



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20030378 A2

HR P20030378 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/46
A 61 K 31/137
A 61 P 11/00
A 61 P 11/06

(21) Broj prijave u HR: P20030378A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 12.05.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.04.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP01/12962
Datum podnošenja međunarodne prijave 09.11.2001.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/38154
Datum međunarodne objave 16.05.2002.

(31) Broj prve prijave: 100 56 104.7 (32) Datum podnošenja prve prijave: 13.11.2000. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG., 55216 Ingelheim am Rhein, DE
(72) Izumitelji: Christel Schmelzer, Welfenstrasse 14, 55218 Ingelheim am Rhein, DE
Juergen Nagel, Gebrüder Baruch Strasse 46, 55543 Bad Kreuznach, DE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: NOVE FORMULACIJE LIJEKA NA OSNOVI SOLI TIOTROPIJA I SOLI SALMETEROLA

(57) Sažetak: Predloženi izum se odnosi na nove formulacije lijeka na osnovi soli tiotropija i soli salmeterola, na postupak za njihovu proizvodnju i na njihovu upotrebu za liječenje bolesti dišnih puteva.

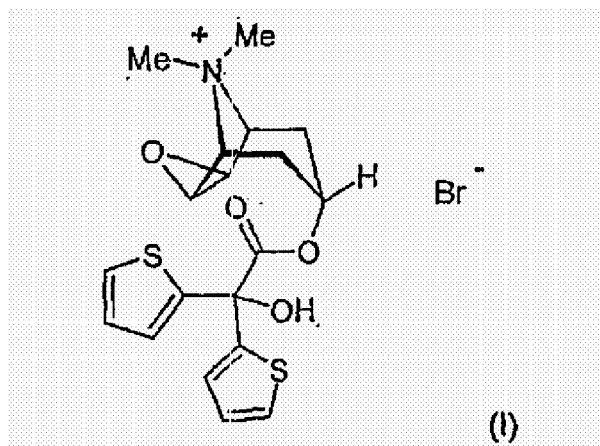
HR P20030378 A2

OPIS IZUMA

Predloženi izum *se* odnosi na novu formulaciju lijeka na osnovi soli tiotropija i soli salmeterola, na postupak za njegovu pripravu kao i na njegovu upotrebu u terapiji bolesti dišnih puteva.

Pozadina izuma

Spoj tiotropij bromid je sol tiotropija koji je poznat iz europske patentne prijave EP 418 716 A1 i on ima slijedeću kemijsku strukturu:



Taj spoj se može također nazvati i kemijskim nazivom (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hidroksidi-2-tienilacetil)oksi]-9,9-dimetil-3-oksa-9-azoniatriciklo-[3.3.1.0]nonan i on ima dragocjena farmakološka svojstva. Smatra se da oznaka tiotropija u okviru predloženog izuma znači također i slobodni kation.

Tiotropij kao također i njegove soli predstavljaju antiholinergike visoke učinkovitosti i zbog toga se mogu upotrijebiti u terapiji astme ili COPD-a (chronic obstructive pulmonary disease = kronična opstruktivska bolest pluća).

Aplikacija soli tiotropija vrši se ponajprije inhalacijskim putem. Pri tome se može upotrijebiti prikladan inhalacijski prah, koji se pomoću odgovarajućih inhalatora za prah aplicira punjen u prikladne kapsule (inhalate). Alternativno tome, inhalacijska primjena se također može provesti i aplikacijom prikladnog inhalacijskog aerosola. Tu se također ubrajaju praškasti inhalacijski aerosoli, koji kao potisni plin sadrže, na primjer HFA134a, HFA227 ili njihovu mješavinu. Inhalacijska aplikacija se može izvršiti, nadalje, pomoću prikladnih otopina tiotropijeve soli.

Opis izuma u pojedinostima

Iznenadujuće je pronađeno da se opaža neočekivani koristan, terapijski učinak, naročiti sinergistički učinak, kod liječenja upalnih ili opstruktivskih bolesti dišnih puteva ako se primijeni jednu ili više tiotropijevih soli (1) u kombinaciji s jednom ili više soli salmeterola (2).

Time se mogu značajno ograničiti, na primjer, neželjeni sporedni učinci koji se na ljudima često opažaju kod aplikacije beta-mimetika, kao što je balmeterol. Kao glavni sporedni učinci beta-mimetika mogu se navesti, na primjer, opći nemir, uzbuđenost, gubitak sna, strah, drhtanje prstiju, izbijanje znoja i glavobolja.

Kad se u okviru predloženog izuma navodi tiotropij, tada se taj naziv odnosi na slobodni kation (1'). Kad se u okviru predloženog izuma navodi salmeterol, tada se s tim nazivom podrazumijeva slobodna baza (2').

Kombinacije aktivnih tvari prema izumu su karakterizirane, nadalje, iznenadujuće brzom pojavom djelovanja, kao također i s dugotrajnim djelovanjem. To ima veliki značaj za zdravlje pacijenata, jer s jedne strane nakon aplikacije kombinacije brzo dolazi do poboljšanja stanja, a s druge strane zbog duljeg trajanja djelovanja dovoljna je jedna aplikacija dnevno.

Prethodno navedeni učinci opažaju se kako pri istovremenoj aplikaciji u jednoj jedinoj formulaciji aktivne tvari, tako također i s uzatopnom aplikacijom dviju aktivnih tvari u odvojenim formulacijama. Prema izumu, prednost se daje istovremenoj aplikaciji dviju aktivnih tvari u jednoj jedinoj formulaciji.

Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na lijek, koji sadrži jednu ili više tiotropijevih soli (1) i jednu ili više soli salmeterola (2), prema potrebi u obliku njihovih solvata ili hidrata. Pri tome, aktivne tvari mogu biti sadržane zajedno u

jednom jedinom obliku za aplikaciju ili u dva odvojena oblika za aplikaciju. Prema izumu, prednost se daje lijeku, koji sadrži aktivne tvari 1 i 2 u jednom jedinom obliku za aplikaciju.

Daljnji aspekt predloženog izuma odnosi se na lijek, koji osim terapijski učinkovitih količina spojeva 1 i 2 sadrži i farmaceutski podnošljiv nosač. Jedan oblik predloženog izuma odnosi se na lijek, koji osim terapijski učinkovitih količina spojeva 1 i 2 ne sadrži nikakav farmaceutski podnošljiv nosač.

Predloženi izum odnosi se, nadalje, na upotrebu spojeva 1 i 2 za proizvodnju lijeka koji sadrži terapijski učinkovitu količinu spojeva 1 i 2 za liječenje upalnih ili opstruktivskih bolesti dišnih puteva, naročito astme ili COPD-a istovremenom ili uzastopnom aplikacijom.

Predloženi izum odnosi se, nadalje, na istovremenu ili uzastopnu upotrebu terapijski učinkovite doze kombinacije prethodnih lijekova 1 i 2 za liječenje od upalnih ili opstruktivskih bolesti dišnih puteva, naročito astme ili COPD-a.

U okviru predloženog izuma kao upotrebljive soli tiotropija 1 podrazumijevaju se spojevi koji osim tiotropija kao ion suprotnog naboja (anion) sadrže klorid, bromid, jodid, metansulfonat, para-toluolsulfonat ili metilsulfat. U okviru predloženog izuma prednost se daje prije svega onim solima tiotropija koje sadrže metansulfonat, klorid, bromid ili jodid, pri čemu se poseban značaj pridaje metansulfonatu ili bromidu. Prema izumu, istaknuto značenje pridaje se tiotropij bromidu.

Kao soli salmeterola 2 prema izumu se podrazumijevaju farmaceutski podnošljive soli, koje su odabrane između soli solne kiseline, bromovodične kiseline, sumporne kiseline, fosforne kiseline, metansulfonske kiseline, octene kiseline, fumarne kiseline, jantarne kiseline, mliječne kiseline, limunske kiseline, vinske kiseline, ksinafonske kiseline ili maleinske kiseline, pod uvjetom da spoj 2 ne može biti salmeterol ksinafoat ako je spoj 1 tiotropij bromid. Prema potrebi, za proizvodnju soli salmeterola također se mogu upotrijebiti i mješavine gore navedenih kiselina.

