



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2536412 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/57 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

Patentstyret

- | | | |
|------|---|--|
| (21) | Oversettelse publisert | 2015.03.16 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2014.11.12 |
| (86) | Europeisk søknadsnr | 11703620.2 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2011.02.15 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2012.12.26 |
| (30) | Prioritet | 2010.02.16, US, 304998 P |
| (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 |
| (73) | Innehaver | Teva Branded Pharmaceutical Products R & D, Inc., 425 Privet Rd, Horsham, PA 19044, US-USA |
| (72) | Oppfinner | DORINSKY, Paul Michael, 207 Caribou Court, Blue Bell, PA 19422, US-USA
PRICE, David, Warren House, SankenceAylsham NR11 6UN, GB-Storbritannia |
| (74) | Fullmektig | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge |

-
- | | | |
|------|-----------------------|---|
| (54) | Benevnelse | Inhalerbart farmasøytisk preparat |
| (56) | Anførte publikasjoner | US-A1- 2004 062 720
US-A1- 2006 257 324
TEVA SPECIALITY PHARMACEUTICALS: 'PRODUCT INFORMATION QVAR', [Online] 31 August 2008, XP055112944 Retrieved from the Internet:
<URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatf_da_docs/label/2008/020911s017lbl.pdf > [retrieved on 2014-04-08] |

Inhalerbart farmasøytisk preparat

Beskrivelse

TEKNISK OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

5

Foreliggende oppfinnelse angår et inhalerbart farmasøytisk preparat, og spesielt en inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning omfattende beklometasondipropionat.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

10

Astma er en vanlig inflammatorisk sykdom hvor luftveiene i respirasjonssystemet blir kronisk innsnevret og sammentrukket ved ødem (væskeretensjon). Under et anfall lider en pasient av tungpustethet ledsaget spesielt av hvesing og hosting og av en følelse av sammensnøring i brystet på grunn av bronkospasme (plutselig sammen-
15 trekning av musklene i veggene i bronkiolene), mukosaødem og slimdannelse. Astma utløses av overfølsomhet for forskjellige stimuli (slik som allergener eller en hurtig endring i lufttemperaturen). Hos sensibiliserte individer fremkaller inhalerte allergener (allergi-utløsere) en hyperimmunrespons karakterisert ved rekruttering av immun-
celler og produksjon av immunglobulin E (IgE) antistoffer. Astma forårsakes av
20 binding av IgE-antistoffer til mastceller (en resident celle fra flere typer vev i hele kroppen, spesielt i nærheten av overflater som er i kontakt med det ytre miljøet). Denne bindingen aktiverer mastceller og ved fornyet eksponering for det samme antigenet, finner det sted en degranulering av mastcellene, hvilket fører til hurtig frigjøring av inflammatoriske mediatorer som for eksempel histamin, proteoglykaner
25 og cytokiner. Astma er en følge av lokalisert frigivelse av slike mediatorer.

Hos en pasient som lider av astma er luftveisobstruksjon overveiende reversibel og pasienten erfarer en signifikant respons på inhalerte bronkodilatorer og inhalerte antiinflammatoriske midler.

30

Astma blir vanligvis behandlet ved anvendelse av en kombinasjon av langsiktig be-
handling og kortsiktig episodisk behandling av akutte anfall. Langsiktig behandling av
astma omfatter anvendelse av antiinflammatoriske midler og bronkodilatorer med
langtidsvirkning. Kortsiktig episodisk behandling anvender korttidsvirkende
35 bronkodilatorer. Inhalerte glukokortikosteroider (ICS) er et karakteristisk element av den behandlingen som for tiden er foretrukket for moderat til alvorlig allergisk astma, og har blitt vist å virke ved å undertrykke den adaptive immunresponsen mens den

ikke undertrykker medfødt immunrespons. Det finnes forskjellige effektive ICS tilgjengelig på området, for eksempel, flutikasonpropionat eller CFC-beklometason (en formulering omfattende beklometasondipropionat og et klorfluorkarbon drivmiddel).

- 5 Beklometasondipropionat (INN), også kjent som beklometasondipropionat (USAN) eller (8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-klor-11-hydroksy-10,13,16-trimetyl-3-okso-17-[2-(propionyloksy)acetyl]-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodekahydro-3H-syklopenta[a]fenantren-17-yl-propionat (IUPAC) er gjenstand for foreliggende oppfinnelse.

10

Formuleringer av beklometasondipropionat er kjent på området. For eksempel beskriver US 5,776,432 en farmasøytisk aerosoloppløsningsformulering omfattende beklometasondipropionat, et hydrofluorkarbondrivmiddel valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan (norfluran eller drivmiddel 134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan
15 (drivmiddel 227) og en blanding derav, og etanol (vannfri) for å solubilisere beklometasondipropionatet i drivmidlet. Beklometasondipropionatet er oppløst i formuleringen, og formuleringen er hovedsakelig fri for surfaktant. Imidlertid er ytterligere forbedringer av behandling ønsket for effektiv behandling av astma.

- 20 US 2004/062720 beskriver preparater som inneholder et kortikosteroid, et drivmiddel, et ko-løsningsmiddel og en antioksidant for behandling av luftveislidelser ved administrering via en trykksatt inhalator med oppmålt dose. US 2006/0257324 beskriver en fremgangsmåte for avlevering av to eller flere aktive medikament-substanser til lungene ved inhalasjon fra en enkelt trykksatt inhalator med oppmålt
25 dose-produkt, hvor inhalatoren inneholder en HFA/ko-løsningsmiddelbasert løsningsformulering.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- 30 Følgelig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning omfattende beklometasondipropionat, etanol og et drivmiddel valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav, hvori aerosolen har en dråpestørrelse med en masse-median aerodynamisk diameter på 0,5 - 2,0 μm , for anvendelse ved behandling av astma hos en pasient som har
35 mislyktes i å opprettholde en lungefunksjon på over 60 % av baselinje FEV₁ i respons til inhalerbart flutikasonpropionat og/eller en inhalerbar formulering omfattende beklometason-dipropionat og et klorfluorkarbondrivmiddel, ved å opprettholde

lungefunksjon på over 60 % av baselinje FEV₁ eller redusere forekomsten av at lungefunksjon faller under 60 % av baselinje FEV₁.

Denne formuleringen gir en overraskende forbedring av lunge (pulmonær)-funksjonen sammenlignet med andre kjente ICS'er.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Den inhalerbare farmasøytiske aerosoloppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter beklometasondipropionat, etanol og et drivmiddel valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav.

Den aktive ingrediensen beklometasondipropionat er vanligvis til stede i en formulering ifølge oppfinnelsen i en terapeutisk effektiv mengde, dvs. en mengde slik at doserte volumer av medikamentet administrert til pasienten inneholder en mengde av medikament som er effektiv for å utøve den tiltenkte terapeutiske virkningen. Aerosol-oppløsningen inneholder foretrukket 0,02 til 0,6 vekt-%, mer foretrukket 0,05 til 0,5 vekt-% av beklometasondipropionat, basert på den totale vekten av oppløsningen.

Etanol er til stede i en mengde som er effektiv for å solubilisere beklometasondipropionatet i drivmidlet. Foretrukket inneholder løsningen 1 til 20 vekt-% etanol, mer foretrukket 2 til 12 vekt-% og mest foretrukket 4 til 10 vekt-%, basert på den totale vekten av aerosoloppløsningen. Etanol vil være til stede i en mengde som er tilstrekkelig til å oppløse hovedsakelig alt medikament til stede i formuleringen og til å holde medikamentet oppløst over tidsperioden og betingelsene erfart ved kommersielle aerosolprodukter. Foretrukket er etanol til stede i en slik mengde at det forhindrer utfelling av den aktive ingrediensen selv ved temperaturer ned til -20 °C. Etanol er foretrukket vannfri etanol, selv om spormengder av vann absorbert av ingrediensene, for eksempel under fremstilling av medikamentet, kan tolereres.

Hydrofluorkarbon-drivmidlet kan være drivmiddel 134a, drivmiddel 227 eller en blanding derav. Oppløsningen inneholder foretrukket 80 til 99 vekt-% drivmiddel, mer foretrukket 88 til 98 vekt-% og mest foretrukket 90 til 95 vekt-%, basert på den totale vekten av aerosoloppløsningen. Hydrofluorkarbon-drivmidlet er foretrukket det eneste drivmidlet til stede i formuleringene ifølge oppfinnelsen.

Oppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse er foretrukket hovedsakelig fri for surfaktant. Surfaktanter blir ofte tilsatt til suspensjoner for å stabilisere suspensjonen. Siden formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse er en oppløsning, er en surfaktant imidlertid ikke nødvendig. Ikke desto mindre kan små mengder tolereres uten å ha

5 ugunstig innvirkning på formuleringen. Foretrukket inneholder formuleringen ikke mer enn 0,0005 vekt-% av en surfaktant basert på den totale vekten av oppløsningen. Foretrukne formuleringer inneholder ingen surfaktant. Tilstedeværelse av en signifikant mengde av en surfaktant er antatt å ikke være ønskelig for løsningsformuleringer av beklometasondipropionat fordi surfaktanter som for eksempel oljesyre og lecitin er

10 antatt å fremme kjemisk degradering av den aktive ingrediensen når sistnevnte er oppløst i blandingen av drivmidlet og etanol.

En foretrukket oppløsning i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter 0,02 til 0,6 vekt-% beklometasondipropionat, 1 til 20 vekt-% etanol og 80 til 99 vekt-%

15 drivmiddel, hvori vektprosentene er basert på den totale vekten av aerosoloppløsningen. En spesielt foretrukket løsning består hovedsakelig av beklometasondipropionat, etanol og et drivmiddel valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav; mer foretrukket består løsningen av disse komponentene.

20

Oppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved å oppløse den ønskede mengden av beklometasondipropionat i den ønskede mengden av etanol ledsaget av omrøring eller sonikering. En aerosolbeholder kan deretter fylles ved anvendelse av konvensjonelle metoder for kaldfylling eller trykkfylling.

25

Aerosoloppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse blir administrert fra en trykksatt dosert doseinhalator (pDMI) ("pressurised metered-dose inhaler"). En pMDI har to viktige komponenter, nemlig en kanister og en aktuator (eller munnstykke).

Kanisteren har en ampulle for lagring av løsningen koblet til en doseringsdose ventil

30 med en aktueringsstamme. Beholderen er installert i en aktuator hvor aktueringstrinnet er i fluid forbindelse med en stråledyse i aktuatoren. Aktuering av anordningen frigjør en enkelt dosert dose av aerosoloppløsningen. Aerosolen passerer gjennom stråledysen hvilket fører til at det flyktige drivmidlet oppløses i små dråper, fulgt av hurtig evaporasjon av disse små dråpene når de blir inhalert inn i lungene. Stråledysen har foretrukket en åpningsdiameter på 100-300 μm , mer foretrukket 150-250

35 μm og mest foretrukket 248 μm . Denne åpningsstørrelsen fremmer dannelse av små dråper med ønsket størrelse i aerosoloppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse.

Oppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse danner, når den administreres fra pMDI, en fin aerosol av små dråper som har en dråpestørrelse med en masse-median aerodynamisk diameter på 0,5-2,0 μm og foretrukket 0,8-1,2 μm . Denne lille dråpestørrelsen letter penetrering dypt ned i lungene. Dråpestørrelsen kan måles ved anvendelse av konvensjonelle teknikker, som for eksempel ved anvendelse av en Next Generation Pharmaceutical Impactor (NGI) eller en Andersen eight-stage impactor (ACI).

Det har blitt funnet at aerosoloppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse er i stand til å tilveiebringe forbedret lungefunksjon og er også i stand til å opprettholde lungefunksjon over 60 % av baselinje FEV₁, eller til å redusere forekomsten av lungefunksjon som faller under 60 % av baselinje FEV₁ hos en pasient som lider av astma. Foretrukket kan aerosoloppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for å opprettholde lungefunksjon over 70 % av baselinje FEV₁, eller redusere forekomstene av lungefunksjon som faller under 70 % av baselinje FEV₁, og mer foretrukket for å opprettholde lungefunksjon over 80 % av baselinje FEV₁, eller redusere forekomsten av lungefunksjon som faller under 80 % av baselinje FEV₁. Reduksjon av forekomsten blir sammenlignet med en pasient som ikke tar noen ICS eller til og med annen ICS, som for eksempel flutikasonpropionat og/eller CFC-beklometasondipropionat.

20

FEV₁ er det maksimale volumet av luft ekshalert i det første sekundet av en tvunget ekspirasjon fra en posisjon med fullstendig inspirasjon, uttrykt i liter ved kroppstemperatur og omgivelsestrykk mettet med vanndamp (BTPS). FEV₁ blir bestemt ved spirometri som er den mest vanlige av lungefunksjonstestene (PFT). FEV₁ blir målt i henhold til parametrene oppført i de felles erklæringene angående lungefunksjonstesting ved American Thoracic Society (ATS) og European Respiratory Society (ERS), se seriene "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing, red. ved V. Brusasco, R. Crapo og G. Viegi, Nummer 1 - 5, Eur. Respir. J. 2005; 26: 153-161, 319-338, 511-522, 720-735 og 948-968.

30

Den oppnådde FEV₁ blir uttrykt i liter for en individuell pasient. Den må deretter sammenlignes med en referanse (predikert)-verdi basert på friske subjekter. Predikerte verdier oppnås fra studier av normale, friske subjekter med de samme antropometriske (kjønn, alder og høyde) og etniske karakteristika som pasienten som blir testet. Referanseverdier blir avledet fra en stor gruppe av frivillige. Kriteriene for å definere subjekter som normale eller friske har blitt fastsatt i ATS og ERS.

35

Resultatet er en FEV₁ uttrykt som en prosentdel av predikert. Alvorlighetsgraden av astma blir definert ved denne prosentdelen. ATS/ERS-erklæringene fastsetter følgende definisjoner: mild astma er en FEV₁ på 70 % av predikert eller høyere; moderat 60-69 % av predikert; moderat alvorlig 50-59 % av predikert; alvorlig 35-49 % av predikert og svært alvorlig mindre enn 35 % av predikert. Prosentandelen tilveiebringer et baselinje-mål for hvilken som helst gitt pasient. Det har blitt funnet at aerosoloppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse opprettholder baselinjen for en gitt pasient innenfor de ovenfor beskrevne grensene.

Det har også blitt identifisert en gruppe av pasienter som får spesiell fordel av aerosoloppløsningen ifølge foreliggende oppfinnelse. Det vil si en pasient som oppviser utilstrekkelig respons på inhalerbart flutikasonpropionat og/eller en inhalerbar formulering omfattende beklometasondipropionat og et klorfluorkarbon drivmiddel. En utilstrekkelig respons heri er definert som å mislykkes i å opprettholde baselinjen for en gitt pasient innenfor de ovenfor beskrevne grensene.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en fremgangsmåte for å opprettholde lungefunksjon over 60 % av baselinje FEV₁, eller redusere forekomsten av lungefunksjon som faller under 60 % av baselinje FEV₁ ved å administrere til en pasient med behov derfor, en inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning omfattende beklometasondipropionat, etanol og et drivmiddel valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav, hvori aerosolen har en dråpestørrelse med en masse-median aerodynamisk diameter på 0,5-2,0 µm.

Foreliggende oppfinnelse vil nå bli beskrevet med referanse til det følgende eksemplet, som ikke er ment å være begrensende.

EKSEMPEL

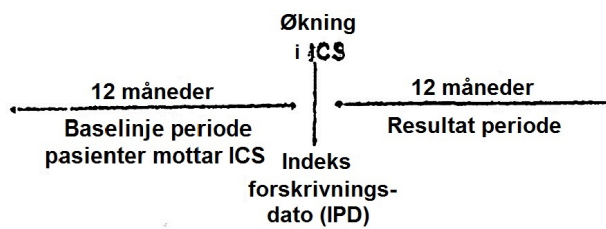
Forsøk ble utført ved anvendelse av Qvar® som er en aerosoloppløsning formulering inneholdende beklometasondipropionat, vannfri etanol, drivmiddel 134a. Qvar er tilgjengelig i to doser, 50 µg og 100 µg. De to formuleringene inneholder: beklometasondipropionat 0,05 eller 0,10 mg per aktivering, vannfri etanol 4,74 mg per aktivering og drivmiddel 134a 54,51 eller 54,46 mg per aktivering. Begge formuleringer har en tetthet ved 20 °C på 1,166 g/ml og en MMAD på 1,1 µm.

Qvar og andre inhalerte kortikosteroider (ICS) CFC-beklometason (BDP) og flutikasonpropionat (FP) ble sammenlignet med Qvar i en stor representativ, klinisk database for Storbritannia.

- 5 Astmapasienter, i alderen 5-60 år, uten andre kroniske luftveissykdommer, som mottok Qvar, CFC-BDP eller FP MDI'er som senere hadde ICS-økning mellom januar 1997- juni 2006 ble identifisert fra UK General Practice Research Database. Multiple logistiske regresjoner, justert for baselinje alvorlighetsgrad ga odds for vellykket astmakontroll (ingen fremmøter på sykehus på grunn av astma, orale
- 10 steroider, konsultasjoner eller sykehusinntak for infeksjoner i de nedre luftveiene som krever antibiotika) i løpet av 12 måneders oppfølging. Poisson-regresjon ble anvendt for å sammenligne astma eksaserbasjonsrater. (ikke planlagte sykehusinntak/ A&E fremmøter for astma eller anvendelse av orale steroider).
- 15 Data var tilgjengelig for 4133 pasienter (8 % Qvar, 15 % FP, 77 % BDP). Odds ratio (95 % CI) for suksess var lavere med BDP og FP sammenlignet med Qvar (0,65 (0,47-0,90) og 0,71 (0,50-1,02) henholdsvis. Eksaserbasjonsrater (95 % CI) var høyere med BDP og FP 1,44 (0,94-2,21) og 1,61 (1,02-2,55), henholdsvis.
- 20 Pasienter som mottar forsterket ICS-behandling med Qvar ville mer sannsynlig oppnå vellykket astmakontroll.

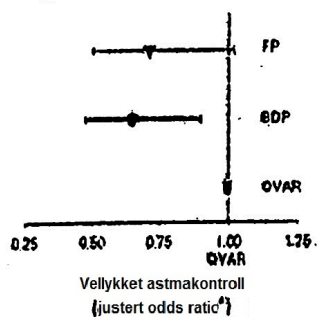
Patentkrav

1. Inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning omfattende beklometason-dipropionat, etanol og et drivmiddel valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav, hvori aerosolen har en dråpestørrelse med en masse-median aerodynamisk diameter på 0,5-2,0 μm , for anvendelse ved behandling av astma hos en pasient som har mislyktes i å opprettholde en lungefunksjon over 60 % av baselinje FEV₁ i respons til inhalerbart flutikasonpropionat og/eller en inhalerbar formulering omfattende beklometasondipropionat og et klorfluorkarbon drivmiddel, ved å opprettholde lungefunksjon over 60 % av baselinje FEV₁, eller redusere forekomsten av lungefunksjon som faller under 60 % av baselinje FEV₁.
5
2. Inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning for anvendelse ifølge krav 1, hvori den omfatter 0,02 til 0,6 vekt-% beklometasondipropionat, 1 til 20 vekt-% etanol og 80 til 99 vekt-% drivmiddel, hvor vektprosentandelene er basert på den totale vekten av aerosoloppløsningen.
15
3. Inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning for anvendelse ifølge krav 1, hvori den består hovedsakelig av beklometasondipropionat, etanol og et drivmiddel valgt fra 1,1,1,2-tetrafluoretan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan og en blanding derav.
20
4. Inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning for anvendelse ifølge krav 1, hvori aerosolen har en dråpestørrelse med en masse-median aerodynamisk diameter på 0,8 til 1,2 μm .
25
5. Inhalerbar farmasøytisk aerosoloppløsning for anvendelse ifølge krav 1, for å opprettholde lungefunksjon på over 70 % av baselinje FEV₁, eller redusere forekomsten av lungefunksjon som faller under 70 % av baselinje FEV₁.

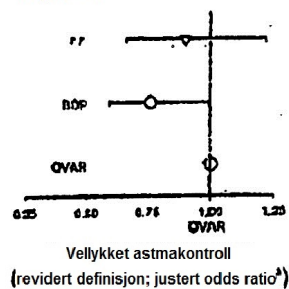


Figur 1: Studiedesign

Figur 2:



Figur 3:



Figur 4:

