РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG (11) 107596 A

7(51) A 61 K 31/575
A 61 P 11/00
A 61 K 31/35
//(A 61 K 31/575
A 61 K 31:135)

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21) Регистров № 107596
(22) Заявено на 27.02.2003
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 229381 (32) 31.08.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 1 на 30.01.2004
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
GLAXO GROUP LIMITED,
GREENFORD (GB)

(72) Изобретател(и):
Donald Herbert Horstman
Research Triangle Park, NC (US)
Claire Julia Maden, Uxbridge (GB)

(74) Представител по индустриална собственост:
Искра Владимирова Христова, 1000 София, ул. "Любен Каравелов" 20

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/GB01/03928, 31.08.2001

(87) № и дата на PCT публикация:
WO02/17894, 07.03.2002

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ НА САЛМЕТЕРОЛ И ФЛУТИКАЗОН ПРОПИОНАТ

(57) Изобретението се отнася до използването на комбинация от салметерол или негова физиологично приемлива сол и флутиказон пропионат за лечение на хронично обструктивно белодробно заболяване.

11 претенции, 8 фигури

BG 107596 A

Фармацевтичен състав на

ИЗПОЛЗВАНЕ НА КОМБИНАЦИЯ ОТ САЛМЕТЕРОЛ И ФЛУТИКАЗОН ПРОПИОНАТ

Област на приложение

Настоящото изобретение се отнася до използването на комбинации от салметерол и флутиказон пропионат за лечението на хронична обструктивна белодробна болест.

Предшестващо състояние на техниката

Комбинацията от бета-2 адренергичния агонист салметерол или негова физиологично приемлива сол и кортикостероидът флутиказон пропионат е била описана в GB 2 235 627 за използване в лечението на астма и други респираторни заболявания.

Флутиказон пропионатът сам по себе си е известен от GB 2 088 877, че има противовъзпалителна активност и е полезен за лечението на алергични и възпалителни състояния на носа, гърлото или белите дробове, такива като астма и ринит, включително сенна хрема. Обаче клиничната полза от инхалирани кортикостероиди в лечението на хронична обструктивна белодробна болест е съмнително, както е дискутирано например в уводните статии на Calverley и Bames, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 161, pp 341 - 344, 2000.

Салметеролът е известен от GB 2 140 800 и е използван клинично под формата на неговата ксинафоатна сол за лечението на астма и хронична обструктивна белодробна болест.

Хроничната обструктивна белодробна болест (COPD) е общ термин обхващащ хроничен бронхит, емфизем и хронична обструктивна болест на дихателните пътища. COPD е хронично, бавно прогресиращо заболяване, характеризирано от непроходимост на дихателните пътища, която не се променя подчертано в продължение на няколко месеца. За разлика от астмата, ограничаването на въздушната проходимост при COPD, както е измерено с FEV_1 (обем на форсирано издишване) никога не може да бъде върнато до нормални стойности. Симптомите на COPD, които варират с тежестта на заболяването, включват кашляне с или без храчки и задух (диспнея) с или без хриптене. В UK по време на периода 1990 до 1992 имаше 81 500 смъртни случаи, които могат да се обяснят с COPD при хората на възраст над 65. Все още съществува необходимостта от допълнителни терапевтични средства, които биха могли да бъдат използвани в клиничното справяне с COPD.

В един по-специфичен аспект, настоящото изобретение се отнася до лечението и облекчаването на симптомите, свързани с COPD, особено на задух, до подобряване на здравния статус и до намаляване степента на

обостряне, включително тези, изискващи лечение с перорални кортикостероиди.

Сега ние правим предложението, че използване на комбинация от салметерол или негова физиологично приемлива сол и флутиказон пропионат може да има клинични предимства в лечението на COPD пред използването на салметерол самостоятелно.

Съответно, настоящото изобретение предоставя метод за лечение на COPD в бозайник, такъв като човек, който се състои в прилагането на ефективно количество от комбинация от салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, и флутиказон пропионат.

В алтернатива, предоставено е използването на комбинация от салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, и флутиказон пропионат за производството на лекарствено средство за лечението на COPD.

Както е използван тук, терминът "лечение" означава подобряването на клинично последствие, например, подобряване на белодробна функция и/или облекчаване на симптомите като задух (диспнея) с или без хриптене, и/или подобряване в здравния статус, и/или намаляване степента на обостряне включително онези, изискващи лечение с перорални кортикостероиди. Здравният статус може да бъде измерен като се използва Респираторния въпросник St. George (Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and Littlejohns P., A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire, *Am. Rev. Respir. Dis.* , vol. 145, pp. 1321 - 7, 1992).

В описанието и претенциите които следват, освен ако контекстът не изисква друго, думата "съдържат", и варианти като "съдържа" и "включващ", ще бъдат разбирани, че означават включване на декларирано нещо или етап или група от неща, но не изключването на всяко друго нещо или етап или група от неща или етапи.

Ще бъде оценено, че съединенията от комбинацията салметерол и флутиказон пропионат могат да бъдат прилагани едновременно или в една и съща, или в различни фармацевтични формулировки, или последователно. Когато има последователно прилагане, забавянето в прилагането на втория и всеки следващ активен ингредиент, не би трябвало да бъде такова, че да се загуби изгодния терапевтичен ефект от комбинацията от активните ингредиенти. В един предпочитан аспект от изобретението, салметеролът или неговата физиологично приемлива сол и флутиказон пропионатът се прилагат като комбинирана фармацевтична формулировка. Теглото/тегловното отношение на салметерол към флутиказон приложени съгласно изобретението, е за предпочитане в обхвата 4 : 1 до 1 : 20.

Количеството салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, и флутиказон пропионат, което се изисква за постигане на терапевтичен ефект, разбира се ще варира със специфичната форма на солта, начина на приложение, субекта, подлежащ на лечение, и отделното разстройство или заболяване, което се лекува. Комбинацията от изобретението може да бъде прилагана чрез инхалация на възрастен човек при доза от 50 μg до 2000 μg на ден, подходящо 100 μg до 1500 μg на ден, по-подходящо 500 μg до 1000 μg на ден флутиказон пропионат и 50 μg до 200 μg на ден, подходящо 50 μg до 100 μg на ден салметерол. Предпочитани комбинации включват 250 μg или 500 μg флутиказон пропионат и 50 μg салметерол. Дневната доза може да бъде приложена като няколко под-дози, например, два пъти дневно.

Макар че е възможно салметеролът или неговата физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, и флутиказон пропионатът да бъдат прилагани като сурови лекарствени средства, за предпочитане е всяко от тях да бъде представено като фармацевтична формулировка.

Тук по-нататък, терминът "активен ингредиент" означава салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, и/или флутиказон пропионат.

Подходящи формулировки включват онези подходящи за перорално, парентерално (включително субкутанно, интрадермално, интрамускулно, интравенозно и интраартикуларно), инхалация (включително прахове от фини частици или мъгли, които могат да бъдат създадени посредством различни типове аерозоли под налягане с премерени дози, пулверизатори или инсуфлатори), ректално и локално (включително дермално, букално, сублингвално и вътреочно) приложение, въпреки, че най-подходящият начин може да зависи например от състоянието и разстройството на реципиента. Формулировките удобно могат да бъдат представени в единична дозирана форма и могат да бъдат приготвени по всеки от методите, добре известни в областта на фармацията. Всички методи включват етапа на довеждане на активния ингредиент в асоциация с носител, който представлява един или повече спомагателни ингредиенти. Изобщо, формулировките се приготвят чрез еднакво и интимно довеждане в асоциация на активния ингредиент с течни носители или фино разделени твърди носители, или и двете и после, ако е необходимо, оформяне на продукта в желаната формулировка.

За предпочитане, фармацевтичните формулировки използвани в съответствие с настоящото изобретение са подходящи за прилагане чрез инхалация. Формулировките за инхалация могат да бъдат във формата на прахови състави, които за предпочитане ще съдържат лактоза, или състави за спрей, които могат да бъдат формулирани например, като водни разтвори или суспензии, или като аерозоли, доставяни от опаковки под налягане, с

използването на подходящ пропелант; напр. дихлородифлуорометан, трихлорофлуорометан, дихлоротетрафлуороетан, 1,1,1,2,3,3,3-хептафлуоропропан, 1,1,1,2-тетрафлуороетан, въглероден диоксид или друг подходящ газ. Подходящи аерозолни състави на спрей за използване в съответствие с изобретението, са описани в WO 93/11743.

Предпочитана формулировка е прахов състав, съдържащ салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, флутиказон пропионат и лактоза.

Друга предпочитана формулировка е аерозолна формулировка, състояща се от салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, флутиказон пропионат, и 1,1,1,2,3,3,3-хептафлуоропропан и/или 1,1,1,2-тетрафлуороетан като пропелант.

Капсули и патрони от например, желатин, или блистери например от ламинирано алуминиево фолио, за използване в инхалатор или инсуфлатор могат да бъдат формулирани като съдържащи прахообразна смес от съединение от изобретението и подходяща прахова основа, такава като лактоза или нишесте.

Разтвори за инхалиране чрез пулверизиране могат да бъдат формулирани с воден носител с добавяне на средства като киселина или основа, буферни соли, средства за регулиране изотоничността или антимикробни средства. Те могат да бъдат стерилизирани чрез филтруване или нагряване в автоклав, или представени като не-стерилен продукт.

Ще бъде разбрано, че в допълнение към ингредиентите, споменати специално по-горе, формулировките, използвани съгласно изобретението могат да включват други средства, обичайни в областта, имащи отношение към типа на разглежданата формулировка, например онези, подходящи за перорално приложение могат да включват ароматизиращи средства. Нещо повече, комбинацията от салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, и флутиказон пропионат използвани съгласно настоящото изобретение могат да бъдат използвани в комбинация с допълнителен активен ингредиент, например друг бронходилататор подходящо едно антихолинергично средство като ипратропиум, тиотропиум или окситропиум, или метилксантин като теофилин, друго противовъзпалително лекарствено средство като натриев кромогликат или недокромил натрий, антихистамин или муколитик.

Така, съгласно допълнителен аспект от изобретението е предоставена фармацевтична формулировка за лечението на COPD съдържаща салметерол или негова физиологично приемлива сол, такава като ксинафоатната сол, и флутиказон пропионат, и фармацевтично приемлив носител или ексципиент, и евентуално едно или повече други терапевтични средства. За предпочитане фармацевтичната формулировка е във форма, която е подходяща за инхалация.

Примери за изпълнение на изобретението

Проведено бе рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово, 6-месечно клинично изследване за сравняване на ефектите от инхалиран продукт комбинация от салметерол и флутиказон пропионат, инхалиран салметерол, инхалиран флутиказон пропионат и плацебо в пациенти с COPD. Всяка група пациенти бе лекувана или със салметерол/флутиказон пропионат 50 μg / 500 μg (165 пациенти), салметерол 50 μg (160 пациенти), флутиказон пропионат 500 μg (168 пациенти), или плацебо (181 пациенти), всички приемали два пъти на ден чрез инхалатор за сух прах (DISKUS™, Glaxo Wellcome). Салметеролът, както като част от комбинирания продукт, така и като монотерапия, бе прилаган като неговата ксинафоатна сол.
71 % от включените в изследването пациенти посрещнаха незадоволително обратимите критерии за COPD, т.е. ΔFEV_1 по-малък от 10 % предсказан, след инхалацията на 400 μg салбутамол (краткотрайно действащ бета-2 агонист). Измерена бе разликата между FEV_1 при предварителна доза на първия ден от лечението и FEV_1 при предварителна доза при визитите на последващото лечение, резултатите от която са показани на Фигура 1. Подобно бяха измерени FEV_1 при пост-доза и PEFR, което даде резултатите, показани на Фигури 2 и 3 респективно. Междинният резултат за диспнея (TheTransitional Dyspnea Score (TDI)) (виж Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, and Feinstein AR; Chest, (1984) 85 : 751 - 8) също бе измерван при всяка визита и резултатите са показани на Фигура 4.

В допълнително плацебо-контролирано клинично изследване с продължителност на лечението от 12 месеца, в пациенти с COPD, редовното използване на комбиниран продукт за инхалиране от салметерол ксинафоат и флутиказон пропионат бързо подобри белодробната функция, намали задуха и намали използването на облекчаващо лечение. Фигура 5 показва средното подобрение във FEV_1 при предварителна доза с течение на времето за всички пациенти записани в изследването (популацията с намерение за лечение). Фигура 6 показва средния % дни, в които не се е изисквало облекчаващо лечение (Ventolin™ (салбутамол), Glaxo Wellcome). В допълнение, рискът от обостряне на COPD и необходимостта от допълнителни курсове от перорални кортикостероиди бяха значително намалени, както е показано на Фигура 7. Имаше също значителни подобрения в здравния статус, както е измерен с използване на Респираторния въпросник St. George (Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, and Littlejohns P., A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George's Respiratory Questionnaire, *Am. Rev. Respir. Dis.*, vol. 145, pp. 1321 - 7, 1992), и показани на Фигура 8.

Във Фигури 1 до 8 са използвани следните съкращения, както следва:

Sal50: пациенти, получаващи салметерол 50 μg;
FP500: пациенти, получаващи флутиказон пропионат 500 μg;
SFC50/500: пациенти, получаващи салметерол/флутиказон пропионат 50 μg / 500 μg;
FEV_1: обем на форсирано издишване в една секунда;
PEFR: максимална скорост на издишване;
EP: крайна точка;
PLA: плацебо;
OCS: перорален кортикостероид;
B/L: основно ниво (преди началото на изследването);
SGQR: St. George респираторен въпросник;
wks: седмици в изследването.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за лечение на COPD в бозайник, такъв като човек, който се състои в прилагането на ефективно количество от комбинация от салметерол или негова физиологично приемлива сол и флутиказон пропионат.

2. Метод съгласно претенция 1, в който салметеролът или неговата физиологично приемлива сол и флутиказон пропионат се прилагат като комбинирана фармацевтична формулировка.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2, в който салметеролът или неговата физиологично приемлива сол и флутиказон пропионат се прилагат чрез инхалация.

4. Метод съгласно всяка една от претенции 1 до 3, в който салметеролът се прилага като ксинафоатна сол.

5. Използване на комбинация от салметерол или негова физиологично приемлива сол и флутиказон пропионат за производството на лекарствено средство за лечението на COPD.

6. Използване съгласно претенция 5, в което лекарственото средство е комбинирана фармацевтична формулировка.

7. Използване съгласно претенция 5 или 6, в което лекарственото средство е подходящо за инхалационна терапия.

8. Използване съгласно всяка една от претенции 5 до 7, в което салметеролът е във формата на ксинафоатна сол.

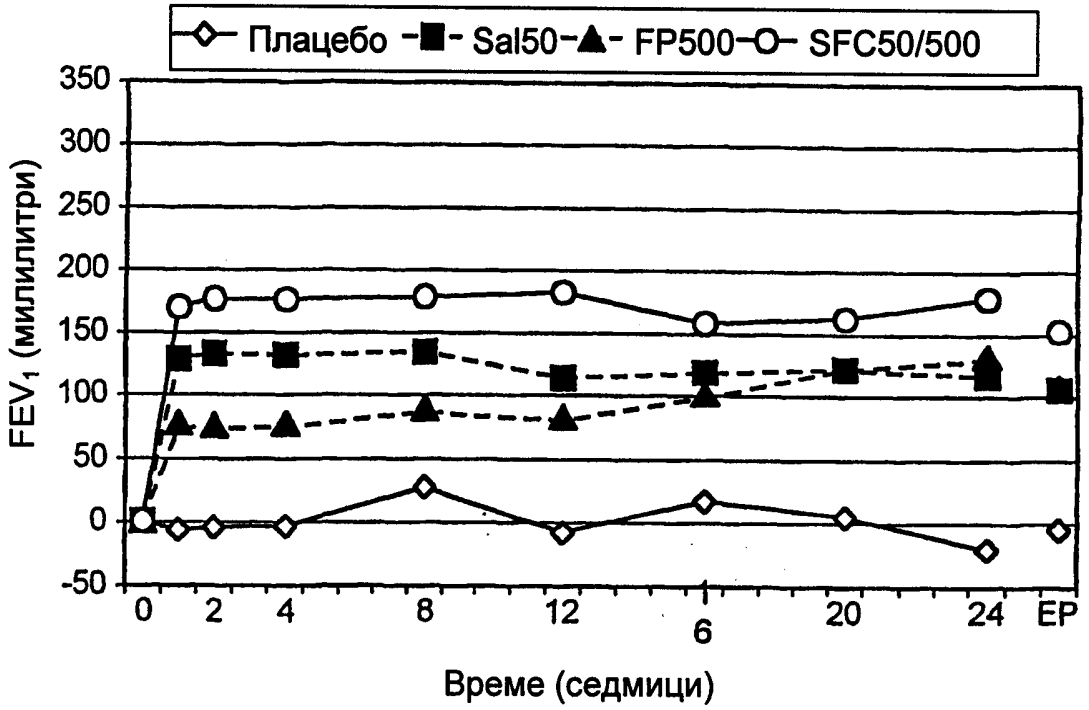
9. Фармацевтична формулировка за лечението на COPD, съдържаща салметерол или негова физиологично приемлива сол и флутиказон пропионат, и фармацевтично приемлив носител или ексципиент, и по избор едно или повече други терапевтични средства.

10. Фармацевтична формулировка съгласно претенция 9, която е във форма, подходяща за инхалация.

11. Фармацевтична формулировка съгласно която и да е от претенции 9 или 10, в която салметеролът е във формата на ксинафоатната сол.

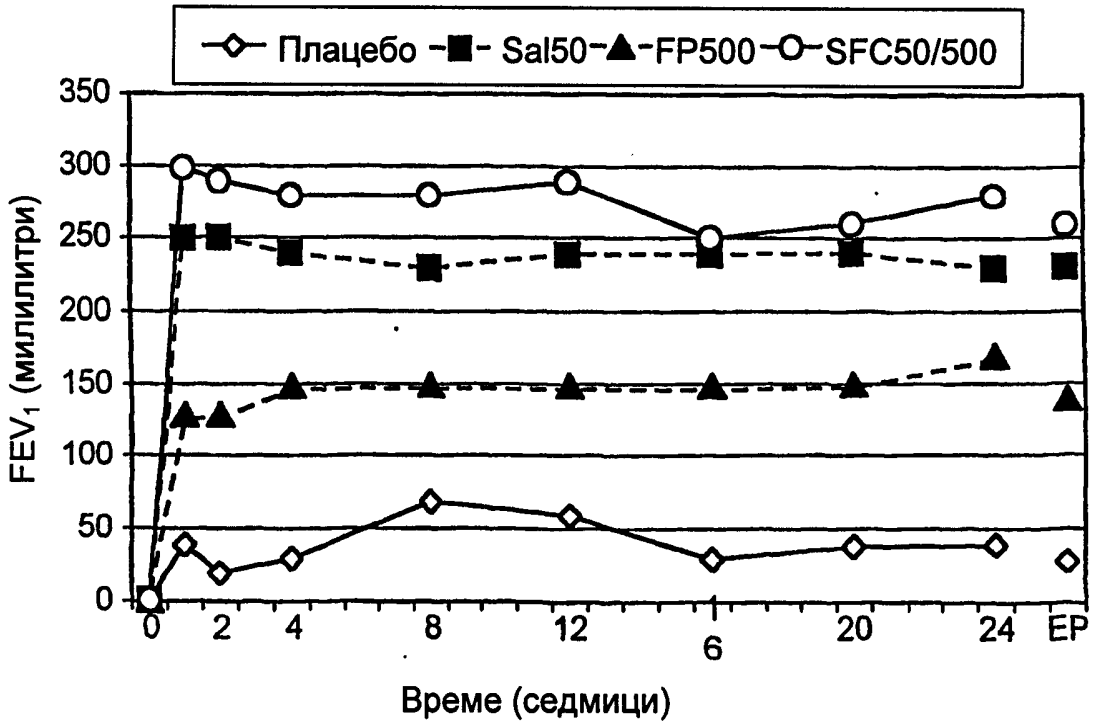
Фиг. 1

Промени във FEV_1 при предварителна доза



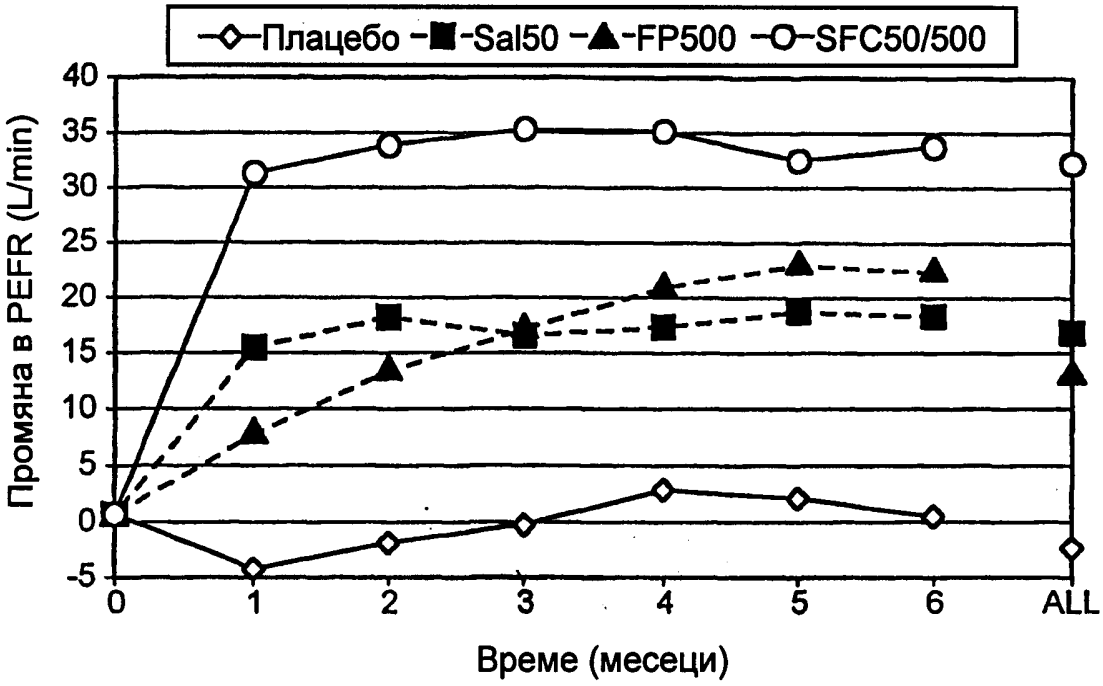
Фиг. 2

Промени във FEV_1 при пост-доза



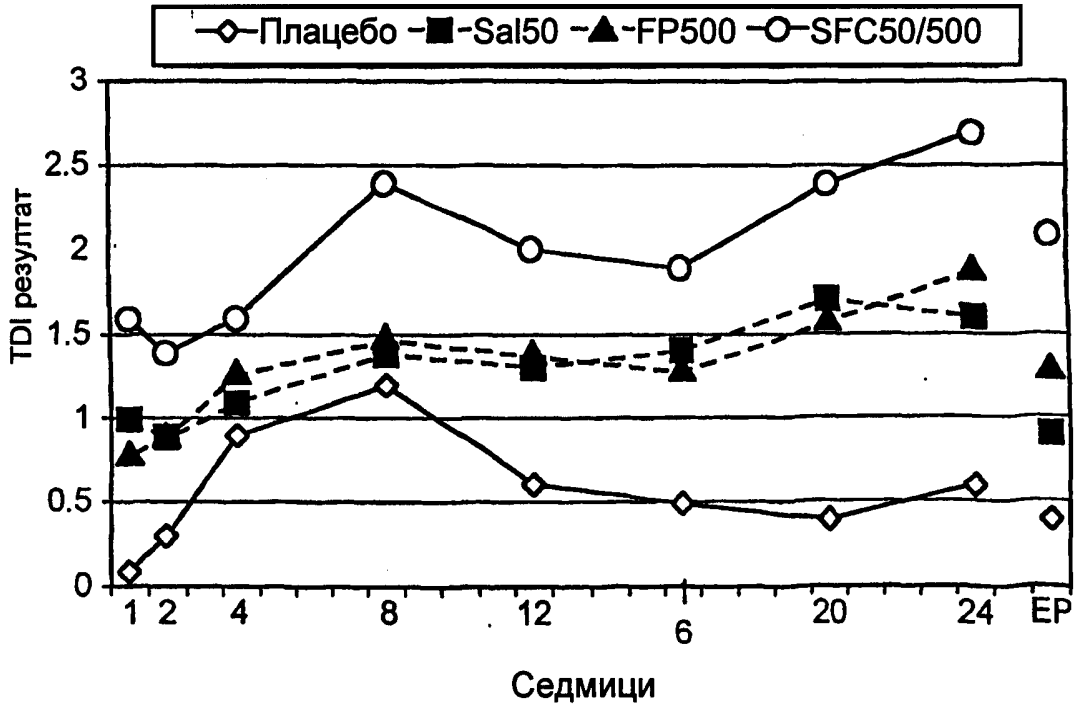
Фиг. 3

Промени в PEFR



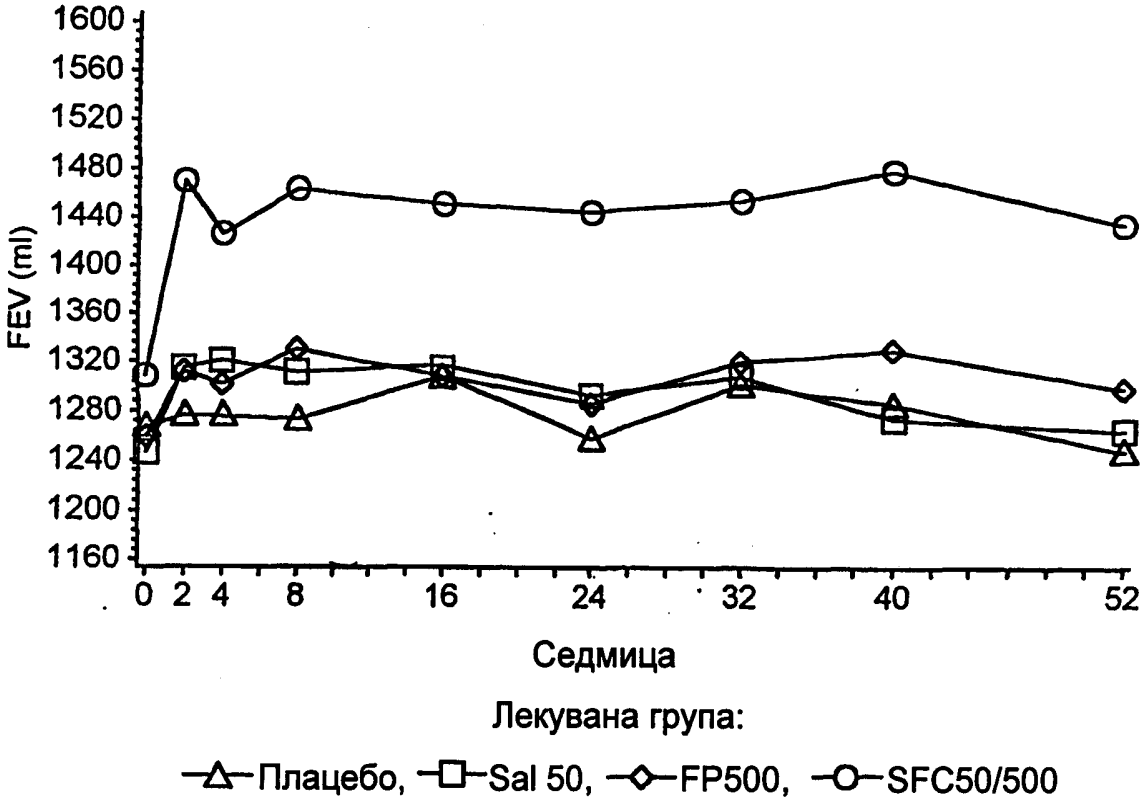
Фиг. 4

Междинен резултат за диспнея (TDI)



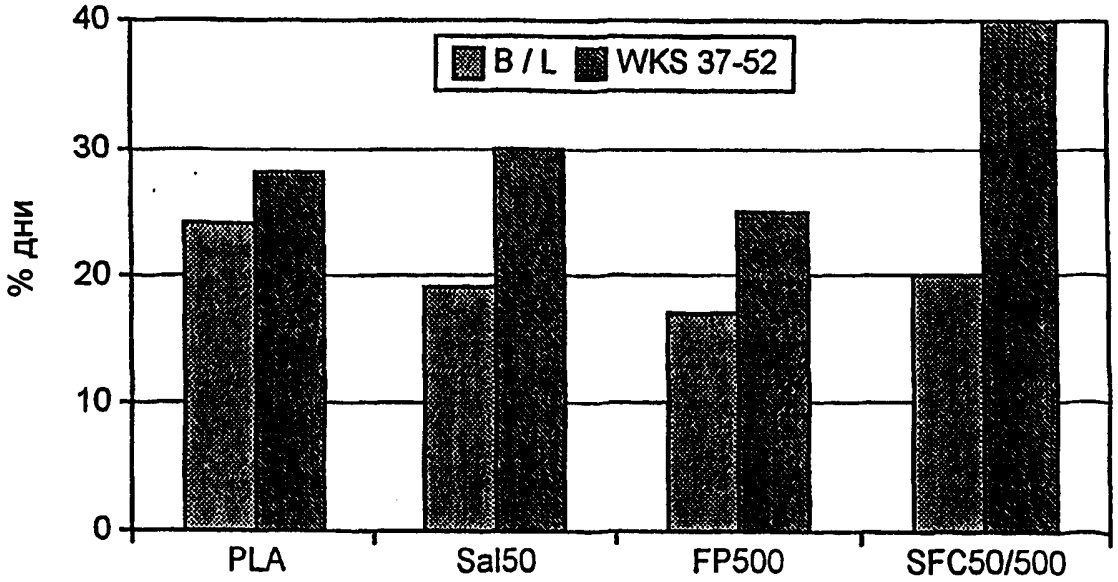
Фиг. 5

FEV_1 при предварителна доза



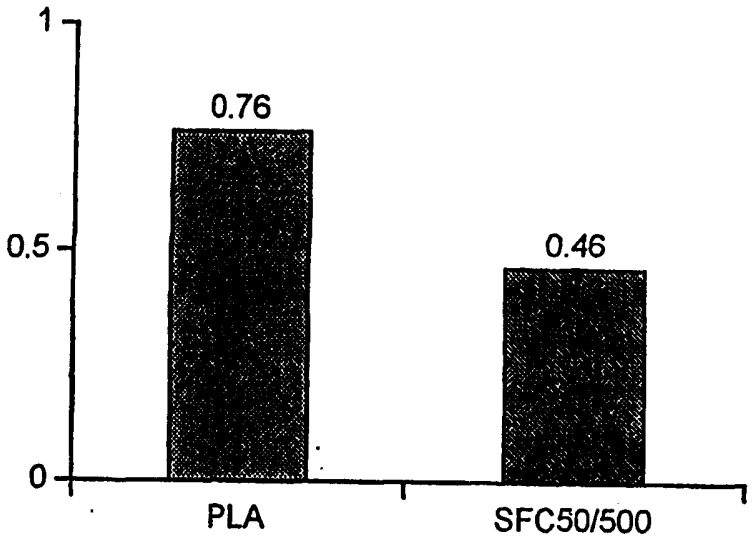
Фиг. 6

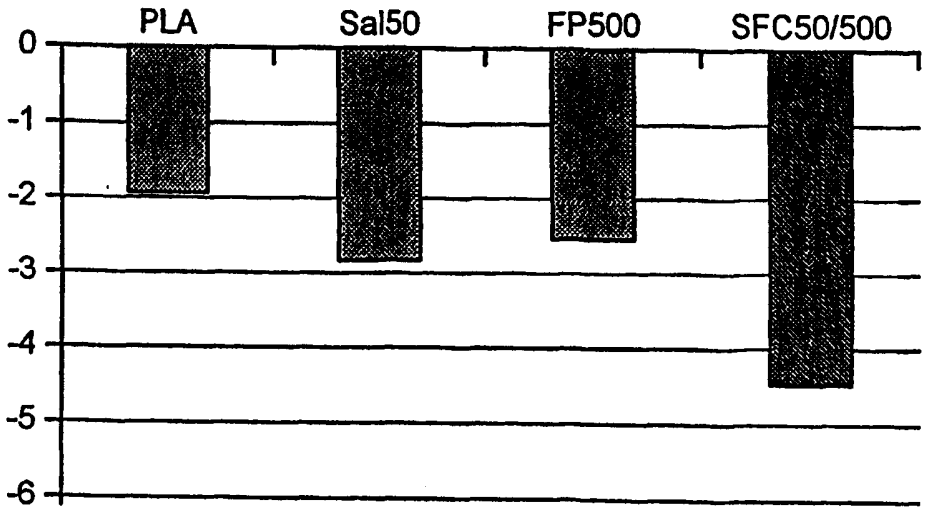
Среден % дни без облекчаване с VENTOLIN



Фиг. 7

Средна степен на умерени и/или тежки обостряния, изискващи OCS, на пациент за година



Фиг. 8

SGRQ: Регулирана средна промяна в общия резултат, в крайната точка