Prema izumu, prednost se daje onim solima salmeterola 2 koje su odabrane iz skupine koju čine hidroklorid, hidrobromid, sulfat, fosfat i metansulfonat. Porednu prednost se daje onim solima spoja 2 koje su odabrane između hidroklorida i sulfata, od kojih se posebnu prednost daje sulfatu. Prema izumu, istaknuto značenje ima salmeterol x 1/2 H₂SO₄.

Kombinacije aktivnih tvari iz 1 i 2 prema izumu mogu sadržavati sastojke 1 i 2 u obliku njihovih enantiomera, smjese enantiomera ili u obliku racemata.

Omjeri u kojima se mogu upotrijebiti dvije aktivne tvari 1 i 2 u kombinaciji aktivnih tvari prema izumu su promjenljivi. Aktivne tvari 1 i 2 mogu, prema potrebi, biti prisutne u obliku njihovih solvata ili hidrata. Ovisno o izboru soli spoja 1, odnosno 2, omjeri koji se upotrebljavaju u okviru predloženog izuma se mijenjaju zbog različite molekulske mase različitih oblika soli. Zbog toga se u nastavku navedeni maseni omjeri temelje na tiotropijevom kationu 1' kao i na slobodnoj bazi salmeterola 2'. Kombinacije aktivnih tvari 1' i 2' prema izumu mogu biti sadržane u masenim omjerima koji su u područje od 1:300 do 30:1, ponajprije od 1:230 do 20:1, posebno povoljno od 1:150 do 10:1, nadalje, ponajprije od 1:50 do 5:1, posebno povoljno od 1:3.5 do 2:1. Prema izumu posebno su zanimljivi lijekovi koji sadrže kombinacije spojeva 1' i 2' u masenom omjeru u područje od 1:25 do 1:1, ponajprije u području od 1:10 do 1:2, posebno povoljno u području od 1:5 do 1:2,5.

Na primjer, ali bez namjere da se time ograničava izum, povoljne kombinacije spojeva 1 i 2 prema izumu mogu sadržavati tiotropij 1' i salmeterol 2' u slijedećim masenim omjerima: 1:40; 1:20; 1:11,1; 1:10; 1:5,6; 1:5; 1:2,8; 1:2,5; 1:1,4; 1:1,25; 1,44:1; 1,6:1.

Primjena lijeka prema izumu koji sadrži kombinaciju spojeva 1 i 2 vrši se uobičajeno tako da se tiotropij 1' i salmeterol 2' daju zajedno u doziranju količinom od 0,01 do 10000 µg, ponajprije od 0,1 do 2000 µg, posebno povoljno od 1 do 1000 µg, nadalje ponajprije od 5 do 500 µg, prema izumu ponajprije od 10 do 200 µg, ponajprije od 20 do 100 µg, napovoljnije od 30 do 70 µg po jednoj aplikaciji.

Na primjer, kombinacije spojeva 1 i 2 prema izumu sadrže toliku količinu tiotropija 1' i salmeterola 2', da ukupno doziranje po jednoj aplikaciji iznosi 30 µg, 35 µg, 45 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 90 µg, 105 µg, 110 µg, 110 µg, 140 µg ili slično. U tim područjima doziranja aktivne tvari 1' i 2' su sadržane u gore navedenim masenim omjerima.

Na primjer i bez namjere ograničenja opsega izuma, kombinacije spoja 1 i 2 prema izumu mogu sadržavati takovu količinu tiotropija 1' i salmeterola 2', da se po jednoj aplikaciji dobije 5 µg spoja 1' i 25 µg spoja 2', 5 µg spoja 1' i 50 µg spoja 2', 5 µg spoja 1' i 100 µg spoja 2', 5 µg spoja 1' i 200 µg spoja 2', 10 µg spoja 1' i 25 µg spoja 2', 10 µg spoja 1' i 50 µg spoja 2', 10 µg spoja 1' i 100 µg spoja 2', 10 µg spoja 1' i 200 µg spoja 2', 18 µg spoja 1' i 25 µg spoja 2', 18 µg spoja 1' i 50 µg spoja 2', 18 µg spoja 1' i 100 µg spoja 2', 18 µg spoja 1' i 200 µg spoja 2', 20 µg spoja 1' i 25 µg

spoja 2', 20 µg spoja 1' i 50 µg spoja 2', 20 µg spoja 1' i 100 µg spoja 2', 20 µg spoja 1' i 200 µg spoja 2', 36 µg spoja 1' i 25 µg spoja 2', 36 µg spoja 1' i 50 µg spoja 2', 36 µg spoja 1' i 100 µg spoja 2', 36 µg spoja 1' i 200 µg spoja 2', 40 µg spoja 1' i 25 µg spoja 2', 40 µg spoja 1' i 50 µg spoja 2', 40 µg spoja 1' i 100 µg spoja 2' ili 40 µg spoja 1' i 200 µg spoja 2'.

Ako se kao prednosna kombinacija spojeva 1 i 2 prema izumu upotrebljava kombinaciju aktivnih tvari u kojoj spoj 1 je tiotropij bromid i u kojoj spoj 2 je salmeterol x ½ H₂SO₄, tada prethodni primjeri navedenih primjenskih količina aktivnih tvari 1 i 2 po jednoj aplikaciji odgovaraju slijedećim količinama spojeva 1 i 2: 6 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 6 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 6 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 6 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 12 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 12 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 12 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 12 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 21,7 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 21,7 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 21,7 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 21,7 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 24,1 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 24,1 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 24,1 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 24,1 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 43,3 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 43,3 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 43,3 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 43,3 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 48,1 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 48,1 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 48,1 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2 ili 48,1 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2.

Ako u prednosnoj kombinaciji spojeva 1 i 2 prema izumu spoj 2 predstavlja salmeterol x 1/2 H₂SO₄, a spoj 1 se upotrebljava, na primjer, kao tiotropij bromid monohidrat, tada gore navedeni primjeri količina aktivnih tvari 1' i 2' koje se daju s jednom aplikacijom odgovaraju slijedećim količinama spojeva 1 i 2: 6,2 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 6,2 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 6,2 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 6,2 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 12,5 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 12,5 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 12,5 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 12,5 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 22,5 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 22,5 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 22,5 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 22,5 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 25 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 25 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 25 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 25 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 45 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 45 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 45 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2, 45 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2, 50 µg spoja 1 i 27,9 µg spoja 2, 50 µg spoja 1 i 55,9 µg spoja 2, 50 µg spoja 1 i 111,8 µg spoja 2 ili 50 µg spoja 1 i 223,6 µg spoja 2.

Aplikacija kombinacije aktivnih tvari 1 i 2 prema izumu vrši se ponajprije putem inhalacije. Pri tome, sastojci 1 i 2 se moraju pripremiti u obliku za aplikaciju koji se može inhalirati.

Kao oblici za aplikaciju koji se mogu inhalirati u obzir dolaze inhalacijski prah, aerosoli za doziranje s potisnim plinom ili inhalacijske otopine bez potisnog plina.

Inhalacijski prah prema izumu koji sadrži kombinaciju aktivnih tvari 1 i 2 može se sastojati samo iz navedenih aktivnih tvari ili iz mješavine navedenih aktivnih tvari s fiziološki podnošljivim pomoćnim tvarima. U okviru predloženog izuma pojam inhalacijske otopine bez potisnog plina obuhvaća također i koncentrate ili sterilne inhalacijske otopine gotove za upotrebu. Prema izumu, oblici za aplikaciju kombinacije mogu sadržavati aktivne tvari 1 i 2 zajedno u jednom ili u dva odvojena oblika za aplikaciju. Oblici za aplikaciju koji se mogu upotrijebiti u okviru predloženog izuma opisat će se u pojedinostima u slijedećem dijelu opisa.

A) Inhalacijski prah koji sadrži kombinaciju aktivnih tvari 1 i 2

Inhalacijski prah prema izumu može sadržavati spojeve 1 i 2 same ili u mješavini s prikladnim i fiziološki nedvojbjenim pomoćnim tvarima.

