160.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP00/01722

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 910 739.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/51591

(86) PCT-Anmeldetag: 01.03.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 08.09.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 28.11.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 04.06.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.05.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/135

A61P 11/00

(30) Unionspriorität:

9904919 03.03.1999 GB

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

HASSAN, Ian Francis, West Sussex RH13 5DA, GB; CLARKE, Guy, Jeremy, West Sussex RH13 5RP, GB; DANAHAY, Henry Luke, Surrey GU7 3NP, GB

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONEN VON FORMOTEROL UND MOMETASONFUROAT

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 eingereicht, 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] Diese Erfindung betrifft Kombinationen aus einem beta-2-Agonisten und einem Steroid und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atemwegerkrankungen.

[0002] Formoterol, nämlich N-[2-Hydroxy-5-(1-hydroxy-2-((2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl)amino)ethyl)phenyl]formramid, insbesondere in Form des Fumaratsalzes hiervon, ist ein Bronchodilator, der zur Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atemwegerkrankungen verwendet wird. Mometasonfuroat, nämlich (11 β ,16 α)-9,21-Dichlor-17-[(2-furanylcarbonyl)oxy]-11-hydroxy-16-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, das anders auch als 9 α 21-Dichlor-16 α -methyl-1,4-pregnadien-11 β -17 α -diol-3,20-dion-17-(2'-furoat) bezeichnet wird, ist ein topisch anwendbares entzündungshemmendes Corticosteroid, welches in US 4 472 393 A beschrieben wird.

[0003] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich ein überraschender unerwarteter therapeutischer Vorteil, insbesondere ein synergistischer therapeutischer Vorteil, bei der Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atemwegerkrankungen erreichen lässt durch Kombinationstherapie unter Verwendung von Formoterol in freier Form oder in Form eines Salzes oder Solvats hiervon und von Mometasonfuroat. Unter Anwendung dieser Kombinationstherapie ist es beispielsweise möglich, die für einen bestimmten therapeutischen Effekt erforderlichen Dosen an Mometasonfuroat oder Formoterol beachtlich herabzusetzen im Vergleich zu der Dosis, die bei einer Behandlung mit Mometasonfuroat oder Formoterol allein erforderlich sind, sodass mögliche unerwünschte Nebeneffekte minimiert werden. Insbesondere wurde gefunden, dass diese Kombinationen, vor allem als Formoterol und Mometasonfuroat enthaltende Zusammensetzungen, eine entzündliche Wirksamkeit hervorrufen, die signifikant höher ist als diejenige, welche durch Formoterol oder Mometasonfuroat alleine eingeleitet wird, und dass die Menge an für einen bestimmten entzündlichen Effekt erforderliche Menge an Mometasonfuroat signifikant erniedrigt werden kann, wenn dieser Wirkstoff im Gemisch mit Formoterol angewandt wird, sodass sich das Risiko unerwünschter Nebeneffekte erniedrigt, die von der wiederholten Einwirkung des Steroids ausgehen, zu der es bei der Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atemwegerkrankungen kommt.

[0004] Weiter lassen sich durch Anwendung die erfindungsgemäße Kombinationstherapie, insbesondere unter Verwendung von Formoterol und Mometasonfuroat enthaltenden Zusammensetzungen, Arzneimittel herstellen, die eine rasch einsetzende Wirkung und eine Wirkungsdauer zeigen. Ferner lassen sich unter Einsatz einer solchen Kombinationstherapie Arzneimittel herstellen, die für eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion sorgen. In einem weiteren Aspekt können unter Anwendung der erfindungsgemäßen Kombinationstherapie Arzneimittel hergestellt werden, die für eine bessere Bekämpfung obstruktiver oder entzündlicher Atemwegerkrankungen oder geringere Verschlimmerungen solcher Erkrankungen sorgen. Bei einem weiteren Aspekt können unter Anwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Arzneimittel hergestellt werden, die bei Bedarf in Rettungsbehandlungen obstruktiver oder entzündlicher Atemwegerkrankungen angewandt werden können oder die die Notwendigkeit zur Behandlung mit kurzwirkenden Rettungsarzneimitteln, wie Salbutamol oder Terbutalin, zubereitet werden können. Arzneimittel auf Basis erfindungsgemäßer Zusammensetzungen erleichtern daher die Behandlung einer obstruktiven oder entzündlichen Atemwegerkrankung mit einem einzelnen Arzneimittel.

[0005] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung sieht ein Arzneimittel vor, das getrennt oder zusammen (A) Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon oder ein Solvat von Formoterol oder ein Solvat dieses Salzes und (B) Mometasonfuroat zur gleichzeitigen, sequentiellen oder getrennten Verabreichung bei der Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankung enthält.

[0006] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist gerichtet auf ein Verfahren zur Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankung, indem einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, wirksame Mengen an (A) gemäß obiger Definition und an (B) gemäß obiger Definition verabreicht werden. Ein wiederum weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung beinhaltet eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Gemisch wirksamer Mengen an (A) gemäß obiger Definition und an (B) gemäß obiger Definition wahlweise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen.

