

P0200142

52009 A2

73.063/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

Az asztma kezelésére szolgáló formoterol és mometazon-furoát kombinációt tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk.
Gyógyszer, amely külön-külön, vagy együtt tartalmaz A) formoterolt

vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy a formoterol szolvátját vagy a só szolvátját és B) mometazon-furoátot, és a gyógyszert gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésében egyidejűleg, egymást követően vagy külön-külön használják.

PK

0200142

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

0200142

112

73.063/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Az asztma kezelésére szolgáló formoterol és mometazon-furoát

kombinációit tartalmazó
gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

A jelen találmány egy beta-2-agonista és egy szteroid kombinálásával, valamint ezek gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésében való alkalmazásával kapcsolatos.

A formoterol, N-[2-hidroxi-5-(1-hidroxi-2-((2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil)amino)-etil)fenil]formamid, különösen fumarát sójának formájában, hörgőtágító szer, amit gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésére használnak. A mometazon-furoát (11β , 16α)-9,21-dikloro-17-[(2-furanil-karbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-pregna-1,4-dién-3,20-dion, melyet másik lehetőségként 9α ,21-dikloro- 16α -metil-1,4-pregnadién- 11β , 17α -diol-3,20-dion 17-(2'-furoát)-ként is jelölhetünk, egy topikális gyulladás elleni kortikoszteroid, melyet az US4472393 szabadalmi bejelentésben írtak le.

Nemrégiben meglepetésre azt találtuk, hogy szignifikáns terápiás hatást lehet elérni, különösen szinergista terápiás hatást, a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésében olyan kombinációs terápiával, melyben formoterolt - szabad formában, vagy ennek só vagy

szolvát formájában - és mometazon-furoátot használunk. Például, ez a kombinációs terápia felhasználható arra, hogy jelentősen csökkentsük a mometazon-furoát vagy formoterol egy adott terápiás hatásának eléréséhez szükséges dózisait, azokhoz a dózisokhoz képest, amit az olyan terápiaiban használunk, amikor a mometazon-furoátot vagy a formoterolt magában alkalmazzuk, és így minimalizáljuk a lehetséges mellékhatásokat. Részletesen, azt találtuk, hogy ezek a kombinációk, különösen a formoterolt és mometazon-furoátot tartalmazó készítmények, olyan gyulladás elleni aktivitást indukálnak, ami szignifikánsan erősebb, mint magában a formoterollal vagy mometazon-furoáttal indukált hatás, és egy az adott gyulladás elleni hatás eléréséhez szükséges mometazon-furoát mennyisége szignifikánsan csökkenthető, ha formoterollal kombinációban alkalmazzuk az anyagot, és így csökkentjük a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelésében részt vevő szteroid ismételt alkalmazásával együtt járó nem kívánatos mellékhatások kockázatát.

Ezenkívül, a jelen találmány kombinációs terápiájának alkalmazásával, különösen a formoterolt és mometazon-furoátot tartalmazó készítmények használatával, olyan gyógyszerek állíthatók elő, melyek gyorsan hatnak és a hatás ideje hosszú ideig tart. Sőt, ilyen kombinációs terápiát használva olyan gyógyszerek állíthatók elő, melyek a tüdő funkciók jelentős javulását eredményezik. Egy másik aspektusban, a jelen találmány kombinációs terápiáját használva, olyan gyógyszerek biztosíthatók, melyek az obstruktív vagy gyulladásos légúti betegségek jobb kezelését eredményezik, vagy melyek csökkentik az ilyen betegségek súlyosbodását. Egy további aspektusban, a jelen találmány készítményeit használva, olyan gyógyszerek állíthatók elő, melyek az obstruktív vagy gyulladásos légúti betegségek életmentő kezelésében használhatók, vagy melyek csökkentik vagy megszüntetik az olyan rövid hatóidejű, életmentő gyógyszerekkel való kezelés szükségességét, mint



például a salbutamol vagy a terbutaline; így a jelen találmány készítményeire alapozott gyógyszerek elősegítik egy obstruktív vagy gyulladásos légúti betegség kezelését egyetlen gyógyszerrel.

Egy aspektusban a jelen találmány olyan gyógyszert biztosít, mely külön-külön, vagy együtt tartalmazza az (A) formoterolt, vagy ennek egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját, vagy a formoterol egy szolvátját vagy az említett só egy szolvátját és a (B) mometazon-furoátot, egyidejű, egymást követő vagy külön-külön alkalmazáshoz a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésében.

Egy másik aspektusban a jelen találmány módszert biztosít a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésére, mely módszer abból áll, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek a fentiekben meghatározott (A) és a fentiekben meghatározott (B) hatékony mennyiségeit adjuk.

Egy további aspektusban a jelen találmány olyan gyógyszerészeti készítményt biztosít, ami a fentiekben meghatározott (A) és a fentiekben meghatározott (B) hatékony mennyiségeinek keverékét tartalmazza, adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt.

A jelen találmány biztosítja a fentiekben meghatározott (A)-t és (B)-t a kombinációs terápiában való alkalmazáshoz, egyidejű, egymást követő vagy külön-külön alkalmazáshoz a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésében.