Ako su aktivne tvari 1 i 2 sadržane u mješavini s fiziološki nedvojbjenim pomoćnim tvarima, za pripremu tog inhalacijskog praha prema izumu mogu se upotrijebiti slijedeće fiziološki nedvojbene pomoćne tvari: monosaharidi (npr. glukoza ili arabinoza), disaharidi (npr. laktoza, saharoza, maltoza), oligo- i polisaharidi (npr. dekstran), polialkoholi (npr. sorbit, manit, ksilit), soli (npr. natrijev klorid, kalcijev karbonat) ili međusobne mješavine tih pomoćnih tvari. Upotrebljavaju se ponajprije mono- ili disaharidi, pri čemu se prednost daje upotrebi laktoze ili glukoze, naročito, ali ne isključivo u obliku njihovih hidrata. Kao posebno povoljna pomoćna tvar u smislu izuma upotrebljava se laktoza, ponajprije laktoza monohidrat.

Za inhalacijski prah u okviru izuma pomoćne tvari imaju maksimalnu prosječnu veličinu čestica do 250 µm, ponajprije između 10 i 150 µm, posebno povoljno između 15 i 80 µm. Prema potrebi može se pokazati smislenim da se gore navedene pomoćne tvari pomiješaju sa sitnijom frakcijom pomoćne tvari prosječne veličine čestica od 1 do 9 µm. Potonje navedene, sitnije pomoćne tvari su također odabrane iz gore navedene skupine upotrebljivih pomoćnih tvari. Zatim se, za proizvodnju inhalacijskog praha prema izumu mikronizirane aktivne tvari 1 i 2, ponajprije srednje veličine čestica od 0,5 do 10 µm, posebno povoljno od 1 do 6 µm, pomiješaju s mješavinom pomoćne tvari. Postupci za proizvodnju inhalacijskog praha prema izumu mljevenjem i mikronizacijom kao i završnim miješanjem sastojaka su poznati iz stanja tehnike. Inhalacijski prah prema izumu može se pripremiti u obliku jedne jedine praskaste smjese, koja sadrži spoj 1 kao također i spoj 2, ili u obliku odvojenih inhalacijskih prahova, od kojih svaki sadrži samo spoj 1 i spoj 2 i tako se apliciraju.

Inhalacijski prah prema izumu može se aplicirati pomoću inhalatora poznatih iz stanja tehnike.

Inhalacijski prah prema izumu, koji osim spojeva 1 i 2 sadrži, nadalje, fiziološki nedvojbenu pomoćnu tvar, može se aplicirati, na primjer, pomoću inhalatora koji doziraju jednu jedinu dozu iz spremnika pomoću odmjerne komore kako je opisano u US 4570630A, ili pomoću druge radne naprave, kao što je naprava opisana u DE 36 25 685 A. Prema izumu, primjenjuje se ponajprije inhalacijski prah, koji osim spojeva 1 i 2 sadrži fiziološki nedvojbenu pomoćnu tvar, prije svega punjen u kapsule (u takozvane inhalete), koje se stavljaju u inhalatore kao što je onaj koji je opisan, na primjer, u WO 94/28958.

Ako se inhalacijski prah prema izumu i u smislu gore navedene prednosne primjene želi puniti u kapsule (inhalete), nude se količine punjenja od 1 do 30 mg, ponajprije od 3 do 20 mg, ponajprije 5 do 10 mg inhalacijskog praha po kapsuli. One sadrže prema izumu zajedno ili u svakom slučaju gore navedene količine doziranja spojeva 1' i 2' po jednoj aplikaciji.

B) Inhalacijski aerosol s potisnim plinom koji sadrži kombinaciju aktivnih, tvari 1 i 2

Inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin prema izumu može sadržavati spojeve 1 i 2 otopljene u potisnom plinu ili u dispergiranom obliku. Pri tome, spojevi 1 i 2 mogu biti u odvojenim oblicima aplikacije ili mogu biti u jednom zajedničkom obliku aplikacije, pri čemu obadva spoja 1 i 2 mogu biti otopljena, obadva mogu biti dispergirana ili u svakom slučaju samo jedna komponenta može biti otopljena, a druga može biti dispergirana.

Potisni plinovi koji se mogu upotrijebiti za proizvodnju inhalacijskog aerosola prema izumu su poznati iz stanja tehnike. Prikladni potisni plinovi su odabrani iz skupine koju čine ugljikovodici kao n-propan, n-butan ili izobutan i halogenirani ugljikovodici kao klorirani i/ili fluorirani derivati metana, etana, propana, butana, ciklopropana ili ciklobutana. Pri tome, gore navedeni potisni plinovi mogu biti sami ili u njihovim mješavinama. Posebno povoljni potisni plinovi su halogenirani derivati alkana odabrani iz skupine koju čine TG11, TG12, TG134a i TG227. Od gore navedenih halogeniranih ugljikovodika prema izumu se upotrebljavaju ponajprije TG134a (1,1,1,2-tetra-fluoretan) i TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan) i njihove mješavine.

Inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin prema izumu može nadalje sadržavati sastojke kao što su ko-otapala, stabilizatori, površinski aktivne tvari (surfaktanti), antioksidanti, klizna sredstva kao i sredstvo za namještanje: pH vrijednosti. Svi ti sastojci su poznati iz stanja tehnike.

Inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin prema izumu može sadržavati do 5 mas. % aktivne tvari 1 i/ili 2. Aerosoli prema izumu sadrže na primjer 0,002 do 5 mas. %, 0,01 do 3 mas. %, 0,01.5 do 2 mas. %, 0,1 do 2 mas. %, 0,5 do 2 mas. % ili 0,5 do 1 mas. % aktivne tvar 1 i/ili 2.

Ako je aktivna tvar 1 i/ili 2 prisutna u dispergiranom obliku, tada ta aktivna tvar ima ponajprije prosječnu veličinu čestica do 10 µm, ponajprije od 0,1 do 5 µm, posebno povoljno od 1 do 5 µm.

Prethodno navedeni inhalacijski aerosol s potisnim plinom prema izumu može se aplicirati pomoću inhalatora (MDIs = metered dose inhalers, inhalatori s odmjeravanjem doza) koji su poznati iz stanja tehnike. S tim u skladu, daljnji oblik predloženog izuma je lijek u obliku gore opisanog aerosola s potisnim plinom zajedno s inhalatorom prikladnim jednostruko ili višestruko davanje tog aerosola. Nadalje predloženi izum se odnosi na inhalatore koji su karakterizirani time, da oni sadrže gore opisan aerosol s potisnim plinom kako je gore opisano.

Predloženi izum odnosi se nadalje na umetke koji su konstruirani s prikladnim ventilom i koji se mogu upotrijebiti u prikladnom inhalatoru i koji sadrže inhalacijski aerosol s potisnim plinom prema izumu, kako je gore opisano. Prikladni umeci i postupci za punjenje tih umetaka s inhalacijskim aerosolom s potisnim plinom prema izumu poznati su iz stanja tehnike.