[0007] Ferner beinhaltet die vorliegende Erfindung die Anwendung von (A) und (B) zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß obiger Definition zwecks Verwendung in einer Kombinationstherapie durch gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Verabreichung bei der Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankung. Weiter ist die vorliegende Erfindung gerichtet auf die Verwendung von (A) gemäß obiger Definition und (B) gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Arzneimittels zur Kombinationstherapie durch gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Verabreichung von (A) und (B) zur Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankung.

[0008] Wiederum ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankung, welche (A) und (B) gemäß obiger Definition enthält.

[0009] Die vorliegende Erfindung ist schließlich auch gerichtet auf die Anwendung von (A) und (B) gemäß obiger Definition zur Herstellung eines Arzneimittels für eine Kombinationstherapie durch gleichzeitige, sequentielle oder getrennte Verabreichung bei der Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankung.

[0010] Zu pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Formoterol gehören beispielsweise Salze anorganischer Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, und Salze organischer Säuren, wie Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Milchsäure, Citronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Gluconsäure, Tricarballylsäure, Ölsäure, Benzoësäure, p-Methoxybenzoësäure, Salicylsäure, o- und p-Hydroxybenzoësäure, p-Chlorbenzoësäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und 3-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure.

[0011] Die Komponente (A) kann in irgendeiner isomeren Form oder einem Gemisch aus isomeren Formen vorliegen, beispielsweise als reines Enantiomer, Enantiomergemisch, Racemat oder einem Gemisch hiervon. Sie kann auch die Form eines Solvats haben, beispielsweise eines Hydrats hiervon, wie dies in US 3 994 974 A oder US 5 684 199 A beschrieben ist, und kann als eine besondere kristalline Form vorhanden sein, wozu beispielsweise hingewiesen wird auf WO 95 05 805 A. Vorzugsweise ist die Komponente (A) Formoterolfiimarat, insbesondere in Form des Dihydrats.

[0012] Das Arzneimittel oder die pharmazeutische Zusammensetzung gemäß obiger Beschreibung, nämlich die Wirkstoffe (A) und (B) im Gemisch oder getrennt, wird vorzugsweise durch Inhalation von (A) und (B) oder des Gemisches hiervon in einer inhaberbaren Form verabreicht. Die inhalierbare Form des Arzneimittels, nämlich von (A) und/oder (B), kann beispielsweise eine atomisierbare Zusammensetzung, wie ein Aerosol sein, das die wirksame Komponente, nämlich (A) und (B) getrennt oder im Gemisch in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel, enthält, oder es kann sich dabei um eine vernebelungsfähige Zusammensetzung handeln, die eine Dispersion der wirksamen Komponente in einem wässrigen, organischen oder organischen/wässrigen Medium enthält. Die inhalierbare Form des Arzneimittels kann beispielsweise ein Aerosol sein, das ein Gemisch von (A) und (B) in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel enthält, oder es kann sich dabei auch um eine Kombination aus einem Aerosol, die (A) in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel enthält, und aus einem Aerosol, die (B) in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel enthält, handeln. Ein weiteres Beispiel für die inhalierbare Form ist eine vernebelungsfähige Zusammensetzung, die eine Dispersion von (A) und (B) in einem wässrigen, organischen oder wässrigen/organischen Medium enthält, oder auch eine Kombination aus einer Dispersion von (A) in einem solchen Medium und einer Dispersion von (B) in einem derartigen Medium. Eine Aerosolzusammensetzung, die zur Anwendung als die inhalierbare Form des Arzneimittels geeignet ist, kann den wirksamen Bestandteil in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel enthalten, das aus irgendeinem bekannten Treibmittel ausgewählt ist. Zu hierfür geeigneten Treibmitteln gehören Kohlenwasserstoffe, wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan oder Gemische aus zwei oder mehr solchen Kohlenwasserstoffen, und durch halogensubstituierte Kohlenwasserstoffe, beispielsweise durch fluorsubstituierte Methane, Ethane, Propane, Butane, Cyclopropane oder Cyclobutane, insbesondere 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA134a) und 1,1,1,2,3,3-Heptafluorpropan (HFA 227), oder Gemische von zwei oder mehr solchen durch Halogen substituierten Kohlenwasserstoffen. Ist der Wirkstoff in Suspension im Treibmittel vorhanden, nämlich in teilchenförmiger Form dispergiert im Treibmittel, dann kann die Aerosolzusammensetzung auch ein Gleitmittel oder ein oberflächenaktives Mittel enthalten, und diese Mittel können aus den im Stand der Technik bekannten Gleitmitteln und oberflächenaktiven Mitteln ausgewählt werden. Zu anderen geeigneten Aerosolzusammensetzungen gehören Aerosolzusammensetzungen, die keine oberflächenaktiven oder praktisch keine oberflächenaktiven Mittel enthalten. Die Aerosolzusammensetzung kann bis zu etwa 5 Gew.-% Wirkstoff, beispielsweise 0,002 bis 5 Gew.-%, 0,01 bis 3 Gew.-%, 0,015 bis 2 Gew.-%, 0,1 bis 2 Gew.-%, 0,5 bis 2 Gew.-% oder 0,5 bis 1 Gew.-%, Wirkstoff enthalten, bezogen auf das Gewicht des Treibmittels. Im Falle der Verwendung eines Gleitmittels und oberflächenaktiven Mittels können diese in einer Menge von bis zu 5 Gew.-% bzw. 0,5 Gew.-% vorhanden sein, wiederum bezogen auf das Gewicht der Aerosolzusammensetzung. Die Aerosolzusammensetzung kann auch ein Colösemittel, wie Ethanol, in einer Menge von bis zu 30 Gew.-% der Zusammensetzung enthalten, und zwar insbesondere für eine Verabreichung aus einem unter Druck stehenden und kalibrierten Dosisinhalator.

