

P 03 03755

04.16

A2

SZALMETEROL ÉS FLUTIKASZON-PROPIONÁT KOMBINÁCIÓ AL-

KALMAZÁSA ÉS EZT

TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDA

A találmány szalmeterol és flutikaszon-propionát kombinációjának krónikus elzáródásos légúti betegség kezelésére történő alkalmazására vonatkozik. A találmány kiterjed a fenti kombinációt tartalmazó gyógyszerkészítményre is.

R

AR

**SZALMETEROL ÉS FLUTIKASZON-PROPIONÁT KOMBINÁCIÓ AL-****KALMAZÁSA** *ES KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY*

5

EZT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

A találmány szalmeterol és flutikaszon-propionát kombinációinak krónikus elzáródásos tüdőbetegség kezelésére történő alkalmazására vonatkozik.

10 A beta-2-adrenerg agonista szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és a korikoszteroid flutikaszon-propionát kombinációjának asztma és más légúti rendellenességek kezelésére történő alkalmazását a 2 235 627 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertették.

15 A flutikaszon-propionát gyulladásgátló hatását és az orr, a torok és a tüdők allergiás és gyulladásos állapotainak, például asztma és nátha, például szénanátha kezelésére történő alkalmazását a 2 088 877 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertették. Azonban az inhalált kortikoszteroidok krónikus elzáródásos tüdőbetegségben történő kezelésének klinikai alkalmazhatósága bizonytalan, ahogy ezt például Calverley és Barnes leírták [American Journal of Respiratory and Critical Medicine; 161, 341-344 (2000)].

20 A szalmeterol a 2 140 800 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásból ismert, és xinafoátsó formában használják a klinikai gyakorlatban asztma és krónikus elzáródásos tüdőbetegség kezelésére.

25 A krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD) általános kifejezés, amely magában foglalja a krónikus bronchitist, az emfizémát, és a krónikus elzáródásos légúti betegségeket. A COPD egy lassan kialakuló krónikus rendellenesség, amely a légutak elzáródásával jellemezhető, és nem változik jelentősen néhány hónap alatt. Az asztmától eltérően COPD esetén az FEV₁ (erőltetett kilégzési térfogat) mérésével meghatározott korlátozott levegőáramlás nem tér vissza többet a normális értékekre. A COPD tünetei, amelyek a betegség súlyosságától függően változnak, a köpet nélküli köhögés és a nehéz légzés nélküli légszomj (diszpnoé).

30 Az Egyesült Királyságban 1990 és 1992 között a COPD-nek tulajdoníthatóan a 65 évesnél idősebb emberek közül 81 500 halálozott el. Továbbra is fennáll az igény olyan terápiás szerek iránt, amelyek COPD klinikai kezelésében használhatók.



Közelebbről találmányunk COPD-vel kapcsolatos tünetek, különösen lég-szomj kezelésére vagy enyhítésére, a betegség állapotának javítására és a betegség súlyosbodásának csökkentésére vonatkozik, kortikoszteroidokkal orálisan kezelt betegek esetében is.

5 Felismertük, hogy a szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikaszon-propionát kombinációja alkalmazásának előnyei lehetnek a COPD klinikai kezelésében a kizárólag szalmeterol alkalmazásán alapuló terápiával szemben.

10 A fentiekkel összhangban találmányunk COPD kezelésére vonatkozik emlősökben, például emberben, amelynek során szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója, például xinafoátsója és flutikaszon-propionát kombinációjának hatásos mennyiségét adjuk be.

Találmányunk kiterjed a szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója, például xinafoátsója és a flutikaszon-propionát COPD kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására is.

„Kezelés” kifejezésen egy klinikai állapot javulását, például a tüdőműködés javulását és/vagy olyan tünetek enyhítését értjük, mint a nehéz légzéssel társuló vagy nem társuló légyszomj (diszpnoé), és/vagy az egészségi állapot javulását és/vagy a súlyosbodási arány csökkenését értjük, beleértve a kortikoszteroidokkal orálisan kezelt betegeket is. Az egészségi állapot a Szent-György féle légúti kérdőív alkalmazásával mérhető [Jones, P. W., Qurk F. H., Baveystock, C. M. és Littlejohns, P.: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation, TheSt George's Respiratory Questionnaire, Am. Rev. Respir. Dis.; 145, 1321-7 (1992)].

