

19



Octrooiraad
Nederland

11 Publikatienummer: **9200629**

12 **A TERINZAGELEGGING**

21 Aanvraagnummer: **9200629**

22 Indieningsdatum: **03.04.92**

51 Int.Cl.⁵:
**A61K 45/00, A61K 31/135,
A61K 31/445**

30 Voorrang:
05.04.91 GB 9107196

43 Ter inzage gelegd:
02.11.92 I.E. 92/21

71 Aanvrager(s):
Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland

72 Uitvinder(s):
John Morley te Muttentz, Zwitserland

74 Gemachtigde:
**Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage**

54 **Selectieve B2-sympathomimetische bronchodilatoren en farmaceutische preparaten die ze bevatten**

57 Verbeterde toepassing van selectieve β_2 sympathomimetische bronchodilatatorgeneesmiddelen bij de therapie van obstructieve of inflammatoire ziekten van de luchtwegen, bij voorbeeld astma, welke omvat het toepassen in enantiomere vorm in plaats van in de vorm van een gebruikelijk racemisch mengsel.
De verbeterde toepassing vermindert het voorkomen van bijwerkingen, bij voorbeeld verslechtering van de basale ziekte-toestand of aanpassing of verslechtering van de longfunctie.

NL A 9200629

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

5 **SELECTIEVE β_2 -SYMPATHOMIMETISCHE BRONCHODILATATOREN EN**
 FARMACEUTISCHE PREPARATEN DIE ZE BEVATTEN.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een
nieuwe en betere toepassing van selectieve β_2 sympathomime-
10 tische bronchodilatatorgeneesmiddelen bij de therapeutische
behandeling van obstructieve of onstekingsaandoeningen van
de luchtwegen, in het bijzonder astma.

Bronchodilatatorgeneesmiddelen die worden toege-
past bij de therapie van obstructieve of onstekingsaandoe-
15 ningen van de luchtwegen, bijvoorbeeld astma, zijn te
verdelen in drie klassen:

- 20 1. Adrenergische of sympathomimetische geneesmiddelen
 (de aanduidingen "adrenergisch" en "sympathomime-
 tisch" worden onderling verwisselbaar in de stand
 der techniek toegepast);
2. Anticholinergische geneesmiddelen en
3. Methylxanthinegeneesmiddelen.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op de
25 eerste van deze klassen geneesmiddelen.

De adrenerge of sympathomimetische geneesmiddelen
worden zo genoemd omdat ze naar aangenomen wordt hun
werking uitoefenen via de adrenerge receptoren van het
lichaam, waarvan er drie, functioneel verschillende, typen,
30 namelijk de α , β_1 en β_2 receptoren, zijn. Op basis van hun
wisselwerking met deze drie receptortypen, kunnen de
adrenerge of sympathomimetische geneesmiddelen weer in drie
groepen worden gedeeld:

- 35 1.1 Niet-selectieve sympathomimetische geneesmiddelen,
- 1.2 Niet-selectieve β sympathomimetische geneesmidde-
 len en
- 1.3 Selectieve β_2 sympathomimetische bronchodilatatore
 geneesmiddelen.

Geneesmiddelen uit groep 1.1 oefenen zowel α

als β -sympathomimetische effecten uit. Hieronder vallen de geneesmiddelen adrenaline en efedrine. Zowel adrenaline als efedrine staan klinisch bekend als bronchodilatatoren. Hoewel adrenaline, ondanks de bijwerking die via de α -sympathomimetische eigenschappen ervan worden geïnduceerd, nog door enkele praktiserende artsen voor de behandeling van acute astma wordt gebruikt, heeft men vrijwel afstand gedaan van zowel adrenaline als efedrine bij de astmathera-

pie.

De geneesmiddelen van groep 1.2 hebben zowel een β_1 als β_2 sympathomimetische werking, doch geen, of slechts een beperkte, α -sympathomimetische werking. Van de groep van 1.2 geneesmiddelen, is isoprenaline de best bekende vertegenwoordiger. Isoprenaline verschilt van de geneesmiddelen uit groep 1.3 in de snellere beginwerking ervan, evenals echter van de kortere duur van de werking en de stimulerende effecten ervan op het hart, die voornamelijk het gevolg zijn van de β_1 werking ervan. Hoewel isoprenaline vroeger op uitgebreide schaal werd toegepast bij de bronchodilatator therapie van astma, is de toepassing ervan tegenwoordig klinisch beperkt geworden. Zo wordt aangenomen dat in Groot Brittanië een toename van het percentage doden ten gevolge van astma in de zestiger jaren specifiek verband hield met het isoprenaline gebruik, hetgeen geleid heeft tot een onderbreking van de klinische toepassing ervan.

De selectieve β_2 sympathomimetische bronchodilatator geneesmiddelen uit groep 1.3 (hierin ter wille van het gemak collectief met "groep 1.3 geneesmiddelen" aangeduid) oefenen een werking, zoals hun naam reeds aangeeft, selectief op de β_2 adrenerge receptoren uit. Onder de groep 1.3 geneesmiddelen vallen bijvoorbeeld:

a) TERBUTALINE, b) ALBUTEROL (eveneens bekend als SALBUTAMOL), c) FENOTEROL, d) HEXOPRENALINE, e) Rimiterol, f) ISOETHARINE, g) METHAPROTERENOL, h) REPROTEROL, i) CLENBUTEROL, j) PROCATEROL, k) CARBUTEROL, l) TULOBUTEROL, m) PIRBUTEROL, n) BITOLTEROL, en, recenter, de zogenaamde

"selectieve β_2 sympathomimetische bronchodilatator geneesmiddelen met langdurige werking"

o) FORMOTEROL, p) BAMBUTEROL en q) SALMETEROL [(R,S)-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl)-2-[6-(4-fenylbutoxy)hexylamino]ethanol]. Alle hiervoor genoemde geneesmiddelen uit groep 1.3 zijn in de handel verkrijgbaar en worden klinisch toegepast, in het algemeen in een farmaceutisch aanvaardbare zoutvorm, bijvoorbeeld als het sulfaat [(a), (b), (d) en (g)], hydrobromide [(c) en (e)], hydrochloride [(f), (h) tot (l) en (p)], dihydrochloride [(d) en (m)] fumaraat [(o)], methaansulfonaat [(n)], hydroxynaftoaat [(q)] of, indien geschikt, een of andere hydraatvorm daarvan-zie bijvoorbeeld Merck Index, 11^e druk (1989), items 9089 (a), 209 (b), 3927 (c), 4628 (d), 8223 (e), 5053 (f), 5836 (g), 8142 (h), 2347 (i), 7765 (j), 1840 (k), 9720 (l), 7461 (m), 1317 (n), 4159 (o) en 963 (p) en de daarin geciteerde literatuurplaatsen en voor (q), Am. Rev. Resp. Dis. 137 (4;2/2) 32 (1988).

Onder de thans in ontwikkeling zijnde andere geneesmiddelen uit groep 1.3 vallen bijvoorbeeld de geneesmiddelen: r) BROXATEROL, s) ETANTEROL, t) IMOXITEROL, u) NAMINTEROL, v) PICUMETEROL, w) RP 58802 [Rhône-Poulenc], x RU 42173 [Hoechts Roussel-Uclaf] en y) ZK 90055 [Schering].

De geneesmiddelen uit groep 1.3 bevatten kenmerkend als gedeelte van hun structuur een ethanolamine of 2-aminoethanol gedeelte met formule I, waarin R_1 een aromatische groep voorstelt.

Gewoonlijk is R_1 3,4-of 3,5-dihydroxyfenyl, zoals in het geval van de groep 1.3 geneesmiddelen (a), (c), (d), (e), (f), (g) en (h), zoals hiervoor genoemd, of 4-hydroxy-3-hydroxymethylfenyl, zoals bij de groep 1.3 geneesmiddelen (b) en (q). R_1 kan eveneens bijvoorbeeld 2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-pyridyl; 3,4-ditoluoyloxyfenyl; 3-formylamino-4-hydroxyfenyl; 3,5-N,N-dimethylcarbamoxyloxyfenyl; 4-amino-3,5-dichloorfenyl; 4-hydroxy-3-ureidofenyl; of 2-chloorfenyl zijn, zoals respectievelijk in het geval van de geneesmiddelen uit groep 1,3 (l), (m), (o), (p), (i), (k) en (l).

