

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1850

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.11.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.11.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9928311**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/11894**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/39745**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

A 61 K 9/14

A 61 K 9/12

A 61 K 31/165

A 61 P 11/00

(71) Přihlašovatel:

NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:

Haeberlin Barbara, Münchenstein, CH;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Inhalovatelné léčivo pro léčení chronické
obstruktivní choroby plicní**

(57) Anotace:

Použití suchého prášku obsahujícího, jako složku A, formoterol, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát, nebo solvát uvedené soli, a jako složku B, farmaceuticky přijatelné partikulární ředidlo nebo nosič v množství činícím od 400 µg do 5000 µg na µg složky A, k přípravě inhalovatelného léčiva k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.

28.05.02

2002 - R50

Inhalovatelné léčivo pro léčení chronické obstruktivní choroby plicní

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití organických sloučenin k léčení chronické obstruktivní choroby plicní (COPD), a to, jak reversibilní, tak irreversibilní chronické obstruktivní choroby plicní, přičemž reversibilita je definována pomocí účinku inhalace standardní dávky krátce působícího beta-2 agonisty, tj. bronchodilatátoru, jako je salbutamol, na usilovný expirační objem během první sekundy (FEV₁) měřený pomocí spirometrie. Charakteristiky různých stádií chronické obstruktivní choroby plicní jsou popsány v Official Statement of the American Thoracic Society (ATS): Am J Respir Crit Care Med, sv. 152, str. S77 až 120, 1995, a v Consensus Statement of the European Respiratory Society (ERS): European Respiratory Journal 1995, 8, str. 1398 až 1420.

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, v souhlasu s předkládaným vynálezem, že formoterol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl či solvát, nebo solvát uvedené soli, na něž všechny bude dále alternativně odkazováno jako na formoterolovou účinnou složku, je obzvláště účinný při léčení chronické obstruktivní choroby plicní, pokud je podáván pomocí inhalace v podobě suchého prášku ve směsi s ředidlem nebo nosičem v množství činícím od 400 µg do 5000 µg na µg formoterolové účinné látky. Podáváním takové směsi pomocí inhalace pacientům s chronickou obstruktivní chorobou plicní lze dosáhnout značné dlouho-trvající bronchodilatace, velmi dobrého profilu bezpečnosti, který je důležitý např. pro léčení chronické obstruktivní choroby plicní bez znatelných průvodních kardiovaskulárních účinků, a značné zlepšení kvality života, jak bylo posouzeno prostřednictvím St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Proto předkládaný vynález poskytuje, jako jeden z aspektů, použití suchého prášku obsahujícího jako složku A formoterol, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát, nebo solvát uvedené soli, a jako složku B farmaceuticky přijatelné partikulární ředidlo nebo nosič v množství činícím od 400 µg do 5000 µg na µg složky A k přípravě inhalovatelného léčiva k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.

Jako související provedení poskytuje předkládaný vynález farmaceutickou kompozici ve formě suchého prášku obsahujícího složky A a B, jak jsou výše definovány, pro použití k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.

Podle dalšího provedení předkládaný vynález poskytuje způsob léčení chronické obstruktivní choroby plicní, které zahrnuje podávání účinného množství suchého prášku obsahujícího jako složku A formoterol, přičemž tento formoterol je ve volné formě nebo ve formě jeho farmaceuticky přijatelné soli či solvátu, nebo ve formě solvátu takové soli, a jako složku B farmaceuticky přijatelné partikulární ředidlo nebo nosič v množství činícím od 400 µg do 5000 µg na µg složky A, inhalační cestou pacientovi, který takovou léčbu vyžaduje.

Podle dalšího provedení předkládaný vynález poskytuje použití suchého prášku obsahujícího jako složku A formoterol, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát, nebo solvát uvedené soli, a jako složku B farmaceuticky přijatelné partikulární ředidlo nebo nosič v množství činícím od 400 µg do 5000 µg na µg složky A, přičemž uvedený suchý prášek je v podstatě prostý fudicason-propionátu, mometason-furoátu nebo tiotropiových solí, k přípravě inhalovatelného léčiva k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.