25 A leírásban és az igénypontokban „tartalmaz” kifejezésen és változatain egy meghatározott egységet vagy egységekhez rendelhető lépést vagy csoportot értjük, nem kizárva bármilyen más egységet vagy egységekhez rendelhető lépést vagy csoportot vagy lépéseket.

30 Természetesen a szalmeterol és a flutikaszon-propionát vegyületek kombinációja beadható egyidejűleg, azonos vagy különböző gyógyszerkészítményben vagy egymás után. Egymást követő beadás esetén a második és bármilyen további hatóanyag beadásnak késleltetése nem lehet olyan mértékű, ami a hatóanyagkombináció előnyös terápiás hatásának elvesztését jelenti. Találmányunk egy előnyös kiviteli alakjában a szalmeterolt vagy gyógyászatilag elfogad-



ható sóját és a flutikaszon-propionátot kombinált gyógyszerkészítmény formában adjuk be. A találmányunk szerinti megoldásban a szalmeterolt és a flutikaszont előnyösen 4:1 és 1:20 közötti tömeg/tömeg arányban adjuk be.

A szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója, például xinafoátsója, és a flutikaszon-propionát terápiás hatásának eléréséhez szükséges mennyisége természetesen az adott sóformától, a beadás útjától, a kezelés alatt álló egyedtől és a kezelt rendellenességtől vagy betegségtől függően változik. A találmányunk szerinti kombináció egy felnőtt embernek inhalálással napi 50 µg és 2000 µg közötti, megfelelően napi 100 µg és 1500 µg közötti, előnyösebben napi 500 µg és 1000 µg közötti mennyiségű flutikaszon-propionátot és napi 50 µg és 200 µg között, megfelelően napi 50 µg és 100 µg közötti mennyiségű szalmeterolt tartalmazó dózisban adható be inhalálással. Az előnyös kombináció 250 µg vagy 500 µg flutikaszon-propionátot és 50 µg szalmeterolt tartalmaz. A napi dózis beadható több aldózisban, például kétszer naponta.

A szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója, például xinafoátsója, és a flutikaszon-propionát beadható nyers hatóanyag formájában, azonban mindegyiket előnyösen gyógyszerkészítmény formájában állítjuk elő.

A továbbiakban „aktív alkotórész” kifejezésen szalmeterolt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, például xinafoátsóját, és/vagy flutikaszon-propionátot értünk.

Megfelelő készítmények például az orális, parenterális (például szubkután, intradermális, intramuszkuláris, intravénás vagy intraarikuláris), inhalációs (beleértve a finom részecskeporokat, vagy permeteket, amelyek különböző típusú mért dózist tartalmazó nyomás alá helyezett aeroszoloikat tartalmazó eszközökkel, porlasztókkal vagy inszuflátorokkal állíthatók elő), rektális és topikális (például dermális, bukális, szublingvális vagy intraokuláris) beadásra alkalmasak, habár a legmegfelelőbb beadási út függ például a kezelésben részesülő egyed állapotától és rendellenességétől. A készítményeket szokásos módon egységdózis formában biztosítjuk és a gyógyszerészet szakirodalmában jól ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Az összes eljárás magában foglalja a hatóanyagnak az egy vagy több kiegészítő adalékanyagot tartalmazó hordozóval történő érintkeztetési lépését. Általában a készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot folyékony hordozóval vagy finoman eloszlatott szilárd hordozóval vagy mindkettővel egyenletesen és



alaposan összekeverjük, majd – kívánt esetben – a terméket kívánt készítmény formára hozzuk.

A találmányunk szerinti megoldásban használt készítmények előnyösen inhalálással történő beadásra megfelelőek. Az inhalációs készítmények lehetnek
5 porkészítmények, amelyek előnyösen laktózt vagy porlasztókészítményeket tartalmaznak, ezeket például vizes oldat vagy szuszpenzió vagy nyomás alatti tartályból aeroszolok formájában állítjuk elő, amelynél megfelelő hajtóanyagot használunk, mint a diklór-difluormetán, a triklór-fluormetán, a diklór-tetrafluor-
10 metán, az 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropán, 1,1,1,2-tetrafluoretán, a szén-dioxid vagy más megfelelő gáz. A találmányunk szerinti megoldásban használható megfelelő aeroszol spray készítményeket a WO 93/11743 számú nemzetközi közzété-
teli iratban ismertették.

