

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 03-038672

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **544** DE

FECHA **30 DE SEPTIEMBRE DE 2004** EL TERMINO HABIL EÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **29 DE DICIEMBRE DEL 2004**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO__ _X__ _

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 198 47 970 A 1

DL-115 115
51 Int. Cl. 7:
A 61 K 31/55
A 61 K 31/535

21 Aktenzeichen: 198 47 970.0
22 Anmeldetag: 17. 10. 1998
43 Offenlegungstag: 20. 4. 2000

DE 198 47 970 A 1

71 Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

72 Erfinder:
Hochrainer, Dieter, Dr., 55411 Bingen, DE;
Zierenberg, Bernd, Dr., 55411 Bingen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- 54 Lagerfähige Wirkstoff-Formulierung
57 Die vorliegende Erfindung betrifft lagerfähige Wirkstoff-Formulierungen zur schnellen Herstellung von Aerosolformulierungen zur Verwendung in Verneblern und deren Verwendung.

DE 198 47 970 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine lagerfähige Wirkstoff-Formulierung zur schnellen Herstellung von Aerosolformulierungen zur Verwendung in Verneblern und deren Verwendung.

- 5 Arzneimittelformulierungen zeichnen sich in Abhängigkeit ihrer Zusammensetzung durch mitunter signifikant unterschiedliche Langzeitstabilität aus. Die Langzeitstabilität von pharmazeutischen Formulierungen ist jedoch von erheblicher medizinisch-pharmazeutischer und industrieller Bedeutung für viele Arzneimittel-Formulierungen, die mitunter über Jahre gelagert werden, bevor sie zur Anwendung gelangen. Ist eine pharmazeutische Formulierung nur über einen kurzen Zeitraum stabil, darf zwischen Herstellung und Anwendung maximal soviel Zeit liegen, für die eine pharmazeu-
- 10 tisch einwandfreie Qualität gewährleistet werden kann.

- In der Regel sind galenische Formulierungen, bei denen Wirkstoffe als Festsubstanz vorliegen, beständiger als solche, bei denen ein Wirkstoff gelöst vorliegt. Im Fall von Arzneimitteln für die inhalative Therapie werden häufig flüssige Formulierungen gewählt, die dann mittels Vernebler appliziert werden. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung werden unter dem Begriff Vernebler alle zur inhalativen Therapie geeigneten Vorrichtungen wie z. B. Inhalatoren oder
- 15 Hochdruckzerstäuber verstanden. Die flüssige Formulierung befindet sich dabei in der Regel in einem Behältnis, bevorzugt in einer Kartusche, das (die) entweder fester Bestandteil des Inhalators ist oder als austauschbare Kartusche vom Benutzer ein- und ausgebaut werden kann. Insbesondere für Kartuschen ist es erstrebenswert, Arzneimittel-Formulierungen zu schaffen, die über Monate oder Jahre gelagert werden können. Solche Zeiträume werden schnell durch Herstellung, Transport, Vertrieb und Lagerung beim Endverbraucher erreicht. In diesem Zusammenhang relevante Kartuschen werden beispielsweise in der PCT/EP95/03183 offenbart, auf die hiermit in ihrer Gesamtheit Bezug genommen wird,
- 20 ebenso wie auf die in der WO91/14468 "Atomizing Device and Methods" offenbarte Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung.

- Die vorliegende Erfindung betrifft Formulierungen, die als Vorstufen für eine zu applizierende Aerosolformulierung für die inhalative oder nasale Therapie über einen längeren Zeitraum von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren in
- 25 Behältern für Inhalatoren gelagert werden können ohne eine relevante Veränderung der medizinisch-pharmazeutischen Qualität zu erleiden. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Formulierungen über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren gelagert werden.