R_3 in formule I is gewoonlijk waterstof. Een uitzondering is in het opzicht het hiervoor genoemde geneesmiddelen uit groep 1.3. In dit geval vormen R_2 en R_3 tezamen een groep met formule $-(CH_2)_4-$.

- 5 R_2 in formule I is eveneens gewoonlijk een waterstofatoom. Uitzonderingen in dit verband zijn het hiervoor genoemde geneesmiddel (e) uit groep 1.3, evenals (f) en (j), waarbij in beide R_2 de ethylgroep weergeeft.

- Aangezien het gedeelte met formule I tenminste één
10 symmetrisch koolstofatoom bevat (C1 in formule I), komen alle geneesmiddelen uit groep 1.3 in een optisch actieve isomeervorm voor, waarbij het genoemde koolstofatoom de (R) of (S) configuratie heeft [aangeduid volgens Cahn-Ingold-Prelog systeem (Angew. Chem. Intern. Ed. 5, 385-415
15 (1966)]. Indien het genoemde koolstofatoom het enige aanwezige asymmetische koolstofatoom is, komen de geneesmiddelen uit groep 1.3 dus als individuele (R) of (S) enantiomeren of in racemische [(RS)] vorm voor, dat wil zeggen als een 50:50 mengsel van de (R) en (S) enantiomeren.
20 ren.

- Individuele geneesmiddelen uit groep 1.3 waarin R_2 in het gedeelte met formule I een andere betekenis heeft dan waterstof of waarin de rest van het molecuul een asymmetisch koolstofatoom bevat, komen in vele isomeervormen voor, dat wil zeggen in individuele (R,R), (S,S), (R,S) en (S,R) isomeervorm, als racemische [(RS,RS) en (RS;SR)] mengsels die de (R,R) plus (S,S) en (R,S) plus (S,R) enantiomere paren omvatten, evenals in de vorm van diastereoisomere mengsels die alle vier isomeervormen omvatten.
25 Dit is bijvoorbeeld het geval bij de geneesmiddelen uit groep 1.3 (c), (d), (e), (f) en (o) hiervoor.

- Individuele enantiomeren [bijvoorbeeld (R) of (S), of (R,R) of (S,S) enantiomeren] van de geneesmiddelen uit groep 1.3 zijn bekend en zijn tezamen met werkwijzen voor
35 hun bereiding beschreven in de literatuur. Farmacologische onderzoeken en klinische, bijvoorbeeld metabolische, onderzoeken onder toepassing van gezonde vrijwilligers

zijn eveneens uitgevoerd onder toepassing van individuele enantiomeren van de geneesmiddelen van groep 1.3. Het is verder bekend dat de β_2 sympathomimetische-bronchodilatatore werking van groep 1.3 geneesmiddelen voornamelijk aanwezig is in de individuele enantiomeren waarin het hydroxyl bevattende koolstofatoom, C1 in formule I de (R) configuratie heeft. Daarentegen bezit het overeenkomstige (S) enantiomeer geen of slechts een zeer geringe bronchodilatatore werking. [zie bijvoorbeeld Murase en med. Chem. Pharm. Bull., 26 (4) 1123-1129 (1976); Hartley en med., J. Med. Chem. 14 (9), 895-896 (1971); Okamoto en med., J. Liq. Chromatogr. 11, 2147-2163 (1988), Koster en med., Biochem. Pharmacol., 35 (12), 1981-1985 (1986), Borgström en med., Br. J. Clin. Pharmac., 27, 49-56 (1989) en de daarin vermelde referenties.

Niet tegenstaande deze kennis worden geneesmiddelen uit groep 1.3 op de markt gebracht en toegepast voor normaal, klinisch gebruik, bijvoorbeeld ter behandeling van obstructieve of inflammatoire luchtwegaandoeningen, in racemische [(RS)] vorm, dat wil zeggen als mengsels van de bronchodilatator actieve (R) en inactieve (S) enantiomere paren. [In het geval van geneesmiddelen uit groep 1.3 bevattende twee asymmetische koolstofatomen is het klinische toegepaste, racemische mengsel gewoonlijk dat welke het (R,R) plus (S,S) enantiomere paar, dat wil zeggen het (RS,RS) racemaat, bevat, zoals in het geval van het zogenaamde "A racemaat" van FENOTEROL - zie Merck Index, Loc. cit.]

De geneesmiddelen van groep 1,3 kunnen oraal, parenteraal of, (het meest gebruikelijk) door inhaleren worden toegediend, bijvoorbeeld onder toepassing van vernevelorganen of doserende aerosolinrichtingen, of als te inhaleren poeders. Het inhaleren van geneesmiddelen uit groep 1.3 vormt thans de steunpilaar van de bronchodilatatortherapie ter behandeling van astma in alle stadia. De duur van de bronchodilatatie geïnduceerd door het grootste gedeelte van de geneesmiddelen uit groep 1.3 is betrekke-

lijk kort en ze worden toegepast voor het verlichten van een astma aanval indien deze plaats vindt. Zoals hiervoor reeds werd vermeld zijn de meer recent geïntroduceerde geneesmiddelen uit groep 1.3, bijvoorbeeld (o), (p) en (q) 5 hiervoor, gekenmerkt door hun langere werkingsduur en daardoor is een duidelijk kleinere frequentie van het doseren nodig.

Hoewel de geneesmiddelen uit groep 1.3 doeltreffend zijn en in het algemeen blijken te worden verdragen, 10 is hun veiligheid, in het bijzonder bij hoge doseringen gedurende vele jaren ter discussie gesteld en talrijke verslagen zijn verschenen over de ongunstige effecten van de therapie met geneesmiddelen uit groep 1.3 (zie bijvoorbeeld Paterson en med: "American Review of Respiratory 15 Disease, 120, 844 tot 1187 (1979), in het bijzonder de bladzijden 1165 en volgende). Recenter hebben in Nieuw Zeeland, waar een voortdurende toename van het aantal sterfgevallen ten gevolge van astma wordt geregistreerd, twee onderzoeken gepubliceerd in the Lancet een verband 20 gelegd tussen de toename van de astma mortaliteit en het gebruik van het geneesmiddel uit groep 1.3 FENOTEROL - zie in het bijzonder Editorial " β_2 agonists in astma; relief, prevention, morbidity", Lancet, 336, 1411-1412 (1990). Volgens een daarna verschenen Canadees onderzoek werd 25 gevonden dat het gebruik van geïnhaleerde geneesmiddelen uit groep 1.3, in het bijzonder FENOTEROL en ALBUTEROL, gepaard gaat met "an increased risk of the combined outcome of fatal and near-fatal asthma, as well as of death from asthma alone" - zie Spitzer en med., New England J. of 30 Med., 326 (8). 501-506 (1992) en The Editorial over hetzelfde onderwerp op bladzijde 560.

Er zijn vele mogelijke verklaringen voor de waargenomen perioden van de toegenomen luchtweg obstructies, arteriële hypoxemie of "anomologe" of "paradoxycale" 35 bronchospasmen, evenals een toegenomen morbiditeit gepaard gaande met het gebruik van geneesmiddelen uit groep 1.3, in het bijzonder bij toepassing van hoge doses op lange

termijn, voorgesteld.

Hieronder vallen bijvoorbeeld reactieve myogenesche tonus, een grotere belasting van ontstekingen, adrenoceptor tachyfylaxie en inductie van de hyperreactiviteit van de luchtwegen, alsmede de betrokkenheid van de metabole producten van spasmogene geneesmiddelen of de invloed van uitdrijfmiddelen van aerosolspray's - zie bijvoorbeeld Paterson en med. loc. cit. en Morley en med. Eur. Respir. J. 3, 1-5 (1990).

