



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105913** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
C07D 215/26 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

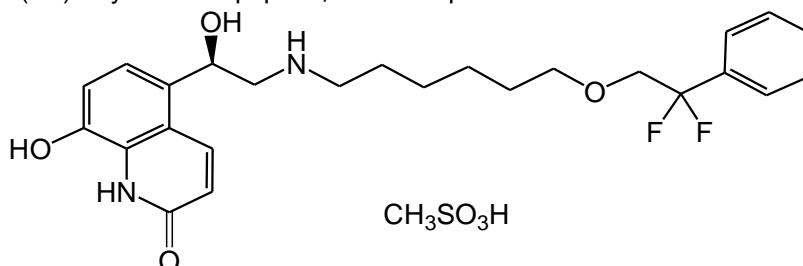
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 09111	(72) Винахідник(и): Каррера Каррера Франсеск (ES), Пуїг Дуран Карлос (ES), Марчуета Ереу Іоланда (ES), Моес Вальс Енріке (ES)
(22) Дата подання заявки: 15.12.2009	(73) Власник(и): АЛМІРАЛЛ, С.А., Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona, Spain (ES)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.07.2014	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08382082.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006122788 A, 23.11.2006 WO 2008095720 A, 14.08.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.12.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2011, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2014, Бюл.№ 13	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2009/008970, 15.12.2009	

(54) МЕЗИЛАТ 5-(2-([6-(2,2-ДИФТОР-2-ФЕНІЛЕТОКСИ)ГЕКСИЛ]АМІНО)-1-ГІДРОКСІЕТИЛ)-8-ГІДРОКСИХІНОЛІН-2(1H)-ОНУ ЯК АГОНІСТ β 2-АДРЕНЕРГІЧНОГО РЕЦЕПТОРА

(57) Реферат:

Описані мезилат 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону та його фармацевтично прийнятні сольвати.

**UA 105913 C2**

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

Даний винахід відноситься до нових розчинних у воді солей метансульфонової кислоти (мезилатам) 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону, до його енантіомерів і сольватів. Даний винахід також відноситься до

фармацевтичних композицій, що містять ці солі, до способів їх застосування для лікування респіраторних захворювань, протікання яких піддається поліпшенню завдяки активності β_2 адренергічного рецептора, і до способів і проміжних продуктів, застосованих для одержання таких солей.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

При використанні для лікування легеневих або респіраторних порушень агоністи β_2 адренергічного рецептора переважно вводять безпосередньо у дихальні шляхи за допомогою інгаляції. Для введення терапевтичних засобів шляхом інгаляції розроблені декілька типів фармацевтичних пристроїв, включаючи інгалятори для сухих порошків (ІСП), мірні дозуючі інгалятори (МДІ) та інгалятори типу небулайзера.

Рідкі препарати, особливо водні препарати, легко вводити, оскільки при звичайному вдиханні їх вдихають через мундштук або лицьову маску. Вони є особливо придатними для юнаків і людей похилого віку, які найчастіше є пацієнтами, що потребують такого лікування, і в яких виникають утруднення при використанні інших пристроїв.

5-(2-([6-(2,2-Дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он заявлений і описаний в опублікованій заявці WO 2006/122788 A1.

Хоча показано, що 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-он має необхідні фармакологічні характеристики, встановлено, що його важко одержати у формі солі, яка розчинна у воді й особливо дуже стабільна у водних розчинах.

До цього часу не описана розчинна у воді сіль 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону, що має необхідні характеристики.

Тому необхідна розчинна у воді й стабільна сіль цієї сполуки, яку можна використовувати для готування водних розчинів, що особливо підходять для деяких пацієнтів, таких як діти й літні пацієнти.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТНОСТІ ВІНАХОДУ

Відповідно до винаходу було встановлено, що солі метансульфонової кислоти 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону можна одержати у формі порошку, який дуже добре розчинний і має дуже високу стабільність у водних композиціях і у такий спосіб забезпечує строк придатності достатній для зберігання й комерційного поширення.