[0013] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist die inhalierbare Form ein trockenes Pulver, bei welchem (A) und/oder (B) in einem trockenen Pulver aus feinteiligem (A) und/oder (B) vorhanden sind, und zwar wahlweise zusammen mit einem feinteiligen pharmazeutisch annehmbaren Träger, der vorzugsweise ebenfalls vorhanden ist und bei dem es sich um ein oder mehr Materialien handelt, wie sie als pharmazeutisch annehmbare Träger bekannt sind, welche vorzugsweise aus Materialien ausgewählt werden, die als Träger in Trockenpulverinhalationszusammensetzungen bekannt sind, beispielsweise Saccharide unter Einschluß von Monosacchariden, Disacchariden, Polysaccharide und Zuckerkoholen, wie Arabinose, Glucose, Fructose, Ribose, Mannose, Saccharose, Trehalose, Lactose, Maltose, Stärken, Dextan oder Mannit. Ein besonders bevorzugter Träger ist Lactose. Das trockene Pulver kann in Gelatinekapseln oder Kunststoffkapseln oder in Blistern zwecks Anwendung in einer Trockenpulverinhalationsvorrichtung vorhanden sein, und zwar vorzugsweise

in Dosierungseinheiten von (A) und (B) zusammen mit dem Träger in Mengen, durch die das Gesamtgewicht an Pulver pro Kapsel auf 5 mg bis 50 mg gebracht wird. Wahlweise kann das trockene Pulver auch als Reservoir in einer Mehrfachdosierungstrockenpulverinhalationsvorrichtung enthalten sein.

[0014] In der feinteiligen stückigen Form des Arzneimittels und in der Aerosolzusammensetzung, wo der Wirkstoff in partikulärer Form vorliegt, kann der Wirkstoff einen mittleren Partikeldurchmesser von bis zu etwa 10 µm, beispielsweise von etwa 0,1 bis 5 µm, vorzugsweise von 1 bis 5 µm, haben. Der feste Träger hat, falls vorhanden, im Allgemeinen einen maximalen Partikeldurchmesser von bis zu 300 µm, vorzugsweise bis zu 212 µm, und zweckmäßigerweise von 40 bis 100 µm, beispielsweise von 50 bis 75 µm. Die Partikelgröße des Wirkstoffs und diejenige eines in trockenen pulverförmigen Zusammensetzungen möglicherweise vorhandenen festen Trägers kann durch herkömmliche Verfahren auf die gewünschte Größe reduziert werden, beispielsweise durch Mahlen in einer Luftstrahlmühle, Kugelmühle oder Vibrationsmühle, Mikroausfällung, Sprühtrocknung, Lyophilisation oder Umkristallisation aus superkritischen Medien.

[0015] Das zu verabreichende inhalierbare Arzneimittel kann unter Verwendung einer für diese inhalierbare Form geeigneten Inhalationsvorrichtung verabreicht werden, und solche Vorrichtungen sind im Stand der Technik wohl bekannt. Zur Erfindung gehört daher auch ein pharmazeutisches Produkt, das ein Arzneimittel oder eine pharmazeutische Zusammensetzung der beschriebenen Art in inhalierbarer Form der oben beschriebenen Art in Assoziation mit einem oder mehreren Inhalationsvorrichtungen enthält. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist daher eine Inhalationsvorrichtung oder eine Packung aus zwei oder mehr Inhalationsvorrichtungen, die ein Arzneimittel oder eine pharmazeutische Zusammensetzung der oben beschriebenen Art in einer inhalierbaren Form der oben beschriebenen Art enthält.

[0016] Ist die inhalierbare Form des Wirkstoffs eine Aerosolzusammensetzung, dann kann die Inhalationsvorrichtung eine Aerosolpatrone sein, die mit einem Ventil zur Freigabe einer abgemessenen Dosis versehen ist, wie Dosen von 10 bis 100 µl, beispielsweise 25 bis 50 µl, der Zusammensetzung, beispielsweise eine Vorrichtung, wie sie als kalibrierte Dosisinhalatoren bekannt sind. Derartige geeignete Aerosolpatronen und Verfahren zu deren Füllung mit Aerosolzusammensetzungen unter Druck sind dem mit Inhalationstherapien vertrauten Fachmann wohl bekannt. Eine Aerosolzusammensetzung kann beispielsweise aus einer beschichteten Dose verabreicht werden, wie sie beispielsweise in EP 0 642 992 A beschrieben wird. Ist die inhalierbare Form des Wirkstoffs eine vernebelbare wässrige organische oder wässrige/organische Dispersion, dann kann die Inhalationsvorrichtung ein bekanntes Vernebelungsgerät sein, beispielsweise ein herkömmliches pneumatisches Vernebelungsgerät, wie ein Luftdüsvernebler oder ein Ultraschallvernebler, der beispielsweise 1 bis 50 ml, gewöhnlich 1 bis 10 ml, der Dispersion enthält, oder es kann sich dabei um einen von Hand gehaltenen Vernebler handeln, beispielsweise um eine elektronisch gesteuerte Vorrichtung, wie ein Gerät AERx® (von Aradigm, US), oder eine mechanische Vorrichtung, wie ein Gerät RESPIMAT® (Boehringer Ingelheim), und dieses Gerät ermöglicht eine Vernebelung viel kleinerer Volumina, beispielsweise von 10 bis 100 µl, als herkömmliche Vernebelungsgeräte. Liegt die inhalierbare Form des Wirkstoffs in feinteiliger stückiger Form vor, dann kann die Inhalationsvorrichtung beispielsweise ein Trockenpulverinhalationsgerät sein, dass so ausgelegt ist, dass es ein trockenes Pulver aus einer Kapsel oder einer Blister, welches ein trockenes Pulver einer Einheitsdosis an (A) und (B) enthält, abgegeben kann, oder es kann sich dabei um eine Mehrfachtrockenpulverinhalationsvorrichtung (MDPI) handeln, die so ausgelegt ist, dass pro Betätigung beispielsweise 3 bis 25 mg trockenes Pulver aus einer Dosierungseinheit von (A) und/oder (B) freigegeben werden.