Beschreibung der Erfindung

- 30 Die erfindungsgemäße Formulierung betrifft lagerfähige Lösungen oder Suspensionen auf wässriger Basis, in denen ein oder mehrere Wirkstoff(e) hochkonzentriert angereichert vorliegt (vorliegen). Dabei wird unter dem Begriff hochkonzentriert eine Konzentration verstanden, die die Konzentration der zu applizierenden medizinisch wirksamen Formulierung deutlich übersteigt. Die Formulierungen können die zu applizierende Konzentration um bis das 500-fache übersteigen. Mindestens jedoch übersteigen sie die zu applizierende Konzentration um das 10-fache. Bevorzugte Konzentrationen liegen um das 100- bis 400-fache über der zu applizierenden Konzentration, insbesondere um das 250-350-fache höher. Diese hochkonzentrierten Formulierungen sind als solche nicht zur Applikation geeignet, sondern werden durch zusätzliche Maßnahmen in die zu applizierende Formulierung überführt. Eine diesbezüglich bevorzugte Maßnahme stellt ein einfaches Vermischen der hochkonzentrierten Formulierung mit einem pharmakologisch verträglichen Verdünnungsmittel bei Umgebungstemperatur und Normaldruck dar, durch das die hochkonzentrierte Formulierung innerhalb
- 40 von wenigen Minuten, bevorzugt maximal 5 Minuten, insbesondere bevorzugt innerhalb von wenigen Sekunden, in eine therapeutisch wirksame und zur Verwendung in einem Vernebler geeignete Formulierung überführt werden kann. Das Vermischen kann von dem – in der Regel pharmazeutischen Wissens unkundigen – Benutzer (Patienten) selbst als zielgerichtete oder unbewußte Handlung ausgeführt werden, weshalb unter Umgebungstemperatur die Temperatur verstanden wird, bei der ein Benutzer unter normalen Alltagsumständen die besagte Handlung vornimmt. Ein Erwärmen oder Kühlen der erfindungsgemäßen Formulierung ist für das Vermischen oder während des Vermischens nicht notwendig.

- Die erfindungsgemäße Formulierung wird bevorzugt in einem Behälter für Vernebler, insbesondere in Kartuschen für Hochdruckzerstäuber gelagert und 1 oder in einem solchen Behälter in die zu applizierende Aerosolformulierung überführt.

- 50 Die erfindungsgemäßen hochkonzentrierten und zur Lagerung bestimmten Formulierungen haben den Vorteil, daß der oder die Wirkstoff(e) unter Bedingungen gelagert werden können, die nicht notwendigerweise den Bedingungen der zu applizierenden Formulierungen entsprechen. Zum Beispiel kann die hochkonzentrierte zur Lagerung bestimmte Formulierung in ihrem pH-Wert erheblich von dem pH-Wert der zu applizierenden Lösung abweichen, wenn der oder die betreffende(n) Wirkstoff(e) unter diesen pH-Bedingungen stabiler gelagert werden kann.

- 55 Bevorzugte Ausführungsformen betreffen hochkonzentrierte Suspensionen, denn es hat sich gezeigt, daß hochkonzentrierte Suspensionen häufig stabiler sind als hochkonzentrierte Lösungen, was jedoch die Verwendungsfähigkeit hochkonzentrierter Lösungen prinzipiell nicht ausschließt.

- Unmittelbar vor der ersten Applikation wird die erfindungsgemäße Formulierung durch Verdünnung mit einem Lösungsmittel, dem optional weitere Zusatzstoffe, Wirkstoffe oder andere Hilfsstoffe zugesetzt sein können, in die zu applizierende Formulierung überführt. Dabei wird in diesem Zusammenhang unter dem Begriff "zu applizierende Formulierung" eine Formulierung verstanden, die zur inhalativen Applikation mittels eines Inhalators geeignet ist und bei der ein Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe in einem Hub oder einigen wenigen Hüben in der notwendigen und I oder empfohlenen Konzentration appliziert werden kann. Als Verdünnungsmittel eignen sich besonders Wasser, wässrige alkoholische Lösungen oder Alkohol insbesondere Ethanol-Wasser-Gemische oder Ethanol.

- 60 Im Kontext der Erfindung es ist unerheblich, ob die zu applizierende Formulierung eine Lösungs- oder Suspensionsformulierung ist, obwohl Lösungsformulierungen bevorzugt werden.

Für die erfindungsgemäße Formulierung hat sich gezeigt, daß in der Regel Suspensions-Formulierungen eine bessere Lagerstabilität aufweisen als Lösungsformulierungen. Daher werden im Kontext der vorliegenden Erfindung hochkon-

zentrierte Suspensionen gegenüber hochkonzentrierten Lösungen zur Lagerung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe bevorzugt. Für derartige Suspensionsformulierungen ist das bevorzugte Lösungsmittel Wasser, was aber die Verwendung von anderen Lösungsmitteln genauso wenig ausschließt, wie umgekehrt die Verwendung von Wasser für hochkonzentrierte Lösungs-Formulierungen.

Soll die erfindungsgemäße Formulierung als wässrige Suspension verwendet werden, kann unter Umständen durch Salzzusatz, insbesondere Zusatz von Natriumchlorid, das Lösungsvermögen von Wasser für den oder die Wirkstoffe deutlich reduziert werden, so daß ein die suspendierten Teilchen stabilisierender Effekt erzielt wird. Gegebenenfalls können sogar gesättigte Salzlösungen verwendet werden. Die Menge an Salz hängt dabei von dem jeweiligen Wirkstoff und seinem Vermögen sich in Wasser zu lösen ab. In wäßrigen hochkonzentrierten Suspensionen sollte ein Wirkstoff, wie z. B. Formoterol, zu weniger als 0,5% seiner Gesamtmenge gelöst vorliegen, bevorzugt zu weniger als 0,1%. Liegt die gelöste Menge dennoch über den angegebenen Werten, kann der gelöste Anteil gegebenenfalls durch Zugabe von Salz unterhalb dieser Werte gesenkt werden. In der Regel kann die Löslichkeit durch Salzzugabe auf die Hälfte gesenkt werden, in manchen Fällen auf ein Fünftel oder noch niedriger. Als Salze eignen sich neben Natriumchlorid, Alkali- oder Ammonium-Halogenalsalze und 1 oder Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalze der weiter unten aufgeführten organischen und anorganischen Säuren.