C) Inhalacijske otopine bez potisnog plina koje sadrže kombinaciju aktivnih tvari 1 i 2 prema izumu

Aplikacija kombinacije aktivnih tvari prema izumu vrši se posebno povoljno u obliku inhalacijske otopine bez potisnog plina. Kao otapala ovdje u obzir dolaze vodene ili alkoholne, ponajprije etanolne otopine. Otapalo može biti samo voda ili to može biti mješavina vode i etanola. Relativan udio etanola prema vodi nije ograničen, ali međutim maksimalna granica je ponajprije do 70 volumnih postotaka, naročito do 60 volumnih postotaka i posebno povoljno do 30 volumnih postotaka. Preostali volumni postoci su nadopunjeni s vodom. Otapalo je ponajprije voda bez dodatka etanola. Otopine koje sadrže spojevi 1 i 2, odvojene ili zajedno namjeste se s prikladnim kiselinama na pH vrijednost od 2 do 7, ponajprije od 2 do 5, posebno povoljno od 2,5 do 3,5. Prema izumu najpovoljnije su inhalacijske otopine koje sadrže zajedno spojeve 1 i 2 i imaju pH vrijednost od pribl. 2,9. Za namještanje te pH vrijednosti mogu se upotrijebiti kiseline odabrane između anorganskih ili organskih kiselina. Primjeri posebno prikladnih anorganskih kiselina jesu solna kiselina, bromovodična kiselina, dušična kiselina, sumporna kiselina i/ili fosforna kiselina. Primjeri posebno prikladnih

organskih kiselina jesu askorbinska kiselina, limunska kiselina, jabučna kiselina/ vinska kiselina, maleinska kiselina, jantarna kiselina, fumarna kiselina, octena kiselina, mravlja kiselina i/ili propionska kiselina i druge. Prednosne anorganske kiseline su solna kiselina i sumporna kiselina. Također se mogu upotrijebiti i kiseline koje već s aktivnom tvari ili, u slučaju kombiniranog pripravka, tvore s jednom od aktivnih tvari kiselinu adicijsku sol. Među organskim kiselinama povoljne su askorbinska kiselina, fumarna kiselina i limunska kiselina. Prema potrebi također se može upotrijebiti i mješavinu navedenih kiselina, naročito u slučaju kiselina koje osim njihovih kiselih svojstava imaju također i druga svojstva, npr. kao sredstva za korekciju okusa, antioksidanti ili sredstva za tvorbu kompleksa, kao na primjer limunska kiselina ili askorbinska kiselina.

- 10 Za namještanje pH vrijednosti prema izumu se posebno povoljno upotrebljava solna kiselina.

Prema izumu u predloženim formulacijama može se izostaviti dodatak editinske kiseline (EDTA) ili neke njezine poznate soli, natrijevog edetata, kao stabilizatora ili sredstva za tvorbu kompleksa.

- 15 Drugi izvedbeni oblici uključuju taj spoj (spojeve). U takovom prednosnom izvedbenom obliku sadržaj natrijevog edetata je ispod 100 mg/100 ml, ponajprije ispod 50 mg/ml, posebno povoljno ispod 20 mg/ml.

Općenito prednost: se daje takovim inhalacijskim otopinama u kojima je sadržaj natrijevog edetata od 0 do 10 mg/100 ml.

- 20 Inhalacijske otopine bez potisnog plina prema izumu mogu sadržavati ko-otapala i/ili druge pomoćne tvari.

Povoljna ko-otapala su ona koja sadrže hidroksilne skupine ili druge polarne skupine, na primjer alkoholi, naročito izopropilni alkohol, glikoli, naročito propilen glikol, polietilen glikol, polipropilen glikol, glikol eter, glicerol, polioksietilen alkoholi i esteri polioksietilen-masnih kiselina.

- 30 Kao pomoćna i dodatna tvar u tom smislu podrazumijeva se svaka farmakološki podnošljiva tvar, koja nije aktivna tvar, ali koja se zajedno s aktivnom tvari (tvarima) može formulirati u farmakološki prikladnom otapalu, čime se kvalitativno poboljšavaju svojstva formulacije aktivne tvari. Te tvari ne pokazuju nikakvo djelovanje ili u smislu željene terapije ne pokazuju nikakvo zamjetno ili barem nikakvo neželjeno farmakološko djelovanje. U pomoćne i dodatne tvari ubrajaju se npr. površinski aktivne tvari, kao npr. soja lecitin, uljna kiselina, sorbitan ester, kao polisorbitat, polivinilpirolidon, ostali stabilizatori, sredstva za tvorbu kompleksa, antioksidanti i/ili konzervansi, koji omogućuju ili produljuju rok upotrebe gotove formulacije lijeka ili sredstva za korekciju okusa, vitamini i/ili drugi dodaci koji su poznati iz stanja tehnike. U dodatne tvari ubrajaju se također i farmakološki nedvojbene soli, kao na primjer natrijev klorid kao izotonant.

- 35 U pomoćne tvari kojima se daje prednost ubrajaju se antioksidanti, kao na primjer askorbinska kiselina, ako ona već nije upotrijebljena za namještanje pH vrijednosti, vitamin A, vitamin E, tokoferol i slični vitamini ili provitamini koji se pojavljuju u ljudskom tijelu.

- 40 Konzervansi se mogu upotrijebiti za zaštitu formulacije od kontaminacije s klicama. Kao konzervansi su prikladne tvari koje su poznate iz stanja tehnike, naročito cetilpiridinijev klorid, benzalkonijev klorid ili benzojeva kiselina, odnosno benzoati kao natrijev benzoat u koncentracijama koje su poznate iz stanja tehnike. Prethodno navedeni konzervansi sadržani su ponajprije koncentracijom do 50 mg/100 ml, posebno povoljno između 5 i 20 mg/100 ml.

- 45 Povoljne formulacije osim vode kao otapala i kombinacije aktivnih tvari 1 i 2 sadrže samo još benzalkonij klorid i natrijev edetat. U drugom povoljnom obliku izvedbe natrijev edetat je izostavljen.

- 50 Za aplikaciju inhalacijskih otopina bez potisnog plina prema izumu posebno su prikladni inhalatori koji mogu atomizirati malu količinu tekuće formulacije u terapijski potrebnom doziranju za nekoliko sekundi u aerosol koji je prikladan za terapiju inhalacijom. U okviru predloženog izuma prednost se daje; takovim atomizerima u kojima se može atomizirati već količinu manju od 100 μ m, ponajprije manju od 50 μ m, posebno povoljno između 20 i 30 μ l otopine aktivne tvari ponajprije s jednim aktiviranjem u aerosol s prosječnom veličinom čestica manjom od 20 μ m, ponajprije manjom od 10 mikrometara, tako da udio aerosola koji se može inhalirati već odgovara terapijski učinkovitoj količini.

- 55 Takova naprava za aplikaciju bez potisnog plina za doziranje količine tekućeg lijeka za inhalaciju iscrpno je opisana, na primjer, u međunarodnoj patentnoj prijavi WO 91/14468 kao također i u WO 97/12687 (naročito slike 6a i 6b). Tamo opisan atomizeri (uređaji) poznati su također pod nazivom Respimat®.

- 60 Taj atomizer (Respimat®) može se prema izumu korisno upotrijebiti za stvaranje inhalacijskog aerosola koji sadrži kombinaciju aktivnih tvari 1 i 2. Zbog njegovog cilindričnog oblika i veličine prikladne za rukovanje, on naime ima duljinu manju od 9 do 15 cm i širinu od 2 do 4 cm, taj uređaj se može uvijek zajedno isporučiti pacijentima. Atomizer

izbacuje definirani volumen formulacije lijeka primjenom visokog pritiska kroz malu mlaznicu, tako da nastaje aerosol koji se može inhalirati.

Prednostan atomizer, koji se sastoji uglavnom iz gornjeg dijela kućišta, kućišta pumpice, mlaznice, zapornog elementa, kućišta opruge, opruge i spremnika sa zalihom, karakteriziran je time da kućište pumpice je učvršćeno u gornjem dijelu kućišta, i na jednom svojem kraju nosi tijelo mlaznice, odnosno sklop s mlaznicom,

- ima šuplji klip s tijelom ventila,
- ima radnu prirubnicu u kojoj je učvršćen šuplji klip, i ona se nalazi u gornjem dijelu kućišta,
- ima zaporni element koji se nalazi u gornjem dijelu kućišta,
- ima kućište opruge u kojem se nalazi opruga, koje kućište opruge je pomoću zakretnog ležaja zakretno uležišteno u gornjem dijelu kućišta,
- ima donji dio kućišta koji je u smjeru osi nataknut na kućište opruge.

Šuplji klip s tijelom ventila odgovara napravama koje su opisane u WO 97/12687. On djelomično strši u cilindar kućišta pumpice i postavljen je u cilindru tako da se u njemu može pomicati aksijalno. Posebno se uzimaju u obzir slike 1-4, naročito slika 3 i pripadni opis. Šuplji klip s tijelom ventila na strani njegovog visokog pritiska u trenutku otpuštanja opruge djeluje s pritiskom od 5 do 60 MPa (otprilike 50 do 600 bara), ponajprije 10 do 60 MPa (otprilike 100 do 600 bara) na tekućinu, tj. na odmjerenu otopinu aktivne tvari. Pri tome volumen po jednom taktu iznosi ponajprije od 10 do 50 mikrolitara, posebno povoljno od 10 do 20 mikrolitara, posve posebno povoljno 15 mikrolitara.