10 Zoals reeds werd vermeld, werd een toename van het aantal sterfgevallen ten gevolge van astma eerder geassocieerd met het gebruik van het geneesmiddel uit groep 1.2, isoprenaline. Isoprenaline wordt gedeeltelijk door het enzym catechol-O-methyl transferase, gemetaboliseerd, onder
15 vorming van een 3-methoxyderivaat met β -adrenoceptor antagonistische werking. Verondersteld werd bijvoorbeeld dat het dit metaboliet is dat tot moeilijkheden aanleiding geeft. Recenter is voorgesteld dat de door isoprenaline geïnduceerde verergering van astma toe te schrijven is aan
20 een grotere hyperreactiviteit van de luchtwegen of ontstekingstoestand die gebruikelijk is bij de (S) [of (+)] en (R) [of (-)] enantiomeren van isoprenaline [zie bijvoorbeeld: Mazzoni en med. Brit. J. Pharmacol, 91, 326 (1987); Morley en med.. J. Physiol, 390, 180 P (1987) en Lancet 16
25 juli 1988 bladzijde 160 en Sanjar en med., J. Physiol, 425, 43-54 (1990) -isoprenaline werd evenals de geneesmiddelen uit groep 1.3 klinisch toegepast in de (RS) racemische [of ($\pm$)] vorm.] Er werd in wetenschappelijke kringen echter geen overeenstemming over dit onderwerp bereikt en er is
30 tot nu toe geen bewijs naar voren gebracht dat de ervaring met isoprenaline met die van de geneesmiddelen uit groep 1.3 zou kunnen verbinden.

Tegelijkertijd bestaat er een toenemende bezorgdheid op medisch gebied wat betreft de potentiële gevaren
35 van de toepassing van geneesmiddelen uit groep 1.3 bij de astma therapie. Om de reeds genoemde Lancet Editorial aan te halen:

"These studies raise serious question about the use of β_2 agonists [i.e. GROUP 1.3 DRUGS]. The findings of Sears et al. could be interpreted as supporting the current trend towards earlier use of corticosteroids and other preventers of inflammation [for asthma therapy] rather than perseverance with an escalating bronchodilator regimen. The findings of the Nottingham and Dunedin groups also indicate that there is some way to go before long acting β_2 agonist preparations such as salmeterol and formoterol can be unreservedly recommended for routine use in the management of asthma. There seem to be clear advantages of compliance and possibly of anti-inflammatory activity associated with such agents, but the potential for adverse effects cannot be ignored. Clinicians researchers and pharmaceutical companies must now attempt to redefine the use of β_2 agonists in asthma." *onderstreping toegevoegd.*

20

Eveneens was er een duidelijk onvermogen of weerstand om zich een denkbeeld te vormen van een probleem in verband met de therapeutische toepassing van geneesmiddelen uit groep 1.3 als zijnde inherent met de geneesmiddelen uit groep 1.3 zelf of zoals tot nu toe toegepast, zie het volgende uit Editorial to the New England Journal of Medicine eveneens hiervoor aangehaald: "Although....too much reliance is placed on beta-agonists [GROUP 1.3 DRUGS], it is difficult to believe that the problem is related directly to the more regular use of inhaled beta-agonists".

Volgens de onderhavige uitvinding werd nu gevonden dat, terwijl de bronchodilatatore werking van geneesmiddelen uit groep 1.3 verbonden is met, of voornamelijk geassocieerd is met, één optisch actief enantiomeer, het bronchodilatator minder actieve of inactieve enantiomeer of antipode een ongunstig effect, bijvoorbeeld bij astma, induceert (deze vondst sluit natuurlijk niet de mogelijk-

heid uit dat het isomeer met de bronchodilatatore werking
eveneens ongunstige farmacologische eigenschappen kan
hebben die zijn gemaskeerd of gecompenseerd door de gunsti-
ge bronchodilatatore werking ervan). De onderhavige uitvin-
ding leert dus verrassenderwijze dat de reeds lang bestaan-
de problemen inherent met de therapie van geneesmiddelen
uit groep 1.3 verrassenderwijze kunnen worden opgeheven of
worden verbeterd door de betrekkelijk eenvoudige maatregel
van het toedienen van de geneesmiddelen uit groep 1.3 niet,
zoals tot nu toe, in de vorm van een racemisch mengsel,
doch in de vorm van het individuele, bronchodilatatoor
doeltreffende, enantiomeer (hierna, ter wille van het
gemak, aangeduid als het "BRONCODILATATOR ENANTIOMEER").

Terwijl de geschiktheid, in het bijzonder van de
therapie met geneesmiddelen uit groep 1.3 in hoge doses of
met een langdurige werking reeds lang een onderwerp van
discussie is geweest en recenter acuut is geworden, is de
praktijk van het toedienen van geneesmiddelen uit deze
groep als racemische mengsels voortgezet. Deze praktijk is
door autoriteiten die zich bezighouden met de registratie
van geneesmiddelen over de gehele wereld aanvaard en zelfs
de meest recent geïntroduceerde geneesmiddelen uit groep
1.3 zijn voor klinische toepassing als racemische mengsels
ontwikkeld.

Deze praktijk is gebaseerd op de aanname of
veronderstelling dat het niet-bronchodilatatoor werkzame
bestanddeel van het racemische mengsel, dat wil zeggen het
bronchodilatatoor minder werkzame, of inactieve enantiomeer
of antipode van het bronchodilatator enantiomeer geen enkel
belangrijk geneesmiddel effect uitoefent en dus tezamen met
het bronchodilatator enantiomeer voornamelijk als inactieve
ballast en zonder risico voor de patiënt kan worden toege-
diend. De vondst volgens de uitvinding is dus in sterke
tegenspraak met de langdurige, op grote schaal aanvaarde en
voortdurende praktijk.

Ofschoon eenvoudig wat conceptie betreft, gaat de onderhavige uitvinding dus in tegen hetgeen bekend is uit de stand der techniek. De geneesmiddelen uit groep 1.3 hebben dus duidelijk een zeer aanzienlijk potentieel nut voor het bronchodilatator gebruik bij astma, waarvoor de behoefte een middel te vinden voor het vermijden, verlichten of beperken van de nadelen die inherent aan hun toepassing zijn urgent en van groot belang zijn. Door te voldoen aan deze behoefte kan de onderhavige uitvinding een niet vast te stellen nut hebben voor zowel de medische stand als de astma populatie in de wereld.

Volgens het voorgaande verschaft de onderhavige uitvinding:

A Een verbeterde (bijvoorbeeld veiliger) methode voor het behandelen van inflammatoire of obstructieve ziekten van de luchtwegen of een methode voor het behandelen van inflammatoire of obstructieve aandoeningen van de luchtwegen onder vermindering, verlichting of beperking van de ongunstige bijwerking, bij een humane patiënt die daaraan behoefte heeft, welke methode omvat het toedienen van een geneesmiddel uit groep 1.3 aan deze patiënt, welk geneesmiddel uit groep 1.3 voornamelijk wordt toegediend in de vorm van zijn bronchodilatator enantiomeer, of, alternatief

B een geneesmiddel uit groep 1.3 voornamelijk in de vorm van het BRONCHODILATATOR ENANTIOMEER ervan voor toepassing bij de verbeterde (bijvoorbeeld veiligere) behandeling van inflammatoire of obstructieve ziekten van de luchtwegen bij mensen, of voor toepassing ter behandeling van inflammatoire of obstructieve aandoeningen van de luchtwegen bij mensen ter vermindering, verlichting of beperking van de ongunstige bijwerking, of voor toepassing ter bereiding of vervaardiging van een farmaceutisch preparaat om bij een dergelijke behandeling te worden toegepast.

Onder geneesmiddelen uit groep 1.3 waarop de onderhavige uitvinding betrekking heeft valt elk selectief β_2 sympathomimetisch bronchodilatator geneesmiddel dat een

ethanolamine gedeelte, bijvoorbeeld met formule I, zoals hiervoor toegelicht, bevat, waarin R_1 een aromatische groep, bijvoorbeeld een gedeelte met formule I zoals hiervoor is toegelicht, bevat, waarin R_1 , R_2 en R_3 , individueel of gezamenlijk, één of een aantal van de hiervoor genoemde betekenissen kan hebben.

