



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106775** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 31/138** (2006.01)**A61K 31/439** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61P 11/06** (2006.01)**A61P 11/08** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2012 06757	(72) Винахідник(и): Бейкер Даррелл (GB), Брюс Марк (GB), Кратер Гленн (US), Ноґа Браян (US), Томас Маріан (GB), Вір Патрік (US)
(22) Дата подання заявки: 29.11.2010	(73) Власник(и): ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS England (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2014	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0921075.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010/097114, A1, 02.09.2010 WO 2010/097115, A1, 02.09.2010 WO 03/024439, A1, 27.03.2003 WO 2005/104745, A2, 10.11.2005 LAINE, DRAMANE I. ET AL: "Discovery of Novel 1-Azoniabicyclo[2.2.2]octane Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 52(8), 2493-2505 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2009, XP002621866, pages 2496- 8; table 2 WO 2005/115463, A1, 08.12.2005 WO 2005/037280, A1, 28.04.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 01.12.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2012, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2014, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/EP2010/068429, 29.11.2010	

(54) КОМБІНАЦІЯ АНТАГОНІСТА МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА ТА АГОНІСТА БЕТА-2 АДРЕНОРЕЦЕПТОРА**(57) Реферат:**

Заявлені нові комбінації антагоніста мускаринового ацетилхолінового рецептора та бета-2 агоніста для інгаляційного введення через ніс або рот та способи їх застосування.

UA 106775 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід стосується фармацевтичних продуктів та композицій для застосування у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD), астми та родинних захворювань.

Більш особливо, даний винахід стосується комбінації антагоніста мускаринового рецептора та агоніста бета-2 адренорецептора, та застосування зазначеної комбінації у лікуванні захворювань, опосередкованих М3 мускариновим ацетилхоліновим рецептором та/або бета-2 адренорецептором.

Більш особливо, даний винахід відноситься до нових фармацевтичних комбінованих продуктів, що містять 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат та 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, та застосування зазначених комбінованих продуктів в медицині, зокрема у лікуванні захворювань, опосередкованих М3 мускариновим ацетилхоліновим рецептором та/або бета-2 адренорецептором, наприклад, при профілактиці та у лікуванні запальних захворювань або захворювань дихальних шляхів.

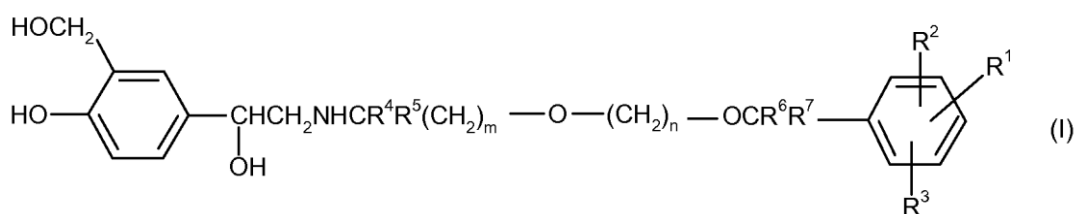
Рівень техніки

Селективні агоністи β_2 -адренорецепторів застосовували при профілактиці та у лікуванні клінічних станів, для яких був показаний бронхолітичний агент. Такі стани включаються хвороби, пов'язані з обструкцією дихальних шляхів, такі як хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD) (наприклад, хронічний і хрипкий бронхіт, емфізема легенів), астма, інфекція дихальних шляхів та захворювання верхніх дихальних шляхів (наприклад, риніт, включаючи сезонний та алергічний риніт).

Зокрема, астму та інші пов'язані розлади, типово, лікували бета-2 агоністами адренергічних рецепторів (бета-2 агоністами), оскільки вони забезпечують бронхолітичний ефект для пацієнта, в результаті чого відбувається полегшення симптомів задишки. У класі бета-2 агоністів на даний час існують сполуки короткочасної дії для негайного полегшення, такі як сальбутамол, білтолерол, пірбутерол та тербуталін. Існують також сполуки більш довготривалої дії, які є комерційно доступними, наприклад, сальметерол та формотерол. Сальметерол доступний за рецептом для застосування двічі на день у лікуванні астми.

За останні два десятиліття, інгаляційні антихолінергічні препарати стали добре рекомендованими як добре переносимі та ефективні бронходилататори для лікування COPD. Лікування антихолінергічними агентами значно покращує FEV_1 (обсяг форсованого видиху за 1 секунду) надмірного розширення легенів у стані спокою і динамічному стані, симптоми та толерантність до фізичного навантаження, а також зменшує загострення COPD. На даний час існує лише декілька інгаляційних антихолінергічних бронходилататорів: іпратропій бромід короткочасної дії (іпратропій, дозований чотири рази на день) та окситропій бромід, а також тіотропій бромід тривалої дії (тіотропій, дозований раз в день).

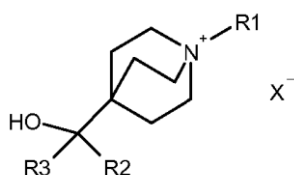
В WO 03/024439 описані сполуки загальної формули:



та їх солі, сольвати та фізіологічно функціональні похідні.

Сполука 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол конкретно описана в WO 03/024439, а також її фармацевтично прийнятні солі, зокрема ацетат, трифенілацетат, α -фенілцинамат, 1-нафтоат та (R)-манделат.

У WO 2005/104745 описані сполуки формули:

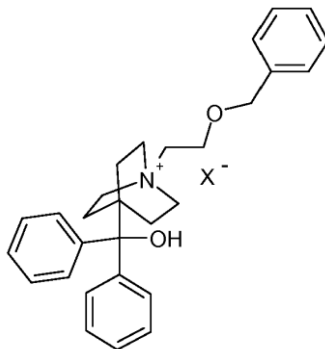


У WO 2005/104745 конкретно описана сполука 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід.

Суть винаходу

В першому аспекті даний винахід забезпечує новий фармацевтичний комбінований продукт, що містить терапевтичні агенти:

а) сполуку формули:



10 сполука (I)

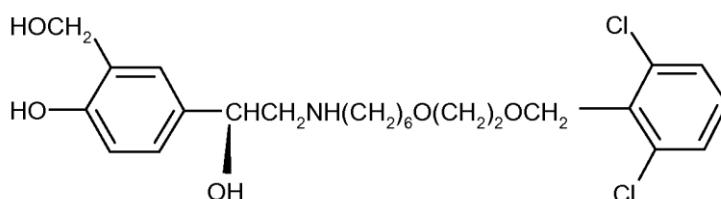
де

X⁻ являє собою фармацевтично прийнятний аніон;

та

б) сполуку формули:

15



сполука (II)

або її фармацевтично прийнятну сіль.

20

Далі, сполука (II) може відноситися до вільної основи, зображеної вище, та/або її однієї або більше солей, як визначено контекстом.

В одному втіленні фармацевтичний комбінований продукт містить 4-((1R)-2-((6-(2,6-дихлорбензил)окси)гексил)аміно)-1-гідроксietил-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат та 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід.

25

В одному втіленні 4-((1R)-2-((6-(2,6-дихлорбензил)окси)гексил)аміно)-1-гідроксietил-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат та 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід є єдиними активними інгредієнтами в зазначеному фармацевтичному комбінованому продукті.

30

В іншому втіленні фармацевтичний комбінований продукт сполуки (I) та сполуки (II) додатково містить інгалаційний кортикостероїд.

Даний винахід також забезпечує застосування фармацевтичного комбінованого продукту у виготовленні лікарського засобу для лікування станів, при яких показане введення однієї або більше терапевтичних сполук.

35

В одному втіленні застосування є застосуванням для виготовлення лікарського засобу для лікування запальних захворювань або захворювань дихальних шляхів шляхом одночасного або послідовного введення сполуки (I) та сполуки (II).

В іншому втіленні застосування є застосуванням для виготовлення лікарського засобу для лікування хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD) та/або астми шляхом одночасного або послідовного введення сполуки (I) та сполуки (II).

40

Винахід також забезпечує зазначений фармацевтичний комбінований продукт для застосування у лікуванні запальних захворювань або захворювань дихальних шляхів, таких як хронічне обструктивне захворювання легенів (COPD) та/або астма.

Іншим втіленням винаходу є спосіб лікування запальних захворювань або захворювань дихальних шляхів, який включає введення, послідовне або одночасне, пацієнту, що цього потребує, фармацевтичного комбінованого продукту, що містить сполуку (I) та сполуку (II).

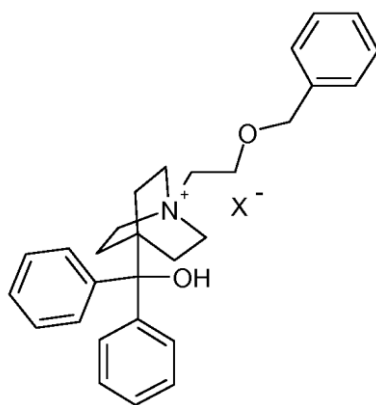
В одному втіленні винаходу запальне захворювання або захворювання дихальних шляхів вибране з групи, що включає хронічне обструктивне захворювання легенів, хронічний бронхіт, астму, хронічну обструкцію дихальних шляхів, фіброз легенів, емфізему легенів, алергічний риніт, хворобу периферичних дихальних шляхів, бронхоектазію та муковісцидоз.

В іншому втіленні винаходу фармацевтичний комбінований продукт може бути застосований для лікування запальних захворювань або захворювань дихальних шляхів, та більш особливо лікування хронічного обструктивного захворювання легенів (COPD) та/або астми шляхом одночасного або послідовного введення сполуки (I) та сполуки (II).

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до фармацевтичного комбінованого продукту, що містить:

а) сполуку формули:



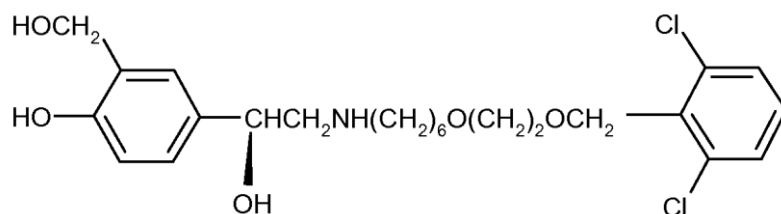
сполука (I)

де

X⁻ являє собою фармацевтично прийнятний аніон;

та

б) сполуку формули:



сполука (II)

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Фармацевтично прийнятний аніон, зображений як X⁻, може бути вибраний з хлориду, броміду, йодиду, гідроксиду, сульфату, нітрату, фосфату, ацетату, трифторацетату, фумарату, цитрату, тартрату, оксалату, сукцинату, манделату, метансульфонату або п-толуолсульфонату. В одному втіленні Фармацевтично прийнятний аніон X⁻ являє собою бромід.

Для цілей в даній заявці, на структурну формулу четвертинного компонента (катион) сполуки (I) також посилаються як на 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан.

В одному втіленні винаходу сполука (I) являє собою 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід (також посилаються в даній заявці як на бромід сполуки (I)).

Фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполуки (II) включають солі, утворені з соляною, бромистоводневою, сірчаною, лимонною, виною, фосфорною, молочною, піровиноградною, оцтовою, трифтороцтовою, трифенілоцтовою, фенілоцтовою, заміщеною фенілоцтовою, наприклад метоксифенілоцтовою, сульфаміною, сульфаніловою, бурштиною, щавлевою, фумаровою, малеїною, яблучною, глутаміною, аспарагіною,

щавлевооцтовою, метансульфоною, етансульфоною, арилсульфоною (наприклад п-толуолсульфоною, бензолсульфоною, нафталінсульфоною або нафталіндисульфогоною), саліциловою, глутаровою, глюконою, трикарбаліловою, мигдальною, коричнею, заміщеною коричнею (наприклад, метил-, метокси-, галоген- або феніл-

заміщеною коричнею, включаючи 4-метил та 4-метоксикоричну кислоту та α -фенілкоричну кислоту), аскорбіною, олеїною, нафтоїною, гідроксинафтоїною (наприклад 1- або 3-гідрокси-2-нафтоїною), нафталінакриловою (наприклад нафталін-2-акриловою), бензойною, 4-метоксибензойною, 2- або 4-гідроксибензойною, 4-хлорбензойною, 4-фенілбензойною, бензолакриловою (наприклад 1,4-бензолдіакриловою) та ізетіоною кислотами.

В одному втіленні фармацевтично прийнятна сіль сполуки (II) вибрана з ацетату, 1-нафтоату та (R)-манделату.

В іншому втіленні фармацевтично прийнятна сіль сполуки (II) являє собою сіль α -фенілцинамат.

В іншому втіленні фармацевтично прийнятна сіль сполуки (II) являє собою трифенілацетат.

Структурна формула, наведена вище для сполуки (II), може бути названа як 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол.

В одному втіленні винаходу сполука (II) являє собою 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат (також названа як трифенілацетат сполуки (II)).

В одному втіленні фармацевтичний комбінований продукт за винаходом містить 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід та 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат.

В іншому втіленні фармацевтичний комбінований продукт сполуки (I) та сполуки (II) додатково містить інгальційний кортикостероїд, наприклад, пропіонат флутиказону, фуруат мометазону, будезонід або S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти (фуруат флутиказону).

В одному втіленні зазначений фармацевтичний комбінований продукт містить 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат та S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти (фуруат флутиказону).

В одному втіленні фармацевтичний комбінований продукт за винаходом містить 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід та 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат як єдині активні інгредієнти.

Сполука (I), особливо 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, була об'єктом досліджень в експериментальних моделях на тваринах та на людях, та було знайдено, що вона є пан-активним антагоністом мускаринового рецептора тривалої дії з високою спорідненістю, який є ефективним при введенні раз на день.

Сполука (II), особливо 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол та його солі, були широко протестовані у дослідженнях на тваринах та на людях, та було знайдено, що вона демонструє стійку бронходилатацію протягом 24 годин в поєднанні зі сприятливим профілем безпеки та, таким чином, є ефективним при введенні раз на день.

Вважають, що сполука (I) та сполука (II), і їх комбінація, є ефективними у лікуванні запальних захворювань або захворювань дихальних шляхів, таких як хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний бронхіт, астму, хронічну обструкцію дихальних шляхів, фіброз легень, емфізему легень, алергічний риніт, хворобу периферичних дихальних шляхів, бронхоектазію та муковісцидоз.

COPD є хронічним захворюванням, яке характеризується обструкцією дихальних шляхів і зниженням максимальної швидкості видиху з легень, що проявляється як постійні щоденні симптоми, такі як утруднене дихання (задишка), а також обмеження здатності виконувати повсякденну діяльність або навантаження. Додатково, існують періодичні загострення стану, які призводять до погіршення щоденних симптомів та обмеження активності, а також можуть призвести до госпіталізації пацієнта у зв'язку з тяжкістю погіршення симптомів/обмеження. Додатково, відбувається поступове зниження функції легень (прогресування захворювання) протягом декількох років.

Бронхолітичне лікування COPD включає, але необов'язково обмежується наведеним, зменшення симптомів, зокрема, задишки, щоб дозволити пацієнтові виконувати більше повсякденної активності та інших видів активності, що вимагають навантаження, та попередження загострень.

Астма є хронічним станом, який характеризується широкорозповсюдженою, змінною і оборотною обструкцією дихальних шляхів. Симптоми включають кашель, свистяче дихання, задишку та/або почуття стягнення у грудях. Напади астми, як правило, викликані впливом спускових механізмів, таких як пилок, пил та інші алергени, які викликають звуження дихальних шляхів (бронхоконстрикція). Слід мати на увазі, що суб'єкт, який страждає від станів, таких як астма, може по-різному час від часу не проявляти явні симптоми цього стану, або може страждати від періодичних нападів, протягом яких симптоми проявляються, або можуть виникати загострення або погіршення стану. У даному контексті термін "лікування" призначений для охоплення профілактики таких періодичних нападів або загострень існуючого стану. Таке лікування може бути названо як "підтримуюче лікування" або "підтримуюча терапія".

Кількості сполуки (I) і сполуки (II), та в одному втіленні винаходу, 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан броміду та 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетату, необхідні для досягнення терапевтичного ефекту, будуть, звичайно, змінюватися в залежності від шляху введення, суб'єкта, якого лікують, конкретного розладу або хвороби, яку лікують, та тяжкості хвороби. В одному втіленні, шляхом введення є інгаляція через рот або ніс. В подальшому втіленні, шляхом введення є інгаляція через рот.

В одному втіленні сполука (I), та особливо 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, може бути введена шляхом інгаляції з дозою від приблизно 1 мкг до приблизно 1000 мкг/день, наприклад 100, 250 або 500 мкг на день. В додатковому втіленні, сполука (I), та особливо 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, може бути введена шляхом інгаляції з дозою 62,5 мкг або 125 мкг на день. Загалом, сполуку (I) будуть вводити у вигляді одноразової дози.

В подальшому втіленні, сполука (I), та особливо 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, може бути введена шляхом інгаляції, одноразово, з дозою 62,5 мкг на день.

В подальшому втіленні, сполука (I), та особливо 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, може бути введена шляхом інгаляції, одноразово, з дозою 125 мкг на день.

Сполука (II), наприклад, може бути введена шляхом інгаляції з дозою від приблизно 1 мкг до приблизно 400 мкг/день (розрахована як вільна основа). В одному втіленні сполука (II), та особливо 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетату, може бути введена шляхом інгаляції з дозою від приблизно 1 мкг до 100 мкг/день, наприклад 3, 6,25, 12,5, 25, 50 або 100 мкг/день (розрахована як вільна основа). Загалом сполуку (II) будуть вводити у вигляді одноразової дози. В одному втіленні сполука (II) може бути введена шляхом інгаляції з дозою 12,5 мкг/день. В іншому втіленні сполука (II) може бути введена шляхом інгаляції з дозою 25 мкг/день. В іншому втіленні сполука (II) може бути введена шляхом інгаляції з дозою 50 мкг/день.

В подальшому втіленні, 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат може бути введений шляхом інгаляції, одноразово, з дозою 25 мкг на день.

В подальшому втіленні, даний винахід забезпечує фармацевтичний комбінований продукт для одноразового введення шляхом інгаляції, що містить 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат в дозі 25 мкг на день, та 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід в дозі 125 мкг на день.

В подальшому втіленні, даний винахід забезпечує фармацевтичний комбінований продукт для одноразового введення шляхом інгаляції, що містить 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат з дозою 25 мкг на день, та 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід з дозою 62,5 мкг на день.

У випадку, коли комбінація додатково включає інгаляційний кортикостероїд, він може бути використаний в дозах, подібних до доз, відомих для монотерапії. У випадку, коли інгаляційним кортикостероїдом є фураат флутиказону, він може бути введений шляхом інгаляції з дозою від приблизно 25 мкг до приблизно 800 мкг на день, та якщо необхідно в розділених дозах. Таким

чином, денна доза фууроату флутиказону може складати, наприклад 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 або 800 мкг, загалом у вигляді одноразової дози. В одному втіленні, денна доза фууроату флутиказону складає 100 мкг. В додатковому втіленні, денна доза фууроату флутиказону складає 50 мкг.

5 Індивідуальні сполуки у фармацевтичному комбінованому продукті, як описано в даній заявці, можуть бути введені або послідовно, або одночасно у окремих або об'єднаних фармацевтичних складах/композиціях. Таким чином, сполука (I) та сполука (II), наприклад, можуть бути виготовлені окремо та присутні в окремих пакетах або пристроях, або зазначені індивідуально виготовлені компоненти можуть бути присутні в одному пакеті або пристрої. Коли
10 прийнятно, індивідуальні сполуки можуть бути змішані в одному складі, та присутні у формі зв'язаної фармацевтичної комбінації. Загалом, такі склади будуть включати фармацевтичні носії або ексципієнти, як описано в даній заявці нижче, але комбінації сполук без жодних ексципієнтів також входять в межі даного винаходу. В одному втіленні, індивідуальні сполуки у фармацевтичному комбінованому продукті можуть бути введені одночасно в об'єднаному
15 фармацевтичному складі або комбінації.

У випадку, коли фармацевтичний комбінований продукт додатково включає інгаляційний кортикостероїд, наприклад S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбоненої кислоти (фууроат флутиказону), він, подібним чином, може бути виготовлений окремо, з або без одного чи більше
20 фармацевтичних носіїв або ексципієнтів, та може бути присутній для послідовного або одночасного введення, або інгаляційний кортикостероїд може бути змішаний зі сполукою (I) та/або сполукою (II). S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбоненої кислоти може бути виготовлений, наприклад, як описано в WO02/12265, або як описано в даній заявці нижче.

25 В додаткових аспектах винахід забезпечує:

Фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), присутні окремо для послідовного або одночасного введення;

Фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), присутні окремо, але вміщені в один пакет або пристрій, для послідовного або одночасного введення; та

30 Фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), в суміші одна з одною для одночасного введення.

У кожному випадку, кожна зі сполуки (I) та/або сполуки (II) може бути виготовлена з або без фармацевтичними носіями або ексципієнтами.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичний комбінований продукт, що містить
35 сполуку (I) та сполуку (II), де, принаймні, одна зі сполуки (I) та сполуки (II) виготовлена з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), де кожна зі сполуки (I) та сполуки (II) виготовлена з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

40 В одному втіленні даного винаходу композиції сполук (I) та (II) включають композиції, прийнятні для інгаляції, включаючи тонкодисперсні порошки, або аерозолі, які можуть бути утворені та введені за допомогою різних типів інгаляторів, наприклад, інгаляторів сухого порошку резервуарного типу, інгаляторів сухого порошку з одноразовою дозою, інгаляторів сухого порошку з попередньо відміряними багаторазовими дозами, назальних інгаляторів або
45 аерозольних дозуючих інгаляторів, небулайзерів або інсуфляторів.

Композиції можуть бути одержані за допомогою будь-якого способу, відомого в галузі фармацевтики. Загалом, зазначені способи включають стадію введення активного інгредієнта(ів) у поєднання з носієм, який складається з одного або більше допоміжних інгредієнтів. Загалом, композиції одержують за допомогою однорідного та ретельного введення
50 у поєднання активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями чи з обома та потім, при необхідності, надання продукту форми бажаної композиції.

Порошкові композиції звичайно містять порошкову суміш для інгаляції активного інгредієнту та прийнятної порошкової основи (носій/розріджувач/ексципієнт), такої як моно-, ди- або полісахариди (наприклад лактоза або крохмаль). Переважно використовують лактозу. Лактоза,
55 наприклад, може бути безводною лактозою або моногідратом α -лактози. В одному втіленні, носій є моногідратом α -лактози. Композиції сухого порошку також можуть включати, на додаток до активного інгредієнту та носія, додатковий ексципієнт (наприклад третинний агент), такий як складний ефір цукрів, стеарат кальція або стеарат магнію.

Альтернативно, активний інгредієнт може бути присутній без ексципієнтів. Для уникнення неясності використання термін "композиція" або "склад" в даній заявці відноситься до активних інгредієнтів з або без ексципієнтами або носіями.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), де принаймні одна зі сполуки (I) та сполуки (II) виготовлена з фармацевтично прийнятним носієм та третинним агентом.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), де сполука (II) виготовлена з фармацевтично прийнятним носієм та третинним агентом.

В іншому втіленні даний винахід додатково забезпечує фармацевтичний склад, що містить комбінацію сполуки (I) та сполуки (II), де обидві сполуки виготовлені з фармацевтично прийнятним носієм та третинним агентом.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичний комбінований продукт для інгаляційного введення, що містить 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат та (4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, кожний з яких виготовлений окремо з фармацевтично прийнятним носієм та третинним агентом, але вміщені в один пакет або пристрій, для послідовного або одночасного введення.

В одному втіленні зазначений третинний агент є стеаратом магнію.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичний комбінований продукт для інгаляційного введення, що містить 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат та (4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, кожний з яких виготовлений окремо з лактозою, як фармацевтично прийнятним носієм, та стеаратом магнію, як третинним агентом, але вміщені в один пакет або пристрій, для послідовного або одночасного введення.

Композиції можуть бути присутні в одиничній дозованій формі. Композиції сухого порошку для місцевої доставки до легенів шляхом інгаляції, наприклад, можуть бути присутні в капсулах та картриджах, наприклад, з желатину, або блістерах, наприклад, з багатошарової алюмінієвої фольги, для застосування в інгаляторі або інсуфляторі.

Кожна капсула, картридж або блістер загалом можуть містити від 1 мкг до 1000 мкг, наприклад від 100 до 500 мкг сполуки (I), та/або від 1 мкг до 400 мкг, наприклад від 1 до 100 мкг сполуки (II). Упаковка складу може бути прийнятною для доставки одиничної дози або багатьох доз. Як вказано вище, сполука (I) та сполука (II) можуть бути виготовлені незалежно або в суміші. Таким чином, зазначені сполуки можуть бути включені в окремі одиничні дози або можуть бути об'єднані в одиничну дозу з або без додаткових ексципієнтів, як вважають за необхідне.

В додатковому втіленні, кожна капсула, картридж або блістер можуть містити 125 мкг або 62,5 мкг сполуки (I) та/або 25 мкг сполуки (II).

В ще додатковому втіленні, кожна капсула, картридж або блістер можуть містити 125 мкг або 62,5 мкг (4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан броміду та/або 25 мкг 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетату.

В одному з варіантів втілення, композиція, придатна для інгаляційного введення, може бути включена в множину герметичних дозованих контейнерів, забезпечених у лікарському пакеті(ах), встановлених всередині відповідного інгаляційного пристрою. Контейнери можуть бути розривними, зніматися чи відкриватися іншим чином почергово і дози композиції сухого порошку вводяться шляхом інгаляцій у насадку інгаляційного пристрою, як відомо в даній галузі. Лікарська упаковка може мати ряд різних форм, наприклад, дискову форму або форму подовженої смуги. Прикладами інгаляційних пристроїв є DISKHALER™ та DISKUS™ пристрої, що продаються GlaxoSmithKline. DISKUS™ інгаляційні пристрої, наприклад, описані в GB 2242134A.

Композиція сухого порошку для вдихання також може бути забезпечена як об'ємний резервуар в інгаляційному пристрої, де пристрій забезпечений дозуючим механізмом для відмірювання дози композиції з резервуара в дихальний канал, де вимірювана доза може вдихатися пацієнтом, що вдихає через насадку пристрою. Ілюстративні наявні на ринку пристрої цього типу являють собою TURBUHALER™ від AstraZeneca, TWISTHALER™ від Schering та CLICKHALER™ від Innovata.

Додатковий спосіб доставки композиції сухого порошку для інгаляції призначений для відміряних доз складу для забезпечення у капсулах (одна доза на капсулу), які потім завантажують в інгаляційний пристрій, зазвичай на вимогу пацієнта. Пристрій має засоби для розриву, проколювання або іншого відкривання капсули таким чином, що доза може бути завантажена у легені пацієнта, коли він вдихає через насадку пристрою. Як приклади таких пристроїв, наявних на ринку, можна назвати ROTAHALER™ від GlaxoSmithKline та HANDIHALER™ від Boehringer Ingelheim.

Композиція сухого порошку також може бути представлена в пристрої доставки, що дозволяє окреме утримання сполуки (I) та сполуки (II), необов'язково в суміші з одним або більше ексципієнтами. Так, наприклад, комбінації індивідуальних сполук можуть бути введені одночасно, але зберігатися окремо, наприклад, в окремих фармацевтичних композиціях, наприклад, як описано в WO 2003/061743 A1, WO 2007/012871 A1 та/або WO 2007/068896. В одному втіленні, пристрій доставки, що дозволяє окреме утримання активних речовин, являє собою інгаляційний пристрій з двома лікарськими пакетами у знімній блістерній формі смуги, кожен пакет містить попередньо відміряні дози в блістерних мішечках, розташованих по його довжині. Зазначений пристрій має внутрішній механізм індексування, який кожен раз, коли пристрій спрацює, знімає та відкриває мішечок кожної смуги та положення пакетів таким чином, щоб кожна нова відкрита доза кожної упаковки знаходилася поруч із дозатором, що взаємодіє з насадкою пристрою. Коли пацієнт вдихає через насадку, кожна доза одночасно витягається з його пов'язаного мішечка у дозатор та завантажується через насадку в дихальні шляхи пацієнта. Таким чином, кожен раз при застосуванні пристрою, пацієнтові вводять комбіновану терапію, що складається з дози від кожного лікарського пакета. Додатковий пристрій, який дозволяє окреме утримання різних сполук, являє собою DUOHALER™ від Innovata.

В додатковому втіленні, винахід забезпечує інгалятор сухого порошку (Інгалятор 1), що містить дві композиції, присутні окремо, при цьому перша композиція містить

i. 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло [2.2.2] октан бромід, та

ii. лактозу, та

iii. стеарат магнію в кількості приблизно 0,6 % мас/мас на основі загальної маси першої композиції;

та друга композиція містить

i. 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил]-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат, та

ii. лактозу, та

iii. стеарат магнію в кількості приблизно 1,0 % мас/мас на основі загальної маси другої композиції.

В додатковому втіленні, даний винахід забезпечує Інгалятор 1, де кожна композиція знаходиться в одиничній дозованій формі.

В додатковому втіленні, даний винахід забезпечує Інгалятор 1, де одинична дозована форма являє собою капсулу, картридж або блістер.

В додатковому втіленні, даний винахід забезпечує Інгалятор 1, де 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід присутній в кількості приблизно 125 мкг/доза.

В додатковому втіленні, даний винахід забезпечує Інгалятор 1, де 4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил]-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат присутній в кількості приблизно 25 мкг/доза.

В додатковому втіленні, даний винахід забезпечує Інгалятор 1, де друга композиція додатково містить S-фторметиловий ефір 6α,9α-дифтор-17α-[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11β-гідрокси-16α-метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17β-тіокарбонової кислоти (фуроат флутиказону).

В додатковому втіленні, даний винахід забезпечує Інгалятор 1, де S-фторметиловий ефір 6α,9α-дифтор-17α-[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11β-гідрокси-16α-метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17β-тіокарбонової кислоти (фуроат флутиказону) присутній в кількості приблизно 100 мкг/доза.

Розпилювальні композиції для інгаляції, наприклад, можуть бути виготовлені у вигляді водних розчинів чи суспензій або у вигляді аерозолів, отриманих з упаковок під тиском, таких як дозуючий інгалятор, із застосуванням прийнятного зрідженого пропеленту. Аерозольні композиції, прийнятні для інгаляції, можуть знаходитися або у формі суспензії, або у формі розчину та загалом містять фармацевтичний продукт та прийнятний пропелент, такий як фторвуглець або хлорфторвуглець, що містить водень, або їх суміші, зокрема гідрофторалкани, особливо 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан або їх суміш. Аерозольна

композиція необов'язково може містити додаткові експіцієнти для композицій, добре відомі з рівня техніки, такі як поверхнево-активні речовини, наприклад, олеїнова кислота, лецитин або олігопохідне молочної кислоти, наприклад, як описано в WO 94/21229 та WO 98/34596, та/або спів розчинники, наприклад, етанол. Композиції під тиском загалом будуть зберігатися в контейнері (наприклад алюмінієвому контейнері), закритому клапаном (наприклад дозуючим клапаном) та оснащеному приводом, забезпеченим насадкою.

Таким чином, як додатковий аспект даного винаходу забезпечено фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), виготовлені індивідуально або в суміші, з фторвуглецем або хлорфторвуглецем, що містить водень, як пропелентом, необов'язково в комбінації з поверхнево-активним агентом та/або співрозчинником. Відповідно до іншого аспекту винаходу, пропелент вибраний з 1,1,1,2-тетрафторетану, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропану та їх сумішей.

Іншим аспектом винаходу є фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), виготовлені індивідуально або в суміші, з фторвуглецем або хлорфторвуглецем, що містить водень, як пропелентом, необов'язково в комбінації з поверхнево-активним агентом та/або співрозчинником. В іншому втіленні винаходу пропелент вибраний з 1,1,1,2-тетрафторетану або 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропану та їх сумішей.

Коли прийнятно, композиції за даним винаходом можуть бути буферизовані шляхом додавання прийнятних буферних агентів.

Активні інгредієнти для введення шляхом інгаляції бажано мають контрольований розмір часток. Оптимальний розмір часток для інгаляції у бронхіальну систему звичайно складає 1-10 мкм, переважно 2-5 мкм. Частки, що мають розмір вище 20 мкм, загалом є надто великими, щоб при інгаляції досягти малих дихальних шляхів. Для досягнення такого розміру часток частки активного інгредієнта, які виготовляють, можуть бути зменшені в розмірі за допомогою традиційних засобів, наприклад мікронізації. Бажана фракція може бути відділена за допомогою пневмокласифікації або просіювання. Переважно, частки будуть кристалічними.

Композиції сухого порошку за даним винаходом можуть містити носій. Носій, коли він є лактозою, наприклад моногідратом α -лактози, може складати від приблизно 91 до приблизно 99 %, наприклад 97,7-99,0 % або 91,0-99,2 % за масою композиції. Загалом, розмір часток носія, наприклад лактози, буде набагато більшим, ніж інгаляційного лікарського засобу за даним винаходом. Коли носієм є лактоза, він звичайно буде присутній у вигляді меленої лактози, що має MMD (масовий середній діаметр) 60-90 мкм.

Компонент лактози може містити високодисперсну фракцію лактози. "Високодисперсну" фракцію лактози визначено як фракцію лактози, що має розмір часток менше, ніж 7 мкм, як наприклад менше, ніж 6 мкм, наприклад менше, ніж 5 мкм. Розмір часток "високодисперсної" фракції лактози може бути менше, ніж 4,5 мкм. Високодисперсна фракція лактози, коли присутня, може складати від 2 до 10 % за масою загального компонента лактози, як наприклад від 3 до 6 % за масою високодисперсної лактози, наприклад 4,5 % за масою високодисперсної лактози.

Стеарат магнію, коли він присутній в композиції, загалом використовують в кількості приблизно від 0,2 до 2 %, наприклад від 0,6 до 2 % або від 0,5 до 1,75 %, наприклад 0,6 %, 0,75 %, 1 %, 1,25 % або 1,5 % мас/мас, на основі загальної маси композиції. Стеарат магнію звичайно має розмір часток в діапазоні від 1 до 50 мкм, та більш особливо 1-20 мкм, наприклад 1-10 мкм. Комерційні джерела стеарату магнію включають Peter Greven, Covidien/Mallinckrodt та FACI.

В додатковому втіленні, забезпечено фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), де сполука (I) являє собою 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід та присутня у вигляді композиції сухого порошку, що містить стеарат магнію в кількості 0,6 % мас/мас на основі загальної маси композиції.

В ще додатковому втіленні, забезпечено фармацевтичний комбінований продукт, що містить сполуку (I) та сполуку (II), де сполука (II) являє собою 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат та присутня у вигляді композиції сухого порошку, що містить стеарат магнію в кількості 1,0 % мас/мас на основі загальної маси композиції.

Інтраназальні спреї можуть бути виготовлені з водними або неводними основами з додаванням агентів, таких як загусники, буферні солі або кислота чи луг для коректування pH, засоби, що коректують ізотонічність, або антиоксиданти.

Розчини для інгаляції шляхом розпилення можуть бути виготовлені з водною основою з додаванням агентів, таких як кислота або луг, буферні солі, засоби, що коректують ізотонічність,

або антимікробні агенти. Вони можуть бути стерилізовані шляхом фільтрування або нагрівання в автоклаві, або присутні у вигляді нестерильного продукту.

Винахід також забезпечує спосіб одержання фармацевтичного комбінованого продукту, як визначено вище, спосіб включає:

5 (а) одержання окремої фармацевтичної композиції для введення комбінації індивідуальних сполук або послідовно, або одночасно, або

(б) одержання комбінованої фармацевтичної композиції для введення індивідуальних сполук разом в комбінації для одночасного застосування, при цьому фармацевтична композиція містить комбінацію разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та/або експіцієнтами.

10 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол, та його солі, включаючи 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)окси]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил)-2-(гідроксиметил)фенол трифенілацетат, можуть бути одержані, як описано у WO 03/024439 (Приклад 78(i)), який

15 включений в дану заявку шляхом посилання.
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]о бромід описаний як Приклад 84, у WO2005/104745, який включений в дану заявку шляхом посилання.

Клінічні дослідження

20 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло [2.2.2]октан бромід
4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід, як було знайдено, є ефективним пан-активним анти-мускариновим бронхолітиком тривалої дії, що демонструє повільну оборотність у людському M3 рецепторі *in vitro* та тривалість дії *in vivo* при введенні безпосередньо в легені в доклінічних моделях. Тривалість дії цієї сполуки визначається за допомогою моделей *in vitro* при введенні шляхом вдихання у тварин, а потім у дослідженнях ранньої фази у здорових добровольців і COPD суб'єктів підтримує можливість використання цієї сполуки як щоденних бронходилататорів при COPD для приймання раз на день.

Декілька досліджень клінічної фармакології були проведені з використанням 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан броміду як у здорових добровольців, так і у пацієнтів з COPD для вивчення безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки цієї сполуки. Бронхолітичний ефект та тривалість дії однієї інгаляційної дози цієї сполуки, за вимірюваннями методом плетизмографії (sG_{aw} , R_{aw}) і спірометрії (FEV_1) були оцінені в деяких із зазначених вище досліджень. Ці дослідження показали клінічно значущу бронходилатацію та 24-годинну тривалість дії цієї сполуки.

35 В одному з таких досліджень, розроблених для оцінки безпеки, ефективності і фармакокінетики 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан броміду в пацієнтів з COPD, п'ять однократних щоденних доз (62,5 мкг, 125 мкг, 250 мкг, 500 мкг та 1000 мкг), взяті протягом 14-денного періоду лікування, надавали статистично значуще покращення функції легенів у порівнянні з плацебо. Усі однократні щоденні дози показали чисельно більше покращення в кюветі FEV_1 , ніж відкритий мічений тіотропій активний контроль (18 мкг один раз на день). Додатково, це дослідження підтвердило, що 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід має однократний щоденний профіль.

Додаткове дослідження оцінювало ефективність і безпеку трьох доз (125 мкг, 250 мкг та 500 мкг) 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло [2.2.2]октан броміду, який вводять один раз на день за допомогою інгалятора сухого порошку протягом 28 днів у суб'єктів з COPD. Це дослідження підтвердило, що 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметіл)окси]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октан бромід є безпечним і ефективним, підтримуючи значне розширення бронхів протягом більш ніж двадцяти чотирьох годин.

50 Сполука (II) (як α -фенілцинаматна сіль або трифенілацетатна сіль)

Сполука (II), як α -фенілцинаматна сіль та трифенілацетатна сіль, була вивчена в ряді досліджень з клінічної фармакології, в тому числі досліджень однократних та повторних доз. Додатково, ці дослідження оцінювали сполуку (II), виготовлену з лактозою і або целобіоза октаацетатом або стеаратом магнію.

55 У астматичних пацієнтів, статистично та клінічно значуще покращення в кюветі (24 години) FEV_1 спостерігалось для всіх доз проаналізованої сполуки (II), в порівнянні з плацебо. Однократні дози 25 мкг - 100 мкг трифенілацетату сполуки (II) (що містить лактозу і стеарат магнію) показали 24-годинну тривалість дії по оцінці 200 мл або більшого збільшення в середньому від 23 до 24 годин після дози FEV_1 в порівнянні з плацебо.

У пацієнтів з COPD, лікування 100 мкг і 400 мкг сполуки (II) альфа фенілцинамата (тільки з лактозою) призвело до клінічно значущої скоригованої відмінності від плацебо по середньозваженій величині FEV₁ (від 22 до 24 годин) > 100 мл. Однократні дози 25 мкг - 100 мкг сполуки (II) трифенілацетату (що містять лактозу і стеарат магнію) показали 24-годинну

5 тривалість дії по оцінці 190 мл або більшому збільшенню в середньому від 23 до 24 годин після дози FEV₁ в порівнянні з плацебо).

Комбінаційна терапія

Комбінацію броміду сполуки (I) та трифенілацетату сполуки (II) вводили шістнадцяти здоровим японським добровольцям, у віці від 20 до 65 років, в рамках клінічного дослідження

10 для оцінки безпеки, переносимості, фармакокінетики та фармакодинаміки однократних інгаляційних доз броміду сполуки (I) та трифенілацетату сполуки (II) як монотерапії та в комбінації. Це дослідження являло собою рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, чотирикратне перехресне дослідження, де суб'єкти одержувати однократну дозу:

- 15 - бромід сполуки (I) (500 мкг доза),
- трифенілацетат сполуки (II) (50 мкг доза),
- бромід сполуки (I) (500 мкг доза) та трифенілацетат сполуки (II) (50 мкг доза) одночасно, або
- плацебо

20 в кожному з чотирьох періодів лікування. Після зарахування до дослідження суб'єкти були віднесені до однієї з чотирьох послідовностей лікування на основі дизайну Вільямса.

Дане клінічне дослідження за участю здорових японських добровольців, оцінювало вплив броміду сполуки (I) (500 мкг доза) та трифенілацетату сполуки (II) (50 мкг доза), які вводять у вигляді однократної інгаляційної дози та одночасно (бромід сполуки (I) (500 мкг доза) та

25 трифенілацетат сполуки (II) (50 мкг доза)) на показники функції легенів. Однократні інгаляційні дози і комбінації, які вводили за допомогою інгаляторів сухого порошку, виявилися добре переносимими. У цьому дослідженні були зареєстровані значення FEV₁. Значення FEV₁ були вище у всіх групах лікування в порівнянні з плацебо. Групам вводили дози броміду сполуки (I) (500 мкг доза) та трифенілацетату сполуки (II) (50 мкг доза) одночасно, що демонструвало

30 найбільшу відмінність у порівнянні з плацебо.

Фармацевтичні складки

Одержання сумішей

Бромід сполуки (I)

Може бути використаний моногідрат α -лактози фармацевтичного класу від DMV Fronterra

35 Fronterra, з дотриманням вимог Ph.Eur/USNF. Перед використанням моногідрат α -лактози може бути просіяний через грубе сито (наприклад, з розміром комірки 500 або 800 мікрон). Рівень мілкої фракції в моногідраті α -лактози, який може бути визначений Sympates, може бути на 4,5 % мас/мас меншим, ніж 4,5 мікрона.

Бромід сполуки (I) мікронізують перед використанням у мікронайзері APTM з одержанням

40 масового середнього діаметра від 1 до 5 мікрон, наприклад, від 2 до 5 мікрон.

Може бути використаний стеарат магнію фармацевтичного класу, від Peter Greven, з дотриманням вимог Ph.Eur/USNF, що поставляється з масовим середнім розміром частинок від 8 до 12 мкм.

Суміш А

Моногідрат лактози може бути пропущений через сито, а потім поєднаний зі стеаратом магнію і змішаний або за допомогою мішалки з великим зусиллям зсуву (мішалка серії QMM, PMA або TRV, така як TRV25 або TRV65), або блендеру перегортання з малим зусиллям зсуву (мішалка Turbula), із забезпеченням преміксу стеарат магнію/лактоза, що у цій заявці має назву суміш А.

50 Суміш В

Кінцева суміш В може бути одержана наступним чином. Кількість суміші А і броміду сполуки (I) може бути піддана скринінгу, наприклад, за допомогою COMIL™, та потім змішана із сумішшю А, що залишилася, за допомогою мішалки з великим зусиллям зсуву (мішалка серії QMM, PMA або TRV, така як TRV25 або TRV65) або блендеру перегортання з малим зусиллям

55 зсуву (мішалка Turbula).

Приклад складу суміші для порошкової суміші броміду сполуки (I) (62,5 мг на блістер)

Інгредієнт	Кількість
Мікронізований бромід сполуки (I)	74,1 г
Стеарат магнію	75 г
Моногідрат лактози	До 12,5 кг

- Примітка: 74,1 г броміду сполуки (I) еквівалентні 62,5 г вільного катіону. Кількість доданого броміду сполуки (I) може бути скоректована в залежності заданої чистоти вхідної лікарської речовини.

Приклад складу суміші для порошкової суміші броміду сполуки (I) (125 мг на блістер)

Інгредієнт	Кількість
Мікронізований бромід сполуки (I)	148,3 г
Стеарат магнію	75 г
Моногідрат лактози	До 12,5 кг

- Примітка: 148,3 г броміду сполуки (I) еквівалентні 125 г вільного катіону. Кількість доданого броміду сполуки (I) може бути скоректована в залежності заданої чистоти вхідної лікарської речовини.

Параметри змішування (використовуючи TRV25, вага 12,5 кг)

Суміш	Час (хв)	Приблизна швидкість об/хв
A	6	460
B	10	590

Одержання блістерної смуги

Змішана композиція потім може бути перенесена в блістерні смуги (типова номінальна середня кількість суміші на блістер 12,5-13,5 мг) типу, який зазвичай використовують для подачі сухого порошку для інгаляцій, та блістерні смуги герметично скріплюють звичайним чином.

Трифенілацетат сполуки (II)

Може бути використаний моногідрат α -лактози фармацевтичного класу від DMV Fronterra Excipients, з дотриманням вимог Ph.Eur/USNF. Перед використанням моногідрат α -лактози може бути просіяний через грубе сито (типовий розмір комірки 500 мікрон). Рівень мілкої фракції в моногідраті α -лактози, який може бути визначений Sympates, може бути на 4,5 % мас/мас меншим, ніж 4,5 мікрона.

Трифенілацетат сполуки (II) мікронізують перед використанням у мікронайзері APTM з одержанням MMD (масовий середній діаметр) від 1 до 5 мікрон, як наприклад, від 2 до 5 мікрон, наприклад 1,8 мікрон.

Може бути використаний стеарат магнію фармацевтичного класу, від Peter Greven, з дотриманням вимог Ph.Eur/USNF, що поставляється з масовим середнім розміром частинок від 8 до 12 мкм.

Суміш A

Моногідрат лактози може бути пропущений через сито, а потім поєднаний зі стеаратом магнію (звичайно 130 г) і змішаний або за допомогою мішалки з великим зусиллям зсуву (мішалка серії QMM, PMA або TRV, така як TRV25 або TRV65), або блендеру перегортання з малим зусиллям зсуву (мішалка Turbula), із забезпеченням преміксу стеарату магнію/лактоза, що у цій заявці має назву суміш A.

Суміш B

Кінцева суміш B може бути одержана наступним чином. Прийнятна кількість суміші A і трифенілацетату сполуки (II) (звичайно 5-165 г) може бути піддана скринінгу, наприклад, за допомогою COMIL™, та потім змішана із сумішшю A, що залишилася, за допомогою мішалки з великим зусиллям зсуву (мішалка серії QMM, PMA або TRV, така як TRV25 або TRV65) або блендеру перегортання з малим зусиллям зсуву (мішалка Turbula). Кінцева концентрація трифенілацетату сполуки (II) в сумішах звичайно знаходиться в діапазоні 0,02 % мас/мас – 0,8 % мас/мас еквіваленту вільної основи.

Одержання блістерної смуги

Змішану композицію переносять в блістерні смуги (типова номінальна середня кількість суміші B на блістер 12,5-13,5 мг) типу, який зазвичай використовують для подачі сухого порошку для інгаляцій, та блістерні смуги потім герметично скріплюють звичайним чином.

Приклади складів

Використовуючи наведену вище методику можуть бути одержані наступні ілюстративні склади:

Суміш №	Маса стеарату магнію	Маса трифенілацетату сполуки (II) (мікронізований)	Маса лактози	Кількість на блістер
1	130 г	5,0 г	До 13 кг	13 мг
2	130 г	10,3 г	До 13 кг	13 мг
3	130 г	20,7 г	До 13 кг	13 мг
4	130 г	41,3 г	До 13 кг	13 мг
5	130 г	82,7 г	До 13 кг	13 мг
6	130 г	165,4 г	До 13 кг	13 мг

5

Примітка: Використана кількість трифенілацетату сполуки (II) базується на основі коефіцієнту перетворення солі 1,59. Наприклад, 41 г трифенілацетату сполуки (II) еквівалентні 25 г вільної основи.

10 Ілюстративні параметри змішування (використовуючи TRV25, вага 13 кг, порошкову суміш трифенілацетату сполуки (II) (блістер 25 мікрограм))

Суміш	Час (хв)	Приблизна швидкість об/хв
A	9	550
B	8,5	550

Приклади інгаляційних пристроїв сухого порошку (DPI пристроїв)

15 Бромід сполуки (I) та трифенілацетат сполуки (II) у вигляді порошка для вдихання можуть бути введені в DPI пристрій, що містить дві блістерні смуги. Одна смуга містить суміш мікронізованого броміду сполуки (I) (приблизно 500 мікрограмів на блістер), стеарат магнію і моногідрат лактози. Друга смуга містить суміш мікронізованого трифенілацетату сполуки (II) (приблизно 25 мкг на блістер), стеарат магнію і моногідрат лактози. DPI пристрій доставить, при запуску, вміст одного блістера одночасно з кожної з двох блістерних смуг. Кожна блістерна смуга являє собою подвійний ламінат з фольги, що містить 30 блістерів на смугу.

20 В додатковому втіленні, бромід сполуки (I) та трифенілацетат сполуки (II) у вигляді порошка для вдихання можуть бути введені в інгаляційний пристрій сухого порошку, що містить дві блістерні смуги, при цьому одна смуга містить суміш мікронізованого броміду сполуки (I) (приблизно 125 або 62,5 мікрограмів на блістер), стеарат магнію (в кількості 0,6 % мас/мас загальної маси порошку на блістер) та моногідрат лактози. Друга смуга містить суміш мікронізованого трифенілацетату сполуки (II) (приблизно 25 мікрограмів на блістер), стеарат магнію та моногідрат лактози. Друга смуга необов'язково містить S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти (фуроат флутиказону) в кількості приблизно 100 мікрограмів на блістер. DPI пристрій доставить, при запуску, вміст одного блістера одночасно з кожної з двох блістерних смуг. Кожна блістерна смуга являє собою подвійний ламінат з фольги, що містить 7, 14 або 30 наповнених блістерів на смугу.

35 В додатковому втіленні, бромід сполуки (I) та трифенілацетат сполуки (II) у вигляді порошка для вдихання можуть бути введені в інгаляційний пристрій сухого порошку, що містить дві блістерні смуги, при цьому одна смуга містить суміш мікронізованого броміду сполуки (I) (приблизно 125 або 62,5 мікрограмів на блістер), трифенілацетат сполуки (II) (приблизно 25 мікрограмів на блістер), стеарат магнію та моногідрат лактози. Друга смуга містить суміш S-фторметилового ефіру 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксо-андроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти (фуроат флутиказону) в кількості приблизно 100 мікрограмів на блістер та моногідрат лактози. DPI пристрій доставить, при запуску, вміст одного блістера одночасно з кожної з двох блістерних смуг. Кожна блістерна смуга являє собою подвійний ламінат з фольги, що містить 7, 14 або 30 наповнених блістерів на смугу.

40 Всі публікації, включаючи, але не обмежуючись, патенти та заявки на патент, процитовані в даному описі, включені в дану заявку шляхом посилання, таким чином, ніби кожна окрема публікація конкретно та окремо вказана, щоб бути включеною в дану заявку шляхом посилання, як повністю приведено.

45

Наведений вище опис повністю розкриває винахід, включаючи його переважні втілення. Модифікації та удосконалення втілень, конкретно розкритих в даній заявці, включені в межі доданої формули винаходу. Без додаткового уточнення, вважають, що фахівець в даній галузі техніки може, використовуючи наведений опис, використовувати даний винахід в
 5 максимальному ступені. Тому, приклади в даній заявці повинні бути тлумачені лише як ілюстрація, а не обмеження обсягу даного винаходу будь-яким чином. Втілення винаходу, на які заявлені виключна власність або переважне право, визначені, як зазначено нижче.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтичний комбінований продукт, що містить

а) 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)оксі]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану бромід;
 та

б) 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)оксі]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-
 15 (гідроксиметил)фенолу трифенілацетат.

2. Продукт за п. 1, де 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)оксі]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану бромід та 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)оксі]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенолу трифенілацетат присутні у формі, пристосованій для роздільного, послідовного та одночасного
 20 введення.

3. Продукт за п. 1 або п. 2 у формі, прийнятній для введення шляхом інгаляції через дозатор для лікарського засобу, вибраний з інгалятора сухого порошку резервуарного типу, інгалятора сухого порошку з одноразовою дозою, інгалятора сухого порошку з попередньо відміряними багаторазовими дозами, назального інгалятора або аерозольного дозуючого інгалятора.

4. Продукт за п. 3, де 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)оксі]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану бромід та 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)оксі]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенолу трифенілацетат присутні в окремих композиціях сухого порошку або змішаній композиції сухого порошку.

5. Продукт за п. 4, де кожна композиція містить носій, який є лактозою.

6. Продукт за п. 4 або п. 5, де кожна композиція містить третинний агент.

7. Продукт за п. 6, де третинний агент являє собою стеарат магнію, присутній в кількості приблизно 0,6 % мас./мас. в композиції 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)оксі]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану броміду та/або в кількості приблизно 1,0 % мас./мас. в композиції 4-
 35 {{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)оксі]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенолу трифенілацетату.

8. Продукт за будь-яким з пп. 4-7, де зазначена окрема композиція знаходиться в одиничній дозованій формі, та крім того при цьому одиничною дозованою формою є капсула, картридж або блістерна упаковка.

9. Продукт за будь-яким з пп. 1-8, де 4-[гідрокси(дифеніл)метил]-1-{2-[(фенілметил)оксі]етил}-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану бромід присутній в кількості 125 мкг/доза або 62,5 мкг/доза.

10. Продукт за будь-яким з пп. 1-9, де 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-дихлорбензил)оксі]етокси}гексил)аміно]-1-гідроксіетил}-2-(гідроксиметил)фенолу трифенілацетат присутній в кількості 25 мкг/доза.

11. Продукт за будь-яким з пп. 1-10, що додатково містить S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти (фуроат флутиказону).

12. Продукт за п. 11, де S-фторметиловий ефір 6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 β -гідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -тіокарбонової кислоти (фуроат флутиказону) присутній в кількості 100 мкг/доза.

13. Продукт за будь-яким з пп. 1-12 для застосування у профілактиці або лікуванні запальних захворювань або захворювань дихальних шляхів, вибраних з групи, що включає хронічне обструктивне захворювання легенів, хронічний бронхіт, астму, хронічну обструкцію дихальних шляхів, фіброз легенів, емфізему легенів, алергічний риніт, хворобу периферичних дихальних
 55 шляхів, бронхоектазію та муковісцидоз.

14. Продукт за п. 13, де захворюванням є хронічне обструктивне захворювання легенів.

15. Продукт за п. 13 або п. 14, де продукт застосовується шляхом введення один раз на день.

16. Інгалятор сухого порошку, що містить продукт за будь-яким з пп. 1-12.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601