[0017] Geeignete derartige Trockenpulverinhalationsvorrichtungen sind ebenfalls wohl bekannt. Eine geeignete Vorrichtung zur Verabreichung eines trockenen Pulvers in eingekapselter Form wird beispielsweise in US 3 991 761 A beschrieben, während eine geeignete Vorrichtung MDPI aus WO 97 20 589 A bekannt ist.

[0018] Das erfundungsgemäße Arzneimittel ist vorzugsweise eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Gemisch von (A) gemäß obiger Definition und von (B) gemäß obiger Definition vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger gemäß obiger Definition enthält.

[0019] Das Gewichtsverhältnis von Formoterol oder Salz oder Solvat hiervon zu Mometasonfuroat kann im Allgemeinen von 2:1 bis 1:2000 reichen und beträgt beispielsweise 1:1 bis 1:1000, 1:2 bis 1:100 oder 1:5 bis 1:50. Üblicher liegt dieses Verhältnis bei 1:10 bis 1:25, beispielsweise bei 1:15 bis zu 1:25. Die beiden Wirkstoffe können getrennt im gleichen Verhältnis verabreicht werden. Spezielle Beispiele zur dieses Verhältnis zur nächsten ganzen Zahl sind unter anderem 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24 und 1:25. Die obigen Gewichtsverhältnisse gelten vor allem dann, wenn die Komponente (A) Formoterolfumaratdihydrat ist. Die Molekulargewichte von Formoterolfumaratdihydrat und Mometasonfuroat betragen 840,9 bzw. 521,4, sodass die entsprechenden Molverhältnisse von (A) zu (B) im Allgemeinen von 1,24:1 bis 1:3227 reichen, beispielsweise von 0,62:1 bis 1:1613, von 1:3,2 bis 1:161 oder von 1:8,1 bis 1:80,7, gewöhnlicher von 1:16,1 bis 1:40,3, beispielsweise von 1:24,2 bis 1:40,3, wobei spezielle Beispiele für solche Molverhältnisse 1:16,1, 1:17,8, 1:19,4, 1:21, 1:22,6, 1:24,2, 1:25,8, 1:27,4, 1:29, 1:30,7, 1:32,3, 1:33,9, 1:35,5, 1:37,1, 1:38,7 und 1:40,3 sind.

[0020] Eine geeignete Tagesdosis an Formoterol oder einem Salz oder Solvat hiervon, insbesondere als Formoterolfumaratdihydrat, für eine Inhalation kann von 1 bis 72 µg reichen, beispielsweise von 1 bis 60 µg, allge-

mein von 3 bis 50 µg, vorzugsweise von 6 bis 48 µg, beispielsweise von 6 bis 24 µg. Eine geeignete Tagesdosis an Mometason-furoat für eine Inhalation kann von 50 bis 2000 µg reichen, beispielsweise von 100 bis 2000 µg, von 100 bis 1600 µg, von 100 bis 1000 µg oder von 100 bis 800 µg, vorzugsweise von 200 bis 500 µg, beispielsweise von 200 bis 400 µg. Die genau anzuwendende Dosis ist natürlich abhängig vom zu behandelnden Zustand, dem Patienten und der Wirksamkeit des Inhalationsgeräts.

[0021] Eine geeignete Einheitsdosis der Formoterolkomponente (A), insbesondere als Formoterolfumaratdihydrat, kann von 1 bis 72 µg reichen, beispielsweise von 1 bis 60 µg, allgemein von 3 bis 48 µg, vorzugsweise von 6 bis 36 µg, insbesondere von 12 bis 24 µg. Eine geeignete Einheitsdosis an Mometasonfuroat (B) kann von 25 µg bis 2000 µg reichen, beispielsweise von 50 µg bis 1000 µg, vorzugsweise von 500 µg bis 800 µg, bevorzugter von 100 µg bis 500 µg, insbesondere von 100 bis 400 µg, beispielsweise von 200 bis 400 µg. Diese Einheitsdosen lassen sich zweckmäßigerweise ein- oder zweimal täglich in Übereinstimmung mit der oben erwähnten geeigneten Tagesdosis verabfolgen. Für eine Bedarfsanwendung ist eine Dosierungseinheit bevorzugt, die 6 µg oder 12 µg an (A) und 50 µg oder 100 µg an Mometasonfuroat (B) enthält.