Даний винахід відноситься до мезилату 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону й до його фармацевтично прийнятних сольватів.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сіль, запропоновану у даному винаході й фармацевтично прийнятний носій. Даний винахід також відноситься до комбінацій, що включають сіль, запропоновану у даному винаході й один або більшу кількість інших терапевтичних засобів, і фармацевтичних композицій, що включають такі комбінації.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або патологічного стану легенів, протікання якого піддається поліпшенню завдяки активності β_2 адренергічного рецептора, такого як астма або хронічне обструктивне захворювання легенів, у ссавця, що включає введення ссавцеві солі, запропонованої у даному винаході, у терапевтично ефективній кількості. Даний винахід також відноситься до способу лікування, що включає введення комбінації солі, запропонованої у даному винаході, з одним або більшою кількістю інших терапевтичних засобів у терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до способів синтезу й проміжних продуктів, описаних у даному винаході, які застосовні для одержання солей, запропонованих у даному винаході.

Даний винахід також відноситься до солі, запропонованої у даному винаході, описаної у даному винаході, призначеної для застосування для лікування захворювання або патологічного стану легенів, протікання якого піддається поліпшенню завдяки активності β_2 адренергічного рецептора, такого як астма або хронічне обструктивне захворювання легенів у ссавця. Даний винахід також відноситься до способу лікування цих захворювань, а також до застосування солі, запропонованої у даному винаході, для готування композиції або лікарського засобу, призначеного для лікування цих захворювань.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 представлена діаграма ДСК мезилату 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

При описі солей, композицій і способів, запропонованих у даному винаході, якщо не зазначене інше, наведені нижче терміни мають зазначені значення.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість, достатню для проведення лікування при введенні пацієнтові, що потребує лікування.

Термін "лікування" при використанні у даному винаході означає лікування захворювання або патологічного стану у людини, що включає:

(a) попередження виникнення захворювання або патологічного стану, тобто профілактичне лікування пацієнта;

(b) полегшення протікання захворювання або патологічного стану, тобто стимулювання регресії захворювання або патологічного стану у пацієнта;

(c) придушення захворювання або патологічного стану, тобто вповільнення розвитку захворювання або патологічного стану у пацієнта; або

(d) ослаблення симптомів захворювання або патологічного стану у пацієнта.

Вираження "захворювання або патологічний стан легенів, пов'язаний з активністю β_2 адренергічного рецептора" включає всі захворювання й/або патологічні стани легенів, для яких відомо у цей час або для яких у майбутньому буде встановлено, що вони пов'язані з активністю β_2 адренергічного рецептора. Такі патологічні стани включають, але не обмежуються тільки ними, захворювання легенів, такі як астма й хронічне обструктивне захворювання легенів (включаючи хронічний бронхіт і емфізему).

Термін "сольват" означає комплекс або агрегат, утворений однією або більшою кількістю молекул розчиненої речовини, тобто солі, запропонованої у даному винаході, або фармацевтично прийнятної солі й однією або більшою кількістю молекул розчинника. Такі сольвати звичайно є кристалічними твердими речовинами, що мають в основному постійне молярне відношення розчиненої речовини й розчинника. Типові розчинники включають, наприклад, воду, етанол, ізопропанол тощо. Якщо розчинником є вода, то сольват, що утворився, є гідратом.

Варто розуміти, що термін "або його сольват або стереоізомер" включає всі можливі комбінації сольватів і стереоізомерів, такі як сольват стереоізомера солі формули (I).

Солі, запропоновані у даному винаході, містять хіральний центр. Відповідно до цього в обсяг даного винаходу входять рацемічні суміші, енантіомери й суміші, збагачені одним із енантіомерів. В обсяг даного винаходу, такий як описаний і заявлений, входять рацемічні форми солей, а також індивідуальні енантіомери й збагачені енантіомерами суміші.

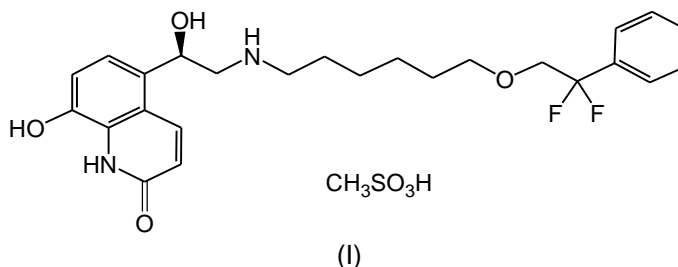
Особливий інтерес представляють солі:

мезилат (R, S) 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону,

мезилат 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону,

та їх фармацевтично прийнятні сольвати.