A készítmény előnyösen egy porkészítmény, amely szalmeterolt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, például xinafoátsóját, továbbá flutikazon-propionátot és laktózt tartalmaz.
15

Egy másik előnyös készítmény egy aeroszol készítmény, amely szalmeterolt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, például xinafoátsóját, továbbá flutikazon-propionátot és hajtógázként 1,1,1,2,3,3,3-heptafluor-propánt és/vagy 1,1,1,2-tetrafluoretánt tartalmaz.

A például zselatinból készült kapszulák és töltetek vagy a porlasztóban vagy inszuflátorban alkalmazott, például rétegelt alumínium fóliából készült buborék-csomagolás töltetei a találmányunk szerinti vegyület és egy megfelelő porbázis, például laktóz vagy keményítő porkeverékét tartalmazó formában állíthatók elő.
20

A porlasztással történő inhalálásra alkalmas oldatok vizes hordozóval és olyan anyagok hozzáadásával állíthatók elő, mint a savak vagy a lúgok, puffer sók, izotónicitást beállító anyagok vagy mikrobaellenes szerek. Ezek szűréssel vagy autoklávban történő hevítéssel sterilizálhatók vagy nem steril termékeként állíthatók elő.
25

Megjegyezzük, hogy a találmányunk szerinti készítmények a fent említett adalékanyagok mellett a találmányunk szerinti megoldásban használt készítmények egyéb, a szakirodalomban szokásosan alkalmazott anyagokat is tartalmazhatnak, figyelembe véve a kérdéses készítménye típusát, például egy orális beadásra megfelelő készítmény ízesítőszerket tartalmazhat. Ezen túlmenően a találmányunk szerinti megoldásban használt szalmeterol vagy gyógyászatilag elfo-
30



5 gadható sója, például xinafoátsója, és flutikaszon-propionát kombinációja további hatóanyagokkal kombinálva is használható, ilyen például egy másik hörgőtágító, egy alkalmas antikolinerg anyag, például ipratropim, tiotropim vagy oxitropium vagy metilxantin, például teofilin, egy másik gyulladásgátlószer, például nátrium-
10 kromoglikát vagy nedokromil-nátrium, egy antihisztamin vagy egy köptető.

Találmányunk egy másik kiviteli alakja COPD kezelésére alkalmas gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely szalmeterolt vagy gyógyászati lag elfogadható sóját, például xinafoátsóját, továbbá flutikaszon-propionátot és gyógyászati lag elfogadható hordozó és/vagy adalékanyagot, valamint adott esetben egy vagy
10 több további terápiás anyagot tartalmaz. A gyógyszerkészítmény előnyösen inhalálásra alkalmas formában van.

Példák

Az inhalálással beadott szalmeterolt és flutikaszon-propionátot tartalmazó kombinált termék, az inhalálással beadott szalmeterol, inhalálással beadott
15 flutikaszon-propionát és egy placebo COPD betegekre gyakorolt összehasonlítását véletlenszerű kettős-vak, párhuzamos csoportban 6 hónapos klinikai vizsgálatban végezzük. Mindegyik csoportba tartozó betegeket szalmeterol/flutikaszon-propionáttal 50 µg/500 µg mennyiségben (165 beteg) szalmeterollal 50 µmg mennyiségben (160 beteg), flutikaszon-propionáttal 500 µg mennyiségben (168
20 beteg) vagy placebóval (181 beteg) kezeljük, mindegyiket naponta kétszer adjuk be egy száraz por inhaláló berendezéssel DISKUS™, Glaxo Wellcome). A szalmeterolt mind kombinált termék részeként, mind monoterápiában xinafoátsó formájában adjuk be. A vizsgálatban résztvevő betegek 71 %-a COPD-vel szemben eleget tesz a gyengén reverzibilis kritériumnak, azaz a ΔFEV_1 érték 400g
25 szalbutamol (egy rövid hatású beta-2 agonista) beadása után az előre jelzettnél 10 %-nál kisebb. A kezelés első napján beadott FEV_1 pre-dózis és a következő kezelési viziteken beadott FEV_1 pre-dózis közötti különbséget meghatároztuk, az eredményeket az 1. ábrán mutatjuk be (rombusz jelentése placebo, négyzet jelentése Sal50, háromszög jelentése FP500, kör jelentése SFC50/500). Az FEV_1 post-dózist és a PEFr értéket hasonló módon határozzuk meg, az eredményeket rendre a 2. és a 3. ábrán mutatjuk be (rombusz jelentése placebo, négyzet jelentése Sal50, háromszög jelentése FP500, kör jelentése SFC50/500). Minden vizit alkalmával meghatározzuk az átmeneti diszpnoé számot (The Transitional Dispnea Score, TDI) [Mahler, D. A., Weinber, D. H., Wells, C. K. és Feinstein, A. R.:



Chest; 85, 751-8 (1984)], és az eredményeket a 4. ábrán mutatjuk be (rombusz jelentése placebo, négyzet jelentése Sal50, háromszög jelentése FP500, kör jelentése SFC50/500).

Egy további, COPD-ben szenvedő betegeken végzett 12 hónapig végzett
 5 klinikai vizsgálatban, amelyet placebóval ellenőriztünk, az inhalálással beadott, szalmeterol-xinofóátot és flutikazon-propionátot tartalmazó kombinált termék rendszeres használatával a tüdőfunkció gyorsan javult, a légszomj csökkent, és az enyhítő hatású gyógyszerek alkalmazása is csökkent. Az 5. ábrán látható a vizsgálatban részt vett összes beteg esetében az FEV₁ pre-dózisban bekövetkezett ja-
 10 vulás középértéke az idő függvényében (kezelni szándékozott populáció) (háromszög jelentése placebo, négyzet jelentése Sal 50, rombusz jelentése FP500, kör jelentése SFC50/500). A 6. ábrán azon napok százalékos középértéke látható, amikor nem volt szükség enyhítő gyógyszerelésre [Ventolin™ (szalbutamol) Glaxo Wellcome] (Világosabb hasáb jelentése B/L, sötétebb hasáb jelentése
 15 WKS37-52). A COPD súlyosbodásának kockázata mellett az orálisan adagolható kortikoszteroidok szedésének igénye jelentősen csökkent, ahogy ez a 7. ábrán látható (a mérsékelt és/vagy a jelentős súlyosbodás közepes aránya, amely esetében OCS-re van szükség betegenként évente). Az egészségi állapot szintén jelen-
 20 tősen javult, amelyet a Szent-György féle légúti kérdőív alkalmazásával határoz-
 tunk meg. [Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M. és Littlejohns, P.: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation, The St George's Respiratory Questionnaire, Am. Rev. Respir. Dis.; 145, 1321-7 (1992)],
 ahogy ez a 8. ábrán látható (SGRQ: a teljes osztályzatban beállított közepes változás a végpontnál).

25 Az 1-8. ábrákon az alábbi rövidítéseket használjuk:

Sal50: 50 µg szalmeterollal kezelt betegek

FP500: 500 µg flutikazon-propionáttal kezelt betegek

SFC50/500: szalmeterol/flutikazon-propionát 50 µg/500 µg arányú
 mennyiségével kezelt betegek

30 FEV₁: erőltetett kilégzési térfogat 1 másodperc alatt

PEFR: kilégzési, áramlási sebesség csúcsa

EP: végpont

PLA: placebo

OCS: orálisan beadható kortikoszteroid

B/L: alapvonal (a vizsgálat megkezdése előtt)

SGQR: Szent-György féle légúti kérdőív

wks: a vizsgálatban eltelt idő hetekben kifejezve.

Szabadalmi igénypontok

1. Szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációja hatásos mennyiségének alkalmazása emlősnél, például embernél
5 COPD kezelésére.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és a flutikazon-propionát kombinált gyógyszerkészítmény formában kerül beadásra.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a szalmeterol vagy
10 gyógyászatilag elfogadható sója és a flutikazon-propionát inhalálással kerül beadásra.

4. Az 1-3. igénypont bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a szalmeterol xinafoátsó formában kerül beadásra.

