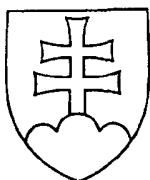


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **50015-2009**
(22) Dátum podania prihlášky: **9. 11. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 8. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 56 104.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **13. 11. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 10. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **6. 7. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky: **741-2003**
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/12962**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/38154**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

286950

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

A61K 31/00

(73) Majiteľ: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Nagel Juergen, Bad-Kreuznach, DE;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje jednu alebo viacero solí tiotropia v kombinácii s jednou alebo viacerými soľami salmeterolu, vo forme inhalačného prášku a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Opisuje sa farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje jednu alebo viacero solí tiotropia 1 v kombinácii s jednou alebo viacerými soľami salmeterolu 2, prípadne vo forme ich enantiomérov, zmesi enantiomérov alebo vo forme racemátov, prípadne vo forme solvátov alebo hydrátov, ako aj prípadne spoločne s farmaceuticky prijateľnou pomocnou látkou, a jeho použitie na liečenie ochorení dýchacích ciest.

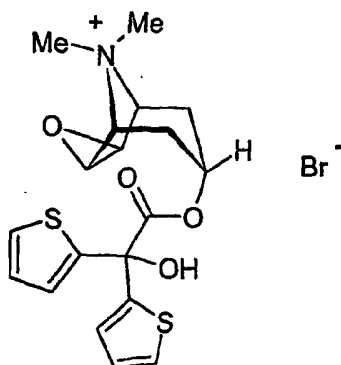
SK 286950 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka farmaceutických prostriedkov vo forme inhalačného prášku na báze solí tiotrópia a solí salmeterolu a ich použitia na liečenie respiračných chorôb.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina tiotrópiumbromid, soľ tiotrópia, je známa z európskej patentovej prihlášky EP 418 716 A1 a má nasledujúci chemický vzorec



Túto zlúčeninu je možné označiť aj jej chemickým názvom (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxy-di-2-tienylacetyl)-oxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]-nonán-bromid a má cenné farmakologické vlastnosti. Označenie tiotrópium sa v rámci predloženého vynálezu rozumie ako odkaz na voľný kation.

Táto zlúčenina, ako aj ostatné soli tiotrópia, predstavuje vysoko účinné anti-cholinergikum a môže preto byť terapeuticky užitočná na liečenie astmy alebo COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronicky obštrukčné ochorenie pľúc).

Aplikácia solí tiotrópia sa uskutočňuje výhodne inhalačne. Tu je možné použiť vhodné inhalačné prášky, ktoré sa aplikujú naplnené do vhodných kapsúl (inhaletov) pomocou príslušných inhalátorov práškov. Alternatívne k tomu sa môže inhalácia uskutočniť aj aplikáciou vhodných inhalačných aerosólov. K týmto patria aj práškové inhalačné aerosóly, ktoré ako hnací plyn obsahujú napríklad HFA134a, HFA227 alebo ich zmes. Inhalačná aplikácia sa môže ďalej uskutočniť pomocou vhodných roztokov solí tiotrópia.

Podstata vynálezu

Prekvapujúco bolo zistené, že bol pozorovaný nečakaný výhodný terapeutický účinok, najmä synergický účinok pri liečení zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest, keď sa použila jedna alebo viaceré soli tiotrópia (1) v kombinácii s jednou alebo viacerými soľami salmeterolu (2).

Týmto je napríklad možné značne znížiť neželané vedľajšie účinky u ľudí, ktoré sú často pozorované pri aplikácii β -mimetík, ako je salmeterol. Ako ústredný vedľajší účinok β -mimetík je možné napríklad uviesť všeobecný nepokoj, vzrušenie, nespavosť, strach, chvenie prstov, návaly potu a bolesti hlavy.

Označenie tiotrópium sa v rámci predloženého vynálezu vzťahuje ako odkaz na voľný kation (1'). Odkaz na salmeterol sa rozumie v rámci predloženého vynálezu ako odkaz na voľnú bázu (2').

Kombinácie účinných látok podľa vynálezu sa prekvapujúco vyznačujú ďalej rýchlym nástupom účinku, ako aj dlhodobým trvaním účinku. Toto má veľký význam pre spokojnosť pacienta, pretože na strane jednej tento po aplikácii pociťuje rýchle zlepšenie stavu a na strane druhej je z dôvodu dlhšej účinnosti dostatočujúca aplikácia uskutočnená raz za deň. Uvedené účinky sa pozorujú aj pri súčasnej aplikácii v jednej jedinej formulácii účinných látok, ako aj pri postupnej aplikácii oboch účinných látok v oddelených formuláciách. Podľa vynálezu je výhodná súčasná aplikácia oboch zložiek účinných látok v jednej jedinej formulácii.

Podstatou predloženého vynálezu je teda farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje jednu alebo viacero solí tiotrópia (1) v kombinácii s jednou alebo viacerými soľami salmeterolu (2), voliteľne vo forme ich enantiomérov, zmesí enantiomérov alebo vo forme ich racemátov, voliteľne vo forme solvátov alebo hydrátov, pričom je inhalačným práškom, ktorý obsahuje zlúčeninu 1 a zlúčeninu 2 v zmesi s vhodnou fyziologicky prijateľnou pomocnou látkou, pričom má priemernú veľkosť častíc 10 až 150 μ m.

Ďalej sa predložený vynález týka farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje okrem terapeuticky účinných množstiev zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 farmaceuticky prijateľnú pomocnú látku. Jedno uskutočnenie predloženého vynálezu sa týka farmaceutického prostriedku, ktorý okrem terapeuticky účinných množstiev zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 neobsahuje žiadnu farmaceuticky prijateľnú pomocnú látku.

5 Predložený vynález sa ďalej týka použitia zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 na výrobu farmaceutického prostriedku obsahujúceho terapeuticky účinné množstvá zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 na liečenie zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest, najmä astmy alebo COPD súčasnou alebo následnou aplikáciou.

Predložený vynález sa ďalej zameriava na súčasné alebo následné použitie terapeuticky účinných dávok kombinácie uvedených farmaceutických prostriedkov obsahujúcich zlúčeninu 1 a zlúčeninu 2 na liečenie zápalových alebo obštrukčných ochorení dýchacích ciest, najmä astmy alebo COPD.

10 Pod soľami tiotropia 1 použiteľnými v rámci predloženého vynálezu sa rozumejú zlúčeniny, ktoré okrem tiotropia obsahujú ako protiión (anión) chlorid, bromid, jodid, metánsulfonát, para-toluénsulfonát alebo metylsulfát. V rámci predloženého vynálezu sú zo všetkých solí tiotropia výhodné metánsulfonát, chlorid, bromid alebo jodid, pričom zvláštny význam majú metánsulfonát alebo bromid. Podľa vynálezu má mimoriadny význam tiotropiumbromid.

15 Pod soľami salmeterolu 2 sa podľa vynálezu rozumejú farmaceuticky prijateľné soli zvolené zo soli kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny bromovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny octovej, kyseliny fumárovej, kyseliny jantárovej, kyseliny mliečnej, kyseliny citrónovej, kyseliny vínnej, kyseliny xinafónovej alebo kyseliny maleínovej pod podmienkou, že zlúčenina 2 nemôže byť salmeterolxinafonan, keď zlúčeninou 1 je tiotropiumbromid. Prípadne je možné na výrobu solí salmeterolu použiť aj zmesi uvedených kyselín.

20 Podľa vynálezu výhodné sú soli salmeterolu 2 zvolené zo skupiny pozostávajúcej z hydrochloridu, hydrobromidu, sulfátu, fosfátu a metánsulfonátu. Zvlášť výhodné sú soli zlúčeniny 2 zvolené z hydrochloridu a sulfátu, z ktorých sulfáty sú najvýhodnejšie. Podľa vynálezu mimoriadny význam má salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄.

25 V kombináciách účinných látok zložených podľa vynálezu zo zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 môžu byť zložky, zlúčenina 1 a zlúčenina 2, obsiahnuté vo forme ich enantiomérov, zmesi enantiomérov alebo vo forme racémátov.

Pomery, v ktorých môžu byť obidve účinné látky zlúčenina 1 a zlúčenina 2 použité v kombináciách účinných látok podľa vynálezu, sú variabilné. Účinné látky zlúčenina 1 a zlúčenina 2 môžu existovať prípadne vo forme ich solvátov alebo hydrátov. Podľa výberu soli zlúčeniny 1, prípadne zlúčeniny 2 sa menia na základe rôznych molekulových hmotností rôznych foriem solí hmotnostné pomery použiteľné v rámci predloženého vynálezu. Následne uvedené hmotnostné pomery mali preto za základ tiotropiový kation 1', ako aj voľnú bázu salmeterolu 2'. Kombinácie účinných látok podľa vynálezu môžu obsahovať zlúčeninu 1' a zlúčeninu 2' v hmotnostných pomeroch z intervalu od 1 : 300 do 30 : 1, výhodnejšie od 1 : 230 do 20 : 1, zvlášť výhodne od 1 : 150 do 10 : 1, mimoriadne výhodne od 1 : 50 do 5 : 1, najvýhodnejšie od 1 : 35 do 2 : 1. Podľa vynálezu 35 zvlášť výhodné sú farmaceutické prostriedky, obsahujúce kombináciu zlúčeniny 1' a zlúčeniny 2' v hmotnostnom pomere z intervalu od 1 : 25 do 1 : 1, výhodnejšie z intervalu od 1 : 10 do 1 : 2, najvýhodnejšie z intervalu od 1 : 5 do 1 : 2,5.

Ako príklad a bez toho, aby sa obmedzil rozsah vynálezu, môžu výhodné kombinácie zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 podľa vynálezu obsahovať tiotropium 1' a salmeterol 2' v nasledujúcich hmotnostných pomeroch : 1 : 40; 1 : 20; 1 : 11,1; 1 : 10; 1 : 5,6; 1 : 5; 1 : 2,8; 1 : 2,5; 1 : 1,4; 1 : 1,25; 1,44 : 1; 1,6 : 1.

Aplikácia farmaceutického prostriedku podľa vynálezu obsahujúceho kombináciu zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 sa uskutočňuje zvyčajne tak, že sa dávkuje tiotropium 1' a salmeterol 2' v spoločnej dávke od 0,01 do 10000 µg, výhodnejšie od 0,1 do 2000 µg, zvlášť výhodne od 1 do 1000 µg, mimoriadne výhodne od 5 do 45 500 µg, ešte výhodnejšie podľa vynálezu od 10 do 200 µg, ešte zvlášť výhodne od 20 do 100 µg, najvýhodnejšie od 30 do 70 µg.

Napríklad kombinácie zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 podľa vynálezu obsahujú také množstvo tiotropia 1' a salmeterolu 2', že spoločné dávkovanie je v jednorazovej dávke 30 µg, 35 µg, 45 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 90 µg, 105 µg, 110 µg, 140 µg alebo podobne. V týchto dávkovacích rozsahoch sú účinné látky 1' a 2' obsiahnuté v uvedených hmotnostných pomeroch.

Ako príklad a bez toho, aby sa obmedzil rozsah vynálezu, môžu kombinácie zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 podľa vynálezu obsahovať také množstvá tiotropia 1' a salmeterolu 2', že v jednorazovej dávke sa aplikuje 5 µg zlúčeniny 1' a 25 µg zlúčeniny 2', 5 µg zlúčeniny 1' a 50 µg zlúčeniny 2', 5 µg zlúčeniny 1' a 100 µg zlúčeniny 2', 5 µg zlúčeniny 1' a 200 µg zlúčeniny 2', 10 µg zlúčeniny 1' a 25 µg zlúčeniny 2', 10 µg zlúčeniny 1' a 50 µg zlúčeniny 2', 10 µg zlúčeniny 1' a 100 µg zlúčeniny 2', 10 µg zlúčeniny 1' a 200 µg zlúčeniny 2', 18 µg zlúčeniny 1' a 25 µg zlúčeniny 2', 18 µg zlúčeniny 1' a 50 µg zlúčeniny 2', 18 µg zlúčeniny 1' a 100 µg zlúčeniny 2', 18 µg zlúčeniny 1' a 200 µg zlúčeniny 2', 20 µg zlúčeniny 1' a 25 µg zlúčeniny 2', 20 µg zlúčeniny 1' a 50 µg zlúčeniny 2', 20 µg zlúčeniny 1' a 100 µg zlúčeniny 2', 20 µg zlúčeniny 1' a 200 µg zlúčeniny 2', 36 µg zlúčeniny 1' a 25 µg zlúčeniny 2', 36 µg zlúčeniny 1' a 50 µg zlúčeniny 2', 36 µg zlúčeniny 1' a 100 µg zlúčeniny 2', 36 µg zlúčeniny 1' a 200 µg zlúčeniny 2', 40 µg zlúčeniny 1' a 25 µg zlúčeniny 2', 40 µg

zlúčeniny 1' a 50 µg zlúčeniny 2', 40 µg zlúčeniny 1' a 100 µg zlúčeniny 2' alebo 40 µg zlúčeniny 1' a 200 µg zlúčeniny 2'.

Ak sa použije podľa vynálezu výhodná kombinácia ako kombinácia účinných látok zložená zo zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2, v ktorej zlúčenina 1 znamená tiotropium-bromid a zlúčenina 2 znamená salmeterol x ½ H₂SO₄, zodpovedajú vyššie, ako príklad uvedené, množstvá účinných látok 1' a 2' aplikované pri jednorazovej dávke množstvám zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 aplikovaným v jednorazovej dávke: 6 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 6 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 6 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 6 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 12 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 12 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 12 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 12 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 21,7 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 21,7 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 21,7 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 21,7 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 24,1 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 24,1 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 24,1 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 24,1 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 43,3 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 43,3 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 43,3 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 43,3 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 48,1 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 48,1 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 48,1 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2 alebo 48,1 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2.

Ak sa v kombinácii zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 výhodnej podľa vynálezu, v ktorej zlúčenina 2 znamená salmeterol x ½ H₂SO₄, použije ako zlúčenina 1 napríklad monohydrát tiotropiumbromidu, zodpovedajú vyššie ako príklad uvedené množstvá účinných látok 1' a 2' aplikované pri jednorazovej dávke množstvám zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 aplikovaným v jednorazovej dávke : 6,2 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 6,2 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 6,2 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 6,2 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 12,5 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 12,5 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 12,5 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 12,5 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 22,5 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 22,5 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 22,5 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 22,5 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 25 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 25 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 25 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 25 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 45 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 45 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 45 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2, 45 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2, 50 µg zlúčeniny 1 a 27,9 µg zlúčeniny 2, 50 µg zlúčeniny 1 a 55,9 µg zlúčeniny 2, 50 µg zlúčeniny 1 a 111,8 µg zlúčeniny 2 alebo 50 µg zlúčeniny 1 a 223,6 µg zlúčeniny 2.

Aplikácia kombinácie účinných látok podľa vynálezu zloženej zo zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 sa výhodnejšie uskutočňuje inhaláciou. S týmto cieľom je potrebné pripraviť zložky 1 a 2 vo forme aplikovateľnej inhalácie. Ako inhalačná aplikačná forma prichádzajú do úvahy inhalačné prášky. Inhalačný prášok podľa vynálezu obsahujúci kombináciu účinných látok zloženú zo zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 môže existovať samostatne z uvedených účinných látok alebo zo zmesi uvedených látok s fyziologicky prijateľnými pomocnými látkami. V rámci predloženého vynálezu sú pod pojmom inhalačné roztoky neobsahujúce hnací plyn zahrnuté aj koncentráty alebo sterilné, hotové inhalačné roztoky. Aplikačné formy podľa vynálezu môžu obsahovať kombináciu účinných látok zloženú zo zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 buď spoločne v jednej, alebo v dvoch oddelených aplikačných formách. Tieto aplikačné formy použiteľné v rámci predloženého vynálezu budú v nasledujúcej časti opisu podrobne opísané.

Inhalačné prášky obsahujúce kombinácie účinných látok podľa vynálezu zložené zo zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2

Inhalačné prášky podľa vynálezu môžu obsahovať zlúčeninu 1 a zlúčeninu 2 buď samostatne, alebo v zmesi s vhodnými fyziologicky prijateľnými pomocnými látkami.

Ak sú účinné látky zlúčenina 1 a zlúčenina 2 obsiahnuté v zmesi s fyziologicky prijateľnými pomocnými látkami, je možné použiť na výrobu týchto inhalačných práškov podľa vynálezu nasledujúce fyziologicky prijateľné pomocné látky: monosacharidy (napríklad glukóza alebo arabinóza), disacharidy (napríklad laktóza, sacharóza, maltóza), oligosacharidy a polysacharidy (napríklad dextrány), polyalkoholy (napríklad sorbit, mannitol, xylitol), soli (napríklad chlorid sodný, uhličitán vápenatý) alebo vzájomné zmesi týchto pomocných látok. Výhodné je použitie monosacharidov alebo disacharidov, pričom je zvlášť výhodné použitie laktózy alebo glukózy, najmä, ale nie výlučne, vo forme ich hydrátov. Ako mimoriadne výhodná pomocná látka v zmysle vynálezu je laktóza, najvýhodnejšie použitá ako pomocná látka vo forme monohydrátu laktózy.

Pomocné látky v rámci inhalačných práškov podľa vynálezu majú maximálnu strednú veľkosť častíc do 250 µm, výhodnejšie od 10 do 150 µm, najvýhodnejšie od 15 do 80 µm. Prípadne môže byť zmysluplné prímiešať k uvedeným pomocným látkam jemnejšiu frakciu pomocných látok so strednou veľkosťou častíc od 1 do 9 µm. Posledné uvedené jemnejšie pomocné látky sú rovnako zvolené z uvedenej skupiny použiteľných pomocných látok. Na koniec sa pri výrobe inhalačných práškov podľa vynálezu prímiešajú mikronizované účinné látky zlúčenina 1 a zlúčenina 2, výhodnejšie so strednou veľkosťou častíc od 0,5 do 10 µm, zvlášť

výhodne od 1 do 6 μm . Spôsob výroby inhalačných práškov podľa vynálezu mletím a mikronizovaním, ako aj následné zmiešanie zložiek je známe zo stavu techniky. Inhalačné prášky podľa vynálezu môžu existovať a byť aplikované buď vo forme jednej jedinej zmesi práškov, ktorá obsahuje zlúčeninu 1 aj zlúčeninu 2, alebo vo forme samostatných inhalačných práškov, ktoré obsahujú len zlúčeninu 1 a zlúčeninu 2.

Inhalačné prášky podľa vynálezu je možné aplikovať pomocou inhalátorov známych zo stavu techniky. Inhalačné prášky podľa vynálezu, ktoré okrem zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 ďalej obsahujú niektorú fyziologicky prijateľnú pomocnú látku, môžu byť napríklad aplikovateľné pomocou inhalátorov, ktoré dávkujú jediná dávku zo zásobníka pomocou odmernej komory, ako je opísané v US 4570630A, alebo pomocou iného prístrojového zariadenia, ako je opísané v DE 36 25 685 A. Výhodnejšie je ale naplnenie inhalačných práškov podľa vynálezu obsahujúcich okrem zlúčeniny 1 a zlúčeniny 2 fyziologicky prijateľné pomocné látky do kapsúl (takzvaných inhaletov), ktoré je možné aplikovať pomocou inhalátorov, ktoré opisuje napríklad WO 94/28958. Ak majú byť inhalačné prášky podľa vynálezu plnené v zmysle uvedenej výhodnej aplikácie do kapsúl (inhaletov), množstvo náplne môže byť od 1 do 30 mg, výhodnejšie od 3 do 20 mg, najvýhodnejšie od 5 do 10 mg inhalačného prášku v jednej kapsule. Tieto obsahujú podľa vynálezu buď spoločne, alebo jednotlivito už uvedené dávkovanie zlúčeniny 1' a zlúčeniny 2' v jednorazovej dávke.

Nasledujúce príklady slúžia na široké objasnenie predloženého vynálezu, ale bez obmedzenia rozsahu na nasledujúce príkladové formy uskutočnenia.

20 Príklady uskutočnenia vynálezu

Východiskové látky

Tiotrópiumbromid

Tiotrópiumbromid použitý v nasledujúcich príkladoch formulácií je možné získať spôsobom opísaným v európskej patentovej prihláške EP 418 716 A1.

Na výrobu inhalačného prášku podľa vynálezu je možné rovnako použiť kryštalický monohydrát tiotrópiumbromidu. Tento kryštalický monohydrát tiotrópiumbromidu je možné získať následne opísaným spôsobom.

Vo vhodnej reakčnej nádobke sa zmiešalo 25,7 kg vody a 15,0 kg tiotrópiumbromidu. Zmes sa zahrieva na 80 až 90 °C a pri konštantnej teplote sa miešala tak dlho, až kým nevznikol číry roztok. Aktivne uhlie (0,8 kg), zvlhčené vodou, sa rozmočilo v 4,4 kg vody, táto zmes sa pridala do roztoku obsahujúceho tiotrópiumbromid a vypláchla s 4,3 kg vody. Týmto spôsobom získaná zmes sa miešala minimálne 15 minút pri 80 až 90 °C a následne sa prefiltrovala cez zahrievaný filter v predhriatej aparátúre s teplotou plášťa 70 °C. Filter sa premyl s 8,6 kg vody. Záchyť v aparátúre sa ochladil na teplotu 20 až 25 °C s 3 až 5 °C za 20 minút. Pomocou chladenia vodou sa aparátúra ďalej ochladila na 10 až 15 °C a kryštalizácia sa dokončila minimálne jednodinovým dodatočným miešaním. Kryštalizát sa oddelil vysušením cez odsávačku, izolovaná kryštalová kaša sa premyla s 9 litrami studenej vody (10 až 15 °C) a studeným acetónom (10 až 15 °C). Získané kryštály sa sušili pri 25 °C počas 2 hodín v prúde dusíka.

Výťažok: 13,4 kg monohydrátu tiotrópiumbromidu (86 % teoretického)

Takto získaný kryštalický monohydrát tiotrópiumbromidu sa mikronizoval známymi spôsobmi, aby bola účinná látka vo forme strednej veľkosti častíc, ktorá zodpovedá špecifikácii podľa vynálezu.

Salmeterol x $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$

Ak sa v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia odvoláva na salmeterol x $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$, potom sa tento získal nasledovne.

Suspenzia 2,5 g (4,15 mmol) salmeterolxinafonanu sa rozpustila v 6 ml v etanole. Za miešania sa k suspenzii pomaly pridalo 0,14 ml roztoku 98 %-nej kyseliny sírovej. Zahrieva sa na 35 až 40 °C až po úplné rozpustenie. Následne sa zmes zriedila 10 ml dietyléneteru a roztok sa naočkoval so salmeterolsulfátom. Salmeterolsulfát sa po 1,5 hodine odsal a premyl sa s vždy 20 ml studeného etanolu, acetónu a dietyléteru. Získalo sa 1,5g (78 %) salmeterol- $\frac{1}{2}$ -sulfátu.

50 Príklady farmaceutických prostriedkov

Inhalačný prášok

1)

Zložky	μg v jednej kapsule
tiotrópiumbromid	10,8
salmeterol x $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$	27,9
laktóza	4961,3
spolu	5000

2)

Zložky	µg v jednej kapsule
tiotropiumbromid	21,7
salmeterol x ½H ₂ SO ₄	55,9
laktóza	4299,4
spolu	5000

3)

Zložky	µg v jednej kapsule
tiotropiumbromid	22,5
salmeterol x ½H ₂ SO ₄	55,9
laktóza	4921,6
spolu	5000

5

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje jednu alebo viacero solí tiotropia (1) v kombinácii s jednou alebo viacerými soľami salmeterolu (2), voliteľne vo forme ich enantiomérov, zmesi enantiomérov alebo vo forme ich racemátov, voliteľne vo forme solvátov alebo hydrátov, a tým, že je inhalačným práškom, ktorý obsahuje zlúčeninu 1 a zlúčeninu 2 v zmesi s vhodnou fyziologicky prijateľnou pomocnou látkou, pričom má priemernú veľkosť častíc 10 až 150 µm.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina 1 je vo forme chloridu, bromidu, jodidu, metánsulfonátu, *para*-toluénsulfonátu alebo metylsulfátu, výhodne vo forme bromidu.

3. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina 2 je vybraná zo skupiny zahrnujúcej soli kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny bromovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny octovej, kyseliny fumárovej, kyseliny jantárovej, kyseliny mliečnej, kyseliny citrónovej, kyseliny xinafónovej a kyseliny maleínovej.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčenina 2 je vybraná zo skupiny zahrnujúcej soli kyseliny chlorovodíkovej, bromovodíkovej, sírovej, fosforečnej metánsulfónovej, výhodne soli kyseliny chlorovodíkovej a sírovej.

5. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že hmotnostné pomery tiotropia 1' k salmeterolu 2' sú v rozsahu od 1 : 300 do 30 : 1, výhodnejšie od 1 : 230 do 20 : 1.

6. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že jedno podanie zodpovedá dávke kombinácie účinných látok 1' a 2' v rozsahu od 0,01 do 1000 µg, výhodnejšie od 0,1 do 200 µg.

7. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme inhalačného prášku, ktorý obsahuje spoločne v zmesi so zlúčeninou 1 a zlúčeninou 2 vhodné fyziologicky prijateľné pomocné látky zvolené zo skupiny pozostávajúcej z monosacharidov, disacharidov, oligo- a polysacharidov, polyalkoholov, solí, alebo vzájomných zmesí týchto pomocných látok.

8. Kapsuly, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že obsahujú inhalačné prášky pod ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7.

9. Použitie farmaceutického prostriedku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 na výrobu liečiva na liečenie respiračných ochorení.

10. Použitie podľa nároku 9 na prípravu liečiva na liečenie astmy alebo COPD.

Koniec dokumentu