A jelen találmány a továbbiakban biztosítja a fentiekben meghatározott (A) és a fentiekben meghatározott (B) alkalmazását a kombinációs terápiához való gyógyszer előállításában, melynek során az (A)-t és (B)-t egyidejűleg, egymást követően vagy külön-külön alkalmazzuk a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésében.

Egy megint más aspektusban a jelen találmány olyan gyógyszerészeti készítményt biztosít, ami egy gyulladásos vagy obstruktív

légúti betegség kezelésére használható és magába foglalja a fentiekben meghatározott (A)-t és (B)-t.

A jelen találmány a továbbiakban biztosítja a fentiekben meghatározott (A) és (B) alkalmazását egy a kombinált terápiához való gyógyszer előállításához, melyet egyidejűleg, egymás után vagy külön-külön alkalmazunk a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésében.

A formoterol gyógyszerészetileg elfogadható sói közé tartoznak például a szervetlen savak, például a sósav, a brómsav, a kénsav és a foszforsav sói, és a szerves savak, például a fumársav, a maleinsav, az ecetsav, a tejsav, a citromsav, a borkősav, az aszkorbinsav, a borostyánkősav, a glutársav, a glükonsav, tricarballilsav, az oleinsav, a benzoésav, a p-metoxi-benzoésav, a szalicilsav, az o- és p-hidroxibenzoésav, a p-klór-benzoésav, a metán-szulfonsav, a p-toluénszulfonsav és a 3-hidroxi-2-naftalén-karboxilsav.

Az (A) komponens lehet bármilyen izomer formában, vagy lehet izomer formák keveréke, például lehet egy tiszta enantiomer, enantiomerek keveréke, egy racemát, vagy ezek keveréke. Lehet szolvát formájában, például lehet ennek hidrátja, például ahogy azt az US3994974 vagy az US5684199 szabadalmi bejelentésekben leírták, és lehet egy adott kristályos formában, például amit a WO95/05805 szabadalmi bejelentésben írtak le. Előnyösen az (A) komponens formoterol-fumarát, különösen dehidrát formájában.

Az itt leírtak szerinti gyógyszer vagy gyógyszerészeti készítmény, azaz a keverékben vagy külön-külön levő (A) és (B), előnyösen belégzéssel alkalmazható, azaz (A) és (B) vagy ezek keveréke belélegezhető formában van. A gyógyszer belélegezhető formája, azaz (A) és/vagy (B) például porlasztható készítmény, például egy aktív anyagot, azaz az (A)-t és (B)-t külön-külön, vagy keverékben tartalmazó aeroszol, egy vivőanyagban levő oldat vagy diszperzió formájában, vagy

egy porlasztható készítmény, ami az aktív anyag diszperzióját vizes vagy szerves vagy vizes/szerves közegben tartalmazza. Például, a gyógyszer belélegezhető formája lehet egy olyan aeroszol, ami (A) és (B) oldatban vagy diszperzióban levő keverékét tartalmazza egy vivőanyagban, vagy lehet az (A)-t oldatban vagy diszperzióban egy vivőanyagban tartalmazó aeroszol és a (B)-t oldatban vagy diszperzióban egy vivőanyagban tartalmazó aeroszol kombinációja. Egy másik példában, az inhalálható forma egy porlasztható készítmény, ami (A) és (B) vizes vagy szerves vagy vizes/szerves közegben levő diszperzióját, vagy (A) ilyen közegben levő diszperziójának és (B) ilyen közegben levő diszperziójának keverékét tartalmazza.

Egy aeroszol készítmény, mely alkalmas a gyógyszer belélegezhető formában való alkalmazására, tartalmazhatja az aktív anyagot oldatban vagy diszperzióban egy vivőanyagban, ami a tudomány e területén ismert vivőanyagok közül választható. Az ilyen megfelelő vivőanyagok közé tartoznak a szénhidrogének, például az n-propán, az n-bután, vagy az izobután, vagy két vagy több ilyen szénhidrogén keveréke és a halogénatommal helyettesített szénhidrogének, például a fluór-helyettesítésű metánok, etánok, propánok, butánok, ciklopropánok, vagy ciklobutánok, különösen az 1,1,1,2-tetrafluor-etán, (HFA134a) és az 1,1,1,2,3,3,3-heptafluór-propán (HFA227), vagy két vagy több ilyen halogénatommal helyettesített szénhidrogén keveréke. Ahol az aktív alkotórész szuszpenzióban van jelen a vivőanyagban, azaz ahol az a vivőanyagban diszpergált részecske formában van jelen, az aeroszol készítmény tartalmazhat sikosító és felületaktív anyagot, ami a tudomány e területén ismert sikosító és felületaktív anyagok közül választható. Más megfelelő aeroszol készítmények közé tartoznak a felületaktív anyag mentes vagy lényegében felületaktív anyag mentes aeroszol készítmények. Az aeroszol készítmény tartalmazhat akár 5 tömeg%, például 0,002 - 5 tömeg%, 0,01 - 3 tömeg%, 0,015 - 2 tömeg%, 0,1 - 2

tömeg%, 0,5 - 2 tömeg% vagy 0,5-1 tömeg% aktív alkotórészt, a vivőanyag tömegéhez viszonyítva. Ahol szerepel, a sikosító anyag és a felületaktív anyag sorrendben akár 5 tömeg% és 0,5 tömeg% mennyiségben is jelen lehet az aeroszol készítményben. Az aeroszol készítmény tartalmazhat egy ko-szolvenst, például etanolt, akár a készítmény 30 tömeg% mennyiségében, különösen egy nyomás alatt levő kimért dózisú inhalációs készülékből való adagoláshoz.

A jelen találmány egy másik kiviteli alakjában, a belélegezhető forma száraz port jelent, azaz (A) és/vagy (B) száraz por formájában van jelen, ami finoman elosztatva tartalmazza (A)-t és/vagy (B)-t, adott esetben egy finoman elosztatott gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt, ami előnyösen jelen van a készítményben és lehet egy vagy több olyan anyag, ami gyógyszerészetileg elfogadható hordozóként ismert, előnyösen olyan anyagok közül választjuk ki, melyekről tudott, hogy a száraz por alakú inhalációs készítményekben hordozóként szerepelnek, például lehetnek szacharidok, ideértve a monoszacharidokat, diszacharidokat, poliszacharidokat és cukor alkoholokat, például lehet arabinóz, glükóz, fruktóz, ribóz, mannóz, szacharóz, trechalóz, laktóz, maltóz, a keményítők, a dextránok vagy a mannit. Egy különösen előnyös hordozó a laktóz. A száraz por lehet zselatin vagy műanyag kapszulában, vagy egy olyan hólyag készítményben, amit száraz por inhalációs készülékben használnak, előnyösen (A) és/vagy (B) dózis egység formájában, a hordozó anyaggal együtt, és a kapszulában levő száraz por teljes mennyisége kapszulánként 5 mg - 50 mg. Másik lehetőségként a száraz por egy rezervoárban is lehet egy több dózisú száraz por inhalációs készülékben.

A gyógyszer finoman elosztatott részecske formájában és az aeroszol készítményben, ahol az aktív anyag részecske formában van jelen, az aktív alkotórész átlagos részecske átmérője körülbelül 10 μm méretig terjed, például 0,1 - 5 μm , előnyösen 1 - 5 μm . A szilárd hordozó,

ha jelen van, általában 300 μm maximális részecske átmérővel rendelkezik, előnyösen 212 μm méretig terjedő átmérővel, és kényelmesen 40 - 100 μm a részecskék átlagos átmérője, például 50 - 75 μm . Az aktív alkotórész részecske mérete és a szilárd hordozó részecske mérete, ha ilyen jelen van a száraz por készítményben, a kívánt szintre csökkenthető hagyományos módszerekkel, például egy légfúvókás malomban, vagy vibrációs malomban való őrléssel, mikro-precipitációval, permetezve szárítással, liofilezéssel vagy szuperkritikus közegből való újrakristályosítással.

A belélegezhető gyógyszer alkalmazható egy olyan inhalációs eszköz használatával, mely megfelelő az inhalálható formához, az ilyen készülékek jól ismertek a tudomány területén. Ennek megfelelően, a jelen találmány olyan gyógyszerészeti terméket biztosít, ami ahogy korábban egy vagy több inhalációs készülékkel kapcsolatban leírtuk, inhalálható formában tartalmazza a korábban leírt gyógyszert vagy gyógyszerészeti készítményt. Egy további aspektusban a jelen találmány egy inhalációs készüléket, vagy két vagy több inhalációs készüléket tartalmazó csomagot biztosít, mely készülékek a korábban leírt gyógyszert vagy gyógyszerészeti készítményt a korábban leírt inhalálható formában tartalmazza.

Ha az aktív alkotórész inhalálható formája egy aeroszol készítményt jelent, az inhalációs készülék egy olyan aeroszolos fiola lehet, amin olyan szelep van, amit egy kimért dózis, például 10 - 100 μl , például 25 - 50 μl készítmény bejuttatásához adaptáltak, azaz a készülék kimért dózisú inhalációs készülékként ismert. A megfelelő ilyen aeroszol fiolák és az olyan eljárások, melynek során ezekbe nyomás alatti aeroszol készítmények kerülnek, jól ismertek a tudomány inhalációs terápia területén képzett szakemberek számára. Például, egy aeroszol készítmény adagolható egy burkolt dobozból, például olyanból, mint amit az EP-A-0642992 szabadalmi bejelentésben írtak le. Ha az aktív



alkotórész inhalálható formája egy porlasztható vizes, szerves vagy vizes/szerves diszperzió, akkor az inhalációs készülék lehet egy porlasztóként ismert készülék, például egy hagyományos pneumatikus porlasztó, például egy légbefúvásos porlasztó, vagy egy ultrahangos porlasztó, ami például 1 - 50 ml, általában 1-10 ml diszperziót tartalmaz; vagy kézi porlasztó, például egy elektronikusan szabályozott eszköz, mint például egy AERx (ex Aradigm US) vagy egy mechanikus készülék, mint például a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) porlasztó, ami sokkal kisebb porlasztott térfogatot tesz lehetővé, például 10 - 100 μ l-t, mint a hagyományos porlasztók. Ha az aktív anyag inhalálható formája finoman elosztatott részecske formát jelent, az inhalációs eszköz lehet például egy száraz por inhalációs eszköz, amit úgy adaptáltak, hogy a száraz port egy kapszulából vagy egy az (A) és/vagy (B) dózis egységét magába foglaló száraz port tartalmazó buborékból juttassa ki, vagy lehet egy többdózisos száraz por inhalációs (MDPI) készülék, amit úgy adaptáltak, hogy például az (A) és/vagy (B) dózis egységét tartalmazó száraz por 3-25 mg mennyiségét juttassa be működtetésenként. Az ilyen megfelelő száraz por inhalációs készülékek jól ismertek. Például a bekapcsolódott formában levő száraz por bejuttatásához megfelelő készüléket írtak le az US3991761 szabadalmi bejelentésben, míg egy megfelelő MDPI készüléket írtak le a WO97/20589 szabadalmi bejelentésben.

A jelen találmány gyógyszere előnyösen egy olyan gyógyszerészeti készítmény, ami a fentiekben meghatározott (A) és a fentiekben meghatározott (B) keverékét tartalmazza, előnyösen egy a fentiekben meghatározott gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt.

A formoterol, vagy ennek egy sójának vagy szolvátjának mometazon-furoáthoz való tömeg aránya általában 2:1 - 1:2000, például 1:1 - 1:1000, 1:2 - 1:100 vagy 1:5 - 1:50. Még gyakrabban ez az arány 1:10 - 1:25, például 1:15 - 1:25. A két gyógyszer külön-külön is adható ugyanolyan arányban. Az ezen arány specifikus példái (a legközelebbi



egész számhoz) a következők: 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24 és 1:25. A fenti tömeg arányok akkor érvényesek, ha (A) formoterol-fumarát-dehidrátot jelent. Így, miután a formoterol-fumarát-dehidrát és a mometazon-furoát molekula tömege sorrendben 840,9 és 521,4, a megfelelő moláris arányok (A)-ra és (B)-re a következők lehetnek általánosságban: 1,24:1 - 1:3227, például 0,62:1 - 1:1613, 1:3,2 - 1:161 vagy 1:8,1 - 1:80,7, még általánosabban 1:16,1 - 1:40,3, például 1:24,2 - 1:40,3, a moláris arányra specifikus példák a következők: 1:16,1, 1:17,8, 1:19,4, 1:21, 1:22,6, 1:24,2, 1:25,8, 1:27,4, 1:29, 1:30,7, 1:32,3, 1:33,9, 1:35,5, 1:37,1:38,7 és 1:40,3.

A formoterol vagy a formoterol egy sójának vagy szolvátjának, különösen a formoterol-fumarát-dehidrát megfelelő napi dózisa az inhaláláshoz 1 - 72 µg, például 1 - 60 µg, általában 3 - 50 µg, előnyösen 6 - 48 µg, például 6 - 24 µg. A mometazon-furoát inhaláláshoz való megfelelő napi dózisa 50 - 2000 µg lehet, például 100 - 2000 µg, 100 - 1600 µg, 100 - 1000 µg, vagy 100 - 800 µg, előnyösen 200 - 500 µg, például 200 - 400 µg. A használt pontos dózis természetesen a kezelendő betegség állapotától, a betegről és az inhalációs készülék hatékonyságától függ.

A formoterol (A) komponens megfelelő egység dózisa, különösen a formoterol-fumarát-dehidráté, lehet 1 - 72 µg, például 1 - 60 µg, általában 3 - 48 µg és előnyösen 6 - 36 µg, különösen 12 - 24 µg. A (B) mometazon-furoát megfelelő egység dózisa lehet 25 - 2000 µg, például 50 - 1000 µg, előnyösen 500 - 800 µg, még előnyösebben 100 - 500 µg és különösen 100 - 400 µg, például 200 - 400 µg. Ezek az egység dózisok megfelelően alkalmazhatók naponta egyszer vagy kétszer, a fentiekben említett megfelelő napi dózisokkal összhangban. Az életmentő



alkalmazáshoz 6 μg vagy 12 μg (A)-t és 50 μg vagy 100 μg mometazon-furoátot, ((B)-t) tartalmazó dózis egység az előnyös.

A jelen találmány egy előnyös kiviteli alakjában a jelen találmány gyógyszere egy olyan gyógyszerészeti készítmény, ami egy kapszulában levő (A) és (B) egység dózisát tartalmazó száraz port jelent, például egy egyszerű kapuszla inhalálóból való inhaláláshoz a kapszula, amikor (A) formoterol-fumarát-dehidrátot jelent, 3 μg - 36 μg (A)-t, előnyösen 6 - 24 μg (A)-t, különösen 12 - 24 μg (A)-t és 25 - 800 μg , például 25 - 500 μg vagy 25 - 400 μg (B)-t, előnyösen 50 - 400 μg (B)-t, különösen 100 - 400 μg (B)-t tartalmaz, egy a fentiekben leírt gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt, olyan mennyiségben, hogy kapszulánként a szárazpor teljes mennyisége 5 mg és 50 mg között legyen, például 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, vagy 50 mg legyen, előnyösen 20 - 25 mg, különösen 25 mg.

A jelen találmány egy másik előnyös kiviteli alakjában a jelen találmány gyógyszere olyan gyógyszerészeti készítményt jelent, ami egy több-dózisos száraz por inhalációs készülék tartályából történő adagoláshoz való száraz por, az inhalálót úgy adaptálták, hogy működtetésenként (A) és (B) egység dózisát tartalmazó 3 mg - 25 mg port adagoljon ki, például amikor (A) formoterol-fumarát-dehidrátot jelent, a por 3 - 36 tömegrész, előnyösen 6 - 24 tömegrész, különösen 12 - 24 tömegrész (A)-t tartalmaz; 25 - 800 rész, például 25 - 500 rész, előnyösen 50 - 400 rész, különösen 100 - 400 rész (B)-t, és 2164 - 24972 rész, előnyösen 4164 - 14972 rész, különösen 4164 - 9972 rész, korábban leírt gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaz.

A fentiekkel összhangban a jelen találmány biztosít egy olyan gyógyszerészeti kitet is, ami a fentiekben meghatározott (A)-t és (B)-t tartalmaz külön-külön egység dózis formában, az említett formák megfelelőek az (A) és (B) hatékony mennyiségekben való adagolásához. Egy ilyen kit előnyösen még tartalmaz egy vagy több inhalációs



készüléket az (A) és (B) adagolásához. Például, a kit tartalmazhat egy vagy több száraz inhalációs készüléket, melyet úgy adaptáltak, hogy a száraz port egy kapszulából juttassa ki, olyan kapszulákkal együtt, melyekben a száraz por az (A) egység dózisát tartalmazza és olyan kapszulákkal együtt, melyekben a száraz por a (B) egység dózisát tartalmazza. Egy másik példában a kit tartalmazhat egy többdózisos száraz por inhalációs készüléket, ami a készülék tartályában az (A)-t tartalmazó száraz port tartalmaz és egy olyan többdózisos száraz por inhalációs készüléket, mely a készülék tartályában a (B)-t tartalmazó száraz port tartalmaz. Egy további példában a kit egy kimért dózisú inhalációs készüléket tartalmaz, ami az (A)-t egy hajtóanyagban tartalmazó aeroszolt tartalmaz és egy kimért dózisú inhalációs készüléket, ami a (B)-t egy hajtóanyagban tartalmazó aeroszolt tartalmaz.

A jelen találmánnyal összhangban a gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek kezelése lehet tüneti vagy profilaktikus kezelés. Azon gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek, melyekre a jelen találmány alkalmazható magukba foglalják a tetszőleges típusú vagy "működésű" asztmát, ideértve az intrinsic (nem allergikus) asztmát és az extrinsic (allergiás) asztmát. Az asztma kezelésén az olyan betegek kezelését kell érteni, akik például 4 vagy 5 évnél fiatalabbak, és zihálós légzést mutatnak és "ziháló gyermekeként" lettek diagnosztizálva, vagy diagnosztizálhatók; ez egy orvosi jelentőségű, megalapozott beteg kategória, és gyakran kezdeti vagy korai fázisú asztmaként azonosítják. (A kényelem kedvéért ezt a sajátos asztmatikus állapotot "zihálós-gyermek szindrómának" nevezzük.)

Az asztma kezelésében a profilaktikus hatékonyságot a szimptomás tünetek csökkent gyakorisága vagy csökkent súlyossága bizonyítja, például a csökkent akut asztmatikus vagy bronchoconstrictoros roham, a tüdő funkciók javulása, vagy a légutak hiperaktivitásának javulása bizonyítja. Ezt az is bizonyíthatja, hogy kisebb igény van egyéb



szimptomatikus terápiákra, azaz olyan terápiára, amivel a jelentkező szimptomatikus rohamot kívánjuk korlátozni vagy leállítani, például gyulladáscsökkentő (például kortikoszteroidos) vagy hörgőtágító kezeléssel. Asztma esetében a profilaktikus kezelés előnye, különösen akkor válik nyilvánvalóvá, ha a beteg hajlamos a "reggeli merülésre". A "reggeli merülés" olyan asztmatikus szindróma, ami gyakori az asztmások egy jelentős százalékánál, és olyan asztmás rohamot jelent, ami például a reggeli 4 és 6 óra között jelentkezik, azaz olyan időpontban, ami normálisan lényegében bármilyen korábban alkalmazott szimptomatikus asztma terápiától távol áll.

Más gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek és állapotok, mely esetekben a jelen találmány alkalmazható, magukba foglalják az akut tüdő sérülést (ALI), a felnőttkori légzési distressz szindrómát (ARDS), a krónikus elzáródásos pulmonáris, légúti vagy tüdő betegség (COPD, COAD vagy COLD), ideértve a krónikus bronchitist és az amphysemát, a bronchiectasist és a légúti hiperreaktivitás súlyosbodását, ami más gyógyszeres terápia, különösen más belélegzett gyógyszer terápia következménye. A további gyulladásos vagy obstruktív légúti betegségek, melyekben a jelen találmány alkalmazható, magukba foglalják a pneumoconiosist (egy gyulladásos, gyakran a foglalkozással összefüggő tüdő betegség, gyakran légúti elzáródás kíséri, krónikus vagy akut, és alkalmanként a por ismételt belégzése váltja ki) legyen az bármilyen eredetű vagy lezajlású, ideértve például az aluminosist, az anthracosist, az aszbesztózist, kalicosist, a ptilosist a siderosist, a silicosist, tabacosist és bissinosist.

A jelen találmányt az alábbiakban példákkal illusztráljuk, melyekben tömegarányt alkalmazunk, hacsak másként nem jelezzük.

1. példa

A kimért dózisú inhaláláshoz való aeroszolos készítmény

Alkotórész	tömeg%
formoterol-fumarát-dehidrát	0,012
Mometazon-furoát	0,250
Etanol (abszolút)	2,500
HFA 227	60,768
HFA 134a	36,470

2. példa

Száraz por

Alkotórész	tömeg%
formoterol-fumarát-dehidrát	0,048
MOmetazon-furoát	1,000
Laktóz-monohidrát	98,952

3. példa

Egy a WO97/20589 szabadalmi bejelentésben leírt több-dózisos inhalációs készülék rezervoárjából történő kijuttatáshoz megfelelő száraz port állítunk elő oly módon, hogy összekeverünk 12 rész formoterol-fumarát-dehidrátot, melyet légfúvókás malomban ledaráltunk, hogy az átlagos részecskeméret 1-5 μm között legyen, 250 rész mometazon-furoáttal, melyet hasonló módon ledaráltunk, hogy az átlagos részecske méret 1-5 μm legyen és 4738 rész laktóz-monohidrátot, melynek részecske mérete 212 μm átmérő alatti.

4-92 példák

A 3. példát megismételjük oly módon, hogy az alkotórészek mennyiségét a példában használt mennyiségek helyett az alábbi táblázatban megadott mennyiségekre cseréljük.

Példa	formoterol- fumarát-dehidrát (rész)	mometazon- furoát (rész)	Laktóz- monohidrát (rész)
4	12	50	4938
5	12	100	4888
6	12	150	4838
7	12	200	4788
8	6	50	4944
9	6	100	4894
10	6	150	4844
11	6	200	4794
12	6	250	4744
13	18	50	4932
14	18	100	4882
15	18	150	4832
16	18	200	4782
17	18	250	4732
18	24	50	4926
19	24	100	4876
20	24	150	4826
21	24	200	4776
22	24	250	4726
23	30	50	4920
24	30	100	4870

25	30	150	4820
26	30	200	4770
27	30	250	4720
28	36	50	4914
29	36	100	4864
30	36	150	4814
31	36	200	4764
32	36	250	4714
33	6	50	9944
34	6	100	9894
35	6	150	9844
36	6	200	9794
37	6	250	9744
38	12	50	9938
39	12	100	9888
40	12	150	9838
41	12	200	9788
42	12	250	9738
43	18	50	9932
44	18	100	9882
45	18	150	9832
46	18	200	9782
47	18	250	9732
48	24	50	9926
49	24	100	9876
50	24	150	9826
51	24	200	9776
52	24	250	9726
53	30	50	9920

54	30	100	9870
55	30	150	9820
56	30	200	9770
57	30	250	9720
58	36	50	9914
59	36	100	9864
60	36	150	9814
61	36	200	9764
62	36	250	9714
63	6	50	14944
64	6	100	14894
65	6	150	14844
66	6	200	14794
67	6	250	14744
68	12	50	14938
69	12	100	14888
70	12	150	14838
71	12	200	14788
72	12	250	14738
73	18	50	14932
74	18	100	14882
75	18	150	14832
76	18	200	14782
77	18	250	14732
78	24	50	14926
79	24	100	14876
80	24	150	14826
81	24	200	14776
82	24	250	14726

83	30	50	14920
84	30	100	14870
85	30	150	14820
86	30	200	14770
87	30	250	14720
88	36	50	14914
89	36	100	14864
90	36	150	14814
91	36	200	14764
92	36	250	14714



93. példa

Egy kapszula inhalációs készülékben való használathoz megfelelő, és az US3991761 szabadalmi bejelentésben leírtak szerinti, zselatin kapszulákat állítunk elő oly módon, hogy minden kapszula olyan száraz port tartalmaz, melyet úgy állítunk elő, hogy összekeverünk 12 µg formoterol-fumarát-dehidrátot, melyet légbefúvós malomban megőröltünk, hogy az átlagos részecske átmérő 1-5 µm legyen, 250 µg mometazon-furoáttal, melyet hasonló módon megőröltünk, hogy az átlagos részecske átmérő 1 - 5 µm legyen, és 24738 µg laktóz-monohidráttal, melynek részecske átmérője 212 µm alatt van.

94-152 példák

A 93. példát megismételjük, azonban az alkotórészek mennyiségét a példában szereplő mennyiségek helyett a táblázatban szereplőkre cseréljük.

Példa	formoterol-fumarát-dehidrát (rész)	mometazon-furoát (rész)	Laktóz-monohidrát (rész)
94	12	50	24938
95	12	100	24888
96	12	150	24838
97	12	200	24788
98	6	50	24944
99	6	100	24894
100	6	150	24844
101	6	200	24794



102	6	250	24744
103	18	50	24932
104	18	100	24882
105	18	150	24832
106	18	200	24782
107	18	250	24732
108	24	50	24926
109	24	100	24876
110	24	150	24826
111	24	200	24776
112	24	250	24726
113	30	50	24920
114	30	100	24870
115	30	150	24820
116	30	200	24770
117	30	250	24720
118	36	50	24914
119	36	100	24864
120	36	150	24814
121	36	200	24764
122	36	250	24714
123	6	50	19944
124	6	100	19894
125	6	150	19844
126	6	200	19794
127	6	250	19744
128	12	50	19938
129	12	100	19888
130	12	150	19838

131	12	200	19788
132	12	250	19738
133	18	50	19932
134	18	100	19882
135	18	150	19832
136	18	200	19782
137	18	250	19732
138	24	50	19926
139	24	100	19876
140	24	150	19826
141	24	200	19776
142	24	250	19726
143	30	50	19920
144	30	100	19870
145	30	150	19820
146	30	200	19770
147	30	250	19720
148	36	50	19914
149	36	100	19864
150	36	150	19814
151	36	200	19764
152	36	250	19714

153 - 176. példák

A 3. példát megismételjük, de az alkotórészek mennyiségét a példában használt mennyiségek helyett az alábbi táblázatban bemutatottakra cseréljük:

Példa	formoterol- fumarát-dehidrát (rész)	mometazon- furoát (rész)	Laktóz- monohidrát (rész)
153	6	25	2969
154	6	50	2944
155	6	100	2894
156	6	150	2844
157	6	200	2794
158	6	250	2744
159	12	25	2963
160	12	50	2938
161	12	100	2888
162	12	150	2838
163	12	200	2788
164	12	250	2738
165	12	300	2638
166	12	350	2588
167	12	400	2538
168	24	25	2951
169	24	50	2926
170	24	100	2876
171	24	150	2826
172	24	200	2776

173	24	250	2726
174	24	300	2676
175	24	350	2626
176	24	400	2576

177 - 281. példák

A 93. példát megismételjük, de az alkotórészek mennyiségét a példában használt mennyiségek helyett az alábbi táblázatban bemutatottakra cseréljük:

Példa	formoterol- fumarát-dehidrát (rész)	mometazon- furoát (rész)	Laktóz- monohidrát (rész)
177	6	25	14969
178	6	50	14944
179	6	100	14894
180	6	150	14844
181	6	200	14794
182	6	250	14744
183	6	300	14694
184	6	350	14644
185	6	400	14594
186	12	25	14963
187	12	50	14938
188	12	100	14888
189	12	150	14838
190	12	200	14788
191	12	250	14738

192	12	300	14688
193	12	350	14638
194	12	400	14588
195	12	500	14488
196	24	25	14951
197	24	50	14926
198	24	100	14876
199	24	150	14826
200	24	200	13876
201	24	250	13826
202	24	300	13776
203	6	25	9969
204	6	50	9944
205	6	100	9894
206	6	150	9844
207	6	200	9794
208	6	250	9744
209	6	300	9694
210	12	25	9963
211	12	50	9938
212	12	100	9888
213	12	150	9838
214	12	200	9788
215	12	250	9738
216	12	300	9688
217	12	400	9588
218	12	500	9488
219	24	25	9951
220	24	50	9926



221	24	100	9876
222	24	150	9826
223	24	200	9776
224	24	250	9726
225	24	300	9676
226	24	400	9576
227	24	500	9476
228	6	25	4969
229	6	50	4944
230	6	100	4894
231	6	150	4844
232	6	200	4794
233	6	250	4744
234	6	300	4694
235	6	400	4594
236	6	500	4494
237	12	25	4963
238	12	50	4938
239	12	100	4888
240	12	200	4788
241	12	300	4688
242	12	400	4588
243	12	500	4488
244	12	25	24963
245	12	300	24688
246	12	400	24588
247	12	500	24488
248	12	25	19963
249	12	300	19688



250	12	400	19588
251	12	500	19488
252	6	600	4394
253	6	800	4194
254	12	600	4388
255	12	800	4188
256	24	600	4376
257	24	800	4176
258	6	600	9394
259	6	800	9194
260	12	600	9388
261	12	800	9188
262	24	600	9376
263	24	800	9176
264	6	600	14394
265	6	800	14194
266	12	600	14388
267	12	800	14188
268	24	600	14376
269	24	800	14176
270	6	600	19394
271	6	800	19194
272	12	600	19388
273	12	800	19188
274	24	600	19376
275	24	800	19176
276	6	600	24394
277	6	800	24194
278	12	600	24388

279	12	800	24188
280	24	600	24376
281	24	800	24176

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy gyógyszer azzal jellemezve, hogy, külön-külön vagy tartalmazza az A) formoterolt vagy ennek egy gyógyszerészetileg elfogadható sóját vagy a formoterol egy szolvátját vagy az említett só egy szolvátját és a B) mometazon-furoátot, és a gyógyszert egy gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésében egyidejűleg, egymást követően vagy külön-külön alkalmazzuk.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy a gyógyszerészeti készítmény adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt az (A) és (B) hatékony mennyiségeinek keverékéből áll.

3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy (A) formoterol-fumarátot jelent.

4. A 3. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy (A) formoterol-fumarát-dehidrátot jelent.

5. Az 1- 4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy a gyógyszer belélegezhető formában van.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy (A) és/vagy (B) porlasztható készítmény formájában van.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy a belélegezhető forma olyan aeroszolt jelent, mely az (A) és (B) keverékét oldatban vagy diszperzióban tartalmazza egy hajtóanyagban, vagy olyan aeroszolt, ahol a hajtóanyagban oldat vagy diszperzió formájában levő

(A)-t tartalmazó aeroszolt a hajtóanyagban oldat vagy diszperzió formájában levő (B)-t tartalmazó aeroszolt kombináljuk.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy a belélegezhető forma porlasztható készítményt jelent, mely az (A) és a (B) diszperzióját tartalmazza vizes, szerves vagy vizes/szerves közegben vagy az említett közegben levő (A) diszperziójának és az említett közegben levő (B) diszperziójának kombinációját tartalmazza.

9. Az 5. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy az (A) és/vagy a (B) száraz por alakban van jelen, ahol az (A)-t és/vagy a (B)-t finoman eloszlattuk, adott esetben egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt, melyet szintén finoman elszolattunk.

10. A 9 igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy a hordozó jelen van és szacharidot jelent.

11. A 9 igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy a hordozó laktózt jelent.

12. A 9., 10 vagy 11. igénypontok szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy (A) és/vagy (B) átlagos részecske átmérője maximum 10 μm -t jelent.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy (A) és (B) tömeg aránya 2:1 - 1:2000 között van.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy az említett arány 1:10 - 1:25 között van.



15. A 2. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy a száraz por egy kapszulában van, a kapszula 3 - 36 μg (A)-t tartalmaz formoterol-fumarát-dehidrátként, 25 μg - 800 μg (B)-t és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót olyan mennyiségben, hogy a kapszulánkénti száraz por teljes tömege 5 mg és 50 mg között van.

16. A 2. igénypont szerinti gyógyszer azzal jellemezve, hogy egy olyan száraz por, mely 3 - 36 tömeg rész (A) vegyületet tartalmaz formoterol-fumarát-dehidrátként, 25 - 800 rész (B) vegyületet és 2164-24972 rész gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaz.

17. Egy gyógyszerészeti kit azzal jellemezve, hogy az 1., 3. vagy a 4 igénypont szerint meghatározott (A) vegyületet és az 1. igénypont szerint meghatározott (B) vegyületet tartalmaz külön egység dózis formában, az említett formák megfelelnek az (A) és (B) vegyületek hatékony mennyiségeinek alkalmazásához és az (A) és a (B) vegyületek alkalmazásához való egy vagy több inhalációs eszközt tartalmaz.

18. Az 1., 3. vagy 4. igénypont szerint meghatározott (A) vegyület vagy az 1. igénypont szerint meghatározott (B) vegyület alkalmazása azzal jellemezve, hogy olyan gyógyszer előállításában használjuk, melyet az (A) és (B) vegyületek egyidejű, egymást követő, vagy külön-külön alkalmazásával kombinációs terápiában egy gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésére használunk.

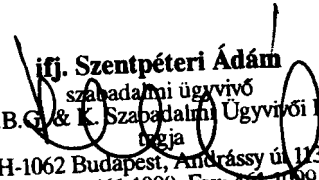
19. Az 1., 3. vagy 4. igénypont szerint meghatározott (A) vegyület és az 1. igénypont szerint meghatározott (B) vegyület alkalmazása azzal jellemezve, hogy olyan gyógyszer előállításában használjuk, mely a vegyületek egyidejű, egymást követő, vagy külön-külön alkalmazásához

való kombinációs terápiában használható egy gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésére.

20. Egy gyulladásos vagy obstruktív légúti betegség kezelésére szolgáló módszer azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelésre szoruló betegnek az 1., 3. vagy 4. igénypont szerint meghatározott (A) vegyület vagy az 1. igénypont szerint meghatározott (B) vegyület hatékony mennyiségeit adjuk.

rajz nélkül
2002. 03. 11
PK

A meghatalmazott


Attila Szentpéteri
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
névén
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099