5. Szalmeterol vagy gyógyászatilag elfogadható sója és flutikazon-propionát kombinációjának alkalmazása COPD kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.
15

6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészítmény egy kombinált gyógyszerkészítmény.

7. Az 5. vagy 6. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszerkészítmény
20 inhalációs terápiára alkalmas.

8. Az 5-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a szalmeterol xinafoátsó formában van.

9. Gyógyszerkészítmény COPD kezelésére, amely szalmeterolt vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és flutikazon-propionátot, továbbá gyógyászatilag
25 elfogadható hordozó és/vagy adalékanyagot, valamint adott esetben egy vagy több további terápiás szert tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény inhalálásra alkalmas formában.

11. A 9. vagy 10. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a
30 szalmeterol xinafoátsó formájában van.

A meghatalmazott:

 **DANUBIA**
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.

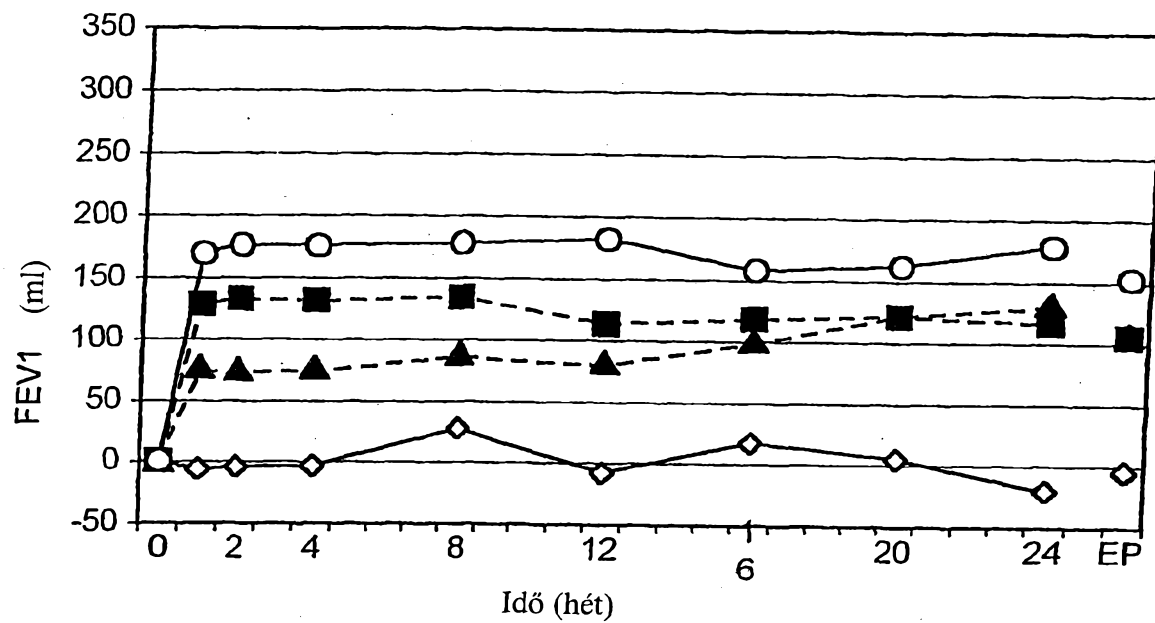
Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő

A ddaal reg22ad 2004. 01. 08. RK

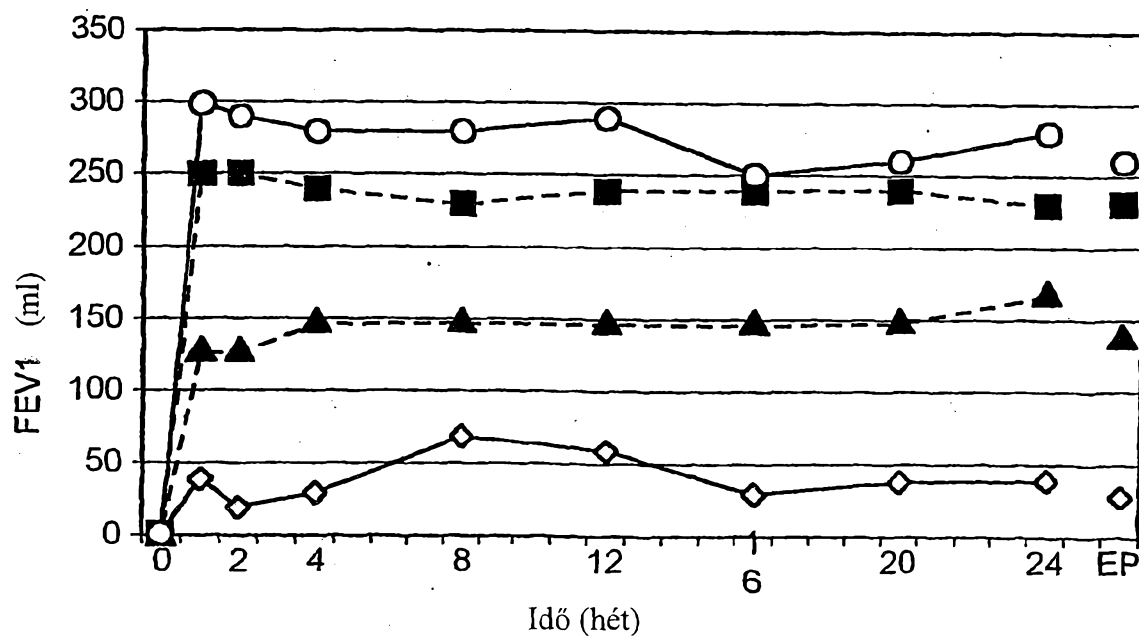
1 / 4

KÖZZÉTETELI PÉLDÁNY

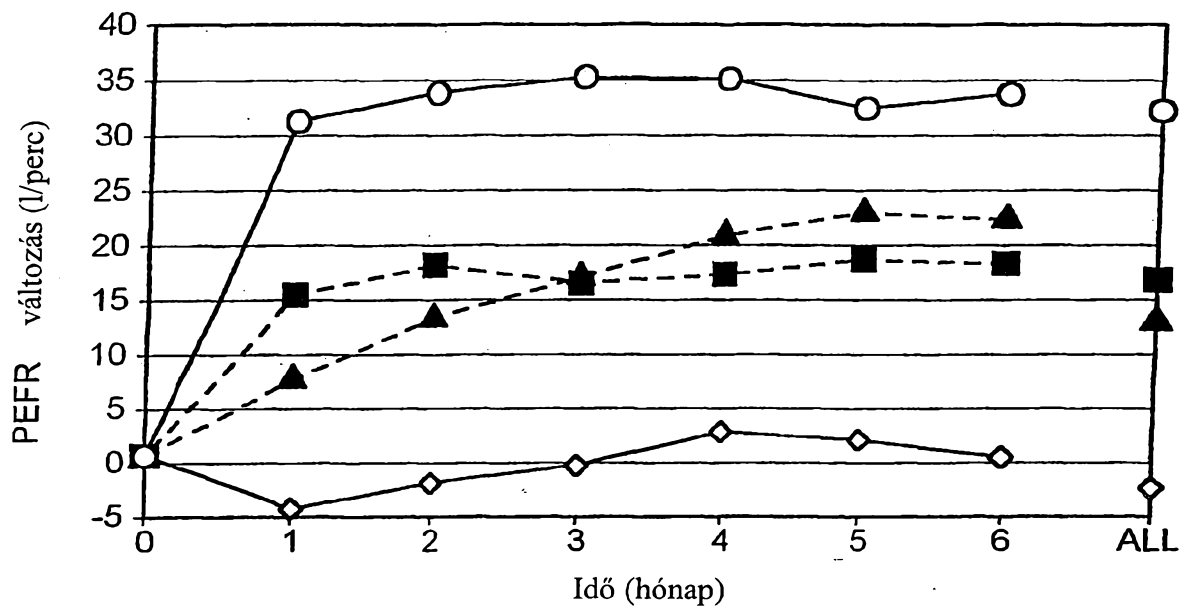
1. ÁBRA



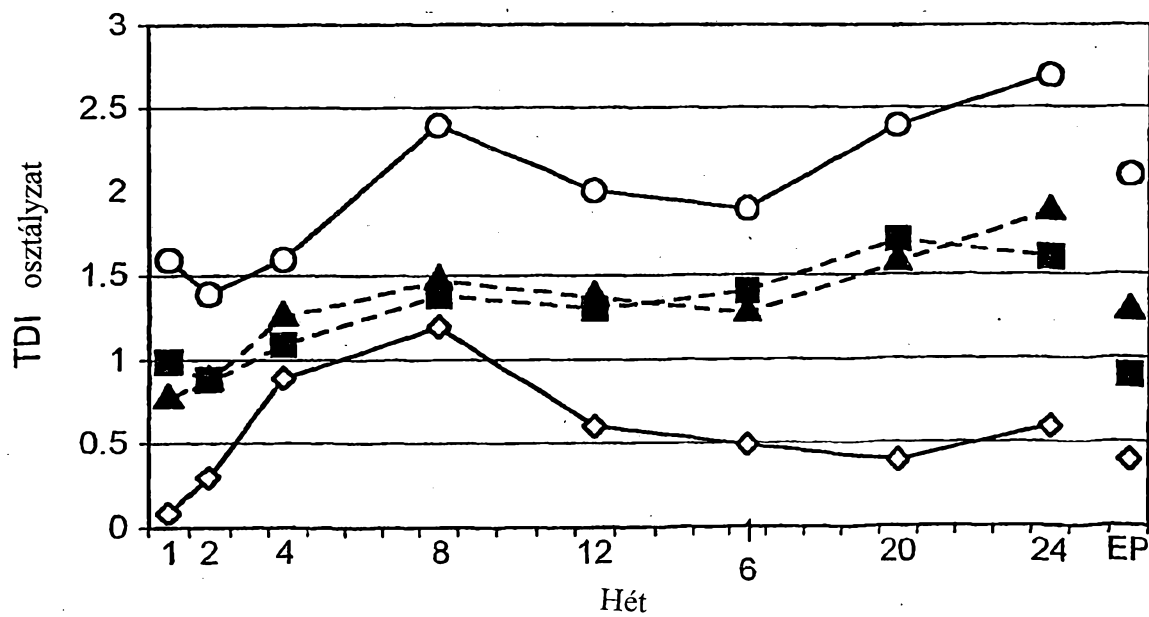
2. ÁBRA



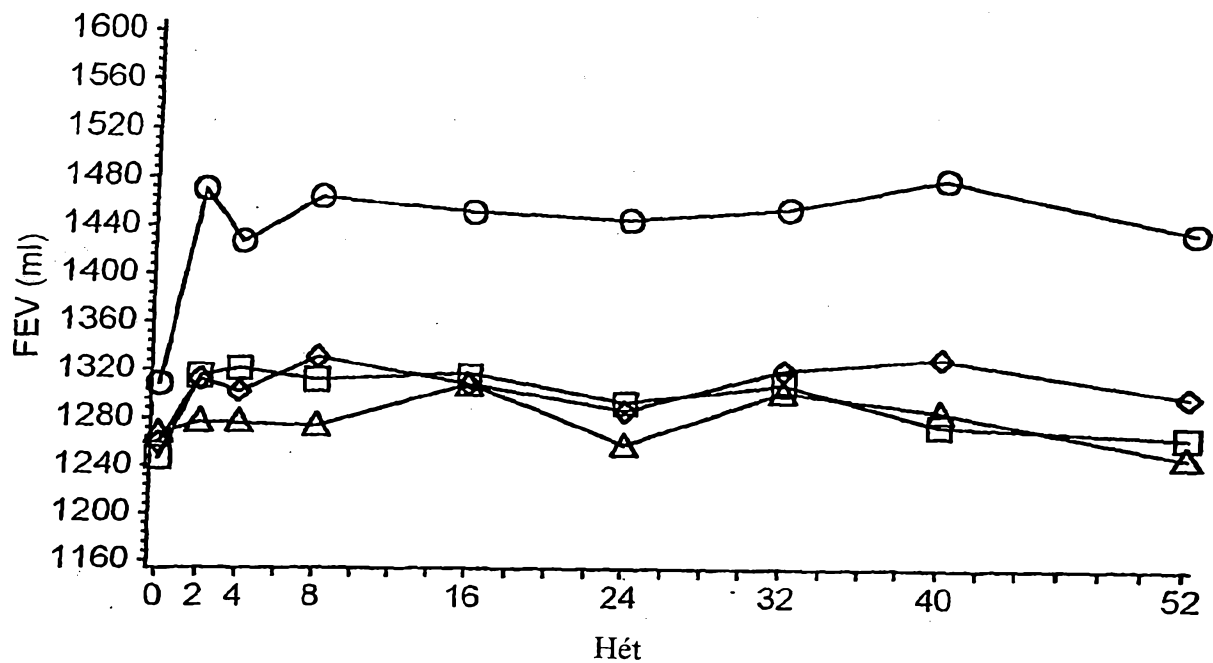
3. ÁBRA



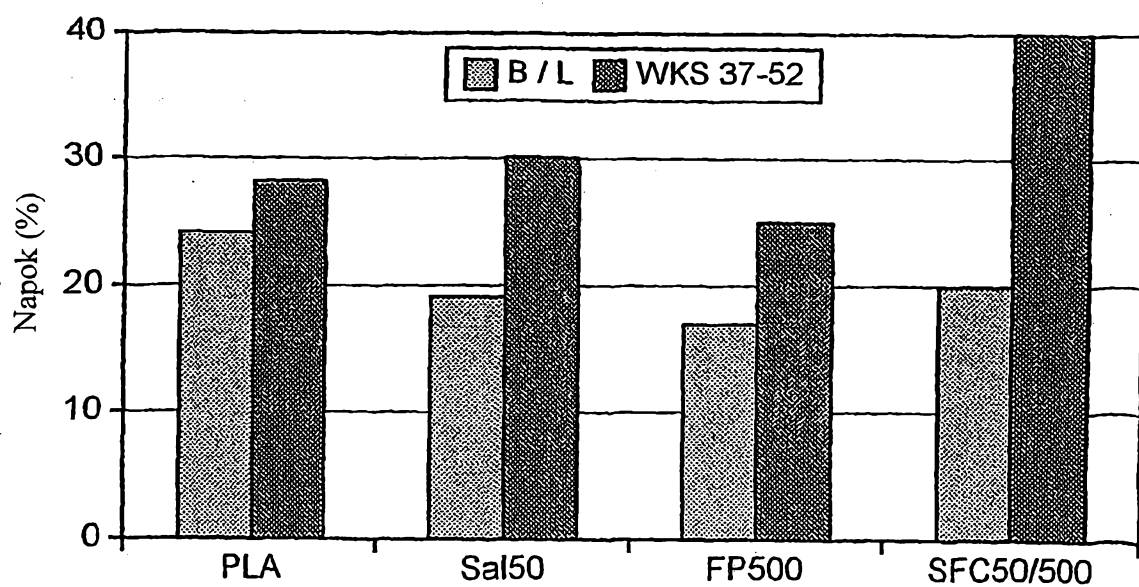
4. ÁBRA



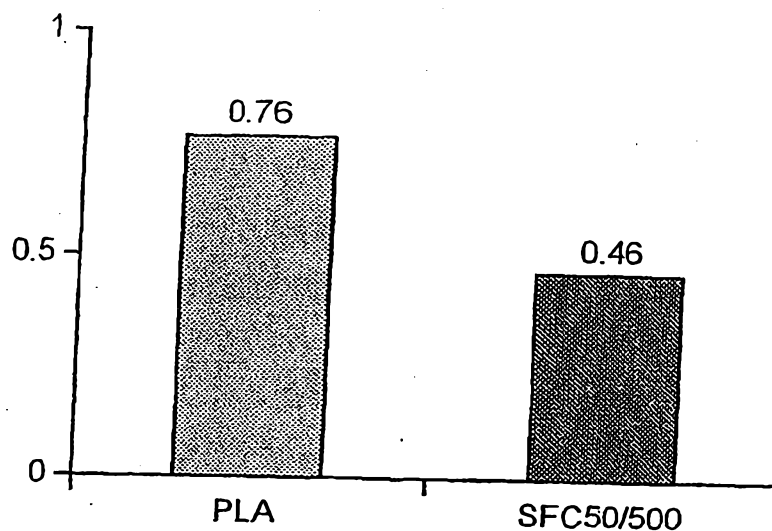
5. ÁBRA



6. ÁBRA



7. ÁBRA



8. ÁBRA