Onder specifieke geneesmiddelen uit groep 1.3 waarop de onderhavige uitvinding betrekking heeft vallen elk van de geneesmiddelen (a)-(y), in het bijzonder (a)-(q), zoals hiervoor vermeld en in het bijzonder (b) ALBUTEROL en de geneesmiddelen met een langdurige werking uit groep 1.3, in het bijzonder (o) FORMOTEROL, (p) BAMBUTEROL en (q) SALMETEROL. De uitvinding heeft dus betrekking op geneesmiddelen uit groep 1.3, zowel in vrije vorm als in de vorm van een farmaceutische aanvaardbaar zuuradditiefzout, zoals bijvoorbeeld hiervoor vermeld voor de geneesmiddelen uit groep 1.3 (a)-(q), waaronder de hydraatvormen daarvan. Alle verwijzingen naar geneesmiddelen uit groep 1.3, zowel individueel als collectief en ongeacht op welke wijze, in verband met de onderhavige uitvinding, zowel hierin als in de bijgesloten conclusies, dienen derhalve zodanig te worden opgevat dat ze eveneens dergelijke zout- en hydraatvormen omvatten.

Zoals hiervoor reeds in verband met formule I werd opgemerkt, bezit CI in bronchodilatator enantiomeer van de geneesmiddelen uit groep 1.3 kenmerkend de (R) configuratie. Betreft het geneesmiddelen uit groep 1.3 met een enkel asymmetisch koolstofatoom, dan zal het bronchodilatator enantiomeer dus het (R) enantiomeer zijn. In het geval van geneesmiddelen uit groep 1.3 met twee asymmetrische koolstofatomen, zal bronchodilatator enantiomeer dus het (R,R) of (R,S) isomeer zijn. In de praktijk werden geneesmiddelen uit groep 1.3 met twee asymmetrische koolstofatomen tot nu toe in de klinische praktijk in het algemeen in de vorm van het (RS, RS) racemische mengsel toegepast en het is het (R,R) enantiomeer dat in het algemeen de grootste bronchodilatatore werking bezit (zie bijvoorbeeld Murase en med.,

loc. cit). In het geval van geneesmiddelen uit groep 1.3 met twee asymmetrische koolstofatomen zal het bronchodilatator enantiomeer dus gewoonlijk het (R,R) enantiomeer zijn.

5 Bij het uitvoeren van de onderhavige uitvinding zal het geneesmiddel uit groep 1.3 dat wordt toegepast voornamelijk in de vorm van het bronchodilatator enantiomeer ervan aanwezig zijn. Bij voorkeur zal het geneesmiddel uit groep 1.3 worden toegepast in de vorm van het zuivere
10 of vrijwel zuivere bronchodilatator enantiomeer ervan, dat wil zeggen in vrije vorm of in een vorm die vrijwel geen andere isomeervormen bevat, in het bijzonder de chiraal tegenovergestelde ("niet-bronchodilatatore") antipode. Geschikte geneesmiddelen uit groep 1.3 zullen minstens
15 >75%, bij voorkeur tenminste 90%, bijvoorbeeld >95% of >98% bronchodilatator enantiomeer bevatten. Zoals hiervoor reeds werd opgemerkt zijn de geneesmiddelen uit groep 1.3 in zuivere of in een vrijwel zuivere isomeervorm bekend [zie bijvoorbeeld Murase en med. en Hartley en med. loc. cit. en
20 andere referenties waarnaar in de hiervoor genoemde Merck Index is verwezen] of die analoog, bijvoorbeeld door splitsing van diastereoisomere zoutvormen-chromatografiemethoden, kunnen worden gesplitst.

De onderhavige uitvinding verschaft een methode
25 voor het gebruik voor de behandeling van ontstekingsziekten van de luchtwegen, in het bijzonder voor het teweeg brengen van bronchodilatatie, bijvoorbeeld als middel ter verlichting van obstructie van de luchtwegen, in het bijzonder acute obstructie van de luchtwegen, bijvoorbeeld astma
30 aanvallen, die bij een dergelijke ziekte optreden.

De uitvinding verschaft dus eerder een symptomatische dan een profylactische therapie voor een dergelijke ziekte.

De vondst volgens de onderhavige uitvinding kan
35 worden toegepast voor de therapeutische behandeling van inflammatoire of obstructieve ziekten van de luchtwegen, in het bijzonder elk van deze ziekten waarvoor geneesmiddelen

uit groep 1.3 gewoonlijk worden toegepast, bijvoorbeeld chronisch obstructieve ziekten van de longen, bijvoorbeeld als gevolg van blaasfibrose, emfyseem, en, in het bijzonder, chronische bronchitis en vooral astma.

- 5 Toepassing van de onderhavige uitvinding vermijdt de ongunstige bijwerkingen die tot nu toe het gevolg waren van of werden waargenomen bij bijvoorbeeld astmapatiënten na het op een gebruikelijke wijze klinisch toepassen van geneesmiddelen uit groep 1.3 als racemische mengsels. De
- 10 uitvinding verschaft in het bijzonder middelen ter vermindering, verlichting of beperking van ongunstige bijwerkingen, bijvoorbeeld de bijwerking die ongunstig is voor de luchtwegen. De uitvinding verschaft dus middelen ter vermindering, verlichting of beperking van verslechtering van de ziekte-
- 15 status, bijvoorbeeld basale ziekte, bijvoorbeeld basale astmatische, status of ter vermindering verbetering of beperking van de aangepaste of verslechterde longfunctie, of elke andere bijwerking die gepaard gaat met het gebruikelijke, klinische gebruik, bijvoorbeeld "anomologe", reactie of "paradoxicale" bronchospasmen, in het bijzonder van
- 20 de toename van de luchtwegobstructie, verergering van de late astmarespons of de niet-specifieke, bronchiale reactiviteit of arteriële hypoxemie. Zonder de onderhavige uitvinding te beperken tot een speciale theorie of wer-
- 25 kingswijze, dient de onderhavige uitvinding in het bijzonder zodanig te worden opgevat dat ze een middel voor het vermijden, verlichten of beperken van de verergering van de hyperreactiviteit van de luchtwegen en/of van ontstekingen of andere effecten die gepaard gaan met, of een etiologisch
- 30 bestanddeel is van, inflammatoire of obstructieve luchtwegziekten is, zoals bijvoorbeeld astma. Onder dergelijke aandoeningen vallen bijvoorbeeld inflammatoire celinfiltratie van de longen of luchtwegen, bindweefsel afzetting op of volume vermeerdering van de gladde spieren in de longen
- 35 of luchtwegen of andere morfologische veranderingen die gepaard gaan met de astmatoestand. De onderhavige uitvinding verschaft eveneens een middel ter voorkoming of

verlaging van de mobiliteit, bijvoorbeeld astmamobiliteit, die toe te schrijven is aan de gebruikelijke toepassing van geneesmiddelen uit groep 1.3 in een hoge dosering of met een langdurige werking.

5 De onderhavige uitvinding kan in het bijzonder worden toegepast bij de therapeutische behandeling van bronchiale astma van welk type of oorsprong dan ook. Ze kan worden toegepast op zowel intrinsieke als extrinsieke
10 astma. De uitvinding kan in het bijzonder worden toegepast ter behandeling van allergische of atopische (bijvoorbeeld IgE-gemedieerde) astma of niet-atopische astma, evenals bij door inspanning geïnduceerde astma, beroepsmatige astma, astma geïnduceerd na bacteriële infectie of door geneesmid-
15 delen, bijvoorbeeld aspirine, inname en andere niet-allergische astmasoorten. Het zal duidelijk zijn dat de behan-
deling van astma eveneens behandeling van patiënten, bijvoor-
beeld met een leeftijd lager dan 4 of 5 jaar, omvat, welke patiënten chronisch hoesten of piepen, in het bijzonder 's
20 nachts, gediagnostiseerd of diagnostiseerbaar als "piepende kinderen", dat wil zeggen waaronder behandeling van het syndroom van piepende kinderen valt. Andere ziekten waarop de onderhavige uitvinding in het bijzonder kan worden toegepast zijn bijvoorbeeld chronische obstructieve long-
ziekten of aandoeningen van de luchtwegen. (COPD of COAD).