Formoterolová účinná složka A může být v libovolné isomerní formě nebo směsi isomerních forem, například ve formě

čistého enantiomeru, zejména R,R-enantiomeru, směsi enantiomerů, racemátu nebo jejich směsi. Mezi farmaceuticky přijatelné soli formoterolu patří adiční soli s kyselinou, a to s anorganickými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, nebo s organickými kyselinami, jako jsou kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina glutarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina citrónová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina p-methoxybenzoová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, nebo kyselina p-toluensulfonová. Mezi vhodné solváty formoterolu a jeho farmaceuticky přijatelných solí patří hydráty. Výhodnou formou formoterolu pro použití podle předkládaného vynálezu je formoterol-fumarát, zejména dihydrát formoterol-fumarátu, výhodně v racemické formě. Formoterol, jeho soli a hydráty, a hydráty jeho solí, jak jsou popsány výše, lze připravit známými způsoby, například tak, jak je popsáno v US 3994974 nebo US 5684199.

Proto, jako výhodné provedení, předkládaný vynález poskytuje použití suchého prášku skládajícího se, nebo skládajícího se převážně, z dihydrátu formoterol-fumarátu, jako složky A, a farmaceuticky přijatelného partikulárního ředidla nebo nosiče, jako složky B, v množství činícím od 400 µg do 5000 µg na µg složky A, k přípravě inhalovatelného léčiva k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.

Mezi vhodné ředidla nebo nosiče patří sacharidy nebo/a cukerné alkoholy, např. monosacharidy, disacharidy a polysacharidy, jako jsou glukóza, arabinóza, dextróza, fruktóza, ribóza, mannóza, sacharóza, trehalóza, laktóza, maltóza nebo dextran, cukerné alkoholy, jako je mannitol, a směsi jedné či více těchto látek. Výhodným ředidlem či nosičem je laktóza, zejména ve formě monohydrátu. Ředidlo či nosič jsou obvykle přítomny v množství činícím 400 až 4000 µg, například 800 až

3000 μg , výhodněji 1000 až 2500 μg , zejména 2000 až 2500 μg , na μg formoterolové účinné složky A. Střední průměr částic formoterolové účinné složky A činí výhodně až 10 μm , výhodněji až 5 μm , zejména 1 až 5 μm . Ředidlo či nosič, jako složka B, mohou být přítomny v suchém prášku ve formě částic s maximálním průměrem činícím např. 300 μm , výhodně s maximálním průměrem činícím 212 μm . Střední průměr částic ředidla či nosiče, jako složky B, se výhodně pohybuje v rozmezí od 40 do 100 μm , např. 50 až 75 μm . Velikost částic formoterolové účinné složky A a velikost částic ředidla či nosiče, tj. složky B, lze zmenšit na požadovanou úroveň běžnými způsoby, například pomocí mletí v proudovém vzduchovém mlýnu, kulovém mlýnu nebo vibračním mlýnu, přesíváním, mikroprecipitací, sušením rozprašováním, lyofylizací nebo rekrystalizací ze superkritického prostředí.

Podle výhodného provedení předkládaného vynálezu je suchý prášek v kapsli, obvykle kapsli z farmaceuticky přijatelného přírodního nebo syntetického polymeru, jako jsou želatina a hydroxypropylmethylcelulóza, přičemž tato kapsle obsahuje jednotkovou dávku formoterolové účinné složky A. Dávky formoterolové účinné složky A k inhalaci podle předkládaného vynálezu mohou obecně činit od 1 μg do 60 μg . Pokud je složkou A dihydrát formoterol-fumarátu, může se dávka pohybovat například v rozmezí od 6 μg do 48 μg . Výhodné dávky činí od 6 μg do 36 μg , například 6 μg , 12 μg , 18 μg , 24 μg , 30 μg nebo 36 μg , obzvláště výhodnými jsou dávky ve výši 12 μg a 24 μg , a nejvýhodnější dávkou je dávka činící 12 μg . Tyto dávky lze podávat jednou nebo dvakrát denně, výhodně dvakrát denně, výhodná maximální denní dávka činí 48 μg . Pro užívání v případě potřeby („on demand“) činí výhodná dávka 6 μg nebo 12 μg , a tato dávka se inhaluje, jak je zapotřebí, v souhlasu s výhodnou maximální denní dávkou činící 48 μg . Pokud je suchý prášek v kapsli obsahující jednotkovou dávku složky A, např. 6 μg , 12 μg nebo 24 μg složky A, je množství ředidla/nosiče výhodně takové, že celková hmotnost suchého prášku se na

kapsli pohybuje mezi 5 mg a 25 mg, např. až 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg nebo, zejména, 25 mg.

Podle obzvláště výhodných provedení je suchý prášek v kapsli, kapsle obsahuje 12 μg formoterolové účinné složky A a 4988 μg až 49988 μg , například 4988 μg nebo 9988 μg nebo 14988, výhodněji 19988 μg až 24988 μg , například 19988 nebo, zejména, 24988 ředidla či nosiče, tj. složky B.