[0022] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das erfindungsgemäße Arzneimittel eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein trockenes Pulver in einer Kapsel ist, welche eine Einheitsdosis an (A) und (B) enthält, beispielsweise zur Inhalation aus einem Einzelkapselinhalator, dessen Kapsel im Falle von Formoterolfumaratdihydrat als (A) diesen Wirkstoff zweckmäßigerweise in Mengen von 3 µg bis 36 µg (A), vorzugsweise von 6 µg bis 24 µg (A), insbesondere von 12 µg bis 24 µg (A), und von 25 µg bis 800 µg, beispielsweise von 25 µg bis 800 µg, beispielsweise von 25 µg bis 500 µg oder von 25 µg bis 400 µg, (B), vorzugsweise von 50 µg bis 400 µg (B), insbesondere von 100 µg bis 400 µg (B), und zwar zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger der oben beschriebenen Art in einer Menge, dass sich ein Gesamtgewicht an trockenem Pulver pro Kapsel ergibt von 5 mg bis 50 mg, beispielsweise 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg oder 50 mg, vorzugsweise von 20 bis 25 mg und insbesondere von 25 mg.

[0023] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das erfindungsgemäße Arzneimittel eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein trockenes Pulver zur Verabreichung aus einem Reservoir eines Mehrfachdosierungstrockenpulverinhalators ist, der so ausgelegt ist, dass 3 mg bis 25 mg Pulver, das eine Einheitsdosis aus (A) und (B) enthält, pro Stoss abgegeben werden, beispielsweise im Fall von Formoterolfumaratdihydrat als Komponente (A), ein Pulver mit einem Gehalt in Gewichtsteilen von 3 bis 36 Teilen, vorzugsweise 6 bis 24 Teilen, insbesondere 12 bis 24 Teilen, an (A), 25 bis 800 Teilen, beispielsweise 25 bis 500 Teilen, vorzugsweise 50 bis 400 Teilen, insbesondere 100 bis 400 Teilen, an (B), und 2164 bis 24972 Teilen, vorzugsweise 4164 bis 14972 Teilen, insbesondere 4164 bis 9972 Teilen, eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers der oben beschriebenen Art.

[0024] Entsprechend der obigen Ausführungen gehört zur Erfindung auch ein pharmazeutischer Kit, der (A) und (B) gemäß obiger Definition in Einheitsdosierungsformen enthält, welche zur Verabreichung von (A) und (B) in wirksamen Mengen geeignet sind. Ein solcher Kit enthält zweckmäßigerweise auch eine oder mehrere Inhalationsvorrichtungen zur Verabreichung von (A) und (B). Beispielsweise enthält der Kit eine oder mehrere Trockenpulverinhalationsvorrichtungen, die zur Abgabe von trockenem Pulver aus einer Kapsel geeignet sind, zusammen mit Kapseln, welche ein trockenes Pulver aus einer Dosierungseinheit an (A) und Kapseln, welche ein trockenes Pulver aus einer Dosierungseinheit an (B) enthalten. Ein weiteres Beispiel des Kits kann eine Mehrfachdosierungstrockenpulverinhalationsvorrichtung sein, die in ihrem Reservoir ein trockenes Pulver enthält, das (A) umfasst, und ferner eine Mehrfachtrockenpulverinhalationsvorrichtung umfassen, die in ihrem Reservoir ein trockenes Pulver enthält, das (B) umfasst. Bei einem weiteren Beispiel kann der Kit ein kalibrierter Dosisinhalator sein, der ein Aerosol enthält, welche (A) in einem Treibmittel umfasst, und ferner ein kalibrierter Dosisinhalator sein, der ein Aerosol enthält, das (B) in einem Treibmittel umfasst.

[0025] Bei der Behandlung entzündlicher oder obstruktiver Atemwegerkrankungen unter Verwendung der vorliegenden Erfindung kann es sich um eine symptomatische oder eine prophylaktische Behandlung handeln. Zu entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankungen, bei denen sich die vorliegende Erfindung anwenden lässt, gehören Asthma jeglicher Art oder Genese unter Einschluss von sowohl intrinsischem (nicht allergischem) Asthma als auch extrinsischem (allergischem) Asthma. Eine Behandlung von Asthma soll auch eine Behandlung von Patienten umfassen, die beispielsweise jünger als 4 oder 5 Jahre sind, Wheezing-Symptome zeigen und als Wheezy-Kinder (keuchende Kinder) diagnostiziert oder diagnostizierbar sind, nämlich eine etablierte Patientenkategorie von größerer medizinischer Bedeutung, die häufig auch als Anfangs- oder Frühphasenastmatiker bezeichnet wird (dieser besondere asthmatische Zustand wird auch Wheezy-Kinder-Syndrom genannt).