Als Arzneistoffe in der Zubereitung können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative oder nasale Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenem Lösungsmittel löslich sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetika, Anticholinergika, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und insbesondere um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol ✓	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on,
1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butylamino)ethanol,
1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid ✓
Oxitropiumbromid ✓
Tropiumchlorid ✓
Benzilsäure-N-β-fluorethylnortropinestermethobromid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat
Nedocromil
Epinastin

Als PAF-Antagonisten:

4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6Hthieno-[3,2-f] [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin;
6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin;

Als Steroide:

Flunisolid	Dexamethason-21-isonicotinat
Seratrodast	Mycophenolat mofetil
Pranlukast	Zileuton
Butixocort	
Deflazacort	Budesonid
Fluticason	Promedrol
Mometason furoat	Tipredan

	Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)	Icomethason enbutat
	Beclomethason, Douglas	Cloprednol
	Ciclotmetason	Halometason
	Fluocortin butyl	Alclometason
5	Deflazacort	Alisactid
	Ciclotmetason	Hydrocortison-butytratpropionat
	Prednicarbat	Alclometason-dipropionat
	Tixocortol-pivalat	Canesten-HC
	Lotrison	Fluticason-propionat
10	Deprodon	Halopredon-acetat
	Methylprednisolon-Aceponat	Mometason-furoat
	Mometason	Mometason
	Hydrocortison-aceponat	Aminoglutethimid
	Ulobetasol-propionat	Hydrocortison
15	Triamcinolon	Fluorometholon
	Meprednison	Betamethason
	Dexamethason	Fluclorolon acetonid
	Medryson	Paramethason-acetat
	Fluocinolon acetonid	Aristocort-diacetat
20	Deprodon Propionat	Mazipredon
	Fluocinonid	Betamethason valerat
	Difluprednat	Beclomethason-Dipropionat
	Dexamethasonisonicotinat	Formocortal
	Fluocortoloncapronat	Cloprednol
25	Triamcinolon-Hexacetonid	Clobetason
	Formebolon	Flunisolid
	Endrison	Fluazacort
	Halcinonid	Hydrocortison-17-Butyrat
	Clobetasol	Fluocortin
30	Diflorason	Betamethason Dipropionat
	Amcinonid	Betamethasonadamantoat
	Cortivazol	Trilostan
	Fluodexan	Clobetason
	Budesonid	Trimacinolon Benetonid
35	Demetex	

9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadien-17.beta.-carboxylsäure-methylester-17-propionat.

40 Für Suspensionsformulierungen besonders geeignet sind Salbutamol, Tiotropium und 1 oder Formoterol und deren Salze. Formoterol ist dabei insbesondere gut geeignet.

Die Arzneimittelzubereitung kann auch Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten.

Unter Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch geeignete Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff (den Wirkstoffen) in einem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Formulierung zu verbessern. Dazu zählen z. B. oberflächenaktive Stoffe zur Stabilisierung von Suspensionen, sonstige Stabilisatoren und Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine, Antioxidantien und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe.

Als oberflächenaktive Substanzen können die Formulierungen beispielsweise Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantriöleat oder andere aus dem Stand der Technik bekannte oberflächenaktive Stoffe (Surfactants) enthalten.

Es hat sich gezeigt, daß der Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt in Kombination mit einem Komplexbildner, zu einer Verbesserung der Stabilität (Lagerstabilität) von einigen Arzneimitteln führt, insbesondere wenn sie Ethanol als Lösungsmittel enthalten. Dazu zählen z. B. steroidhaltige Arzneimittel. Dies gilt im Besonderen für Arzneimittelzubereitungen, die Formoterol, Flunisolid bzw. seines Hydrates bzw. Hemihydrates oder Budesonid als Wirkstoff enthalten.

Als diesbezüglich besonders geeignet werden als anorganische Säuren beispielhaft genannt: Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure; als Beispiele für besonders geeignete organische Säuren werden genannt:

Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure u. andere. Bevorzugte Säuren sind Salzsäure und/oder Fumarsäure.