25 Zoals hiervoor reeds werd opgemerkt omvat de onderhavige uitvinding de vondst dat de bronchodilatatore enantiomeren van de geneesmiddelen uit groep 1.3 zelf ongunstige farmacologische eigenschappen gemeen met de niet-bronchodilatatore antipoden kunnen vertonen, welke
30 gemaskeerd of gecompenseerd zijn door hun bronchodilatatore werking. Als direct gevolg hiervan en in het licht van de vondst van de genoemde ongunstige effecten, volgens de uitvinding, kan het therapeutische nut van de bronchodila-
tatore enantiomeren nog verder worden verbeterd door het
35 mede toedienen van geneesmiddelen die in staat zijn tot omkering of remming van de ontwikkeling van hyperreactiviteit de luchtwegen, in het bijzonder het geneesmiddel

KETOTIFEN (zie Merck Index, loc. cit. item 5187).

Dientengevolge verschaft een ander aspect van de onderhavige uitvinding dus

- 5 C een methode, zoals hiervoor gedefinieerd onder A, welke extra omvat het toedienen van KETOTIFEN, of
- D een groep geneesmiddelen van de 1.3 klasse voornamelijk in vorm van het bronchodilatator enantiomeer ervan voor toepassingen zoals gedefinieerd onder B hiervoor, welke toepassing het gebruik tezamen met KETOTIFEN, dat wil
- 10 zeggen welke bovendien het toedienen van KETOTIFEN, omvat.

KETOTIFEN is bekend en in de handel verkrijgbaar, bijvoorbeeld in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, bijvoorbeeld als het waterstoffumeraat

15 ervan, voor onder andere toepassing als profylactisch geneesmiddel tegen astma. De verwijzingen naar KETOTIFEN hierin dienen zodanig te worden opgevat dat ze zowel KETOTIFEN in vrije basevorm als in de vorm van elk van de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten ervan omvat-

20 ten.

Voor de hiervoor geschetste doeleinden zal KETOTIFEN in het algemeen in een ter behandeling van astma doeltreffende hoeveelheid worden toegediend, dat wil zeggen in doses die gewoonlijk worden toegepast ter voorkoming van

25 astma, zoals hierna is beschreven. Bij de uitvoering van de uitvinding kan KETOTIFEN zowel gezamenlijk met of onafhankelijk van een bronchodilatator enantiomeer van geneesmiddelen uit groep 1.3 worden toegediend, bijvoorbeeld in een gescheiden dagelijks regiem tijdens het therapieverloop

30 onder toepassing van het bronchodilatator enantiomeer van de geneesmiddelen uit groep 1.3.

De schadelijke effecten van het niet-bronchodilatator enantiomeer (dat wil zeggen antipode van het bronchodilatator enantiomeer) van geneesmiddelen uit groep 1.3,

35 bijvoorbeeld van (S)-ALBUTEROL en (S)-TERBUTALINE, [het dextro of (+) optisch actieve isomeren] alsmede de voordelen die door toepassing van de onderhavige uitvinding

worden verkregen, kunnen aan de hand van gebruikelijke diermodellen evenals met klinische proeven worden aangetoond, bijvoorbeeld op de volgende wijze:

- 5 **Voorbeeld 1:** Invloed van de niet-bronchodilatator enantiomeren van geneesmiddelen uit groep 1.3 op de hyperreactiviteit van de luchtwegen bij een Guinees biggetje.

Guinese biggetjes (ongeveer 500 g) werden geanesthetiseerd door intraperitoneale injectie van natrium fenobarbiton (100 mg/kg) en natriumpentobarbiton (30 mg/kg) en vervolgens verlamd door intramusculaire injectie van gallamine (10mg/kg). De dieren werden beademd (8 ml/kg, 1Hz) via een canule in de luchtpijp met een mengsel van
 10 lucht en zuurstof (50:50, v./v). Het toevoeren van lucht bij de luchtpijp werd gevolgd met een pneumotachograaf (type 0000, Fleisch, Zabona A.G., CH) verbonden met een differentieël drukoverdrachtsorgaan (type MP 4514871, Validyne, USA). Tegelijkertijd optredende drukveranderingen
 15 in de thorax werden gemeten met een canule in de thorax, onder toepassing van een differentieël drukoverdrachtsorgaan (type MP 4524, Validyne, USA), de bloeddruk en hartslagsnelheid werden geregistreerd via de halsslagader, onder toepassing van een drukoverdrachtsorgaan (type p23Dd,
 20 Gould, USA). Uit de metingen van de luchtstroom en de druk in de thorax werden zowel de luchtwegweerstand (R_L) als compliance (C_{dyn}) berekend bij elke ademhalingscyclus, onder toepassing van een digitaal elektronisch longmonitor systeem (PMS, Mumed Ltd, London, UK) en geregistreerd. De
 25 bloeddruk, druk in de thorax, luchtstroom en de berekende R_L en C_{dyn} waarden in de juiste tijd werden afgebeeld op een visuele schermeenheid (model AT3, IBM, USA). De experimentele waarden werden elektronisch opgeslagen en de experimentele sporen of verwerkte gegevens werden uitgezet op een
 30 Laser printer (Laser Jet Series II, Hewlett Packard, USA), indien nodig.

- 1) Met een eerste reeks proeven werd de respons van de luchtwegen op de intraveneuze injectie van histamine (0,56-1,8 $\mu\text{g/kg}$, met tussenposen van 10 minuten) gedefinieerd voor en 20 minuten na de intraveneuze infusie van (S)-ALBUTEROL, gedurende een uur (totale dosis is 100 $\mu\text{g/kg}$). De toename van de luchtwegweerstand na intraveneus injecteren van histamine (0,56, 1,0 & 1,8 $\mu\text{g/kg}$) bij een experimentele proef werd geregistreerd als ($10 \pm 1,8$, $41,03 \pm 9,14$ & $223 \pm 69,91$ $\text{cmH}_2 \text{ O/1/sec.}$) voor en ($60,01 \pm 12,86$, $149,06 \pm 31,64$ & $539 \pm 185,14$ $\text{cmH}_2 \text{ O/1/sec.}$) na infuseren van (S)-ALBUTEROL (100 $\mu\text{g/kg}$). Incrementverschillen voor de achtereenvolgende doses van histamine die werden geregistreerd zijn 50,1, 108,03 & 316 $\text{cmH}_2 \text{ O/1/sec.}$. Ter vergelijking werd de toegenomen luchtwegweerstand in respons op de intraveneuze injectie van histamine (0,56, 1,0 & 1,8 $\mu\text{g/kg}$) voor en na intraveneus infuseren van de drager (0,9%-ige zoutoplossing) geregistreerd als ($7,05 \pm 1,17$, $21,68 \pm 3,05$, $86,45 \pm 14,13$ en $15,04 \pm 2,57$, $30,42 \pm 5,39$, 101 ± 20 respectievelijk), zodat de incrementverschillen voor achtereenvolgende doses histamine 7,99, 8,74 % 14,75 $\text{cmH}_2 \text{ O/1/sec.}$ waren.
- 2) Met een tweede reeks proeven onder toepassing van Guinese biggetjes die actief waren gesensibiliseerd voor albumine [zoals beschreven in Sanjar en med., Br. J. Pharmacol. 99, 679-686 (1990)], werden de respons van de luchtwegen op de intraveneuze injectie van histamine (zoals onder 1 hiervoor) voor en na in de luchtpijp druppelen van tragent (0,2 ml) alleen of bevattende (S)-ALBUTEROL (10 μg) of (S)-TERBUTALINE (10 μg) gedefinieerd. Bij dit onderzoekmodel bleken zowel (S)-

ALBUTEROL als (S)-TERBUTALINE een significante toename van de luchtwegweerstand bij intraveneuze injectie van histamine ten opzichte van dieren die slechts tragant ontvingen te induceren.

5 Overeenkomstige of equivalente resultaten werden verkregen onder toepassing van het niet-bronchodilatatore enantiomeer van een andere groep 1.3 geneesmiddelen, bijvoorbeeld het (S) of (S,S) enantiomeer van groep 1.3 geneesmiddelen (c) tot (q), zoals hiervoor vermeld, in
10 dezelfde of equivalente doseringen.

Voorbeeld 2: De invloed van het niet-bronchodilatatore enantiomeer van geneesmiddelen uit groep 1.3 op de longfunctie van astmapatiënten.

15

Het onderzoek werd uitgevoerd op dubbelblinde, met een placebo gecontroleerde, schaal. De patiënten waren stabiel astmatisch met een duidelijke, verdergaande aanpassing van de longfunctie. Typerende patiënten zijn bijvoorbeeld die met allergische astma of niet-allergische astma (intrinsieke astma) die geen tekenen van atopie vertonen, klinisch stabiel zijn en regelmatig gebruikelijk verstoven geneesmiddelen uit groep 1.3 gebruiken. Het toepassen van astmamedicatie werd ongeveer 12 uur voor het onderzoek
20 beëindigd en de longfunctie (FEV_1) werd met regelmatige tussenpozen voor en na het toedienen van het te onderzoeken materiaal of placebo (drager) gevolgd. Bovendien werd de PD20 voor histamine bepaald door het effect van geïnhaleerde aerosolen van histamine oplossingen (0,0625-8 mg/ml) 30
25 minuten voor en 2,5 en 7,5 uur na blootstellen aan het te onderzoeken materiaal/drager te bepalen.

Het te onderzoeken materiaal omvat een geneesmiddel uit groep 1.3 dat door inhaleren werd toegediend, hetzij in racemische vorm (volgens de gebruikelijke praktijk) met een gebruikelijke, enkelvoudige dosis, hetzij in
35 een vrijwel zuivere, niet-bronchodilatatore enantiomeervorm in een dosis van 0,25 tot 0,5 x de gebruikelijke enkelvoudige

dige dosis.

Patiënten die het geneesmiddel uit groep 1.3 in een gebruikelijke, racemische vorm, bijvoorbeeld (R,S)-
5 ALBUTEROL, (R,S)-TERBUTALINE of (RS,RS)-FENOTEROL ontvingen, vertoonden een met de dosis verbandhoudende vermindering van de obstructie van de luchtwegen vergeleken met patiënten die een placebo ontvingen. De resultaten komen dus overeen met de gebruikelijke waarnemingen voor de
10 therapie van geneesmiddelen uit groep 1.3.

Bij patiënten die geneesmiddelen uit groep 1.3 in een vrijwel zuivere, niet-bronchodilatatore enantiomeer vorm ontvingen, bijvoorbeeld (S)-ALBUTEROL, (S)-TERBUTALINE of (S,S)-FENOTEROL, na een potentiële, kortstondige vermin-
15 dering van obstructie van de luchtwegen die was toe te schrijven aan een eventueel in het toegediende materiaal aanwezig bronchodilatator enantiomeer, vertoonden individuele patiënten een aanhoudende daling van FEV₁, vergezeldgaande met toegenomen "piepen" en ongemak, ten opzichte van
20 de resultaten die bij patiënten die een placebo ontvingen werden verkregen.

Bij het uitvoeren van de onderhavige uitvinding kan het bronchodilatator enantiomeer van een geneesmiddel uit groep 1.3 in elke vorm of via elke bekende of gewoon-
25 lijk toegepaste weg in verband met het gebruik van een gekozen geneesmiddel uit groep 1,3 in de gebruikelijke, racemische vorm worden toegediend, bijvoorbeeld oraal in de vorm van tabletten, capsules, siropen, korrels en microkorrels enzovoorts, intraveneus in de vorm van een injecteerbare oplossing of via de longen. Bij voorkeur zal het
30 bronchodilatator enantiomeer van een geneesmiddel uit groep 1.3 via de longen worden toegediend, bijvoorbeeld door inhaleren uit een geschikt afgifteorgaan, zoals hiervoor werd beschreven of op een andere bekende of in de stand der
35 techniek toegepaste methode.

De doseringen van het bronchodilatator enantiomeer van de geneesmiddelen uit groep 1.3 die worden toegepast

voor het uitvoeren van de onderhavige uitvinding zullen variëren, bijvoorbeeld afhankelijk van het speciale, gekozen geneesmiddel uit groep 1.3, de gekozen toedieningsweg, de betreffende, te behandelen, aandoening, de ernst van de te behandelen aandoening en het gewenst effect. In het algemeen zullen de doseringen van het bronchodilatator enantiomeer van het gekozen geneesmiddel uit groep 1.3 van de orde van ongeveer 40 tot 60%, bijvoorbeeld ongeveer 50%, van de doseringen die worden toegepast bij het gebruik van hetzelfde geneesmiddel uit groep 1.3 in de gebruikelijke, racemische vorm, zijn. Deze verlaging van de dosering kan gemakkelijk worden bereikt, bijvoorbeeld door bereiding of vervaardiging van galenische vormen, die een bronchodilatator enantiomeer van het gekozen geneesmiddel uit groep 1.3 als actief bestanddeel in dezelfde concentratie als in de gewoonlijk toegepaste doseringsvormen te bereiden en de dagelijkse, benodigde doses met ongeveer 50% te verlagen of door galenische vormen die het bronchodilatator enantiomeer als actief bestanddeel in ongeveer 50% van de concentratie die gewoonlijk voor een geneesmiddel uit groep 1.3 wordt toegepast te bereiden of te vervaardigen en de gebruikelijke dagelijkse benodigde doses te handhaven. In het laatste geval zal de vermindering van het gehalte van het actieve bestanddeel met 50% worden gecompenseerd door toevoeging van de equivalente hoeveelheid van een geschikt, inert, farmaceutisch aanvaardbaar, verdunningsmiddel of drager.

Zo zal voor toediening door inhaleren (R,S)-ALBUTEROL bijvoorbeeld op een gebruikelijke wijze worden toegediend, bijvoorbeeld via een afgepaste dosis van een aerosol die 100 µg racemisch geneesmiddelmateriaal per handeling afgeeft. Voor volwassenen geschiedt het toedienen gewoonlijk 3 tot 4 maal daags met 2 handelingen per elke toediening, waardoor een dosis per toediening van 200 µg geneesmiddelmateriaal werd verkregen. De toegepaste houders in het afgifteorgaan bevatten ongeveer 20 mg (R,S)-ALBUTEROL, of voldoende voor 20 handelingen.

Onder toepassing van zuiver of vrijwel zuiver (R)-

ALBUTEROL volgens de uitvinding, kan het toedienen geschieden door toepassing van een identiek regiem met dat toegepast voor het racemaat, echter onder gebruikmaking van houders die ongeveer 10 mg (R)-ALBUTEROL bevatten, onder
5 afgifte van een afgepaste dosis van 50 μ g geneesmiddelmateriaal per handeling of een dosering van 100 μ g geneesmiddelmateriaal 3 tot 4 maal daags of onder toepassing van houders die ongeveer 20 mg (R)-ALBUTEROL bevatten, onder
10 afgifte van een afgepaste dosis van 100 μ g geneesmiddelmateriaal per handeling en onder toepassing van 1 in plaats van 2 handelingen per keer toedienen.

Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat de geschikte galenische formuleringen voor het uitvoeren van de onderhavige uitvinding in alle materiële aspecten
15 identiek met die toegepast voor het afgifte van gebruikelijke, racemische geneesmiddelen uit groep 1.3 kunnen zijn, echter, indien nodig met een geschikte compensatie voor de vermindering van het gehalte aan actief materiaal.

Zoals hiervoor reeds werd vermeld, wordt, bij het
20 uitvoeren van de onderhavige uitvinding het bronchodilatator enantiomeer van het geneesmiddel uit groep 1.3 bij voorkeur via de longen toegediend, bijvoorbeeld door inhaleren. De toegepaste preparaten zullen dus bij voorkeur aanwezig zijn in een vorm die het toedienen via de longen
25 mogelijk maakt of daarvoor geschikt is. Onder dergelijke vormen vallen in het bijzonder rulle of vrij uitstroombare, disperseerbare vormen, bijvoorbeeld vloeibare of fijnverdeelde poedervormen, die geschikt zijn of aangepast zijn voor de afgifte van het preparaat als een inhaleerbare
30 spray, nevel of dispersie in lucht, bijvoorbeeld na afgifte uit een geschikte inrichting, bijvoorbeeld aerosolafgifte orgaan, verstuiver, afgifteorgaan voor droge poeders of een overeenkomstig orgaan. De dragers, excipiënten, verdunningsmiddelen enzovoorts die in dergelijke preparaten
35 zullen worden toegepast zullen bij voorkeur eveneens worden gekozen uit de bekende, toegepaste en/of erkende producten die geschikt zijn voor toediening aan de longen.

De volgende voorbeelden lichten preparaten die geschikt zijn voor toepassing volgens de onderhavige uitvinding toe.

5 Voorbeeld 3

3.1 Tabletten of capsules kunnen het actieve bestanddeel gemengd met gebruikelijke, farmaceutisch aanvaardbare, excipiënten, bijvoorbeeld inerte verdunnings-
 10 middelen, zoals calciumcarbonaat, natriumcarbonaat, lactose en talk, verkorrelingsmiddelen en middelen die het uiteenvallen bevorderen, bijvoorbeeld zetmeel en alginezuur, smaakgevende middelen, kleurstoffen en zoetstoffen, bindmiddelen, bijvoorbeeld zetmeel, gelatine en acacia en
 15 smeermiddelen, bijvoorbeeld magnesiumstearaat, stearinezuur en talk, bevatten, zoals bijvoorbeeld:

Bestanddelen	Gew. dosis
(R)-METAPROTERENOL (als sulfaat)	
20 in vrijwel zuivere vorm	20,00 mg
Lactose (200 mesh)	90,00 mg
Maiszetmeel	35,00 mg
Siliciumdioxide (Aerosil 200)	1,75 mg
Magnesiumstearaat	<u>3,25 mg</u>
25	TOTAAL 150,00 mg

De bestanddelen worden onder toepassing van de gebruikelijke, galenische methoden, innig gemengd en gebracht in capsules van harde gelatine, welke tenslotte
 30 werden afgesloten.

De capsules zijn bruikbaar volgens de onderhavige uitvinding voor de therapeutische behandeling van astma bij tweemaal daags toedienen aan volwassenen, ter verkrijging van een dagelijkse dosis van 40 mg per dag/p.o. Het is ook
 35 mogelijk capsules te vervaardigen die 10,00 mg (R)-ORCIPRENALINE (als sulfaat) voor het viermaal toedienen aan volwassenen bevatten.

Equivalente orale preparaten kunnen worden bereid of vervaardigd die het bronchodilatator enantiomeer van een ander geneesmiddel uit groep 1.3 bevatten, zoals bijvoorbeeld hiervoor vermeld, hetzij in een gebruikelijke eenheidsdoseringsconcentratie van het geneesmiddel* voor toediening in 50% van de gebruikelijke doseringshoeveelheid* of in 50% van de gebruikelijke eenheidsdoseringsconcentratie van het geneesmiddel voor toediening in een gebruikelijke doseringshoeveelheid.

10 [*Voor de geneesmiddelen TERBUTALINE, FENOTEROL en CARBUTEROL bijvoorbeeld, bevatten de gebruikelijke orale eenheidsdoseringsvormen (racemisch materiaal) 2,5 of 5,0 mg, 5,0 of 10,0 mg en 2,3 mg racemisch materiaal respectievelijk, voor het twee tot vier maal daags toedienen].

15

3.2 Inhaleerbare waterige oplossingen kunnen eveneens op een gebruikelijke wijze worden verkregen, desgewenst bijvoorbeeld onder toevoeging van ethanol als oplosbaarmakend middel en met zuurbufferende middelen tot een eind pH van 4,0. Desgewenst kunnen eveneens stabiliseringsmiddelen en verduurzamingsmiddelen worden toegevoegd. Geschikte preparaten voor toediening aan de longen uit een gebruikelijke, ingestelde afgifteinrichting kunnen bijvoorbeeld op de volgende wijze worden bereid:

25 Waterige oplossingen werden bereid die (a) 0,5, (b) 1,0 of (c) 2,0 mg (R)-ALBUTEROL als het sulfaat per ml bevatten en de pH werd door toevoeging van zwavelzuur ingesteld op ongeveer 4,0. De preparaten werden in hoeveelheden van 2,5 ml, bevattende 0,5%, 1,0% en 2,0% (R)-ALBUTEROL, gebracht in ampullen van kunststof die geschikt zijn om in een gebruikelijke doseerinrichting te worden gebracht, bijvoorbeeld voor toepassing, in verband met preparaat (a), met twee handelingen, onder een afgifte van in totaal 100 µg (R)-ALBUTEROL 2 tot 4 maal daags, in verband met preparaat (b) met 1 handeling onder afgifte van in totaal 100 µg (R)-LABUTEROL 2 tot 4 maal daags of in verband met preparaat (c) met één handeling onder totale

afgifte van 200 µg (R)-ALBUTEROL 1 tot 2 maal daags.

Equivalente preparaten kunnen worden bereid of vervaardigd die het bronchodilatator enantiomeer van elk
5 ander geneesmiddel uit groep 1.3 bevatten, zoals hiervoor bijvoorbeeld vermeld, hetzij in een gebruikelijke eenheids-geneesmiddelconcentratie ** voor toediening in een 50%-ige hoeveelheid van de gebruikelijke dosering of 50%-ige gebruikelijke concentratie van het geneesmiddel voor
10 toediening in de gebruikelijke doseringshoeveelheid.

[** Voor de geneesmiddelen ISOETHARINE, METAPROTERENOL, TERBUTALINE, FENOTEROL en CARBUTEROL bijvoorbeeld, zijn de gewoonlijk geïnhaleerde doses (per puf) respectievelijk 350 µg; 650 µg; 250 µg; 200 µg en 100 µg, voor
15 toepassing in 2 puf's in het algemeen 2 tot 4 of maximaal 6 maal daags toegediend].

Volgens het voorgaande verschaft de onderhavige uitvinding eveneens:

E een farmaceutisch preparaat dat een geneesmiddel
20 uit groep 1.3, voornamelijk in de vorm van het bronchodilatator enantiomeer als actief bestanddeel, tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager daarvoor, bevat.

De farmaceutische preparaten zijn in het bijzonder
25 preparaten waarvan de individuele bestanddelen niet alleen geschikt of toelaatbaar zijn voor therapeutisch gebruik, doch die onder omstandigheden van steriliteit die geschikt of vereist zijn voor therapeutische toepassing worden bereid of vervaardigd.

30 Indien de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding wordt uitgevoerd tezamen met de KETOTIFEN therapie, zullen de doseringen van KETOTIFEN die worden toegepast in het algemeen dezelfde of van dezelfde grootte orde zijn als de KETOTIFEN doses die gewoonlijk voor de profylaxe of
35 behandeling van astma worden toegepast, dat wil zeggen van de orde van 1 tot 4 mg, bij voorkeur 2 tot 4 mg/dag/p.o., geschikt in doses van 1 of 2 mg toegediend, bij voorkeur 1

of 2 maal daags, of in een vloeibare, bijvoorbeeld siroop-
vorm. Geschikte orale doseringsvormen, bijvoorbeeld tablet-
ten en capsules met 1 mg en 2 mg, alsmede sirooppreparaten
die KETOTIFEN als actief bestanddeel bevatten, voor toepas-
5 sing bij de onderhavige uitvinding, zijn bekend en in de
handel verkrijgbaar.

De bruikbaarheid van de onderhavige uitvinding kan
eveneens worden aangetoond met klinische onderzoeken,
die bijvoorbeeld op de volgend wijze werden uitgevoerd:

10

KLINISCH ONDERZOEK I

De onderzoekspersonen werden geselecteerd uit
patiënten met een klinische geschiedenis van astma en
15 aantoonbare obstructie van de luchtwegen (bijvoorbeeld met
FEV₁ minder dan voorspeld uit de standaardtabellen), die
werd opgeheven door inhaleren van klinische doses van
geneesmiddelen uit groep 1.3 in een gebruikelijke, race-
mische vorm [bijvoorbeeld van (R,S)-ALBUTEROL]. De pati-
20 enten vertoonden eveneens een aantoonbare toename van de
reactiviteit van de luchtwegen voor geïnhaleerde histamine
of methacholine. Typerend zijn de geselecteerde patiënten
jonge volwassenen (met een leeftijd van ongeveer 15 tot 25
jaar) die allergisch zijn voor pollen, dierlijke denders of
25 huisstofmijten, met onder tussenpozen toepassing van een
gebruikelijke therapie waarbij een geneesmiddel uit de
groep 1.3 wordt geïnhaleerd (bijvoorbeeld volgens de
subjectieve perceptie van de symptomen), met of zonder een
extra anti-astma therapie, zoals geïnhaleerd steroïde,
30 chromoglycaat of ketotifen.

De bij het onderzoek betrokken personen werden
verdeeld in gescheiden groepen die hetzij een gebruikelijk
geneesmiddel uit de racemische groep 1.3 [bijvoorbeeld
(R,S)-ALBUTEROL] in gebruikelijke doses van 200 µg, hetzij
35 bronchodilatator enantiomeer van een geneesmiddel uit groep
1.3 [bijvoorbeeld (R)-ALBUTEROL] in 50% doses van 100 µg,
ontvingen, waarbij alle doses regelmatig door inhaleren

- werden toegediend, bijvoorbeeld 2 tot 4 maal daags gedurende een periode van 1-6 maanden. De therapie waarbij gelijktijdig een ander materiaal werd toegediend, zoals hiervoor is vermeld, werd bij toepassing gehandhaafd. De proefpersonen werden met tussenpozen van maanden tijdens het verloop van de onderzoeksperiode op de hyperreactiviteit van de luchtwegen, bij voorkeur onder toepassing van leukostrieen C₄ of E₄ als onderzoekspasmogeen, bijvoorbeeld zoals vermeld in de reeds hiervoor vermelde referenties, gevolgd.
- 10 Toename van de hyperreactiviteit van de luchtwegen werd aangetoond bij patiënten die een gebruikelijk racemisch geneesmiddel uit groep 1.3 ontvingen. Daar en tegen vertoonden patiënten die bronchodilatator enantiomeer ontvingen een duidelijk verminderde neiging tot verhoging
- 15 van de hyperreactiviteit, doch vertoonden een equivalente gunstig werking wat betreft de bronchodilatator werking tijdens verslechtering van de toestand. Bij patiënten die gelijktijdig ketotifen ontvingen, werd een nog verdere, verminderde ontwikkeling ten opzichte van de toename van de
- 20 hyperreactiviteit waargenomen.

KLINISCH ONDERZOEK II

- Proefpersonen werden gekozen uit groepen patiënten, zoals is beschreven bij onderzoek I. De proefpersonen ontvingen een gebruikelijk racemisch geneesmiddel uit groep 1.3 [bijvoorbeeld (R,S) ALBUTEROL, 200 µg door inhaleren], of bronchodilatator enantiomeer van een geneesmiddel uit groep 1.3 [bijvoorbeeld (R)-ALBUTEROL, 100 µg,
- 30 door inhaleren]. De alternatieve therapieën werden op individuele patiënten toegepast op een willekeurige, dubbelblinde, wijze. De longfunctie (bijvoorbeeld FEV₁) en gevoeligheid voor een proef op de hyperreactiviteit van de luchtwegen (bijvoorbeeld geïnhaleerd, tot een aerosol
- 35 verwerkte, histamine) werd voor het toedienen van het geneesmiddel en daarna met tussenpozen (bijvoorbeeld van 2 en 5 uur) na het toedienen van het geneesmiddel bepaald.

In het geval van patiënten die een gebruikelijk racemisch geneesmiddel uit groep 1.3 ontvingen werd een duidelijk gebrek aan overeenstemming vastgesteld tussen de waargenomen bronchodilatatore werking van het geneesmiddel
5 en de onderdrukking van het optreden van hyperreactiviteit, zodanig dat er geen waargenomen bescherming van het optreden van de hyperreactiviteit is, zelfs hoewel er een duidelijke bronchodilatator respons aanwezig blijft. Bij patiënten die het bronchodilatator enantiomeer ontvingen is
10 de mate van het niet bij elkaar passen in aanzienlijke mate verminderd, terwijl de bronchodilatator werking blijft gehandhaafd.

C O N C L U S I E S

5

1. Een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel dat overwegend in de vorm van het bronchodilatator enantiomeer ervan voor toepassing ter verbeterde behandeling van inflammatoire of obstructieve
10 ziekten van de luchtwegen bij mensen is.

2. Een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel dat overwegend in de vorm van het bronchodilatator enantiomeer ervan is, voor de in conclusie 1 gedefinieerde toepassing, waarbij de verbeterde behandeling
15 de behandeling ter vermindering, verlichting of beperking van het voorkomen van de bijwerking die schadelijk voor de luchtwegen is.

3. Een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel voornamelijk in de vorm van zijn bronchodilatator enantiomeer voor toepassing op de wijze als is gedefinieerd in conclusie 1, waarin de verbeterde behandeling een behandeling ter vermindering, verlichting of beperking van de verslechtering van de basale ziekte-toestand of aanpassing of verslechtering van de longfunctie omvat.
20

4. Een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel voornamelijk in de vorm van zijn bronchodilatator enantiomeer voor toepassing zoals gedefinieerd in een van de conclusies 1-3, waarin de genoemde toepassing het gebruik tezamen met ketotifen omvat.
25

5. Het bronchodilatatore enantiomeer van een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel in zuivere of vrijwel zuivere vorm voor toepassing zoals in een van de conclusies 1-4 is gedefinieerd.
30

6. Toepassing van een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel voornamelijk in de vorm van zijn bronchodilatator enantiomeer of toepassing van het bronchodilatator enantiomeer van een selectief β_2 sympato-
35

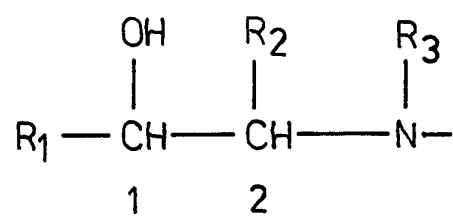
mimetisch bronchodilatator geneesmiddel in zuivere of vrijwel zuivere vorm voor de bereiding of vervaardiging van een farmaceutisch preparaat voor toepassing bij de behandeling zoals is gedefinieerd in een van de conclusies 1-4.

5 7. Een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel gekozen uit de groep bestaande uit terbutaline, albuterol, fenoterol, hexoprenaline, rimite-
10 rol, isoetharine, orciprenaline, reproterol, clenbuterol, procaterol, carbuterol, tolobuterol, pirbuterol, bitolte-
rol, formoterol, bambuterol en salmeterol, voornamelijk in de vorm van zijn bronchodilatator enantiomeer of het bronchodilatator enantiomeer van een selectief β_2 sympato-
mimetisch bronchodilatator geneesmiddel gekozen uit de hiervoor genoemde groep in zuivere of vrijwel zuivere vorm
15 voor een toepassing zoals is gedefinieerd in een van de conclusies 1-4 of 6.

8. Een farmaceutisch preparaat dat een β_2 sympato-
mimetisch bronchodilatator geneesmiddel overwegend in de vorm van zijn bronchodilatator enantiomeer of het broncho-
20 dilatator enantiomeer van een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel in zuivere of vrijwel zuivere vorm tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdun-
ningsmiddel of drager daarvoor bevat.

9. Een farmaceutisch preparaat volgens conclusie
25 8, waarin het β_2 sympatomimetische bronchodilatator genees-
middel wordt gekozen uit de groep zoals gedefinieerd in conclusie 7.

10. Ketotifen voor toepassing ter bereiding of vervaardiging van een farmaceutisch preparaat voor toepas-
30 sing ter verdere verbetering van de toepassing zoals gedefinieerd in een van de conclusies 1-3 van een selectief β_2 sympatomimetisch bronchodilatator geneesmiddel in de vorm van zijn bronchodilatator enantiomeer of van het bronchodilatator enantiomeer een selectief β_2 sympatomime-
35 tisch bronchodilatator geneesmiddel in zuivere of vrijwel zuivere vorm.



I

9200629