[0026] Eine prophylaktische Wirksamkeit bei der Behandlung von Asthma äußert sich durch eine erniedrigte Häufigkeit oder Stärke symptomatischer Anfälle, beispielsweise akuter asthmatischer oder bronchokonstriktorischer Anfälle, eine Verbesserung der Lungenfunktion oder eine verbesserte Atemweghyperreakтивität. Feiner kann sich eine solche Wirksamkeit auch durch einen geringeren Bedarf an einer sonstigen symptomatischen Therapie äußern, nämlich an einer Therapie zur Restriktion oder beabsichtigten Restriktion oder zur Unterdrückung symptomatischer Anfälle, wenn diese auftreten, wie eine entzündungshemmende (beispielsweise Cor-

ticosteroid) oder bronchodilatorische Wirksamkeit. Ein prophylaktischer Vorteil bei Asthma kann besonders an Patienten auftreten, die zu einem Morgentiefpunkt neigen. Unter Morgentiefpunkt wird ein anerkanntes asthmatisches Syndrom verstanden, das in einem wesentlichen Prozentsatz Astmatikern gemeinsam ist und durch Asthmaanfälle gekennzeichnet ist, die beispielsweise zwischen etwa 4 und 6 Uhr früh auftreten, nämlich zu einer Zeit, die gewöhnlich ziemlich weit weg ist von irgendeiner vorher angewandten symptomatischen Asthmatherapie.

[0027] Zu anderen entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankungen und Zuständen, auf welche die vorliegende Erfindung anwendbar ist, gehören akute Lungenschädigung (ALI), Erwachsenenatemstress-Syndrom (ARDS), chronische obstruktive pulmonare Atemweg- oder Lungenerkrankung (COPD, COAD oder COLD) unter Einschluss von chronischer Bronchitis und Emphyseme, Bronchietase und Exazerbation der Atemweghyperreaktivität infolge einer anderen Wirkstofftherapie, insbesondere einer sonstigen inhalierter Wirkstofftherapie. Zu weiteren entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankungen, auf welche die vorliegende Erfindung anwendbar ist, gehören Pneumokoniose (eine entzündliche und gewöhnlich berufsbedingte Erkrankung der Lungen, die häufig von einer Atemwegobstruktion begleitet ist, und zwar entweder chronisch oder akut, und die durch wiederholte Inhalation von Stäuben begünstigt wird) jeglicher Art und Genese unter Einschluss von beispielsweise Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalkose, Ptilose, Siderose, Silikose, Tabakose und Byssinose.

[0028] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert, worin alle Teile als Gewichtsteile zu verstehen sind, sofern nichts anderes gesagt ist.

Beispiel 1 – Aerosolzusammensetzung für einen kalibrierten Dosisinhalator

Bestandteile	Gew.-%
Formoterolfumaratdihydrat	0,012
Mometasonfuroat	0,250
Ethanol (absolut)	2,500
HFA 227	60,768
HFA 134a	36,470

Beispiel 2 – Trockenpulver

Bestandteile	Gew.-%
Formoterolfumaratdihydrat	0,048
Mometasonfuroat	1,000
Lactosemonohydrat	98,952

Beispiel 3

[0029] Ein zur Freigabe eines trockenen Pulvers aus dem Reservoir eines Mehrfachdosisinhalators gemäß der Beschreibung von WO 97 20 589 A wird hergestellt durch Vermischung von 12 Teilen Formoterolfumaratdihydrat, das vorher in einer Luftsrahlmühle auf einen mittleren Partikeldurchmesser von 1 bis 5 µm zermahlen worden ist, 250 Teilen Mometasonfuroat, das in ähnlicher Weise auf einen mittleren Partikeldurchmesser von 1 bis 5 µm vermalet worden ist, und 4738 Teilen Lactosemonohydrat mit einem mittleren Partikeldurchmesser von unter 212 µm.

Beispiele 4 bis 92

[0030] Das Beispiel 3 wird wiederholt, aber unter Anwendung der in der folgenden Tabelle angegebenen Mengen der einzelnen Bestandteile anstelle der Mengen, wie sie im Beispiel 3 verwendet werden:

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
4	12	50	4938
5	12	100	4888
6	12	150	4838
7	12	200	4788
8	6	50	4944
9	6	100	4894
10	6	150	4844
11	6	200	4794
12	6	250	4744
13	18	50	4932
14	18	100	4882
15	18	150	4832
16	18	200	4782
17	18	250	4732
18	24	50	4926
19	24	100	4876
20	24	150	4826
21	24	200	4776
22	24	250	4726
23	30	50	4920
24	30	100	4870
25	30	150	4820
26	30	200	4770
27	30	250	4720
28	36	50	4914
29	36	100	4864
30	36	150	4814
31	36	200	4764
32	36	250	4714
33	6	50	9944
34	6	100	9894
35	6	150	9844
36	6	200	9794
37	6	250	9744
38	12	50	9938
39	12	100	9888

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
40	12	150	9838
41	12	200	9788
42	12	250	9738
43	18	50	9932
44	18	100	9882
45	18	150	9832
46	18	200	9782
47	18	250	9732
48	24	50	9926
49	24	100	9876
50	24	150	9826
51	24	200	9776
52	24	250	9726
53	30	50	9920
54	30	100	9870
55	30	150	9820
56	30	200	9770
57	30	250	9720
58	36	50	9914
59	36	100	9864
60	36	150	9814
61	36	200	9764
62	36	250	9714
63	6	50	14944
64	6	100	14894
65	6	150	14844
66	6	200	14794
67	6	250	14744
68	12	50	14938
69	12	100	14888
70	12	150	14838
71	12	200	14788
72	12	250	14738
73	18	50	14932
74	18	100	14882
75	18	150	14832
76	18	200	14782