60 Die Konzentration der Säure wird so gewählt, daß die Formulierung einen pH-Wert von 2,0 bis 7,0, bevorzugt zwischen 3,0 und 6,0 und ganz bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 aufweist. So liegt z. B. der bevorzugte pH-Wert von Formoterol bei ca. 5,0.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Arzneimittelzubereitung weiterhin einen Komplexbildner. Als Komplexbildner werden beispielhaft genannt EDTA (Ethyldiaminetetraessigsäure, bzw. ein Salz davon, wie beispielsweise das Dinatriumsalz), Zitronensäure, Nitrilotriessigsäure und deren Salze. Die Menge an Komplexbildner beträgt bis zu 100 mg/100 ml, bevorzugt bis zu 50 mg/100 ml (Bsp. Formoterol). In einigen Fällen beträgt dagegen die Menge an Komplexbildner nur zwischen 0,1 und 3 mg/100 ml, bevorzugt zwischen 0,2 und 2 mg/100 ml, insbesondere zwischen 0,9 und 1,1 mg/100 ml bezogen auf die zu applizierende Arzneimittelzubereitung (Bsp. Budesonid).

Bevorzugter Komplexbildner ist EDTA. Eine bevorzugte Arzneimittelzubereitung ist beispielsweise so formuliert, daß die zu applizierende Arzneimittelzubereitung 1,667% Flunisolid im Ethanol (96% v/v) als Lösungsmittel enthält, wobei 0,01% (v/v) EDTA als Komplexbildner zugegeben sind und durch Zusatz von Säure ein pH zwischen 3,0 und 4,0 eingestellt ist.

In einer Ausführungsform enthalten die Lösungen und/oder Suspensionen Konservierungsstoffe. Diese können dazu dienen, besagte Lösungen und/oder Suspensionen vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat. Dabei kann der aromatische Ring der Benzoesäure bzw. des Benzoats gegebenenfalls mit einer Hydroxygruppe oder einer Alkoxygruppe, z. B. Methoxy oder Ethoxy, in para- meta oder ortho-Stellung substituiert sein.

In den lagerfähigen Suspensionen der hier beschriebenen Art werden die Teilchen bevorzugt in einer Partikelgröße von bis zu 20 µm formuliert, bevorzugt bis zu 10 µm und insbesondere bevorzugt bis zu 5 µm. Diese Teilchengröße sind insbesondere immer dann von Vorteil, wenn zwar die zur Lagerung bestimmte Formulierung eine Suspension ist, aber die zu applizierende Formulierung eine Lösung ist. In diesen Fällen kann die kleine Teilchengröße dazu beitragen, daß sich die Teilchen nach Vermischen mit dem Verdünnungsmittel besonders schnell darin auflösen.

Das Lösungsmittel für die erfindungsgemäße Formulierung kann Co-Solventien enthalten. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole – insbesondere isopropylalkohol, Glykole – insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Co-Solventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Wie bereits erwähnt, werden die erfindungsgemäßen hochkonzentrierten Lösungen oder Suspensionen zur Verwendung als Aerosolformulierungen vor der Applikation mit einem Lösungsmittel verdünnt. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die bereits erwähnten Hilfs- oder Zusatzstoffe auch in dem Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert vorliegen können. Daneben kann das Verdünnungsmittel auch einen Wirkstoff oder mehrere weitere Wirkstoffe der oben genannten Wirkstoffe enthalten. Gegebenenfalls kann in dem Verdünnungsmittel eine Puffersubstanz, wie z. B. Trinatriumphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Na-EDTA, EDTA, Gemische davon u. a. dem Stand der Technik bekannte Stoffe vorhanden sein, insbesondere dann, wenn die erfindungsgemäße lagerfähige Formulierung einen pH-Wert aufweist, der deutlich von dem für die Applikation gewünschten abweicht. In diesem Fall liegt die Puffersubstanz im Verdünnungsmittel in einer solchen Konzentration vor, daß nach Vermischen der lagerfähigen, ertindungsgemäßen hochkonzentrierten Formulierung mit dem Verdünnungsmittel eine applikationsfähige Aerosolformulierung mit einem pH-Wert von 2,0 bis 7,0, bevorzugt zwischen 3,0 und 6,0 und ganz bevorzugt zwischen 4, 5 und 5, 5 vorliegt.

Um die zu applizierende Formulierung zu erhalten, wird die hochkonzentrierte Formulierung um beispielsweise das 10 bis 500-fache verdünnt, bevorzugt um das 100 bis 400-fache und insbesondere bevorzugt um das 250 bis 350-fache.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäße Formulierung und das Verdünnungsmittel getrennt in einem für Inhalatoren geeigneten Behälter gelagert, der so beschaffen ist, daß die beiden Komponenten ohne absichtliches Zutun des Benutzers unmittelbar vor der Applikation miteinander vermischt werden. In diesem Zusammenhang wird unter dem Begriff "ohne absichtliches Zutun" eine Handlung verstanden, die in erster Linie nicht darauf abzielt die beiden Komponenten miteinander zu vermischen, sondern ein anderes Ereignis herbeizuführen. Als Beispiel sei ein Behälter für Vernebler genannt, der üblicherweise kurz vor der Anwendung in einen Vernebler eingesetzt wird, wie beispielsweise ein Behälter, der in der WO 97/39831 beschriebenen Art. In einem solchen Behälter können zwei oder mehr voneinander getrennte Kammern ausgebildet sein, wobei in wenigstens einer der Kammern die erfindungsgemäße Formulierung und in einer anderen Kammer das Verdünnungsmittel gelagert werden. Der Behälter ist so beschaffen, daß die beiden getrennt gelagerten Komponenten bereits nur dadurch miteinander vermischt werden können, daß der Behälter in den bestimmungsgemäßen Inhalator eingesetzt wird. Dabei ist die Menge der beiden Komponenten so dimensioniert, daß nach Vermischung der beiden Komponenten eine Aerosolformulierung entsteht, in der der oder die Wirkstoff(e) so konzentriert vorliegen (vorliegt), daß pro Hub oder durch wenige Hübe die empfohlenen therapeutische Dosis verabreicht werden kann. Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung kann ein solches oder ein ähnliches Verfahren zur Herstellung der zu applizierenden Aerosolformulierung als "in situ" bzw. "quasi in situ" bezeichnet werden, wenn für den Benutzer keine Handgriffe verbunden sind, die über die normalen Handgriffe zur Inbetriebnahme eines Inhalators und der Verwendung der Aerosolformulierung mittels des Inhalators hinaus- oder vorausgehen.

Daneben können auch andere Behälter zur Lagerung der erfindungsgemäßen Formulierung benutzt werden.

Natürlich kann die Verdünnung mit einem pharmakologisch verträglichen Lösungsmittel, wie Wasser oder Ethanol, auch bewußt vorgenommen werden, z. B. dadurch, daß das Lösungsmittel von dem Benutzer in einer zielgerichteten Handlung mit der hochkonzentrierten Arzneimittelformulierung vermischt wird.

In bevorzugten Ausführungsformen wird die Menge an der erfindungsgemäßen, lagerfähigen hochkonzentrierten Lösung oder Suspension so gewählt, daß sie einem Volumen von bis zu ca. 0,05 ml entspricht.

Beispiele

Beispiel 1

5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 µm) werden als 25 Gew.-%ige Suspension mit 0,015 ml Wasser als Suspension zur Lagerung formuliert. Durch Fumarsäure wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt.

Zur inhalativen Anwendung wird die Suspension mit 4,5 ml einer 1 : 1 Lösung Wasser/Ethanol (v/v) verdünnt, wobei die Verünnungslösung 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na-EDTA enthält und mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt ist.

Die Konzentration der Lagersuspension liegt um das ca. 300-fache über der Konzentration der zu applizierenden Lö-

sung.

Beispiel 2

- 5 5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 µm) werden mit 0,015 ml einer 20 Gew.-% wäßrigen NaCl-Lösung als Suspension zur Lagerung formuliert. Durch Fumarsäure wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt.
- Zur inhalativen Anwendung wird die Suspension mit 4,5 ml einer 1 : 1 Lösung Wasser/Ethanol (v/v) verdünnt, wobei die Verdünnungslösung 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na-EDTA enthält und mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt ist.
- 10 Die Konzentration der Lagersuspension liegt um das ca. 300-fache über der Konzentration der zu applizierenden Lösung.

Beispiel 3

- 15 In einer wässrigen Lösung mit einem pH-Wert von 5,0, zersetzt sich Formoterol bei 40°C innerhalb von nur 3 Monaten zu 10%. In einer vergleichbaren Suspension kann sogar nach 6 Monaten Lagerung bei 40°C keinerlei Zersetzung beobachtet werden.