Odborníkovi v oboru je zřejmé, že suchý prášek obsažený v kapsli lze inhalovat vložením kapsle do zařízení pro inhalaci suchého prášku, které je uzpůsobeno při uvedení do chodu probodnout kapsli obsahující suchý prášek, a tím uvolnit suchý prášek k inhalaci pro uživatele - inhalátor pro kapsle se suchým práškem. Tato zařízení jsou v oboru dobře známá a jsou komerčně dostupná. Vhodné inhalační zařízení je například popsáno v US 3991761, který je zde tímto zahrnut zmínkou, zejména jak je popsáno v patentových nárocích US 3991761 a jak je popsáno s odkazem na výkresy US 3991761; toto zařízení lze modifikovat potažením jehly, která proráží kapsli, polymerem, jak je popsáno ve WO 99/45987. Výhodným inhalačním zařízením je zařízení uzpůsobené pojmout jednu kapsli obsahující suchý prášek, tj. jednokapslový inhalátor, například komerčně dostupný inhalátor Aerolizer®.

Podle jiného provedení předkládaného vynálezu může být suchý prášek v zásobníku vícedávkového inhalátoru pro inhalaci suchého prášku, uzpůsobeného uvolnit jednorázově jednotkovou dávku, například 5 μg , 6 μg , 9 μg , 10 μg , 12 μg , 15 μg , 18 μg , 20 μg , 24 μg , 25 μg , 30 μg nebo 36 μg , výhodně od 5 do 15 μg , formoterolové účinné složky A, zejména dihydrátu formoterol-fumarátu, například z prášku s hmotnostním poměrem dihydrátu formoterol-fumarátu ku laktóze činícím 5:4995, 5:9995, 5:14995, 10:5990, 10:9990, 10:14990, 12:4988, 12:9988, 12:14998, 15:9985 nebo 15:14985. Vícedávkové inhalátory pro inhalaci suchého prášku jsou v oboru dobře známé a jsou

komerčně dostupné. Vhodným vícedávkovým inhalátorem je například inhalátor popsáný ve WO 97/20589.

Léčení chronické obstruktivní choroby plicní podle předkládaného vynálezu zahrnuje léčení reversibilní nebo irreversibilní, mírné, střední nebo závažné chronické obstruktivní choroby plicní (včetně chronické bronchitidy a emfyzému) a s tímto onemocněním spojených stavů, např. bronchospasmu, zhoršení plicních funkcí, snížení zátěžové kapacity, dušnosti, dyspnoe nebo snížení elasticity plic. Proto léčení chronické obstruktivní choroby plicní podle předkládaného vynálezu zahrnuje udržovací (preventivní) léčbu nebo léčbu v případě potřeby („on demand“) nebo záchrannou léčbu bronchospasmu spojeného s chronickou obstruktivní chorobou plicní, léčbu ke zpomalení progresu zhoršování plicních funkcí, léčbu ke zlepšení zátěžové kapacity, a léčbu ke zlepšení kvality života podle SGRQ.

Účinek kompozic podle předkládaného vynálezu při léčení chronické obstruktivní choroby plicní lze sledovat běžnými způsoby, např. stanovováním parametrů jako jsou usilovný expirační objem během první sekundy (FEV_1), vitální kapacita (VC), usilovná vitální kapacita (FVC), kvalita života, vrcholová výdechová rychlost (PEF), zátěžová kapacita (např. při testu člunkové chůze) a poddajnost plic, v určitých intervalech během léčby. Kvalitu života lze stanovovat podle SGRQ (P. W. Jones a kol., Respir Med. 1991; 85 (příloha B): str. 25 až 31).

Předkládaný vynález ilustrují následující příklady provedení předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Připraví se želatinové kapsle vhodné pro použití v kapslovém inhalátoru, každá kapsle obsahuje suchý prášek, který se sestává ze 6 μg dihydrátu formoterol-fumarátu, který se ve vzduchovém proudovém mlýnu rozmělní na střední průměr částic činící 1 až 5 μm , a 4994 μg monohydrátu laktózy s průměrem částic nižším než 212 μm . Tyto kapsle se použijí k léčení pacientů s chronickou obstruktivní chorobou plicní vložением kapsle do kapslové komory inhalátoru popsaného v US 3991761 a uvedením probodávacího zařízení do chodu, čímž se kapsle perforuje a uvolní se suchý prášek, pokud pacient inhaluje vzduch skrz kapslovou komoru.

Příklady 2 až 29

Opakuje se příklad 1, avšak množství dihydrátu formoterol-fumarátu a monohydrátu laktózy jsou u jednotlivých příkladů taková, jaká ukazuje tabulka uvedená níže.

Tabulka

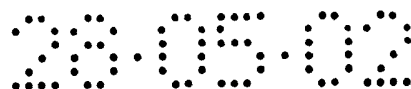
Příklad	Dihydrát formoterol-fumarátu	Monohydrát laktózy
č.	(μg)	(μg)
2	6	9994
3	6	14994
4	6	19994
5	6	24994
6	12	4988
7	12	9988
8	12	14988
9	12	19988
10	12	24988
11	12	29988

12	18	9982
13	18	14982
14	18	19982
15	18	24982
16	18	29982
17	24	9976
18	24	14976
19	24	19976
20	24	24976
21	24	29976
22	30	14970
23	30	19970
24	30	24970
25	30	29970
26	36	14964
27	36	19964
28	36	24964
29	36	29964

Příklad 30

Dvě skupiny pacientů trpících chronickou obstruktivní chorobou plicní se léčí formoterolem. Jedna skupina trpí reversibilní chronickou obstruktivní chorobou plicní, přičemž vykazuje po 30 minutách po inhalaci 200 µg salbutamolu alespoň 15% zvýšení v FEV₁. Druhá skupina trpí irreversibilní chronickou obstruktivní chorobou plicní, přičemž vykazuje po 30 minutách po inhalaci 200 µg salbutamolu méně než 15% zvýšení v FEV₁. Obě skupiny se léčí po dobu 12 týdnů inhalací dvakrát denně z kapsle obsahující suchý prášek sestávající se z 12 µg dihydrátu formoterol-fumarátu se středním průměrem částic čínicím 1 až 5 µm a 24988 µg monohydrátu laktózy s průměrem částic nižším než 212 µm, a to pomocí inhalátoru Aerolizer®. Po léčení trvajícím 12 týdnů se v intervalech po 12 hodinách po dávkování stanovují plicní funkce (FEV₁), a naměřené hodnoty

FEV₁ se vynesou do grafu oproti času po dávkování, a z výsledného grafu se stanoví plocha pod křivkou (AUC).



2002 - 1250

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití suchého prášku obsahujícího, jako složku A, formoterol, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát, nebo solvát uvedené soli, a, jako složku B, farmaceuticky přijatelné partikulární ředidlo nebo nosič v množství činícím od 400 μg do 5000 μg na μg složky A, k přípravě inhalovatelného léčiva k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.
2. Použití suchého prášku obsahujícího, jako složku A, formoterol, nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát, nebo solvát uvedené soli, a, jako složku B, farmaceuticky přijatelné partikulární ředidlo nebo nosič v množství činícím od 400 μg do 5000 μg na μg složky A, přičemž uvedený suchý prášek je v podstatě prostý fusicason-propionátu, mometason-furoátu nebo tiotropiových solí, k přípravě inhalovatelného léčiva k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.
3. Použití podle nároku 1 nebo 2, při němž je formoterol, tj. složka A, ve formě dihydrátu formoterol-fumarátu.
4. Použití suchého prášku skládajícího se, nebo skládajícího se převážně, z dihydrátu formoterol-fumarátu, jako složky A, a farmaceuticky přijatelného partikulárního ředidla nebo nosiče, jako složky B, v množství činícím od 400 μg do 5000 μg na μg složky A, k přípravě inhalovatelného léčiva k léčení chronické obstruktivní choroby plicní.
5. Použití podle libovolného z nároků 1 až 4, při němž je ředidlem či nosičem, tj. složkou B, sacharid nebo/a cukerný alkohol.
6. Použití podle nároku 5, při němž je ředidlem či nosičem, tj. složkou B, laktóza.

7. Použití podle libovolného z nároků 1 až 6, při němž se množství ředidla či nosiče, tj. složky B, pohybuje v rozmezí od 800 do 3000 μg na μg složky A.
8. Použití podle libovolného z nároků 1 až 7, při němž střední průměr částic složky A činí až 10 μm .
9. Použití podle libovolného z nároků 1 až 8, při němž je suchý prášek v kapsli, přičemž tato kapsle obsahuje jednotkovou dávku složky A.
10. Použití podle nároku 9, při němž kapsle obsahuje 12 μg složky A a 19988 až 24988 μg ředidla či nosiče, tj. složky B.
11. Použití podle libovolného z nároků 1 až 8, při němž je suchý prášek v zásobníku vícedávkového inhalátoru pro inhalaci suchého prášku, uzpůsobeného jednorázově uvolnit jednotkovou dávku složky A.