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
77	18	250	14732
78	24	50	14926
79	24	100	14876
80	24	150	14826
81	24	200	14776
82	24	250	14726
83	30	50	14920
84	30	100	14870
85	30	150	14820
86	30	200	14770
87	30	250	14720
88	36	50	14914
89	36	100	14864
90	36	150	14814
91	36	200	14764
92	36	250	14714

Beispiel 93

[0031] Es werden Gelatinekapseln hergestellt, die sich für eine Anwendung in einem Kapselinhalator eignen, wie er beispielsweise in US 3 991 761 A beschrieben wird, wobei jede Kapsel ein trockenes Pulver, das durch Vermischung von 12 µg Formoterolfumaratdihydrat, welches in einer Luftstrahlmühle auf einen mittleren Partikeldurchmesser von 1 bis 5 µm vermahlen worden ist, 250 µg Mometasonfuroat, welches in ähnlicher Weise auf einen mittleren Partikeldurchmesser von 1 bis 5 µm vermahlen worden ist, und 24738 µg Lactosemonohydrat mit einem Partikeldurchmesser von unter 212 µm erhalten worden ist.

Beispiele 94 bis 152

[0032] Das Beispiel 93 wird wiederholt, aber unter Anwendung der in der folgenden Tabelle angegebenen Mengen der einzelnen Bestandteile anstelle der Mengen, wie sie im Beispiel 93 verwendet werden:

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
94	12	50	24938
95	12	100	24888
96	12	150	24838
97	12	200	24788
98	6	50	24944
99	6	100	24894

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
100	6	150	24844
101	6	200	24794
102	6	250	24744
103	18	50	24932
104	18	100	24882
105	18	150	24832
106	18	200	24782
107	18	250	24732
108	24	50	24926
109	24	100	24876
110	24	150	24826
111	24	200	24776
112	24	250	24726
113	30	50	24920
114	30	100	24870
115	30	150	24820
116	30	200	24770
117	30	250	24720
118	36	50	24914
119	36	100	24864
120	36	150	24814
121	36	200	24764
122	36	250	24714
123	6	50	19944
124	6	100	19894
125	6	150	19844
126	6	200	19794
127	6	250	19744
128	12	50	19938
129	12	100	19888
130	12	150	19838
131	12	200	19788
132	12	250	19738
133	18	50	19932
134	18	100	19882
135	18	150	19832
136	18	200	19782

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
137	18	250	19732
138	24	50	19926
139	24	100	19876
140	24	150	19826
141	24	200	19776
142	24	250	19726
143	30	50	19920
144	30	100	19870
145	30	150	19820
146	30	200	19770
147	30	250	19720
148	36	50	19914
149	36	100	19864
150	36	150	19814
151	36	200	19764
152	36	250	19714

Beispiele 153 bis 176

[0033] Das Beispiel 3 wird wiederholt, aber unter Anwendung der in der folgenden Tabelle angegebenen Mengen der einzelnen Bestandteile anstelle der Mengen, wie sie im Beispiel 3 verwendet werden:

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
153	6	25	2969
154	6	50	2944
155	6	100	2894
156	6	150	2844
157	6	200	2794
158	6	250	2744
159	12	25	2963
160	12	50	2938
161	12	100	2888
162	12	150	2838
163	12	200	2788
164	12	250	2738
165	12	300	2638
166	12	350	2588

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
167	12	400	2538
168	24	25	2591
169	24	50	2926
170	24	100	2876
171	24	150	2826
172	24	200	2776
173	24	250	2726
174	24	300	2676
175	24	350	2626
176	24	400	2576

Beispiele 177 bis 281

[0034] Das Beispiel 93 wird wiederholt, aber unter Anwendung der in der folgenden Tabelle angegebenen Mengen der einzelnen Bestandteile anstelle der Mengen, wie sie im Beispiel 93 verwendet werden:

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
177	6	25	14969
178	6	50	14944
179	6	100	14894
180	6	150	14844
181	6	200	14794
182	6	250	14744
183	6	300	14964
184	6	350	14644
185	6	400	14594
186	12	25	14963
187	12	50	14938
188	12	100	14888
189	12	150	14838
190	12	200	14788
191	12	250	14738
192	12	300	14688
193	12	350	14638
194	12	400	14588
195	12	500	14488
196	24	25	14951

DE 600 03 160 T2 2004.05.19

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
197	24	50	14926
198	24	100	14876
199	24	150	14826
200	24	200	13876
201	24	250	13826
202	24	300	13776
203	6	25	9969
204	6	50	9944
205	6	100	9894
206	6	150	9844
207	6	200	9794
208	6	250	9744
209	6	300	9694
210	12	25	9963
211	12	50	9938
212	12	100	9888
213	12	150	9838
214	12	200	9788
215	12	250	9738
216	12	200	9688
217	12	400	9588
218	12	500	9488
219	24	25	9951
220	24	50	9926
221	24	100	9876
222	24	150	9826
223	24	200	9776
224	24	250	9726
225	24	300	9676
226	24	400	9576
227	24	500	9476
228	6	25	4969
229	6	50	4944
230	6	100	4894
231	6	150	4844
232	6	200	4794
233	6	250	4744