Patentansprüche

- 20 1. Lagerfähige Wirkstoff-Formulierung enthaltend ein Lösungs- oder Suspensionsmittel und einen oder mehrere inhalativ wirksamen Arzneistoff(e), **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration des oder der Arzneistoff(e) die therapeutisch wirksame Konzentration um das 10- bis 500-fache übersteigt (übersteigen).
- 25 2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Arzneistoff(e) die therapeutisch wirksame Konzentration um das 100- bis 400-fache übersteigt (übersteigen).
3. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Arzneistoff(e) die therapeutisch wirksame Konzentration um das 250- bis 350-fache übersteigt (übersteigen).
4. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel Wasser ist.
- 30 5. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel ein Ethanol-Wasser-Gemisch ist.
6. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser Natriumchlorid enthält.
7. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel Ethanol ist.
- 35 8. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der oder mehrere Arzneistoffe in dem Lösungsmittel gelöst (ist) sind.
9. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der oder mehrere Arzneistoff(e) in dem Lösungsmittel suspendiert (ist) sind.
- 40 10. Formulierung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die suspendierten Partikel eine Teilchengröße von bis zu 10 µm haben.
11. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Formoterol, Salbutamol und/oder Tiotropium oder ein Salz davon enthält.
12. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Formoterol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze enthält.
- 45 13. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine oberflächenaktive Substanz, wie z. B. Sorbitanester, wie z. B. Sorbifantriolat, Ölsäure oder Lecithin enthält.
14. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Säure, wie z. B. Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure, und/oder Propionsäure, bevorzugt Salzsäure und/oder Fumarsäure, enthält.
- 50 15. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Formulierung zwischen 2,0 und 7,0, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und insbesondere bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 liegt.
- 55 16. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung ein Konservierungsmittel und I oder einen Komplexbildner enthält.
17. Lagerfähige Formulierung mit Formoterol als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß Formoterol als Suspension in Wasser in einer Konzentration zwischen 250 mg/ml und 350 mg/ml und einer Teilchengröße von bis zu 10 µm vorliegt und daß die Formulierung auf einen pH-Wert von 4,5 bis 5,5 eingestellt ist.
- 60 18. Formulierung nach dem vorangegangenen Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser 20 Gew.-% Natriumchlorid enthält.
19. Verwendung einer Formulierung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 18 zur inhalativen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung vor der Applikation mit einem um das 10 bis 500-fache, bevorzugt das 100- bis 400-fache, insbesondere bevorzugt um das 250- bis 350-fache verdünnt wird.
- 65 20. Verwendung einer Formulierung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch davon ist.
21. Verwendung einer Formulierung Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser Natriumchlorid ent-

hält.

22. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel einen Arzneistoff oder mehrere Arzneistoffe enthält.

23. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel eine oberflächenaktive Substanz, wie z. B. Sorbitanester, wie z. B. Sorbitantrioleat, Ölsäure oder Lecithin enthält.

24. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel eine Säure, wie z. B. Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure, bevorzugt Salzsäure und/oder Fumarsäure enthält.

25. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel ein Konservierungsmittel und/oder einen Komplexbildner enthält.

26. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß Verdünnungsmittel eine Puffersubstanz, wie z. B. Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Trinatriumphosphat, Na-EDTA, EDTA oder ein Gemisch daraus enthält.

27. Verwendung einer Formoterol-Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel auf einen pH-Wert zwischen 2,0 und 7,0, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und insbesondere bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 eingestellt ist.

28. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 19, 21, 22, 23, 24, 25 und 26 dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Formulierung gemäß Anspruch 17 ist und das Verdünnungsmittel ein Wasser-Ethanol-Gemisch ist, das Benzalkoniumchlorid und Na-EDTA enthält und auf einen pH-Wert zwischen 4,5 und 5,5 eingestellt ist.

29. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 19, 21, 22, 23, 24, 25 und 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Formulierung gemäß Anspruch 18 ist und das Verdünnungsmittel ein Wasser-Ethanol-Gemisch ist, das Benzalkoniumchlorid und Na-EDTA enthält und auf einen pH-Wert zwischen 4,5 und 5,5 eingestellt ist.

30. Lösungsformulierung zur inhalativen Therapie enthaltend ein Lösungsmittelgemisch aus Ethanol/Wasser, auf einen pH-Wert von ca. 4,5 bis 5,5 eingestellt ist, gelöstes Formoterol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze oder Additionsprodukte in einer Konzentration von ca. 0,9 bis 1,5 mg/ml bezogen auf Formoterol, Benzalkoniumchlorid in einer pharmakologisch verträglichen Menge und Na-EDTA in einer pharmakologisch verträglichen Menge.

31. Formulierung gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Natriumchlorid enthält.

32. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 31 in einem Behälter für Vernebler zur inhalativen Therapie von Lungenwegserkrankungen.

33. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 31 in einer Zwei- oder Mehr-Kammer-Kartusche für Hochdruckzerstäuber zur inhalativen Therapie von Lungenwegserkrankungen.

- 39 Wakeling, A. E. and Bowler, J. (1988) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 31, 645-653
- 40 Wakeling, A. E. (1993) *Breast Cancer Res. Trent.* 25, 1-9
- 41 Freiss, G., Rochefort, H. and Vignon, F. (1990) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 173, 919-926
- 42 Thompson, E. W. *et al.* (1988) *Cancer Res.* 48, 6764-6768
- 43 DeFriend, D. J. *et al.* (1994) *Cancer Res.* 54, 408-441
- 44 Howell, A. *et al.* (1995) *Lancet* 345, 29-30
- 45 Brunner, N. *et al.* (1993) *Cancer Res.* 53, 3229-3232
- 46 Hamm, J. T. (1995) *Oncology Huntingt.* 11, 19-22
- 47 Nique, F. *et al.* (1994) *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 50, 21-29
- 48 Nicholson, R. I. *et al.* (1995) *Endocr. Relat. Cancer* 2, 115-121
- 49 Sato, M., Rippey, M. K. and Bryant, H. U. (1996) *FASEB J.* 10, 905-912
- 50 Yang, N. N. *et al.* (1996) *Science* 273, 1222-1225

Chemical names

ICI164384: *N*-*n*-butyl-*N*-methyl-11-[3,17 β -dihydroxy-oestra-1,3,5-(10)-trien-7 α -yl]undecanamide

ICI182780: 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulphanyl)nonyl]-oestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

Chronic obstructive pulmonary disease: new opportunities for drug development

Peter J. Barnes

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is common and there is an increasing worldwide prevalence. There are no available treatments to prevent the progression of airflow obstruction, but greater understanding of the molecular and cellular mechanisms involved in COPD has identified many new therapeutic targets, including inflammatory mediators, proteases and adhesion molecules. In this review, **Peter Barnes** considers potential new drugs for this neglected disease.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sometimes called chronic obstructive airways disease, is a major health burden and accounts for 10% of all working days lost and over 15 000 deaths each year in the UK (Ref. 1). COPD is characterized by slowly progressive airflow obstruction, resulting in increasing shortness of breath and exercise limitation. It affects 6% of men and 4% of women over 45 years in the UK. It has an increasing worldwide prevalence and now ranks fifth in terms of global burden of disease². Treatment is often unsatisfactory and there are no currently available treatments that influence its progressive course. Many patients with COPD are under-treated, whereas others are treated as though they have asthma, and this is usually inappropriate.

In contrast to the enormous increase in our understanding of the pathophysiology of asthma, COPD has been virtually ignored. The chronic airflow obstruction results from a combination of airway disease, which particularly affects small airways, and loss of lung

elasticity because of enzymatic destruction of the lung parenchyma (Box 1). It is likely that the latter predominates in most patients and, while this might be irreversible, it is likely to be preventable with suitable treatment³. While there have been some recent advances in the treatment of COPD, with improvement in bronchodilator therapy, there is a need for the development of new treatments that prevent the progressive airflow obstruction.

New bronchodilators

Bronchodilators are the mainstay of current management of COPD, but fail to alter the progression of COPD (Ref. 4). The major recent advances have been in the development of long-acting bronchodilators.

New anticholinergics

Anticholinergics are the bronchodilators of choice in the management of COPD and are more effective than short-acting β_2 -adrenoceptor agonists. The existence of several subtypes of muscarinic (M) receptors in airways has suggested that more selective muscarinic antagonists might have advantages over the existing nonselective drugs, such as ipratropium bromide and oxitropium bromide⁵. M_1 receptors are localized to parasympathetic ganglia and their block results in reduced reflex bronchoconstriction. The bronchoconstrictor action of acetylcholine in human airways is mediated entirely via M_3 receptors. By contrast, M_2 receptors located at cholinergic nerve terminals inhibit the release of acetylcholine, thus acting as autoreceptors (Fig. 1). Nonselective anticholinergics block M_1 and M_3 receptors, leading to bronchodilatation. However, blocking prejunctional M_2 receptors leads to an increase in acetylcholine release, and this might work against the postjunctional block of M_3 receptors, making these antagonists less efficient. It has been difficult to develop M_3 -selective antagonists, but darifenacin (UK88525) is reported to be M_3 -selective and is in clinical development⁶. A mixed M_1/M_3 antagonist revatropate (UK112166) is in clinical development as a bronchodilator for COPD (Ref. 6).

The most interesting drug in development is tiotropium bromide (Ba 679), which has the unique property of kinetic selectivity, with rapid dissociation from

P. J. Barnes,
Professor and Head of
Thoracic Medicine,
National Heart and
Lung Institute,
Imperial College
School of Medicine,
Dovehouse Street,
London,
UK SW3 6LY.

Box 1. Definition of terms

- *Chronic simple bronchitis* is defined by a productive cough on most days for at least two consecutive years and is a consequence of mucous hyperplasia and is not necessarily related to airway obstruction.
- *Chronic obstructive bronchitis* might be caused by obstruction of peripheral airways as a result of an inflammatory response in peripheral airways (bronchiolitis).
- *Emphysema* is a pathological diagnosis characterized by destruction of alveolar walls, resulting in abnormal enlargement of airspaces and loss of lung elasticity, with consequent obstruction of peripheral airways.
- *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)* is defined physiologically as chronic airflow obstruction

and might be the result of a mixture of emphysema and peripheral airway obstruction from chronic bronchitis. Extensive pulmonary damage occurs before the patient is aware of the symptoms (such as exertional dyspnoea) because of the slowly progressive nature of the airflow obstruction and various coping manoeuvres. There might be a small degree of reversibility in airway obstruction (<15%), in contrast to the >15% reversibility and variability in the airflow obstruction in asthma.

- *Chronic hypoxia* occurs late in the illness and might result in *pulmonary hypertension* and right heart failure (*cor pulmonale*).

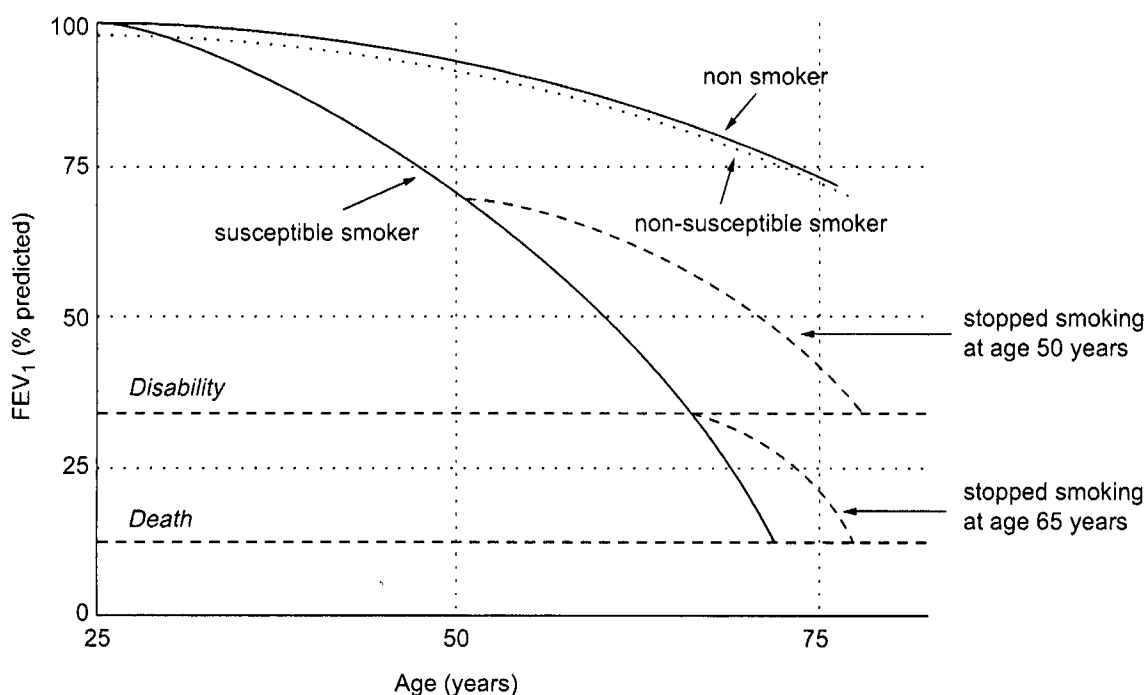


Fig. Annual decline in lung function is accelerated in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

M₂ receptors and very slow dissociation from M₁ and M₃ receptors⁷. However, whether selective muscarinic antagonists will have advantages over existing nonselective drugs remains to be seen. The most important property of tiotropium bromide is its very long duration of action. It has a high affinity and dissociates very slowly from M₁ and M₃ receptors in human lung, and it produces long-term block of cholinergic neural bronchoconstriction in human airway smooth muscle. However, its effects on acetylcholine release are short-lived, confirming functional selectivity for M₃ compared to M₂ receptors. In studies of patients with COPD, tiotropium bromide gives prolonged bronchodilatation, lasting over 24h (Ref. 8). This suggests that tiotropium bromide will be suitable for once daily dosing and it is now in Phase III clinical trials as a once daily dry powder inhalation.

Long-acting β_2 -adrenoceptor agonists

Recent studies have demonstrated that long-acting inhaled β_2 -adrenoceptor agonists salmeterol and formoterol are beneficial in patients with COPD, with improved lung function and symptom control^{9,10}. These treatments might be a useful addition to long-acting anticholinergics, and comparative studies show that they are effective¹¹.

Smoking cessation

Quitting smoking is the only strategy that has so far been shown to reduce the rate of decline in lung function in patients with COPD (Ref. 4). However, less than one third of patients are able to give up smoking, even with support. Nicotine replacement therapy might help some patients and transdermal patches and inhaled nicotine