Tijelo ventila se nalazi ponajprije na kraju šupljeg klipa koji je okrenut tijelu mlaznice.

Mlaznica u tijelu mlaznice je ponajprije mikro-strukturirana, tj. proizvedena je mikrotehnikom. Mikro-strukturirana tijela mlaznice opisana su, na primjer, u WO-94/07607; kao i u WO 9:3/16530; zbog toga se uzima u obzir sadržaj tog dokumenta, posebno slika 1 u WO-94/07607 i njegov opis.

Tijelo mlaznice sastoji se npr. od dviju i međusobno čvrsto spojenih pločica iz stakla i/ili silicija, od kojih najmanje jedna pločica ima jedan ili više mikro-strukturiranih kanala, koji povezuju ulaznu stranu mlaznice s izlaznom stranom mlaznice. Na izlaznoj strani mlaznice nalazi se najmanje jedan okrugao ili neokrugao otvor dubine od 2 do 10 mikrometara i širine 5 do 15 mikrometara, pri čemu dubina iznosi ponajprije 4,5 do 6,5 mikrometara i duljina je 7 do 9 mikrometara.

U slučaju da postoji više otvora mlaznice, to su ponajprije dva otvora, tada smjerovi mlaza iz mlaznica u tijelu mlaznice mogu ići međusobno paralelno ili su oni nagnuti jedan prema drugom u smjeru otvora mlaznice. U tijelu mlaznice s najmanje dva otvora mlaznice smjerovi mlaza na izlaznoj strani mogu biti nagnuti jedan prema drugom pod kutem od 20 stupnjeva do 160 stupnjeva, ponajprije pod kutem od 60 do 150 stupnjeva, posebno povoljno pod kutem od 80 do 100 stupnjeva.

Otvori mlaznice raspoređeni su ponajprije na udaljenosti od 10 do 200 mikrometara, još bolje na udaljenosti od 10 do 100 mikrometara, posebno povoljno 30 do 70 mikrometara. Najbolja udaljenost je 50 mikrometara. S tim u skladu smjerovi mlazova susreću se u okolini otvora mlaznice.

Tekući pripravak lijeka, kako je već spomenuto, dolazi na tijelo mlaznice s ulaznim pritiskom od 600 bara, ponajprije 200 do 300 bara i kroz otvore mlaznice se rapršuje u aerosol koji se može inhalirati. Prednosna veličina čestica aerosola je do 20 mikrometara, ponajprije 3 do 10 mikrometara.

Zaporni element. uključuje oprugu, ponajprije cilindričnu vijčastu tlačnu oprugu, kao pohranjenu mehaničku energiju. Opruga djeluje na radnu prirubnicu kao odskočnik, čije kretanje je određeno položajem zapornog člana. Put radne prirubnice točno je omeđen s gornjim i donjim graničnikom. Opruga je napeta preko prijenosnika za prijenos snage, npr. vijčanog pomičnog prijenosnika, s vanjskim zakretnim monentom, koji se stvara pri okretanju gornjeg dijela kućišta prema kućištu opruge. U tom slučaju gornji dio kućišta i radna prirubnica sadrže jednododan ili višehodan klinasti prijenosnik.

Zaporni član s uvlačnom zapornom površinom je prstenast, da bi pristajao radnoj prirubnici. On se sastoji iz prstena koji je može elastično deformirati radijalno prema unutra i izrađen je iz plastike ili iz metala. Prsten je u jednoj ravnini postavljen okomito prema osi atomizera. Nakon zatezanja opruge, zaporne površine zapornog člana se pomiču na put radne prirubnice i sprečavaju rasterećenje opruge. Zaporni član se oslobađa pomoću tipkala. Tipkalo za aktiviranje je spojeno ili povezano sa zapornim članom. Za aktiviranje zapornog elementa tipkalo se pomakne paralelno s ravninom prstena i to ponajprije u atomizer; pri tome se prsten, koji se može deformirati, deformira u ravnini prstena. Pojednosti konstrukcije zapornog elementa opisane su u WO 97/20590.

Donji dio kućišta se pomiče u aksijalnom smjeru preko kućišta opruge i pokriva ležaj, pogon vretena i spremnik zalihe tekućine.

Za aktiviranje atomizera gornji dio kućišta se zakrene prema donjem dijelu kućišta, pri čemu donji dio kućišta zahvati kućište opruge. Pri tome, opruga pritisne zajedno preko vijčanog pomičnog prijenosnika i napne se i zaporni element se automatski uklopi. Zakretni kut je ponajprije razlomak cijelog broja od 360 stupnjeva, npr. 180 stupnjeva. Istovremeno s napinjanjem opruge, radni dio se pomiče u gornjem dijelu kućišta za prethodno zadani put, šuplji klip se povuče; natrag unutar cilindra u kućištu pumpice, čime se u visokotlačni prostor ispred mlaznice usisa dio količine tekućine iz spremnika sa zalihom.

Prema potrebi, u atomizer se može utisnuti i koristiti uzastopce više izmjenljivih spremnika zalihe koji sadrže tekućinu koju se želi atomizirati. Spremnik sa zalihom sadrži vodeni pripravek aerosola prema izumu.

Postupak atomizacije vrši se laganim pritiskom tipkala za aktivaciju. Pri tome, zaporni element oslobađa put radnom dijelu. Napregnuta opruga pomiče klip u cilindar kućišta pumpice. Tekućina izlazi iz mlaznice atomizera u raspršenom obliku.

Daljnje pojednosti konstrukcije su opisane u PCT patentnim prijavama WO 97/12683 i WO 97/20590, čiji sadržaj se time uzima u obzir.

Dogradni dijelovi naprave za raspršivanje (atomizera) izrađeni iz prikladnog materijala koji odgovara njegovoj funkciji. Kućište atomizera i drugi dijelovi - ukoliko je to moguće zbog funkcije - su izrađeni ponajprije iz plastike, npr. postupkom injekcijskog prešanja. Za medicinske svrhe upotrebljavaju se fiziološki nedvojbni materijali.

Na slikama 11a/b, koje su identične slikama 6 a/b iz WO 97/12687, prikazan je atomizer (Respimat[®]) s kojim se mogu inhalirati vodeni pripraveci aerosola prema izumu.

Slika 1a prikazuje uzdužni presjek kroz atomizer sa napregnutom oprugom, dok slika 1b prikazuje uzdužni presjek kroz atomizer s rasterećenom oprugom.

Gornji dio kućišta (51) sadrži kućište pumpice (52), na čijem kraju se nalazi držač (53) za mlaznicu atomizera. U držaču se nalazi tijelo mlaznice (54) i filter (55). Šuplji klip (57), koji je učvršćen u radnoj prirubnici (56) zapornog elementa, strši djelomično u cilindar kućišta pumpice. Šuplji klip na svojem kraju nosi tijelo ventila (58). Šuplji klip je zabrtvljen s brtvom (59). Unutar gornjeg dijela kućišta nalazi se graničnik (60), na koji naliže radna prirubnica kad je opruga napregnuta. Kad se oprugu napne, tada se zaporni član (62) pomiče u gornjem dijelu kućišta između graničnika (61) i podupirača (63). Tipkalo za aktiviranje (64) je u spoju sa zapornim članom. Gornji dio kućišta završava u pisku (65) i on je zatvoren sa zaštitnom kapicom (66) koju se može nataknuti.

Kućiste opruge (67) s tlačnom oprugom (68) je zakretno uležišteno pomoću uskočnog nosića (69) i zakretnog ležaja na gornjem dijelu kućišta. Gornji dio kućišta (70) se pomiče preko kućišta opruge. Unutar kućišta opruge nalazi se zamjenljiv spremnik (71) sa zalihom tekućine (72) koju se želi raspršiti. Spremnik sa zalihom je zatvoren sa čepom (73), kroz koji šuplji klip ulazi u posudu sa zalihom i svojim krajem uranja u tekućinu (zaliha otopine aktivne tvari).

Na površini plašta kućišta opruge nalazi se vreteno (74) za mehanički brojčanik. Na kraju vretena koji je okrenut prema gornjem dijelu kućišta nalazi se pogonski zarez (75). Na vretenu sjedi jahač (76).

Gore opisani atomizer je prikladan za atomizaciju pripravka za aerosol prema izumu u aerosol prikladan za inhalaciju.

Ako se formulaciju prema izumu atomizira pomoću prethodno opisane tehnike (Respimat[®]), izbačena masa s najmanje 97%, ponajprije najmanje 98% svih aktiviranja inhalatora (pomaka) mora odgovarati definiranoj količini s područjem tolerancije od najviše 25%, ponajprije 20% od te količine. Po pomaku se izbacuje ponajprije između 5 i 30 mg formulacije kao definirane mase, posebno povoljno između 5 i 20 mg.

Međutim, formulacija prema izumu može se također atomizirati s inhalatorima koji su različiti od gore opisanog inhalatora, na primjer sa Jet-Stream ("mlaz struje") inhalatorima.

S tim u skladu, daljnji predmet predloženog izuma je lijek u obliku gore opisane inhalacijske otopine bez potisnog plina zajedno s napravom prikladnom za aplikaciju te otopine, ponajprije zajedno s Respimat[®]. Predloženi izum odnosi se ponajprije na inhalacijske otopine bez potisnog plina koje su karakterizirane kombinacijom aktivnih tvari 1 i 2 prema izumu zajedno s napravom poznatom pod nazivom Respimat[®]. Nadalje, predloženi izum odnosi se na gore opisanu napravu za inhalaciju, ponajprije Respimat[®], koji je karakteriziran time, da on sadrži gore opisanu inhalacijsku otopinu bez potisnog plina prema izumu.

Inhalacijska otopina bez potisnog plina prema izumu, osim gore opisane otopine predviđene za aplikaciju u Respimatu[®], može se također predvidjeti i kao koncentrat ili kao sterilna i otopina gotova za upotrebu inhalacijom. Iz koncentrata se može dobiti inhalacijsku otopinu gotovu za upotrebu, na primjer, dodatkom izotonične otopine natrijevog klorida. Sterilnu i za upotrebu gotovu inhalacijsku otopinu može se aplicirati pomoću fiksnog ili prenosivog atomizera, koji može proizvesti aerosol za inhalaciju pomoću ultrazvuka ili komprimiranog zraka na načelu Venturija ili na nekom drugom načelu.

S tim u skladu, daljnji oblik predloženog izuma je lijek u obliku gore opisane inhalacijske otopine bez potisnog plina, koja je raspoloživa kao koncentrat ili kao sterilna i za upotrebu gotova otopina, zajedno s napravom prikladnom za aplikaciju te otopine, koji je karakteriziran time da se u slučaju te naprave radi o fiksnom ili prenosivom atomizeru koji može proizvesti aerosol za inhalaciju pomoću ultrazvuka ili komprimiranog zraka na načelu Venturija ili na nekom drugom načelu.

Slijedeći primjeri služe za daljnje objašnjenje predloženog izuma, pri čemu se opseg izuma ni u kom slučaju ne ograničava na slijedeće primjere izvedbenih oblika.

Polazni materijali

Tiotropij bromid

Tiotropij bromid koji je upotrijebljen u slijedećem primjeru formulacije može se dobiti postupkom koji je opisan u europskoj patentnoj prijavi EP 418 716 A1.

Za proizvodnju inhalacijskog praha prema izumu može se također upotrijebiti i kristaliničan tiotropij bromid monohidrat. Taj kristaliničan tiotropij bromid monohidrat može se dobiti u skladu s dolje opisanim postupkom.

U prikladnu reakcijsku posudu stavi se 25,7 kg vode i doda se 15,0 kg tiotropij bromida. Mješavinu se zagrije na 80-90°C i pri konstantnoj temperaturi se miješa tako dugo dok se dobije bistru otopinu. Aktivni ugljen (0,8 kg), navlažen s vodom, se promiješa u 4,4 kg vode i tu mješavinu se doda u otopinu koja sadrži tiotropij bromid i nadopuni se sa 4,3 kg vode. Tako dobivenu mješavinu se miješa najmanje 15 minuta pri 80-90°C i zatim se filtrira kroz filter u aparat čiji plašt se prethodno zagrije na 70°C. Filter se ispere s 8,6 kg vode. Sadržaj aparata se ohladi na temperaturu od 20-25°C brzinom hlađenja od 3-5°C za 20 minuta. Aparat se dalje ohladi na 10-15°C pomoću hlađenja s hladnom vodom i kristalizaciju se potpomogne miješanjem još jedan sat. Kristalizat se izolira odsisavanjem, izolirani kristali se isperu s 9 l hladne vode (10-15°C) i s hladnim acetonom (10-15°C). Dobiveni kristali se suše 2 sata pri 25°C u struji dušika. Iskorištenje: 13,4 kg tiotropij bromid monohidrata (86% od teorijskog).

Tako dobiven kristaliničan tiotropij bromid monohidrat se mikronizira poznatim postupkom tako da se pripremi aktivnu tvar u obliku čestica prosječne veličine koja odgovara opisu prema izumu.

Salmeterol x 1/2 H₂SO₄

Ako se u slijedećim izvedbenim primjerima uzima u obzir Salmeterol x 1/2 H₂SO₄, on se može dobiti kako slijedi: Suspenziju od 2,5 g (4,15 mmola) salmeterol ksinafoata se otopi u 6 ml etanola. Uz miješanje se u suspenziju polako doda otopinu od 0,14 ml 98%-tne sumporne kiseline. Do potpunog otapanja grije se pri 35-40°C. Zatim se razrijedi s 10 ml dietil etera i u otopinu se doda salmeterol sulfat. Salmeterol sulfat se odsisa nakon 1,5 sata i ispere se sa 20 ml hladnog etanola, acetona i dietil etera. Dobije se 1,5 g (78%) salmeterol 1/2 sulfata.

Primjeri formulacija

A) Inhalacijski prah

1)

Sastojci	µg po kapsuli
tiotropij bromid	108
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	279
laktoza	4961,3
zbroj	5000

2)

Sastojci	µg po kapsuli
tiotropij bromid	21,7
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	55,9
laktoza	4922,4
zbroj	5000

3)

Sastojci	µg po kapsuli
tiotropij bromid x H ₂ O	22,5
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	55,9
laktoza	4921,6
zbroj	5000

5 B) Inhalacijski aerosol s potisnim plinom

1) Suspenzijski aerosol

Sastojci	Mas. %
tiotropij bromid	0,015
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	0,066
soja lecithin	0,2
TG11: TG12 = 2:3	ad100

2) Suspenzijski aerosol

Sastojci	Mas. %
tiotropij bromid	0,029
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	0,033
etanol, apsolutni	0,5
izopropil miristat	0,1
TG 227	ad100

10

3) Otopina za aerosol

Sastojci	Mas. %
tiotropij bromid	0,042
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	0,047
etanol, apsolutni	30
voda, pročišćena	1,5
limunska kiselina, bezvodna	0,0021
TG134a	ad100

C) Inhalacijske otopine bez potisnog plina

15 1) Otopina za aplikaciju u Respimatu[®]

Sastojci	mg/10 Omi
tiotropij bromid	148,5
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	276,7
benzalkonij klorid	10
natrijev edetat	10
solna kiselina (aq)	ad pH 2,9
voda	ad100 ml

Upotrebom otopine u respimatu dozira se 10 µg spoja 1 i 25 µg spoja 2.

2) Otopina za aplikaciju u Respimatu®

Sastojci	mg/100 ml
tiotropij bromid	148,5
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	276,7
benzalkonij klorid	10
solna kiselina (aq)	ad pH 2,9
voda	ad 100 ml

Upotrebom otopine u Respimatu dozira se 10 µg spoja 1 i 25 µg spoja 2.

5 3) Otopina za aplikaciju u Respimatu®

Sastojci	mg/100 ml
tiotropij bromid	297,1
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	276,7
benzalkonij klorid	10
natrijev edetat	10
solna kiselina (aq)	ad pH 2,9
voda	ad 100 ml

Upotrebom otopine α Respimatu dozira se 20 µg spoja 1 i 25 µg spoja 2.

4) Otopina za aplikaciju u Respimatu

Sastojci	mg/100 ml
tiotropij bromid	297,1
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	276,7
benzalkonij klorid	10
solna kiselina (aq)	ad pH 2,9
voda	ad 100 ml

10

Upotrebom otopine u Respimatu dozira se 20 µg spoja 1 i 25 µg spoja 2.

5) Otopina za aplikacija u Respimatu®

Sastojci	mg/100 ml
tiotropij bromid	148,5
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	1106,3
benzalkonij klorid	8
natrijev edetat	50
solna kiselina (aq)	ad pH 2,5
voda	ad 100 ml

15

Upotrebom otopine u Respimatu dozira se 10 µg spoja 1 i 100 µg spoja 2.

6) Otopina za aplikaciju u Respimatu®

Sastojci	mg/100 ml
tiotropij bromid	1,5
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	276,7
benzalkonij klorid	8
natrijev edetat	10
solna kiselina (aq)	ad pH 2,5
voda	ad 100 ml

Upotrebom otopine u Respimatu dozira se 0,1 µg spoja 1 i 25 µg spoja 2.

20

7) Otopina za aplikaciju u Respimatu®

Sastojci	mg/100 ml
tiotropij bromid	14,9
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	1106,32
benzalkonij klorid	10
natrijev edetat	50
solna kiselina (aq)	ad pH 3,5
voda	ad 100 ml

Upotrebom otopine u Respimatu dozira se 1 µg spoja 1 i 100 µg spoja 2.

5 8) Otopina za aplikaciju u Respimatu®

Sastojci	mq/100 ml
tiotropij bromid	1486,1
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	1106,32
benzalkonij klorid	10
natrijev edetat	10
solna kiselina (aq)	ad pH 3,5
voda	ad 100 ml

Upotrebom otopine u Respimatu dozira se 100 µg spoja 1 i 100 µg spoja 2.

9) Koncentrirana otopina

Sastojci	mg/100 ml
tiotropij bromid	1486,1
salmeterol x 1/2 H ₂ SO ₄	11063,2
benzalkonij klorid	20
natrijev edetat	100
solna kiselina (aq)	ad pH 3,5
voda	ad 100 ml

10

PATENTNI ZAHTEJEVI

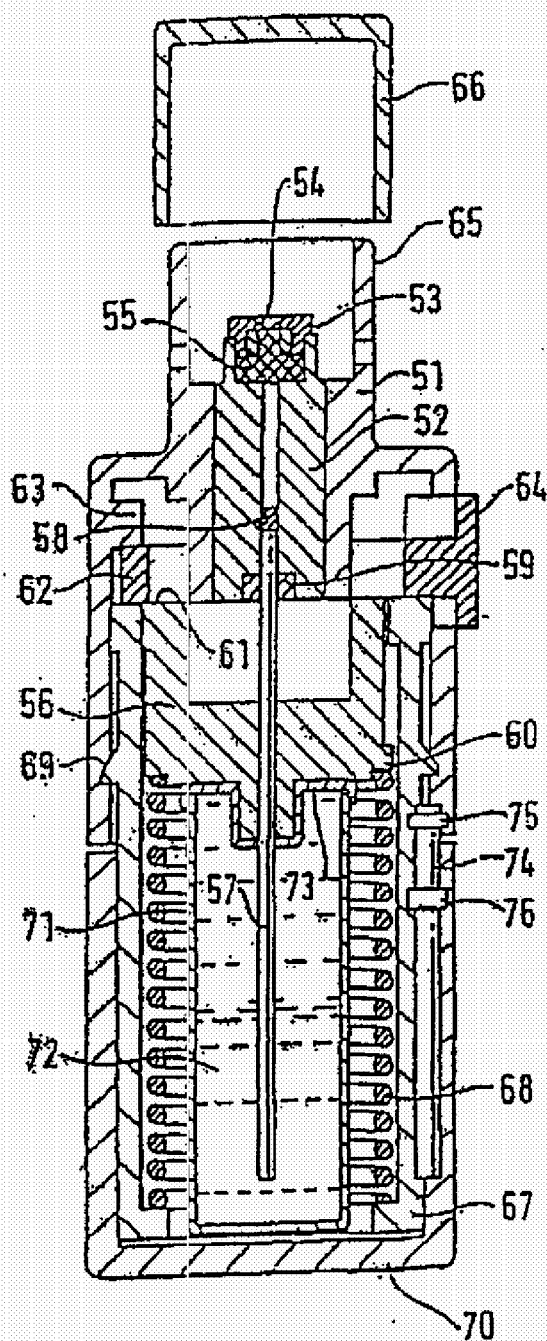
1. Lijek, **naznačen time**, da sadrži jednu ili više soli tiotropija (1) u kombinaciji s jednom ili više soli salmeterola (2), prema potrebi u obliku njihovih enantiomera, smjese enantiomera ili u obliku racemata, prema potrebi u obliku solvata ili hidrata, kao također, prema potrebi, zajedno s farmaceutski podnošljivim nosačem.
2. Lijek prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se aktivne tvari, 1 i 2 nalaze zajedno u jednom jedinom obliku za aplikaciju ili se nalaze u dva odvojena oblika za aplikaciju.
3. Lijek prema bilo kojem zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da je spoj 1 prisutan u obliku klorida, bromida, jodida, metansulfonata, para-toluolsulfonata ili metil-sulfata, ponajprije u obliku bromida.
4. Lijek prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačen time**, da je spoj 2 odabran između soli solne kiseline, bromovodične kiseline, sumporne kiseline, fosforne kiseline, metansulfonske kiseline, octene kiseline, fumarne kiseline, jantarne kiseline, mliječne kiseline, limunske kiseline, ksinafonske kiseline ili maleinske kiseline, pod uvjetom da spoj 2 ne može biti salmeterol-ksinafoat ako je spoj 1 tiotropijev bromid.
5. Lijek prema zahtjevu 4, **naznačen time**, da je spoj 2 odabran između soli hidroklorida, hidrobromida, sulfata, fofsata i metansulfonata, ponajprije između hidroklorida i sulfata.
6. Lijek prema bilo kojem zahtjevu 1 do 5, **naznačen time**, da se maseni omjeri tiotropija 1' prema salmeterolu 2' nalaze u područje od 1:300 do 30:1, ponajprije od 1:230 do 20:1.
7. Lijek prema bilo kojem zahtjevu 1 do 6, **naznačen time**, da jednokratna aplikacija doziranja kombinacije aktivnih tvari 1' i 2' odgovara količini od 0,01 do 1000 µg, ponajprije od 0,1 do 200 µg.
8. Lijek prema bilo kojem zahtjevu 1 do 7, **naznačen time**, da je on raspoloživ u obliku koji je prikladan za aplikaciju inhalacijom.
9. Lijek prema zahtjevu 8, **naznačen time**, da je oblik za aplikaciju odabran iz skupine koju čine inhalacijski prah, aerosol za doziranje s potisnim plinom i inhalacijske otopine bez potisnog plina.
10. Lijek prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da je to inhalacijski prah koji sadrži spojeve 1 i 2 u smjesi zajedno s prikladnim fiziološki nedvojbjenim pomoćnim tvarima odabranim iz skupine koju čine monosaharidi, disaharidi, oligo- i polisaharidi, polialkoholi, soli ili mješavine tih pomoćnih tvari.
11. Inhalacijski prah prema zahtjevu 10, **naznačen time**, da pomoćna tvar ima maksimalnu prosječnu veličinu čestica od 250 µm, ponajprije između 10 i 150 µm.

12. Kapsula, **naznačena time**, da sadrži inhalacijski prah prema zahtjevu 10 ili 11.
13. Lijek prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da je to inhalacijski prah koji kao sastojke sadrži samo aktivne tvari 1 i 2.
14. Lijek prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da je to inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin i spojeve 1 i 2 u otopljenom ili u dispergiranom obliku.
- 5 15. Inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin prema zahtjevu 14, **naznačen time**, da on kao potisni plin sadrži ugljikovodike r.-propan, n-butan ili izobutan ili halogenirane ugljikovodike kao klorirane i/ili fluorirane derivate metana, etana, propana, butana, ciklopropana ili ciklobutana.
16. Inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin prema zahtjevu 15, **naznačen time**, da je potisni plin TG11, TG12, TG134a, TG227 ili njihova mješavina, ponajprije TG134a, TG227 ili njihova mješavina.
- 10 17. Inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin prema zahtjevu 14, 15 ili 16, **naznačen time**, da on prema potrebi sadrži jedan ili više daljnjih sastojaka odabranih iz skupine koju čine ko-otapala, stabilizatori, površinski aktivna sredstva (surfaktanti), antioksidanti, klizna sredstva i sredstva za namještanje pH vrijednosti.
18. Inhalacijski aerosol koji sadrži potisni plin prema zahtjevima 14 do 17, **naznačen time**, da on može sadržavati do 5 mas. % aktivne tvari 1 i/ili 2.
- 15 19. Lijek prema zahtjevu 9, **naznačen time**, da je to inhalacijska otopina bez potisnog plina koja kao otapalo sadrži vodu, etanol ili mješavinu vode i etanola.
20. Inhalacijska otopina prema zahtjevu 19, **naznačena time**, da pH otopine iznosi 2-7, ponajprije 2-5.
21. Inhalacijska otopina prema zahtjevu 20, **naznačena time**, da je pH vrijednost namještena pomoću kiselina odabrane iz skupine koja čine solna kiselina, bromovodična kiselina, dušična kiselina, sumporna kiselina, askorbinska kiselina, limunska kiselina, jabučna kiselina, vinska kiselina, maleinska kiselina, jantarna kiselina, fumarna kiselina, octena kiselina, mravlja kiselina i propionska kiselina ili njihova mješavina.
22. Inhalacijska otopina prema zahtjevu bilo kojem zahtjevu 19 do 21, **naznačena time**, da ona prema potrebi sadrži daljnja ko-otapala i/ili pomoćne tvari.
23. Inhalacijska otopina prema zahtjevu 22, **naznačena time**, da ona kao ko-otapala sadrži sastojke koji sadrže hidroksilne skupine ili druge polarne skupine, na primjer alkohole - naročito izopropilalkohol, glikole - naročito propilenglikol, polietilenglikol, polipropilen-glikol, glikol eter, glicerol, polioksietilen alkohole i estere polioksietilen masnih kiselina.
- 25 24. Inhalacijska otopina prema bilo kojem zahtjevu 22 ili 23, **naznačena time**, da ona kao pomoćne tvari sadrži površinski aktivne tvari, stabilizatore, sredstva za tvorbu kompleksa, antioksidante i/ili konzervanse, sredstva za korekciju okusa, farmakološki nedvojbene soli i/ili vitamine.
- 30 25. Inhalacijska otopina prema zahtjevu 24, **naznačena time**, da ona kao sredstvo za tvorbu kompleksa sadrži editinsku kiselinu ili neku njezinu sol, ponajprije natrijev edetat.
26. Inhalacijska otopina prema zahtjevu 24 ili 25, **naznačena time**, da ona kao antioksidante sadrži spojeve odabrane iz skupine koju čine askorbinska kiselina, vitamin A, vitamin E i tokoferol.
- 35 27. Inhalacijska otopina prema zahtjevu 24, 25 ili 26, **naznačena time**, da ona kao konzervans sadrži spoj odabran između cetilpiridinijevog klorida, benzalkonijevog klorida, benzojeve kiseline i benzoata.
28. Inhalacijska otopina prema bilo kojem zahtjevu 22 do 27, **naznačena time**, da ona osim aktivnih tvari 1 i 2 i otapala sadrži još samo bezalkonijev klorid i natrijev edetat.
29. Inhalacijska otopina prema bilo kojem zahtjevu 22 do 27, **naznačena time**, da ona osim aktivnih tvari 1 i 2 i otapala sadrži još samo benzalkonijev klorid.
- 40 30. Inhalacijska otopina prema bilo kojem zahtjevu 19 do 29, **naznačena time**, da je to koncentrat ili sterilna inhalacijska otopina gotova za upotrebu.
31. Upotreba inhalacijske otopine prema bilo kojem zahtjevu 19 do 29, **naznačena time**, da se ona koristi za atomizaciju u inhalatoru prema WO 91/14468 ili u inhalatoru kakav je prikazan na slikama 6a i 6b u WO 97/12687.
- 45 32. Upotreba inhalacijske otopine prema zahtjevu 30, **naznačena time**, da se ona koristi za atomizaciju u nepomičnom atomizeru koji za pogon treba energiju ili u prenosivom atomizeru, koji proizvodi aerosol za inhalaciju pomoću ultrazvuka ili pomoću komprimiranog zraka na Venturijevom načelu ili na drugačijim načelima.
33. Upotreba formulacije prema bilo kojem zahtjevu 1 do 30, **naznačena time**, da se ona koristi za proizvodnju lijeka za liječenje bolesti dišnih puteva.
- 50 34. Upotreba prema zahtjevu 33, **naznačena time**, da se ona koristi za proizvodnju lijeka za liječenje astme ili COPD-a.

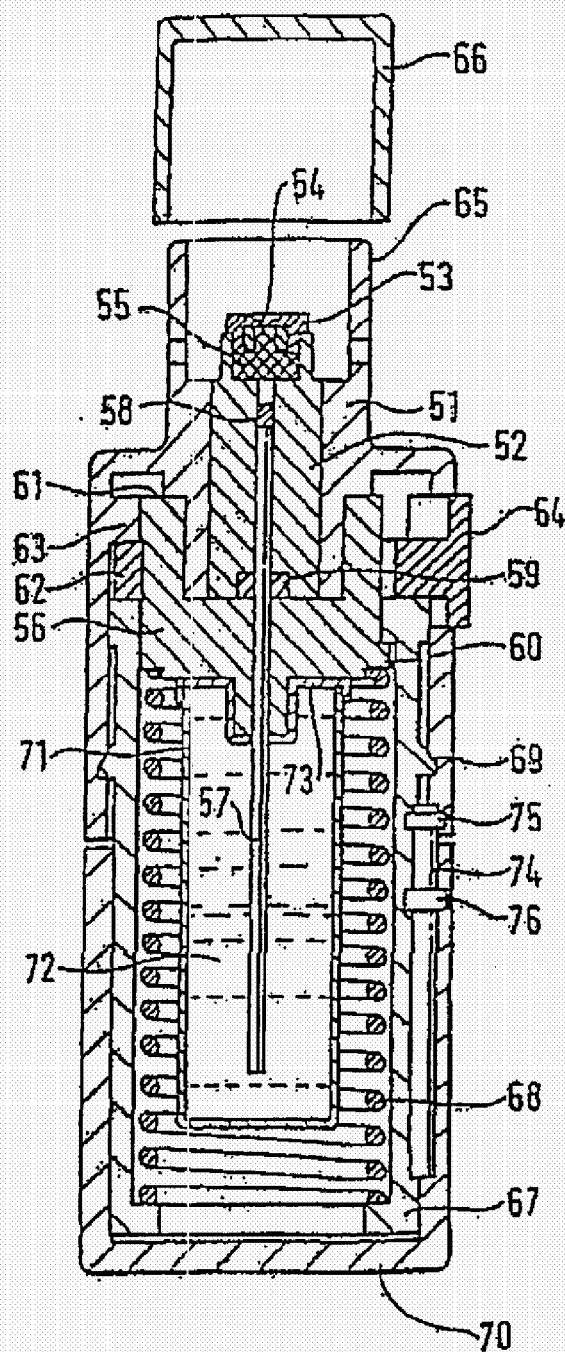
SAŽETAK

55

Predloženi izum se odnosi na nove formulacije lijeka na osnovi soli tiotropija i soli salmeterola, na postupak za njihovu proizvodnju i na njihovu upotrebu za liječenje bolesti dišnih puteva.



Slika 1a



Slika 1b