DE 600 03 160 T2 2004.05.19

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
234	6	300	4694
235	6	400	4594
236	6	500	4494
237	12	25	4963
238	12	50	4938
239	12	100	4888
240	12	200	4788
241	12	300	4688
242	12	400	4588
243	12	500	4488
244	12	25	14963
245	12	300	24688
246	12	400	24588
247	12	500	24488
248	12	25	19963
249	12	300	19688
250	12	400	19588
251	12	500	19488
252	6	600	4394
253	6	800	4194
254	12	600	4388
255	12	800	4188
256	24	600	4376
257	24	800	4176
258	6	600	9394
259	6	800	9194
260	12	600	9388
261	12	800	9188
262	24	600	9376
263	24	800	9176
264	6	600	14394
265	6	800	14194
266	12	600	14388
267	12	800	14188
268	24	600	14376
269	24	800	14176
270	6	600	19394

Beispiel	Formoterolfumaratdihydrat (Teile)	Mometasonfuroat (Teile)	Lactosemonohydrat (Teile)
271	6	800	19194
272	12	600	19388
273	12	800	19188
274	24	600	19376
275	24	800	19176
276	6	600	24394
277	6	800	24194
278	12	600	24388
279	12	800	24188
280	24	600	24376
281	24	800	24176

Patentansprüche

1. Arzneimittel, das getrennt oder zusammen (A) Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salzes hiervon oder ein Solvat von Formoterol oder ein Solvat dieses Salzes und (B) Mometasonfuroat zur gleichzeitigen oder getrennten Verabreichung bei der Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegserkrankung enthält.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, das eine pharmazeutische Zusammensetzung ist, die ein Gemisch aus wirksamen Mengen an (A) und (B) wahlweise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfaßt.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, worin (A) Formoterolfumaratdihydrat ist.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1, 2 oder 3, das in inhalierbarer Form vorliegt und folgendes ist

- (i) ein Aerosol, das ein Gemisch aus (A) und (B) in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel ist, oder
- (ii) eine Kombination eines Aerosols, das (A) in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel enthält, mit einem Aerosol, das (B) in Lösung oder Dispersion in einem Treibmittel enthält,
- (iii) eine verneblungsfähige Zusammensetzung, die eine Dispersion aus (A) und (B) in einem wäßrigen, organischen oder wäßrigen/organischen Medium enthält, oder
- (iv) eine Kombination einer Dispersion von (A) in einem wäßrigen, organischen oder wäßrigen / organischen Medium mit einer Dispersion von (B) in einem wäßrigen, organischen oder wäßrigen / organischen Medium, oder
- (v) ein trockenes Pulver, das fein verteilt (A) und/oder (B) wahlweise zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger in fein verteilter Form enthält.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, worin die inhalierbare Form das Aerosol (i) oder die Aerosolkombination (ii) ist und das Treibmittel ein Halogen-substituierter Kohlenwasserstoff ist, worin (A) und/oder (B) dispergiert sind.

6. Arzneimittel nach Anspruch 4, worin die inhalierbare Form das trockene Pulver (v) ist, worin der Träger vorhanden ist und ein Saccharid ist.

7. Arzneimittel nach Anspruch 4, worin die inhalierbare Form ein Aerosol (i), eine Aerosolkombination (ii) oder ein trockenes Pulver (v) ist und (A) und/oder (B) einen mittleren Partikeldurchmesser von bis zu 10 µm haben.

8. Arzneimittel nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin das Gewichtsverhältnis von (A) zu (B) 2:1 bis 1:2000 beträgt.

9. Arzneimittel nach Anspruch 8, worin das Gewichtsverhältnis von (A) zu (B) 1:5 bis 1:50 beträgt.
10. Arzneimittel nach Anspruch 2, das ein trockenes Pulver in einer Kapsel ist, wobei die Kapsel 3 bis 36 µg an (A) als Formoterolfumaratdihydrat, 25 µg bis 800 µg an (B) und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger in einer Menge enthält, um das Gesamtgewicht des trockenen Pulvers pro Kapsel zwischen 5 mg und 50 mg zu bringen.
11. Arzneimittel nach Anspruch 2, das ein trockenes Pulver ist, das auf Gewichtsbasis 3 bis 36 Teile an (A) als Formoterolfumaratdihydrat, 25 bis 800 Teile an (B) und 2164 bis 24972 Teile eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers enthält.
12. Pharmazeutischer Kit, der (A) nach Anspruch 1 oder 3 und (B) nach Anspruch 1 in getrennten Einheitsdosierungsformen, wobei die Formen zur Verabreichung von (A) und (B) in wirksamen Mengen geeignet sind, zusammen mit einer oder mehrerer Inhalationsvorrichtungen zur Verabreichung von (A) und (B) umfaßt.
13. Verwendung von (A) nach Anspruch 1 oder 3 und (B) nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels für eine Kombinationstherapie durch gleichzeitige, sequenzielle oder getrennte Verabreichung bei der Behandlung einer entzündlichen oder obstruktiven Atemwegerkrankung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen