



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2515854 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.03.19
(86)	Europeisk søknadsnr	10799029.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.12.22
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.10.31
(30)	Prioritet	2009.12.23, EP, 09015980
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, 43100 Parma, Italia
(72)	Oppfinner	BONELLI, Sauro, Chiesi Farmaceutici S.P.A., Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia USBERTI, Francesca, Chiesi Farmaceutici S.P.A., Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia ZAMBELLI, Enrico, Chiesi Farmaceutici S.P.A., Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, Italia
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Aerosol-formulering for KOLS
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2005/074900 US-A1- 2004 101 483 US-A1- 2006 257 324 "Glycopyrronium Bromide" In: "Martindale The complete drug reference", 1 January 2002 (2002-01-01), Pharmaceutical Press, XP002579323, ISBN: 0853694990 vol. 33, pages 467-467, the whole document

BeskrivelseOPPFINNELSENS OMRÅDE

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen angår farmasøytiske aerosoloppløsningsformuleringer omfattende glykopyrroniumbromid, beregnet for bruk i trykksatte inhalatorer med tilmålt dose. Oppfinnelsen angår videre anvendelse av slike formuleringer i forebyggingen og terapien av respiratoriske lidelser, som inkluderer COPD (KOLS = kronisk obstruktiv lungesykdom).

10

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

- Glykopyrroniumbromid (også kjent som glykopyrrolat) er et muskarint M3 antikolinerg middel anvendt til å redusere spyttsekresjon forbundet med administrering av
15 bestemte bedøvelsesmidler, og som tilleggsterapi for magesår. Det har også blitt rapportert å være effektivt i behandlingen av astmatiske symptomer (Hansel et al., Chest 2005; 128:1974-1979).

- WO 2005/107873 angår anvendelse av glykopyrrolat for behandlingen av barn-
20 doms-astma.

- WO 01/76575 beskriver en kontrollert frigjøringsformulering for pulmonal avgivelse av glykopyrrolat. Formuleringen er beregnet for bruk i behandling av respiratorisk sykdom, spesielt KOLS. Anvendelsen fokuserer på tørrpulverformuleringer som er
25 egnet til avgivelse ved hjelp av en tørrpulverinhalator (DPI).

- En av ulempene med DPI'er er at utilstrekkelig pasientinhalasjonsstrømningshastigheter kan føre til redusert doseavgivelse og ufullstendig deaggregering av pulveret, som fører til utilfredsstillende ytelse av enheten. Av denne grunn anvendes DPI'er
30 normalt bare hos eldre barn og voksne. Yngre barn og andre mennesker med inhaleringsvansker kan dra nytte av drivmiddelbaserte aerosolformuleringer, administrert av trykksatte inhalatorer med tilmålt dose (pMDI'er). pMDI'er bruker drivmiddel for å drive ut dråper inneholdende det farmasøytiske produkt til luftveien i en aerosol.

35

- US 2004/101483 A1 i Eksempel 4 beskriver fremstillingen av en aerosolformulering (suspensjon), hvor til mikronisert glykopyrroniumbromid og et fast

hjelpemiddel slik som magnesiumstearat, tilsettes en HFA 227 pluss HFA 134a blanding, behandlet på forhånd med 1,4% v/v etanol.

5 Martindale jan. 2002 monografi på glykopyrroniumbromid viste at i undersøkelser på kompatibiliteten av dette stoffet med infusjonsoppløsninger for injeksjoner og additiver er stabiliteten av glykopyrroniumbromid tvilsomt over en pH på 6 på grunn av esterhydrolyse.

10 WO 2005/074900 A2 beskriver en inhalerbar kombinasjon av en antikolinerg og et beta-2 mimetisk middel for behandlingen av inflammatoriske eller obstruktive respiratoriske sykdommer, slik som KOLS. I beskrivelsen er racemisk glykopyrrolat er ett av dets enantiomerer (R,R-glykopyrrolat) eller diastereoisomerer og salter generelt angitt, men i Eksempelene er bare DPI-formuleringen og pMDI-suspensjonsformuleringen av R,R-enantiomeren i kombinasjon med formoterol beskrevet.

15 US 2006/0257324 beskriver avgivelsen av en kombinasjon av to eller flere oppløste legemidler i et HFA-drivmiddelkoløsningsmiddelsystem med i alt vesentlig den samme partikkelstørrelsesfordelingen som muliggjør deres samavsetning i den samme lungeområdekanalen. Formuleringen omfatter en beta-2-agonist (formoterol eller carmoterol er eksemplifisert) og et kortikosteroid (beclometasondipropionat er eksemplifisert), eller en antikolinerg slik som ipratropium, oxitropium, tiotropiumbromid eller glykopyrronium (bare anført generisk).

25 Det ville være ønskelig å tilveiebringe et klinisk nyttig aerosolprodukt i formen av en oppløsning som avgir de terapeutiske fordelene ved glykopyrroniumbromid i effektive og vedvarende doser over en forlenget produktlevetid, og helst uten behovet for lagring under spesielle betingelser for temperatur eller fuktighet.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

30 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning omfattende glykopyrroniumbromid ved en dosering i området på 0,5-100 µg per sprøyteaktivering oppløst i et HFA-drivmiddel og et koløsningsmiddel, karakterisert ved at sammensetningen inneholder en mengde av 1M saltsyre (HCl) i området på 35 0,005-1,0 µg/µl. Ytterligere farmasøytiske aktive bestanddeler kan også bli inkludert.

I et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en trykksatt inhalator med tilmålt dose eller en annen beholder egnet for aerosolavgivelse, omfattende den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen.

- 5 I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av farmasøytiske sammensetninger som beskrevet her for den terapeutiske eller palliative behandlingen eller forebyggingen av respiratoriske sykdomstilstander, slik som KOLS.

DETALJERT BESKRIVELSE AV FORETRUKNE UTFØRELSESFORMER

10

En oppløsningsformulering av glykopyrroniumbromid i HFA-drivmiddel med etanol som koløsningsmiddel ble fremstilt og sjekket for stabilitet etter 3 måneders lagring under ulike forhold for temperatur og fuktighet. Én batch ble lagret under optimale forhold (nedkjøling); de andre batchene ble lagret under akselererte nedbrytnings-
 15 betingelser for høy temperatur og fuktighet. Selv om den nedkjølte batchen holdt seg stabil over 3 måneders perioden, degraderte de andre batchene signifikant over det tidsrommet. Dette er den første gangen at glykopyrroniumbromid har blitt observert til å utvise dårlig stabilitet i en hvilken som helst type formulering.

- 20 Således oppfyller ikke en enkel aerosoloppløsningsformulering av glykopyrroniumbromid oppløst i drivmiddel og koløsningsmiddel kravene til praktisk nytte, nemlig at den bør kunne tas med av personen uten kjøling og likevel avgi vedvarende doseringer av aktiv bestanddel.

- 25 De foreliggende oppfinnerne var i stand til å overvinne disse stabilitetsproblemene ved inklusjon av en spesifikk mengde av uorganisk syre i formuleringen. Spesielt fant de at inklusjonen av en mengde på 1M saltsyre (HCl) i området på 0,005-1,0 µg/µl, fortrinnsvis 0,099-0,74 µg/µl, og mer foretrukket 0,18-0,32 µg/µl, til oppløsningen er tilstrekkelig for å eliminere nedbrytning av glykopyrroniumbromid over en
 30 lengre periode under ikke-optimal lagring, og dermed sikre en vedvarende dose av glykopyrroniumbromid per sprøyteaktivering av pMDI'en inneholdende oppløsningsformuleringen.

- Glykopyrroniumbromid, kjemisk definert som 3-[(cyclopentylhydroksy-fenylacetyl)-
 35 oksy]-1,1-dimetylpyrrolidiniumbromid, har to chirale sentre som korresponderer med fire mulige stereoisomerer med forskjellige konfigurasjoner (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- og (3S,2'S). Glykopyrroniumbromid i formen av en hvilken som

helst av disse rene enantiomerer eller diastereomerer eller en hvilken som helst kombinasjon av disse kan anvendes for utøvelsen av den foreliggende oppfinnelsen. I én utførelsesform av oppfinnelsen er den (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(cyclopentylhydroksyfenylacetyl)oksy]-1,1-dimetylpyrrolidiniumbromid racemiske blandingen, også kjent som glykopyrrolat, foretrukket. Glykopyrroniumbromid er til stede i formuleringen i en mengde i området fra 0,005 til 0,14% (v/v), fortrinnsvis fra 0,010 til 0,13% (v/v), mer foretrukket fra 0,015 til 0,04% (v/v), hvor % (v/v) betyr at vektmengden av komponenten er uttrykt som prosent med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

10

Glykopyrrolat er kommersielt tilgjengelig og kan syntetiseres ifølge fremgangsmåten beskrevet i US 2956062 eller i Franko BV og Lunsford CD, J. Med. Pharm. Chem., 2 (5), 523-540, 1960.

15 Sammensetningens drivmiddelkomponent kan være et hvilket som helst trykk-kondensert drivmiddel, og er fortrinnsvis et hydrofluoralkan (HFA) eller en blanding av forskjellige HFA'er, mer foretrukket valgt fra gruppen bestående av HFA134a (1,1,1,2-tetrafluoretan), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan, og blandinger erav. Det foretrukne HFA'et er HFA134a. HFA'er kan være til stede i formuleringen i en mengde i fra området 75 til 95% (v/v), fortrinnsvis fra 85 til 90% (v/v).

20

Koløsningsmidlet innarbeidet i formuleringen ifølge oppfinnelsen har en høyere polaritet enn det til drivmidlet og kan omfatte en eller flere substanser slik som en farmasøytisk akseptabel alkohol, spesielt etanol, eller en polyol slik som propylen-glykol eller polyetylenglykol.

25

Fordelaktig velges koløsningsmidlet fra gruppen av lavere forgrenede eller lineære alkyl (C₁-C₄) alkoholer slik som etanol og isopropylalkohol. Fortrinnsvis er koløsningsmidlet etanol.

30

Konsentrasjonen av koløsningsmidlet vil variere avhengig av sluttkonsentrasjonen av den aktive bestanddelen i formuleringen og type drivmiddel. For eksempel kan etanol anvendes i en konsentrasjon omfattet i området fra 5 til 25% (v/v), fortrinnsvis fra 8 til 20% (v/v), mer foretrukket fra 10 til 15% (v/v). I én av de foretrukne utførelsesformene er konsentrasjonen av etanol 12% (v/v).

35

Forholdet mellom drivmiddel og koløsningsmiddel i formuleringen er fortrinnsvis i området 50:50 til 95:5 (v/v).

De farmasøytiske aktive komponentene i sammensetningen er fortrinnsvis fullstendig og homogent oppløst i blandingen av drivmiddel og koløsningsmiddel, dvs. sammensetningen er fortrinnsvis en oppløsningsformulering.

Eventuelt kan oppløsningsformuleringssammensetningene omfatte andre farmasøytiske eksipienser eller additiver kjent innen fagområdet. Spesielt kan sammensetningen ifølge oppfinnelsen omfatte en eller flere lav-flyktighetskomponenter. Lav-flyktighetskomponenter er nyttige for å øke masse-median aerodynamiske diameteren (MMAD) av aerosolpartiklene ved sprøyteaktivering av inhalatoren og/eller forbedre løseligheten av den aktive bestanddelen i drivmidlet/koløsningsmiddelblanding.

Lav-flyktighetskomponenten, når den er til stede, har et damptrykk ved 25°C lavere enn 0,1 kPa, fortrinnsvis lavere enn 0,05 kPa. Eksempler på lav-flyktighetskomponenter kan være estere slik som isopropylmyristat, askorbyl-myristat, tokoferolestere; glykoler slik som propylenglykol, polyetylenglykol, glyserol; eller overflateaktive midler slik som en mettet organisk karboksylsyre (dvs. laurinsyre, myristinsyre, stearinsyre) eller en umettet karboksylsyre (dvs. oleinsyre eller askorbinsyre).

Mengden av lav-flyktighetskomponenten kan variere fra 0,1 til 10% v/v, fortrinnsvis fra 0,5 til 5% (v/v), mer foretrukket mellom 1 og 2% (v/v).

I én utførelsesform av oppfinnelsen kan en vannmengde som omfattet mellom 0,005 og 0,5% (v/v), eventuelt tilsettes til formuleringene for på gunstig måte å påvirke løseligheten av den aktive bestanddelen uten økning av MMAD'en av aerosoldråpene ved sprøyteaktivering.

Fordelaktig er formuleringene ifølge oppfinnelsen fri for eksipienser (slik som overflateaktive midler) andre enn koløsningsmidlet, drivmidlet og en stabiliserende mengde av en syre.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning, omfattende tilsetning av 1M HCl eller til en oppløsning av

glykopyrroniumbromid i HFA-drivmiddel og koløsningsmiddel, hvor mengden av 1M HCl tilsettes i området på 0,005-1,0 µg pr µl av slutt oppløsningen.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan videre omfatte andre, ytterligere farmasøytiske aktive midler for separat, sekvensiell eller samtidig anvendelse. Eventuelle ytterligere farmasøytiske aktive komponenter av sammensetningen inkluderer enhver som er kjent innen fagområdet for profylakse eller behandling av respiratoriske sykdommer og deres symptomer. Eksempler på disse aktive komponenter er: beta-2-agonister slik som formoterol, salbutamol, fenoterol, carmoterol (TA 2005) indacaterol, milveterol, vilanterol (GSK 642444), terbutalin, salmeterol, bitolterol, metaproterenol som alle er i form av enkle stereoisomerer eller blandinger av disse og salter derav; kortikosteroider slik som beclometasondipropionat, fluticasonpropionat, butixocort, mometasonfuroat, triamcinolonacetamid, budesonid og dens 22R-epimer, ciclesonid, flunisolid, loteprednol og rofleponid; andre anti-muskarine legemidler slik som metacopolamin, ipratropiumbromid, oxitropiumbromid og tiotropiumbromid; fosfodiesterase IV-inhibitorer slik som: cilomilast, roflumilast og tetomilast. Blant disse ytterligere aktive komponenter er formoterolfumarat spesielt foretrukket.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan inhaleres fra en hvilken som helst egnet MDI-enhet kjent for fagfolk. Ønskede doser av de individuelle farmasøytiske aktive komponenter i formuleringen er avhengig av identiteten til komponenten og typen og graden av sykdomstilstanden, men er fortrinnsvis slik at en terapeutisk mengde av den aktive bestanddelen avgis i én eller to sprøyteaktiveringer. Generelt er doser av aktiv bestanddel i området på ca. 0,5 µg-1000 µg per sprøyteaktivering, f.eks. ca. 1-100 µg/sprøyteaktivering, og noen ganger ca. 5-50 µg/sprøyteaktivering. Fagmannen på området er kjent med hvordan man bestemmer den passende doseringen for hver enkelt farmasøytiske, aktive bestanddel.

Med spesifikk referanse til glykopyrroniumbromid er den foretrukne doseringen ca. 0,5-100 µg per sprøyteaktivering, fortrinnsvis ca. 1-40 µg per sprøyteaktivering, mer foretrukket ca. 5-26 µg per sprøyteaktivering, og enda mer foretrukket 25 µg per sprøyteaktivering.

Den farmasøytiske formuleringen ifølge oppfinnelsen fylles i pMDI-enheter kjent på fagområdet. Nevnte enheter omfatter en beholder utstyrt med en doseringsventil.

Sprøyteaktivering av doseringsventilen muliggjør at en liten del av sprøyteproduktet kan frigjøres.

En del av eller hele beholderen kan være laget av et metall, for eksempel aluminium, aluminiumslegering, rustfritt stål eller eloksert aluminium. Alternativt kan beholderen være en plastkanne eller en plastbelagt glassflaske.

Metallkanistrene kan ha en del eller alt av de innvendige overflatene belagt med et inert organisk belegg. Eksempler på foretrukne belegg er epoksyfenol-harpikser, perfluorerte polymerer slik som perfluoralkoksyalkan, perfluoralkoksyalkylen, perfluoralkylener slik som polytetrafluoretylen (Teflon), fluorert etylen-propylen (FEP), polyetersulfon (PES) eller fluorerte etylenpropylenpolyetersulfon (FEP-PES) blandinger eller kombinasjoner derav. Andre egnede belegg kunne være polyamid, polyamid, polyamidimid, polyfenylensulfid eller deres kombinasjoner.

I noen utførelsesformer kan beholdere, som har den indre overflaten belagt med FEP-PES eller Teflon, fortrinnsvis anvendes.

I andre spesielle utførelsesformer kan beholdere laget av rustfritt stål anvendes.

Beholderen er lukket med en doseringsventil for avgivelse av en daglig terapeutisk effektiv dose av den aktive bestanddelen. Generelt omfatter doseringsventilmontasjen en monteringshylse som har en åpning utformet deri, en kroppsutforming festet til monteringshylsen som huser doseringskammeret, en stamme bestående av en kjerne og en kjerneforlengelse, en inner- og en ytterforsegling rundt doseringskammeret, en fjær rundt kjernen, og en pakning for å forhindre lekkasje av drivmiddel gjennom ventilen.

Pakningstetningen og pakningene rundt doseringsventilen kan omfatte elastomerisk materiale, slik som EPDM, klorbutylgummi, brombutylgummi, butylgummi eller neopren. EPDM-gummier er spesielt foretrukket. Doseringskammeret, kjernen og kjerneforlengelsen fremstilles ved anvendelse av egnede materialer slik som rustfritt stål, polyestere (f.eks. polybutylentereftalat (PBT)) eller acetal. Fjæren fremstilles i rustfritt stål som til slutt inkluderer titan. Monteringshylsen kan være laget av et metall, for eksempel aluminium, aluminiumslegering, rustfritt stål eller eloksert aluminium. Egnede ventiler er tilgjengelige fra produsenter slik som Valois, Bepak plc og 3M-Neotechnic Ltd.

pMDI'en sprøyteaktiveres med en doseringsventil som er i stand til å avgi et volum på mellom 25-100 μ l, fortrinnsvis mellom 40-70 μ l, og eventuelt ca. 50 μ l, eller ca. 63 μ l per sprøyteaktivering.

- 5 Hver fylte beholder er praktisk montert i en egnet kanalenhet før anvendelse for å danne en inhalator med tilmålt dose for administrering av medikamentet til en pasients lunger. Egnede kanaliseringenheter omfatter for eksempel en ventilsprøyteaktivering og en sylindrisk eller kjeglelignende passasje hvorigjennom medikamentet kan avgis fra den fylte beholderen via doseringsventilen til en pasients munn, 10 f.eks. en munnstykke-sprøyteaktivator.

I et typisk arrangement er ventilstammen plassert i en ventilblokk som har en åpning som fører til et ekspansjonskammer. Ekspansjonskammeret har en utløpsåpning som strekker seg inn i munnstykket. Sprøyteaktiverings(utløps)åpninger som 15 har en diameter i området 0,15-0,45 mm og en lengde fra 0,30 til 1,7 mm er generelt egnet. Fortrinnsvis anvendes en åpning som har en diameter fra 0,2 til 0,44 mm, f.eks. 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 eller 0,42 mm.

I noen utførelsesformer ifølge oppfinnelsen kan det være nyttig å benytte sprøyteaktiveringsåpninger som har en diameter som går fra 0,10 til 0,22 mm, særlig fra 20 0,12 til 0,18 mm, slik som de beskrevet i WO 03/053501. Anvendelsen av nevnte fine åpninger kan også øke varigheten av skygenereringen og kan dermed lette koordineringen av skygenereringen med pasientens langsomme inspirasjon.

25 I tilfelle inntrengingen av vann i formuleringen skal unngås, kan det være ønskelig å omvikle MDI-produktet i en fleksibel emballasje som er i stand til å motstå vanninntrenging. Det kan også være ønskelig å innarbeide et materiale i emballasjen som er i stand til å adsorbere ethvert drivmiddel og koløsningsmiddel som kan lekke fra beholderen (for eksempel en molekylsikt).

30

Eventuelt kan MDI-enheten fylt med formuleringen ifølge oppfinnelsen benyttes sammen med egnede hjelpeinnretninger som favoriserer den korrekte bruken av inhalatoren. Nevnte hjelpeinnretninger er kommersielt tilgjengelige og, avhengig av deres form og størrelse, er kjent som "avstandsstykker", "reservoarer" eller "ekspansjonskamre". Volumatic™ er for eksempel en av de mest kjente og brukte re- 35 servoarar, mens Aerochamber™ er en av de mest brukte og kjente avstandsstykkene. Et passende ekspansjonskammer er for eksempel rapportert i WO 01/49350.

Formuleringen ifølge oppfinnelsen kan også anvendes med vanlige trykksatte pust-sprøyteaktivererte inhalatorer slik som de som er kjent med de registrerte navnene av Easi-Breathe™ og Autohaler™.

- 5 Effekten av en MDI-enhet er en funksjon av dosen avsatt på det passende stedet i lungene. Avsetning påvirkes av den aerodynamiske partikkelstørrelsesfordelingen av formuleringen som kan være kjennetegnet in vitro via flere parametere.

Den aerodynamiske partikkelstørrelsesfordelingen av formuleringen ifølge oppfin-
 10 nelsen kan være kjennetegnet ved anvendelse av en Cascade Impactor ifølge pro-
 sedyren beskrevet i the European Pharmacopoeia 6. utgave, 2009 (6.5), del
 2.09.18. Et Apparat E, som drives ved et strømningshastighetsområde på 30 liter/-
 minutt til 100 liter/minutt eller et Apparat D -Andersen Cascade Impactor (ACI)-,
 som drives ved en strømningshastighet på 28,3 l/min, kan benyttes. Avsetning av
 15 legemidlet på hver ACI-plate bestemmes ved høytytelse-væskekromatografi (HPLC).

De følgende parametrene av partiklene emittert av en trykksatt MDI kan bestem-
 mes:

- 20 i) massemedian-aerodynamisk diameter (MMAD) er diameteren rundt
 masse-aerodynamiske diameteren hvorved de emitterte partiklene er fordelt
 likt;
 ii) avgitt dose beregnes ut fra den kumulerte avsetningen i ACI'en, delt med
 antall sprøyteaktiveringer per forsøk;
 25 iii) respirerbar dose (finpartikkeldose=FPD) oppnås fra avsetningen fra Trinn 3
 (S3) til filter (AF) av ACI'en, tilsvarende partikler med diameter $\leq 4,7$ mik-
 ron, delt med antall sprøyteaktiveringer per forsøk;
 iv) respirerbar fraksjon (finpartikkelfraksjon=FPF) som er prosentforholdet
 mellom den respirerbare dosen og den avgitte dose; og
 30 v) "superfin" dose oppnås fra avsetningen fra Trinn 6 (S6) til filter, tilsvarende
 partikler med diameter $\leq 1,1$ mikron, delt med antall sprøyteaktiveringer
 per forsøk.

Oppløsningene ifølge oppfinnelsen er i stand til å tilveiebringe, ved sprøyteaktive-
 35 ring av pMDI-enheten som de er inneholdt i, et totalt FPF høyere enn 40%, for-
 trinnsvise høyere enn 50%, mer foretrukket høyere enn 60%.

Dessuten er formuleringene ifølge oppfinnelsen i stand til å tilveiebringe, ved sprøyteaktivering, en fraksjon høyere enn eller lik 30% av emitterte partikler med diameter lik eller mindre enn 1,1 mikron som definert av innholdstrinnene S6-AF i en Andersen Cascade Impactor, i forhold til den totale finpartikkeldosen oppsamlet i trinnene S3-AF i impaktoren. Fortrinnsvis er fraksjonen av emitterte partikler med diameter lik eller mindre enn 1,1 mikron høyere enn eller lik 40%, mer foretrukket høyere enn 50%, enda mere foretrukket høyere enn 60%, og mest foretrukket høyere enn 70%.

Ifølge et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebragt en fremgangsmåte for fylling av en aerosolinhalator med en sammensetning ifølge oppfinnelsen. Konvensjonelle bulkproduksjonsmetoder og maskiner som er velkjente for fagfolk på området for farmasøytisk aerosolproduksjon kan anvendes for fremstillingen av batcher i storskala for den kommersielle produksjonen av fylte beholdere.

15

Fremgangsmåten omfatter:

- a) fremstilling av en oppløsning omfattende glykopyrroniumbromid, et løsningsmiddel (f.eks. etanol), en mineralsyre, et drivmiddel omfattende et HFA og eventuelt en lav-flyktighetskomponent ved en temperatur fra -50 til -60°C hvorved oppløsningen ikke fordamper;
- b) kald-fylling av inhalatoren med den fremstilte oppløsningen; og
- c) plassering av ventilen oppå beholderen og krymping.

En alternativ fremgangsmåte omfatter:

- a) fremstilling av en oppløsning omfattende glykopyrroniumbromid, et løsningsmiddel (f.eks. etanol), en mineralsyre og eventuelt en lav-flyktighetskomponent;
- b) fylling av den åpne beholderen med bulkoppløsningen;
- c) plassering av ventilen oppå beholderen og (vakuum)krymping; og
- d) trykk-fylling av beholderen med HFA-drivmiddel gjennom ventilen.

En ytterligere alternativ metode består av:

35

- a) fremstilling av en oppløsning omfattende glykopyrroniumbromid, et løsningsmiddel (f.eks. etanol), en mineralsyre, en eventuell lav-

flyktighetskomponent og et HFA-drivmiddel ved anvendelse av en trykk-beholder;

b) plassering av ventilen oppå den tomme beholderen og krymping; og

5 c) trykk-fylling av beholderen med slutt oppløsningsformuleringen gjennom ventilen.

De emballerte formuleringene ifølge oppfinnelsen er stabile over lengre tidsrom når de lagres under normale betingelser for temperatur og fuktighet. I en foretrukket utførelsesform er de emballerte formuleringene stabile i minst 6 måneder ved 25°C
 10 og 60% RH (relativ fuktighet), mer foretrukket i minst 1 år, og mest foretrukket i minst 2 år. Stabilitet fastslås ved måling av innholdet av resterende aktiv bestanddel. En "stabil" formulering som definert her betyr én som bevarer minst ca. 85%, fortrinnsvis minst ca. 90%, og mest foretrukket minst ca. 95%, av restinnholdet av hver aktive bestanddel på et gitt tidspunkt, som målt ved HPLC-UV VIS.

15 De optimaliserte stabile formuleringene oppfyller kravene som er påkrevd ifølge ICH Guideline Q1B eller CPMP/QWP/122/02 Rev.1 relevant for legemiddelproduktstabilitetstesting for formålene med legemiddelregistrering.

20 Produktet ifølge oppfinnelsen kan anvendes for profylaktiske formål eller for symptomatisk lindring av et bredt spekter av respiratoriske lidelser, slik som astma av alle typer og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Andre respiratoriske lidelser hvorved anvendelse av de farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan være fordelaktige, er de som er kjennetegnet ved
 25 obstruksjon av de perifere luftveier som et resultat av inflammasjon og nærvær av slim, slik som kronisk obstruktiv bronkiolitt, kronisk bronkitt, emfysem, akutt lungeskade (ALI = acute lung injury), cystisk fibrose, rhinitt, og voksen eller akutt respiratorisk lidelsessyndrom (ARDS = acute respiratory distress syndrome).

30

EKSEMPLER

Eksempel 1: Glykopyrroniumbromidstabilitet under lagring med eller uten syretilsetning

35

Oppløsningsformuleringer ble fremstilt med de sammensetninger som er vist i Tabell 1.

Tabell 1: Sammensetning av de testede Gly pMDI oppløsningsformuleringene

Teoretisk enhetsformel (µg/sprøyteaktivering for en 63 µl ventil)					
	Glykopyrronium-bromid (GLY)	Vannfri etanol	1M HCl	HFA 134a	Totalt
Uten syre	25	8856	-	64919	73800
Med syre	25	8856	14	64905	73800

Prøvene inneholdende syre ble formulert ved tilsetningen av 1M HCl i en mengde
5 tilsvarende 0,222 µg/µl av oppløsningen.

Oppløsningen ble fylt i beholdere som ble lagret invertert etter forskjellige betingel-
ser: 5°; 25°C/60% RH; 30°C/75% RH; 40°C/75% RH. Prøvene ble analysert kro-
matografisk for glykopyrroniumbromidinnhold etter 1 og 3 måneders lagring, og
10 etter 6 måneders lagring bare for 5°; 25°C/60% RH. Resultatene er rapportert i
den følgende Tabell 2.

Tabell 2: GLY pMDI beholderinnhold (middel% rest ± standardavvik)

Temperatur/ relativ fuktighet	Glykopyrroniumbromid (uten syre)				Glykopyrroniumbromid (med syre)			
	1M	2M	3M	6M	1M	2M	3M	6M
5°C	98.4±0.9	99.9±1.3	99.3±2.1	99.6±0.4	102.8±1.1	101.4±0.5	103.3±0.4	103.5±0.4
25°C/60%	93.8±1.4	91.3±0.7	90.3±1.1	84.2±0.2	101.7±0.7	101.9±0.5	102.7±0.0	102.8±0.4
30°C/75%	90.5±4.2	87.8±11.8	88.9±2.3	-	101.1±1.2	100.7±0.0	102.3±0.4	-
40°C/75%	92.5±3.1	88.4±4.7	80.2±1.9	-	100.1±2.4	101.8±0.4	102.0±0.4	-

15 Som vist i Tabell 2 var GLY relativt ustabil når den var lagret under suboptimale
betingelser. Etter 3 måneder ved 40°C/75% RH ble innholdet av GLY i prøvene re-
dusert til ca. 80%. I nærvær av syre var det imidlertid ingen signifikant degrade-
ring av GLY etter 3 måneder, uansett lagringsbetingelsene. De oppnådde data ved
20 5°; 25°C/60% RH viser at i nærvær av syre kan produktet lagres både under nor-
male og akselererte betingelser mens uten syre er det ikke mulig å lagre den ved
25°C/60% RH.

Eksempel 2: Glykopyrroniumbromidstabilitet under lagring med forskjellig mengde av HCl

- Oppløsningsformuleringer ble fremstilt med en sammensetning tilsvarende den i Eksempel 1, Tabell 1, tilføyd de følgende forskjellige mengder av 1M HCl:

	1M HCl	
	µg/sprøyteaktivering (for en 63 µl ventil)	µg/µl av formuleringen
10	0.312	0.0050
	3.13	0.0497
	6.25	0.0992
	11.8	0.187
	15.6	0.248
15	20.6	0.327
	25.0	0.397
	28.1	0.446
	46.8	0.743
	65.6	1.041

- Oppløsningene ble fylt i vanlige aluminiumsbeholdere utstyrt med EPDM-ventiler som ble lagret invertert i 1 måned ved 40°C/75% RH. Prøvene ble analysert kromatografisk for glykopyrroniumbromidinnhold, og verdiene er gjennomsnittsverdier fra tre beholdere.
- Ingen stabilitetsproblemer ble funnet for hele området av syrekonsentrasjoner.

- Det resterende glykopyrroniumbromidinnholdet gikk fra $95,9 \pm 0,5\%$ til $101,9 \pm 2,4\%$ med hensyn til innholdet ved tid 0, og det totale nedbrytningsproduktet gikk fra $0,8 \pm 0,1\%$ til $3,7 \pm 1,0\%$ av den totale sammensetningen. Dessuten, når konsentrasjonene av syren var lavere enn $0,187 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ eller høyere enn $0,743 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, ble mindre resterende aktiv bestanddel, høyere nivåer av nedbrytningsprodukter og mer variasjon av deres nivåer, oppnådd.

- Derfor kan stabile glykopyrroniumbromid-HFA-oppløsningsformuleringer oppnås ved å anvende en mengde av 1M saltsyre (HCl) i området på $0,005\text{--}1,0 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, fortrinnsvis på $0,099\text{--}0,74 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, og mer foretrukket $0,18\text{--}0,32 \mu\text{g}/\mu\text{l}$.

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk sammensetning omfattende glykopyrroniumbromid ved en dosering i området på 0,5-100 µg per sprøyteaktivering oppløst i et HFA-drivmiddel og et koløsningsmiddel, **karakterisert ved at** sammensetningen inneholder en mengde av 1M saltsyre (HCl) i området på 0,005-1,0 µg/µl.
5
2. Sammensetning ifølge krav 1, hvor området av 1M HCl er 0,18-0,32 µg/µl.
- 10 3. Sammensetning ifølge krav 1 eller krav 2, hvor koløsningsmidlet er etanol.
4. Sammensetning ifølge ethvert av foregående krav, hvor glykopyrroniumbromid er ved en dosering i området 1-40 µg per sprøyteaktivering.
- 15 5. Sammensetning ifølge ethvert av foregående krav, hvor glykopyrroniumbromid er ved en dosering i området 5-26 µg per sprøyteaktivering.
6. Sammensetning ifølge ethvert av foregående krav, hvor glykopyrroniumbromid er ved en dosering på 25 µg per sprøyteaktivering.
20
7. Sammensetning ifølge ethvert av foregående krav, som ytterligere omfatter en eller flere farmasøytiske aktive bestanddeler valgt fra gruppen bestående av beta-2-agonister, kortikosteroider, antimuskarine midler og fosfodiesterase (IV) inhibitorer.
25
8. Sammensetning ifølge krav 7, som ytterligere omfatter formoterolfumarat.
9. Sammensetning ifølge krav 7 eller krav 8, som ytterligere omfatter beclometasondipropionat.
30
10. Inhalator med tilmålt dose, som omfatter en farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av foregående krav.
11. Kit omfattende den farmasøytiske sammensetningen som angitt i krav 1 og ytterligere omfattende en eller flere farmasøytiske aktive bestanddeler for separat, sekvensiell eller samtidig administrering, hvor de farmasøytiske aktive bestanddel-
35

ene er valgt fra gruppen bestående av beta-2-agonister, kortikosteroider, anti-muskarine midler og fosfodiesterase (IV) inhibitorer.

5 12. Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning som angitt i ethvert av krav 1 til 9 i fremstillingen av et medikament for anvendelse i behandlingen eller profylaksen av en respiratorisk sykdom, slik som astma og KOLS.

10 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge ethvert av krav 1 til 9 for anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av astma og KOLS.

14. Fremgangsmåte for fylling av en aerosolbeholder med den farmasøytiske sammensetningen som angitt i ethvert av krav 1 til 9, som omfatter trinnene:

- 15 a) fremstilling av en oppløsning omfattende glykopyrroniumbromid, et oppløsningsmiddel, en mineralsyre og eventuelt en lav-flyktighetskomponent;
- b) fylling av den åpne beholderen med oppløsningen;
- c) plassering av ventilen oppå beholderen og krymping; og
- d) trykk-fylling av beholderen med HFA-drivmiddel gjennom ventilen.