



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **101652**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 12043**

(22) Дата подання заявки: **13.03.2009**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.04.2013**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **08382010.0**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **13.03.2008**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **EP**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **27.12.2010, Бюл.№ 24**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.04.2013, Бюл.№ 8**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/EP2009/001832,
13.03.2009**

(72) Винахідник(и):

**Ламарка Касадо Роса (ES),
де Мікель Серра Гонсало (ES)**

(73) Власник(и):

**АЛМІРАЛЛ, С.А.,
Ronda del General Mitre, 151, E-08022
Barcelona, Spain (ES)**

(74) Представник:

**Петров Андрій Володимирович, реєстр.
№139**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

US 2005/026948 A1, 03.02.2005

US 2005/025718 A1, 03.02.2005

G. JOOS ET AL.: "Bronchodilator effects of
aclidinium bromide, a novel long-acting
anticholinergic, in COPD patients: a phase II
study", [Online] 16 September 2007 (2007-09-
16), pages 209S-210S, XP002487868

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ, ЩО МІСТИТЬ АКЛІДІНІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції для інгаляції, що містить аклідіній у формі сухого порошку фармацевтично прийнятної солі у суміші з фармацевтично прийнятним носієм у формі сухого порошку, у вигляді а) однодозової препаративної форми у вигляді сухого порошку, що містить одну відміряну номінальну дозу аклідінію, еквівалентну 400 мкг аклідінію броміду, або б) мультидозової препаративної форми у вигляді сухого порошку, що призначена для введення за допомогою мультидозового інгаляторного пристрою для сухого порошку, що відкалібрований для забезпечення введення відміряної номінальної дози аклідінію, еквівалентної 400 мкг аклідінію броміду.

UA 101652 C2

Даний винахід відноситься до нової дози аклідинія й нових способів і препаративних форм, призначених для лікування респіраторних захворювань, насамперед астми й хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), із застосуванням аклідинія.

Передумови створення винаходу

5 Аклідинія бромід являє собою бромід 3(R)-(2-гідрокси-2,2-дитієн-2-ілацетокси)-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, що описаний, наприклад, у WO 0104118. Хоча відомо, що зазначена сполука є антихолінергічним засобом пролонгованої дії, яку можна застосовувати для лікування респіраторних захворювань, його оптимальна доза не була заявлена.

10 Короткий виклад сутності винаходу

При створенні винаходу зненацька було встановлено, що при лікуванні респіраторних порушень, насамперед астми й ХОЗЛ, у дорослих людей аклідиній має найбільшу ефективність при його введенні шляхом інгаляції у дозі, що становить приблизно 400 мкг, яка міститься у відміряній номінальній дозі, як правило, у вигляді однієї дози, що становить приблизно 400 мкг, у день, яка міститься у відміряній номінальній дозі (при цьому, наприклад, доза, що випускається, становить приблизно 360 мкг і доза респірабельних часток (Fine Particle dose, FPD) становить приблизно 120 мкг) (у перерахуванні на масу аклідинія броміду).

Так, перший варіант здійснення винаходу відноситься до призначеної для інгаляції фармацевтичної композиції, що містить аклідиній у вигляді фармацевтично прийнятої солі, наприклад, аклідинія броміду, у формі сухого порошку у суміші з фармацевтично прийнятим носієм у формі сухого порошку, наприклад, із частками лактози, що (I) являє собою одну відміряну номінальну дозу аклідинія, еквівалентну приблизно 400 мкг аклідинія броміду, або (II) перебуває у мультидозовому інгаляторі для сухого порошку, що відкалібрований для випуску відміряної номінальної дози аклідинія, еквівалентної приблизно 400 мкг аклідинія броміду. Зазначену композицію можна вводити один або декілька разів на день. Переважно її вводять один або два рази на день.

Другий варіант здійснення винаходу відноситься до способу лікування респіраторного стану, наприклад, вибраного з астми й хронічного обструктивного захворювання легенів, у пацієнта, що має потребу у такому лікуванні, який полягає у тому, що вводять, як правило, у вигляді дози, яку вводять один раз на день або два рази на день, аклідиній, наприклад, аклідинія бромід, у дозі, еквівалентній відміряній номінальній дозі аклідинія броміду, що становить приблизно 400 мкг, наприклад, який полягає у тому, що вводять фармацевтичну композицію, зазначену у попередньому параграфі. Винахід відноситься також до застосування аклідинія для готування лікарського засобу, наприклад, описаного у попередньому параграфі, яке призначено для застосування відповідно до зазначеного способу.

Аклідиній можна застосовувати у вигляді монотерапії або у сполученні з одним або декількома додатковими протизапальними засобами й/або бронходилататорами, наприклад, кортикостероїдами, інгібіторами PDE IV і β_2 -агоністами, наприклад, формотеролом, салметеролом, будесонідом і мометазоном, і, таким чином, винахід відноситься також до зазначених вище способів, які передбачають, крім того, введення в ефективній кількості зазначеного засобу, а також до зазначених вище фармацевтичних композицій, які містять також зазначений(і) додатковий(і) засіб(оби).

Докладний опис винаходу

Як правило, аклідиній вводять у формі солі, утвореній з аніоном X, де X являє собою фармацевтично прийнятний аніон моно- або полівалентної кислоти. Більше конкретно, X являє собою аніон, отриманий з неорганічної кислоти, такої як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота й фосфорна кислота, або з органічної кислоти, такої як метансульфонова кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, бурштинова кислота, молочна кислота, лимонна кислота або малеїнова кислота. Переважно аклідиній перебуває у формі аклідинія броміду.

Аклідиній переважно вводять у формі придатного для інгаляції сухого порошку у суміші з придатним носієм, наприклад, порошком лактози.

Наприклад, в одному з варіантів здійснення винаходу аклідиній являє собою аклідинія бромід, що є присутнім у суміші з порошком лактози.

55 Респіраторне захворювання або стан, який можна лікувати за допомогою препаративних форм і способів, запропонованих у даному винаході, як правило, являє собою астму, гострий або хронічний бронхіт, емфізему, хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), бронхіальну гіперреактивність або риніт, насамперед астму або хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), насамперед ХОЗЛ.

Стосовно до доз діючої речовини поняття «приблизно» означає у контексті даного опису, що розглянута величина перебуває у звичайних границях припустимих варіацій, які відповідно до Європейської Фармакопеї й Фармакопеї США становлять плюс/мінус 35%, або переважно припустимих варіацій, які визначені більше суворими сучасними вимогами, так, у проєкті керівництва FDA США для інгалятора вони становлять плюс/мінус 25%, або, насамперед, перебувають у межах точності відмірювання доз, забезпечуваною розподільною системою, вони становлять, наприклад, +/- 10%. Так, відміряна номінальна доза, що становить «приблизно 400 мкг», означає цільову дозу 400 мкг, яка може варіюватися у звичайних межах, припустимих для розподільної системи, наприклад, у межах плюс/мінус 35% (припустимі варіації відповідно до Європейської Фармакопеї й Фармакопеї США), або переважно 300-500 мкг (тобто у межах припустимих варіацій, обумовлених більше суворими сучасними вимогами, які містяться у проєкті керівництва FDA США для інгалятора), або, насамперед, 340-460 мкг (або у межах точності відмірювання дози, забезпечуваної інгалятором).

Для дози, що випускається, і дози респірабельних часток (доза респірабельних часток являє собою масу (у мкг) аклідинію броміду у дозі, що випускається, діаметр яких менше граничного аеродинамічного діаметра, що становить 5 мкм) має місце той же самий рівень варіацій і вони пропорційні відміряній дозі, і, отже, для дози, що випускається, наприклад, відміряна номінальна доза, що становить приблизно 400 мкг (плюс/мінус 35%), відповідає дозі, що випускається, яка становить приблизно 360 мкг (плюс/мінус 35%), і дозі респірабельних часток, що становить приблизно 120 мкг (плюс/мінус 35%).

Упакування препаративної форми може бути придатним для введення стандартної дози або декількох доз. У випадку введення декількох доз необхідна кількість препаративної форми може бути відміряна заздалегідь або її можна відміряти у процесі застосування. Відповідно до цього інгалятори для сухого порошку підрозділяють на три групи: (а) пристрої, що містять одну дозу (однодозові інгалятори), (б) пристрої, що містять декілька стандартних доз, і (в) пристрої, що містять декілька доз (мультидозові інгалятори).

Як правило, препаративні форми містять порошкоподібну суміш для інгаляції, що включає сполуки, запропоновані у винаході, і придатну порошкоподібну основу (субстанцію, що виконує роль носія), таку як лактоза або крохмаль. Переважно застосовують лактозу. Кожна капсула або картридж, як правило, може містити кожну з терапевтичних діючих речовин у кількості від 2 до 400 мкг. В альтернативному варіанті діюча(і) речовина(и) може(уть) бути присутнім без ексципієнтів.

В однодозових інгаляторах першого типу одноразові дози, вже відважені виробником, містяться у невеликих контейнерах, які, як правило, являють собою тверді желатинові капсули. Капсулу беруть з окремої коробки або контейнера й поміщають у приймач інгалятора. Потім капсулу розкривають або перфорують за допомогою голки або ріжучих лез для того, щоб дати можливість частині вдихуваного потоку повітря пройти через капсулу й захопити порошок, або для того, щоб порошок вивільнявся з капсули через ці перфораційні отвори під дією відцентрових сил у процесі інгаляції. Після інгаляції спустошену капсулу знову варто видалити з інгалятора. Як правило, для того, щоб вставити й видалити капсулу, потрібно розібрати інгалятор, що являє собою операцію, яка може виявитися скрутною й обтяжною для деяких пацієнтів. Іншими недоліками, пов'язаними із застосуванням твердих желатинових капсул для інгаляційних порошоків, є (а) недостатній захист від поглинання вологи з навколишнього повітря, (б) проблеми, що виникають при розкритті або перфоруванні капсул, які раніше перебували в умовах дуже високої відносної вологості, що викликає фрагментацію або появу вм'ятин, і (в) можливість вдихання фрагментів капсули. Крім того, є дані про те, що для багатьох капсульних інгаляторів характерний неповний викид.

Деякі капсульні інгалятори забезпечені магазином, з якого індивідуальні капсули можна переносити у прийомну камеру, в якій здійснюється їхнє перфорування й спустошення, як описано у WO 92/03175. Інші капсульні інгалятори мають обертові магазини з капсульними камерами, які можна сполучати з повітряним каналом (повітроводом) для випуску дози (див., наприклад, WO 91/02558 і GB 2242134). До них відноситься тип інгаляторів, що містять декілька стандартних доз, а також блістерні інгалятори, які забезпечені запасним блоком у вигляді диска або смужки, що містить певну кількість стандартних доз.

Блістерні інгалятори забезпечують більше високий рівень захисту лікарського засобу від вологи, ніж капсульні інгалятори. Доступ до порошку забезпечують шляхом перфорування покриття або блістерної фольги, або шляхом відривання фольги-покриття. Коли замість диска використовують блістерну смужку, то кількість доз можна збільшувати, однак для пацієнта незручно здійснювати заміну порожньої смужки. Тому такі пристрої поряд з убудованою

системою дозування, включаючи пристосування, застосовуване для переміщення смужки й відкривання блістерних кишень, часто є одноразовими.

Мультидозові інгалятори не містять попередньо відміряних кількостей порошкоподібної препаративної форми. Вони складаються з контейнера, що має відносно великий розмір, і пристрою для відмірювання дози, який повинен приводитися у дію пацієнтом. Контейнер містить декілька доз, які відділяються по одній від маси порошку шляхом об'ємного витиснення. Існують різні пристрої для відмірювання дози, включаючи, мембрани, що обертаються (див., наприклад, EP 0069715) або диски (див., наприклад, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 і EP 0674533), циліндри, що обертаються (див., наприклад, EP 0166294; GB 2165159 і WO 92/09322) і усічені конуси, що обертаються (див., наприклад, WO 92/00771), які всі мають порожнини, заповнювані порошком із контейнера. Інші мультидозові пристрої забезпечені мірними золотниками (див., наприклад, US 5201308 і WO 97/00703) або мірними поршнями, що мають локальні або кільцеві поглиблення для переміщення певного об'єму порошку з контейнера у камеру для введення або у повітряний канал, див., наприклад, EP 0505321, WO 92/04068 і WO 92/04928.

Відтворене відмірювання дози являє собою одне з основних завдань для мультидозових інгаляторних пристроїв. Порошкоподібна препаративна форма повинна мати гарні й стабільні характеристики плинності, оскільки заповнення чашок або порожнин, що служать для відмірювання дози, в основному відбувається під дією сили гравітації. Для однодозового інгалятора й мультидозового інгалятора, що завантажуються повторно, точність відмірювання дози може гарантуватися виробником. З іншого боку, мультидозові інгалятори можуть містити набагато більшу кількість доз, у результаті чого у цілому кількість операцій, необхідна для одержання дози, буде меншою.

Оскільки вдихуваний потік повітря у мультидозових пристроях часто проходить через порожнину, що служить для відмірювання дози, і оскільки масивні й тверді системи відмірювання дози мультидозових інгаляторів не можуть перемішуватися цим вдихуванням потоком повітря, то порошкоподібна маса просто захоплюється з порожнини й у процесі викиду відбувається невелика деагломерація.

Отже, необхідні особливі засоби для розпушення. Однак на практиці вони не завжди являють собою частину конструкції інгалятора. У зв'язку з тим, що у мультидозових пристроях перебуває велика кількість доз, необхідно мінімізувати адгезію порошку на внутрішній поверхні стінок повітряних каналів і причини, що викликають деагломерацію, і/або необхідно мати можливість регулярно очищати ці частини, не роблячи впливу на дози, що залишилися у пристрої. Деякі мультидозові інгалятори забезпечені одноразовими контейнерами для лікарського засобу, які можна замінити після використання заздалегідь певної кількості доз (див., наприклад, WO 97/000703). Для таких напівпостійних мультидозових інгаляторів з одноразовими контейнерами для лікарського засобу вимоги до попередження акумуляції лікарського засобу є навіть ще більше суворими.

У кращому варіанті здійснення винаходу аклідиній вводять за допомогою активуємого вдихом мультидозового інгалятора для сухого порошку, відкаліброваного для забезпечення щоденного випуску відміряної номінальної дози аклідинія, що становить 400 мкг. Найбільше кращим для цієї мети інгаляторним пристроєм є Genuair®, (раніше відомий за назвою Novolizer SD2FL), або пристрій, описаний у WO 97/000703, WO 03/000325 або WO 03/061742, зміст зазначених заявок включений у даний опис як посилання.

Крім введення за допомогою інгаляторів для сухого порошку композиції, запропоновані у винаході, можна вводити у формі аерозолів, що здійснюють за допомогою газів-пропелентів або за допомогою так званих розпилювачів або пульверизаторів, за допомогою яких розчини або суспензії субстанцій, що мають фармакологічну активність, можна розпорошувати під високим тиском, у результаті чого утвориться туман, що складається з вдихуваних часток.

Бажано, щоб лікарські засоби, призначені для введення шляхом інгаляції, мали контрольований розмір часток. Оптимальний розмір часток для інгаляції у бронхіальну систему, як правило, становить 1-10 мкм, переважно 2-5 мкм. Частки, що мають розмір більше 20 мкм, як правило, є занадто великими, щоб проникнути у дрібні дихальні шляхи. Для одержання необхідного розміру часток можна зменшувати розмір часток діючої речовини після їхнього одержання за допомогою загальноприйнятих засобів, наприклад, з використанням методів мікронізації або надкритичної рідини. Необхідну фракцію можна відокремлювати шляхом повітряної сепарації або просіювання. Переважно частки повинні бути кристалічними.

Досягнення високої відтворюваності доз при використанні мікронізованих порошоків є скрутним внаслідок їхньої низької плинності (сипкості) і сильно вираженою тенденцією до агломерації. Для підвищення ефективності сухих порошкоподібних композицій необхідно домогтися того, щоб частки мали великі розміри при знаходженні в інгаляторі, але ставали

маленькими при їхньому викиді у дихальний тракт. Тому, як правило, застосовують ексципієнт, наприклад, моно-, ди- або полісахарид або цукровий спирт, такий, наприклад, як лактоза, маніт або глюкоза. Згідно з даним винаходом розмір часток ексципієнта, як правило, повинен набагато перевищувати розмір часток вдихуваного лікарського засобу. Коли ексципієнт являє собою лактозу, вона, як правило, є присутньою у вигляді часток лактози, переважно кристалічного моногідрату альфа-лактози, наприклад, що має середній розмір часток у діапазоні 20-1000 мкм, переважно у діапазоні 90-150 мкм. Медіанний розмір часток приблизно відповідає середньому розміру і являє собою такий діаметр, що 50 мас.% часток мають більший еквівалентний діаметр, а інші 50 мас.% мають менший еквівалентний діаметр. Тому у даній області техніки середній розмір часток, як правило, позначають як еквівалентний d50. Розподіл часток за розміром може впливати на характеристики плинності, насипну щільність тощо. Тому для характеристики розподілу часток за розміром можна використовувати на додаток до d50 також і інші еквівалентні діаметри, такі як d10 і d90. d10 являє собою такий еквівалентний діаметр, що 10 мас.% часток мають менший діаметр (і, отже, інші 90% є більшими). d90 являє собою такий еквівалентний діаметр, що 90 мас.% часток мають менший діаметр. В одному з варіантів здійснення винаходу частки лактози, призначені для застосування у препаративних формах, запропонованих у винаході, характеризуються величиною d10, що становить 90 - 160 мкм, величиною d50, що становить 170 - 270 мкм, і величиною d90, що становить 290 - 400 мкм.

Придатна для застосування згідно з даним винаходом лактоза надходить у продаж у формі продуктів, що випускаються, наприклад, фірмами DMW Internacional (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003); Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Capsulac 60 INH); і Borculo Domo (Lactohale 100-200, Lactohale 200-300 і Lactohale 100-300).

Масове співвідношення між частками лактози й аклідинія повинно залежати від застосовуваного інгаляторного пристрою, але, як правило, воно становить, від 5:1 до 100:1, наприклад, від 25:1 до 75:1, наприклад, становить 30-35:1.

У кращому варіанті здійснення винаходу аклідинія вводять у вигляді сухої порошкоподібної препаративної форми, яка містить аклідинія бромід у суміші з лактозою у масовому співвідношенні аклідинія:лактоза, що становить від 1:50 до 1:75, яка придатна для введення за допомогою інгалятора для сухого порошку, причому частки аклідинія мають середній розмір часток, що характеризується діаметром від 2 до 5 мкм, наприклад, діаметром менше 3 мкм, і частки лактози характеризуються величиною d10, що становить 90 - 160 мкм, величиною d50, що становить 170 - 270 мкм, і величиною d90, що становить 290 - 400 мкм.

У способах і препаративних формах, запропонованих у винаході, можна застосовувати додаткові діючі речовини, такі як β 2-агоністи, інгібітори PDE IV, кортикостероїди, антагоністи лейкотриєну D4, інгібітори egfr-кінази, інгібітори кінази p38 або агоністи рецептора NK1. Наприклад, у винаході запропоновані описані вище препаративні форми, які додатково містять в ефективній кількості одну або декілька таких додаткових діючих речовин, наприклад, додатково містять в ефективній кількості β 2-агоніст і/або інгібітор PDE IV, і/або кортикостероїд. У винаході запропоновані також способи лікування респіраторних станів, зазначених вище у даному описі, наприклад, астми або ХОЗЛ, які полягають у тому, що вводять представлену у даному описі препаративну форму аклідинія й, крім того, які полягають у тому, що одночасно вводять в ефективній кількості одну або декілька додаткових діючих речовин, наприклад, додатково вводять в ефективній кількості β 2-агоніст і/або інгібітор PDE IV, і/або кортикостероїд.

β 2-агоністи, які можна застосовувати згідно з даним винаходом у сполученні з аклідинієм, включають, наприклад, арформотерол, бамбутерол, бітолтерол, броксатерол, карбутерол, кленбутерол, допексамін, фенотерол, формотерол, гексопреналін, ібутерол, ізотетарин, ізопреналін, левосалбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапротенерол, ноломірол, орципреналін, пірбутерол, прокатерол, рептотерол, ритодрин, римотерол, салбутамол, салмефамол, салметерол, сибенадет, сотенерот, сульфотерол, тербуталін, тіарамід, тулобутерол, GSK-597901, мілветерол, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил)аміно]-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксифеніл)-2(1H)-он), НОКУ-81, КУЛ-1248, кармотерол, індакатерол і 5-[2-(5,6-діетиліндан-2-іламіно)-1-гідроксіетил]-8-гідрокси-1H-хінолін-2-он, 4-гідрокси-7-[2-([3-(2-фенілетокси)пропіл)сульфоніл]етил)аміно]етил]-2(3H)-бензотіазолон, 1-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол, 1-[3-(4-метоксибензиламіно)-4-гідроксифеніл]-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол, 1-[2H-5-гідроксі-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-N,N-диметиламінофеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2H-5-гідроксі-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-метоксифеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2H-5-гідроксі-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-н-бутилоксифеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2H-5-гідроксі-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[4-[3-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-іл]-2-метил-2-

бутиламіно}етанол, 5-гідрокси-8-(1-гідрокси-2-ізопропіламінобутил)-2Н-1,4-бензоксазин-3-(4Н)-он, 1-(4-аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-2-трет-бутиламіно}етанол і 1-(4-етоксикарбоніламіно-3-ціан-5-фторфеніл)-2-(трет-бутиламіно}етанол, необов'язково у формі їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів і їх сумішей, і необов'язково їх фармакологічно сумісних кислотно-адитивних солей.

Кращими β2-агоністами, які можна застосовувати у комбінаціях, запропонованих у винаході, є: арформотерол, бамбутерол, бітолтерол, броксатерол, карбутерол, кленбутерол, допексамін, фенотерол, формотерол, гексопреналін, ібутерол, ізопреналін, левосалбутамол, мабутерол, мелуадрин, ноломірол, орципреналін, пірбутерол, прокатерол, (R,R)-формотерол, репротерол, ритодрин, римотерол, салбутамол, салметерол, сибенадет, сульфотерол, тербуталін, тулобутерол, GSK-597901, мілветерол, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он), KUL-1248, кармотерол і індакатерол, необов'язково у формі їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів і їх сумішей, і необов'язково їх фармакологічно сумісних кислотно-адитивних солей.

Оскільки антагоністи М3, які можна застосовувати відповідно до винаходу, мають пролонговану дію, то переважно їх поєднують з β2-агоністами, що мають пролонговану дію (які позначають також як LABA). Таким чином, об'єднані лікарські засоби можна вводити один або два рази на день.

Найбільше кращими LABA є формотерол, салметерол і GSK-597901, мілветерол, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он), KUL-1248, кармотерол і індакатерол, необов'язково у формі їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів і їх сумішей, і необов'язково їх фармакологічно сумісних кислотно-адитивних солей. Більше кращими є салметерол, формотерол, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он) і QAB-149. Ще більше кращими є салметерол, формотерол і LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он), насамперед салметеролу ксинафоат і формотеролу фумарат і LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он).

Наприклад, у винаході запропонована фармацевтична композиція для інгаляції, що містить аклідиній у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, броміду, у формі сухого порошку у суміші з фармацевтично прийнятним носієм, наприклад, частками лактози, у сполученні з формотеролу фумаратом, що (I) являє собою одну відміряну номінальну дозу аклідинія, еквівалентну приблизно 400 мкг аклідинія броміду, у сполученні з однією відміряною номінальною дозою формотеролу фумарата, що становить приблизно 5-25 мкг (наприклад, 6, 8, 5, 12, 18 або 24 мкг, наприклад, 12 мкг), або (II) перебуває у мультидозовому інгаляторному пристрої для сухого порошку, відкаліброваному для випуску відміряної номінальної дози аклідинія, еквівалентної приблизно 400 мкг аклідинія броміду, у сполученні з відміряною номінальною дозою формотеролу фумарата, що становить приблизно 5-25 мкг (наприклад, 6, 8, 5, 12, 18 або 24 мкг, наприклад, 12 мкг).

Фармацевтичну композицію, призначену для інгаляції, що містить аклідиній і β2-агоніст, наприклад, формотерол або LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он), можна вводити один або декілька разів на день. Переважно її вводять один або два рази на день.

Прикладами придатних інгібіторів PDE4, які можна поєднувати з аклідинієм для застосування згідно з даним винаходом, можуть служити бенафентрину дималеат, етазолат, денбуфілін, роліпам, ципамфілін, зардаверин, арофілін, філаміласт, типелукаст, тофіміласт, пікламіласт, толафентрин, мезопрам, дротаверину гідрохлорид, ліриміласт, рофлуміласт, ціломіласт, оглеміласт, апреміласт, 6-[2-(3,4-діетоксифеніл)тіазол-4-іл]піридин-2-карбонова кислота (тетоміласт), (R)-(+)-4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-фенілетил]піридин (CDP-840), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідрокси-1H-індол-3-іл]-2-оксоацетамід (GSK-842470), 9-(2-фторбензил)-N6-метил-2-(трифторметил)аденін (NCS-613), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-8-метоксигінолін-5-карбоксамід (D-4418), N-[9-метил-4-оксо-1-феніл-3,4,6,7-тетрагідропіроло[3,2,1-jk][1,4]бензодіазепін-3(R)-іл]піридин-4-карбоксамід, 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензил]-6-(етиламіно)-8-ізопропіл-3H-пурину гідрохлорид (V-11294A), 6-[3-(N,N-диметилкарбамоїл)фенілсульфоніл]-4-(3-метоксифеніламіно)-8-метилхінолін-3-карбоксаміду гідрохлорид (GSK-256066), 4-[6,7-діетокси-2,3-біс(гідроксиметил)нафталін-1-іл]-1-(2-метоксіетил)піридин-2(1H)-он (T-440), (-)-транс-2-[3'-3-(N-циклопропілкарбамоїл)-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1-іл]-3-фторбіфеніл-4-іл]циклопропанкарбонова кислота (МК-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-карбометокси-4-ціан-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-он, цис[4-ціан-4-(3-циклопропілметокси-4-

дифторметоксифеніл)циклогексан-1-ол, 5(S)-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3(S)-(3-метилбензил)піперидин-2-он (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (додаток 45): Abst 2557) і сполуки, заявлені у заявках на патент PCT WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 і WO 2005/123692.

Прикладами придатних кортикостероїдів і глюкокортикоїдів, які можна поєднувати з аклідинієм для застосування згідно з даним винаходом, можуть служити преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, дексаметазону ципецилат, нафлорт, дефлазакорт, галопредон ацетат, будесонід, беклометазону дипропіонат, гідрокортизон, триамцинолону ацетонід, флуоцинолону ацетонід, флуоцинонід, клокортолону півалат, метилпреднізолону ацепонат, дексаметазону пальмітоат, типредан, гідрокортизону ацепонат, преднікарбат, аклометазону дипропіонат, бутиксикорту пропіонат, RPR-106541, галометазон, метилпреднізолону сулепонат, мометазону фуруат, римексолон, преднізолону фарнезилат, циклесонід, депродон пропіонат, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, галобетазолу пропіонат, лотепреднолу етабонат, бетаметазону бутират-пропіонат, флунісолід, преднізон, дексаметазону натрійфосфат, триамцинолон, бетаметазону 17-валерат, бетаметазон, бетаметазону дипропіонат, 21-хлор-11бета-гідроксі-17альфа-[2-(метилсульфаніл)ацетокси]-4-прегнен-3,20-діон, дезізобутирилциклесонід, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону натрійсукцинат, NS-126, преднізолону натрійфосфат, гідрокортизону пробутат, преднізолону натрійметасульффонбензоат і клобетазолу пропіонат, насамперед будесонід або мометазон.

Наприклад, у винаході запропонована фармацевтична композиція для інгаляції, що містить аклідиній у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад, броміду, у формі сухого порошку у суміші з фармацевтично прийнятним носієм, наприклад, частками лактози, у сполученні з мометазону фуруоатом, що (I) являє собою одну відміряну номінальну дозу аклідинія, еквівалентну приблизно 400 мкг аклідинія броміду, у сполученні з однією відміряною номінальною дозою мометазону фуруоата, що становить приблизно 100-900 мкг (наприклад, 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 або 880 мкг, наприклад, 200-450 мкг, наприклад, 220 або 440 мкг), або (II) перебуває у мультидозовому інгаляторному пристрої для сухого порошку, відкаліброваному для випуску відміряної номінальної дози аклідинія, еквівалентної приблизно 400 мкг аклідинія броміду, у сполученні з відміряною номінальною дозою мометазону фуруоата, що становить приблизно 100-900 мкг (наприклад, 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 або 880 мкг, наприклад, 200-450 мкг, наприклад, 220 або 440 мкг).

Фармацевтичну композицію, призначену для інгаляції, що містить аклідиній і кортикостероїд, наприклад, мометазону фуруат, можна вводити один або декілька разів на день. Переважно її вводять один або два рази на день.

У винаході запропонована також фармацевтична композиція, що містить аклідиній, зазначений вище β_2 -агоніст і зазначений вище кортикостероїд. Найбільше кращі β_2 -агоністи вибирають з LAS100977 ((5-(2-{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси) гексил]аміно}-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону) і формотеролу. Найбільше кращим кортикостероїдом є мометазону фуруат. Зазначені потрійні комбінації можна вводити один або два рази на день.

Приклад 1

Методи: Пацієнтів, що страждають стабільним ХОЗЛ від середнього до серйозного (важкого) ступеня важкості, довільно розділяли на групи, які протягом 4 тижнів піддавали один раз на день обробці аклідинієм (25, 50, 100, 200 або 400 мкг), плацебо відповідно до подвійного сліпого методу дослідження або обробці тіотропієм у дозі 18 мкг відповідно до відкритого методу дослідження. Спірометричні вимірювання проводили через 22-24 год після введення першої дози й потім із щотижневими інтервалами, а також через 0,5-6 год після введення у день 1 і після закінчення тижня 4 (день 29).

Результати: ІТТ-популяція включала 460 пацієнтів. Величина FEV₁ (форсована життєва ємність легенів за 1 с) після «виходу на плато» у день 29 збільшувалася залежно від дози аклідинія (таблиця).

Середня величина зміни величини FEV₁ після «виходу на плато» у день 29 щодо вихідного рівня

	Аклідиній (подвійний сліпий метод)					Тіотропій (відкритий метод)
	25 мкг	50 мкг	100 мкг	200 мкг	400 мкг	18 мкг
n	65	65	69	66	67	64
середня величина Δ , мл	39	36	83	148*	128*	161*

* $p < 0,05$ при порівнянні з плацебо

На відміну від тіотропія бронходилататорна дія аклідинія протягом перших 6 год після введення дози у день 29 була порівняна з дією у день 1 (для всіх доз). Час досягнення піка FEV_1 доводилося на 3 год після введення аклідинія у дозі 100–400 мкг. Аклідиній добре переносився, не було виявлено залежного від дози впливу на ЕКГ, лабораторні параметри або побічні дії.

Висновки: Аклідиній викликав тривалу бронходилатацію протягом 24 год і добре переносився. Аклідиній у дозі 200 і 400 мкг робив бронходилататорну дію, порівняну з дією тіотропію, який застосовували у дозі 18 мкг відповідно до відкритого методу дослідження. На підставі отриманих даних про ефективність і переносимість була відібрана доза аклідинія, що становить 400 мкг, для подальшого дослідження у тривалому клінічному досліді по лікуванню ХОЗЛ.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для інгаляції, що містить аклідиній у формі сухого порошку фармацевтично прийнятної солі у суміші з фармацевтично прийнятним носієм у формі сухого порошку, у вигляді а) однодозової препаративної форми у вигляді сухого порошку, що містить одну відміряну номінальну дозу аклідинію, еквівалентну 400 мкг аклідинію броміду, або б) мультидозової препаративної форми у вигляді сухого порошку, що призначена для введення за допомогою мультидозового інгаляторного пристрою для сухого порошку, що відкалібрований для забезпечення введення відміряної номінальної дози аклідинію, еквівалентної 400 мкг аклідинію броміду.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій фармацевтично прийнятна сіль аклідинію являє собою аклідинію бромід.

3. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, в якій фармацевтично прийнятний носій являє собою частинки лактози.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, в якій масове співвідношення аклідинію й носія становить від 1:25 до 1:75.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, в якій масове співвідношення аклідинію й носія становить від 1:50 до 1:75.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, в якій середній діаметр частинок аклідинію становить 2-5 мкм.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, в якій частинки носія характеризуються величиною d_{10} , що становить 90-160 мкм, величиною d_{50} , що становить 170-270 мкм, і величиною d_{90} , що становить 290-400 мкм.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким із попередніх пунктів, що містить також в ефективній кількості одну або декілька додаткових діючих речовин, вибраних із β_2 -агоністів, інгібіторів PDE IV і кортикостероїдів.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, в якій додаткова діюча речовина вибрана з формотеролу, салметеролу, будесоніду й мометазону у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, в якій додаткова діюча речовина являє собою формотеролу фумарат у кількості, що становить 5-25 мкг на дозу.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, в якій додаткова діюча речовина являє собою формотеролу фумарат у кількості, що становить 6 мкг на дозу.

12. Фармацевтична композиція за п. 10, в якій додаткова діюча речовина являє собою формотеролу фумарат у кількості, що становить 12 мкг на дозу.

13. Фармацевтична композиція за п. 9, в якій додаткова діюча речовина являє собою мометазону фууроат у кількості, що становить 100-900 мкг на відміряну номінальну дозу.

14. Спосіб лікування респіраторного стану, вибраного з астми й хронічного обструктивного захворювання легень, у пацієнта, що має потребу у такому лікуванні, який полягає у тому, що

вводять щодня аклідиній у кількості, яка становить одну відміряну номінальну дозу, що еквівалентна 400 мкг аклідинію броміду.

5 15. Спосіб лікування респіраторного стану, вибраного з астми й хронічного обструктивного захворювання легенів, у пацієнта, що має потребу у такому лікуванні, який полягає у тому, що вводять двічі на день аклідиній у кількості, яка становить відміряну номінальну дозу, що еквівалентна 400 мкг аклідинію броміду.

16. Спосіб за п. 14 або п. 15, який полягає у тому, що вводять фармацевтичну композицію за будь-яким із пп. 1-13.

10 17. Спосіб за будь-яким із пп. 14-16, у якому додатково вводять в ефективній кількості одну або декілька додаткових діючих речовин, вибраних із β 2-агоністів, інгібіторів PDE IV і кортикостероїдів.

18. Спосіб за п. 17, у якому додаткову діючу речовину вибирають з формотеролу, салметеролу, будесоніду й мометазону у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі.

15 19. Спосіб за п. 18, у якому додаткова діюча речовина являє собою формотеролу фумарат у кількості, що становить 5-25 мкг на відміряну номінальну дозу.

20. Спосіб за п. 18, у якому додаткова діюча речовина являє собою мометазону фуруат у кількості, що становить 100-900 мкг на відміряну номінальну дозу.

20 21. Застосування аклідинію у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі для готування лікарського засобу, призначеного для введення відповідно до способу за будь-яким із пп. 14-20.

22. Застосування аклідинію у вільній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі для готування фармацевтичної композиції за будь-яким із пп. 1-13.

23. Препаративна форма за будь-яким із пп. 1-13, призначена для застосування відповідно до одного зі способів за пп. 14-22.

25 24. Препаративна форма за будь-яким із пп. 1-13, призначена для лікування респіраторного стану, вибраного з астми й хронічного обструктивного захворювання легенів.

25. Мультидозовий інгаляторний пристрій для сухого порошку, відкалібрований для забезпечення введення після його залучення відміряної номінальної дози аклідинію, еквівалентної 400 мкг аклідинію броміду.

30

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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