Найбільше кращою сіллю є мезилат 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону формули (I):



та його фармацевтично прийнятні сольвати.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають сіль, визначену вище у даному винаході, у терапевтично ефективній кількості й фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення даного винаходу фармацевтична композиція додатково включає один або більшу кількість інших терапевтичних засобів у терапевтично ефективній кількості.

Варіантом здійснення даного винаходу також є фармацевтична композиція, приготовлена для перорального або внутрішньовенного введення.

Солі, запропоновані у даному винаході, визначені вище у даному винаході, також можна комбінувати з одним або більшою кількістю інших терапевтичних засобів, переважно з одним або більшою кількістю лікарських засобів, вибраних із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергічні засоби та інгібітори ФДЕ4 (фосфодіестераза 4). Даний винахід також відноситься до комбінації, що містить сіль, запропоновану у даному винаході, разом із одним або більшою кількістю інших терапевтичних засобів, переважно з одним або більшою кількістю лікарських засобів, вибраних із групи, що включає кортикостероїди, антихолінергічні засоби та інгібітори ФДЕ4.

Даний винахід також відноситься до солі (I), призначеної для застосування для лікування захворювання легенів, протікання якого піддається поліпшенню $\beta 2$ адренергічним рецептором, такого як астма або хронічне обструктивне захворювання легенів.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або патологічного стану у ссавця, протікання якого піддається поліпшенню $\beta 2$ адренергічним рецептором, спосіб включає введення ссавцеві фармацевтичної композиції, що включає агоніст $\beta 2$ адренергічного рецептора, запропонований у даному винаході, у терапевтично ефективній кількості. Особливо важливо, що спосіб застосовний для лікування захворювання або патологічного стану, яким є захворювання легенів, переважно астма або хронічне обструктивне захворювання легенів.

Даний винахід також відноситься до застосування солі формули (I) для готування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювання або патологічного стану легенів у ссавця. Ссавцем переважно є людина. Особливо важливими захворюваннями або патологічними станами легенів є астма або хронічне обструктивне захворювання легенів.

Загальні методики синтезу

Солі, запропоновані у даному винаході, можна одержати з використанням методик і процедур, описаних у даному винаході, або з використанням аналогічних методик і процедур. Повинно бути зрозуміло, що, якщо зазначені типові або кращі умови здійснення способу (тобто температура, тривалість реакції, молярні співвідношення реагентів, розчинники, тиски тощо), то, якщо не зазначене інше, можна використовувати інші умови здійснення способу. Оптимальні умови проведення реакції можуть мінятися залежно від конкретних реагентів, що використовуються, або розчинника, але такі умови фахівець у даній галузі техніки може встановити за допомогою стандартних методик оптимізації.

Способи одержання солей, запропонованих у даному винаході, є іншими варіантами здійснення даного винаходу та ілюструються наведеними нижче методиками.

Солі, запропоновані у даному винаході, можна синтезувати з 5-(2-[[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно]-1-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону й з метансульфонової кислоти, яку продає, наприклад, фірма Aldrich.

Інертні розріджувачі, що підходять для проведення цієї реакції, включають, але не обмежуються тільки ними, ацетон, етилацетат, диметилформамід, хлороформ, метанол, етанол, ізопропанол, 2-бутанол тощо та їхні суміші, що необов'язково містять воду. Наприклад, вільну основу можна ввести у взаємодію з метансульфоновою кислотою, розчиненою у 2-бутанолі.

Після завершення будь-якої зі зазначених вище реакцій кристалічні солі можна виділити з реакційної суміші за звичайними методиками, такими як осадження, концентрування, центрифугування тощо.

Варто розуміти, що, хоча зазначені конкретні умови проведення реакцій (тобто температури, тривалості реакцій, молярні співвідношення реагентів, розчинники, тиски тощо), якщо не зазначене інше, то можна використовувати інші умови проведення реакцій.

Розчинний у воді мезилат, запропонований у даному винаході, звичайно містить приблизно від 0,85 до 1,15 мол. екв. метансульфонової кислоти на 1 мол. екв. вільної основи, частіше приблизно 1 мол. екв. метансульфонової кислоти на 1 мол. екв. вільної основи.

Молярні співвідношення, описані у способах, запропонованих у даному винаході, можна легко визначити за різними методиками, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Наприклад, такі молярні співвідношення можна легко визначити за допомогою ^1H ЯМР. Альтернативно, для визначення молярного співвідношення можна використовувати елементний аналіз і методики ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія).

Для одержання мезилату, запропонованого у даному винаході, вільну основу звичайно розчиняють у розчиннику, такому як ацетон, етилацетат, диметилформамід, хлороформ, метанол, етанол, ізопропанол, 2-бутанол та їх суміші, переважно у 2-бутанолі з утворенням 0,20-0,25 М розчину, який нагрівають приблизно до 60-70 °С. Потім до нагрітого розчину по

5

ПРИКЛАДИ

10

Загальні положення. Реагенти, вихідні речовини й розчинники купували у постачальників і використовували у тому вигляді, в якому вони були отримані.

Розчинником, що особливо підходить для одержання мезилату 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]-аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону, був 2-бутанол. Реакція включає розчинення 11,4 г (24,8 ммоль) вільної основи у 104 мл 2-бутанолу з одержанням 0,24 М розчину, який нагрівали приблизно до 75 °С. Потім до нагрітого розчину

15

протягом 30 хв по краплях додавали розчин 2,37 г (24,6 ммоль) метансульфонової кислоти у 52 мл 2-бутанолу. Після завершення додавання суміш перемішували протягом 1 год. при 70-75 °С і потім охолоджували до кімнатної температури й повільно перемішували при цій же температурі протягом ночі. Отриманий осад відокремлювали фільтруванням, промивали 2-бутанолом (15

20

мл) і сушили у вакуумі при 50 °С. Потім одержували 10,93 г (вихід: 79 %) білої твердої речовини, яка за даними ВЕРХ мала чистоту 97,5 %.

Дослідження за допомогою диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) проведені за допомогою приладу DSC-821 Mettler-Toledo, № 5117423874. Зразки відважували в алюмінієву чашку, на зразок поміщали алюмінієву кришку та його ущільнювали латунним стрижнем. Зразки

25

приводили у рівновагу при 30 °С і зі швидкістю 10 °С/хв нагрівали до 300 °С. Прилад калібрували за допомогою індієвого й цинкового стандартів.

На фіг. 1 представлена діаграма ДСК мезилату 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]-аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону. Зразок характеризується широкою й невеликою ендотермою з початком близько 62 °С і

30

характеристичною високою ендотермою з початком при 183,04 °С, яка відповідає плавленню або розкладанню солі. Це показує, що зразок не перетворюється в які-небудь інші поліморфні форми й не відбувається його розкладання, що підтверджує його високу стабільність.

Дослідження розчинності у воді:

Визначали розчинність різних солей 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]-аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону й формотеролу фумарату й салметеролу ксинафоату у воді при кімнатній температурі. Результати наведені нижче у таблиці 1.

35

Таблиця 1

Продукт	Розчинність у воді при 25 °С (мг/мл у вигляді основи)
Формотеролу фумарат	1,81
Салметеролу ксинафоат	0,032
Нападизилат 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]-аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону	0,018
Гідросульфат 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]-аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону	1,19
Мезилат 5-(2-([6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]-аміно)-1(R)-гідроксіетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону	16,3

Як можна бачити з таблиці, мезилат, запропонований у даному винаході, має кращу розчинність, ніж відповідний гідросульфат або нападизилат. Крім того, мезилат, запропонований у даному винаході, має кращу розчинність, ніж формотеролу фумарат і салметеролу ксинафоат, два наявних у продажу агоніста β_2 пролонгованої дії.

40

Дослідження стабільності:

Стабільність мезилату, запропонованого у даному винаході, визначали за прискореною методикою. Приблизно по 5 мг мезилату, запропонованого у даному винаході, поміщали в окремі флакони з жовтогогарячого скла об'ємом 10 мл. Ці флакони витримували при 40 °С протягом 30 діб й при 80 °С протягом 15 і 30 діб відповідно. Після витримування у таких жорстких умовах зразки розчиняли у 5 мл придатного розчинника. Збільшення вмісту домішок

45

визначали шляхом аналізу за допомогою ВЕРХ і за допомогою розрахунку відношення площ піків. Результати наведені у таблиці 2

Таблиця 2

Дані	Вміст домішок за даними ВЕРХ (площа піка у %)
Стабільність при 80 °С, 15 діб	3,10 %
Стабільність при 80 °С, 30 діб	3,8 %
Стабільність при 40 °С, 30 діб	2,4 %

5 15-добова стабільність при 80 °С еквівалентна стабільності протягом більше 1 року при 30 °С. 30-добова стабільність при 80 °С еквівалентна стабільності протягом більше 1 року при 40 °С. Виражений у відсотках вміст домішок, що спостерігається, при зберіганні у жорстких умовах становить менше 5 % і це показує, що не відбувалося значного розкладання солі.

Фармацевтичні композиції

10 Фармацевтичні композиції, запропоновані у даному винаході, включають мезилат 5-(2-{{6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил}аміно}-1-гідроксіетил)-8-гідроксигінолін-2(1H)-ону або його енантіомер або фармацевтично прийнятний сольват у терапевтично ефективній кількості й фармацевтично прийнятний носій.

15 Фармацевтичні композиції звичайно можуть міститися у разовій дозованій формі та їх можна приготувати за будь-якою з методик, добре відомих у фармацевтиці. Всі методики включають стадію об'єднання активного інгредієнта (інгредієнтів) з носієм. Звичайно препарати готують шляхом рівномірного й ретельного об'єднання активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями або з обома типами носіїв і при необхідності формування продукту у препарат, що вимагається.

20 Сухі порошкоподібні композиції, призначені для місцевого введення у легені шляхом інгаляції, можуть, наприклад, перебувати у капсулах або картриджах, виготовлених, наприклад, з желатину, або блістерах, виготовлених, наприклад, з ламінованої алюмінієвої фольги, призначених для використання в інгаляторах або пристроях для вдмухування порошків. Звичайно препарати містять порошкоподібну суміш для інгаляції солі, запропонованої у даному винаході, і придатну порошкоподібну основу (носії), таку як лактоза або крохмаль. Кращим є використання лактози. Порошкоподібна основа може включати додаткові компоненти, такі як консерванти, стабілізуючі агенти або модифікатор аеродинамічних характеристик.

25 Кожна капсула або картридж звичайно може містити від 0,1 до 150 мкг кожного терапевтично активного інгредієнта. Альтернативно, активний інгредієнт (інгредієнти) може міститися у них без інертних наповнювачів.

30 Упаковка препарату може бути застосовною для видачі однієї або декількох доз. У випадку видачі декількох доз композиція може бути попередньо дозована або дозуватися під час використання. У зв'язку з цим інгалятори для сухих порошків розділяють на три групи: (а) містять одну разову дозу, (b) містять декілька разових доз і (с) багатодозові пристрої.

35 У випадку інгаляторів першого типу разові дози зважені й поміщені в виготовлювачем у невеликі контейнери, які у більшості випадків являють собою капсули з твердого желатину. Капсулу необхідно витягти з окремої коробочки або контейнера й вставити у прийомну частину інгалятора. Потім капсулу необхідно розкрити або прорізати за допомогою стрижнів або ріжучих пластин, щоб під час інгаляції частина вдихуваного потоку повітря пройшла через капсулу й захопила порошок або вивела порошок з капсули через ці отвори за рахунок відцентрової сили. Після інгаляції порожню капсулу варто видалити з інгалятора. У більшості випадків для вставки й видалення капсули інгалятор необхідно розбирати й для деяких пацієнтів ця операція може бути скрутною й неприємною.

40 Іншими недоліками, пов'язаними з використанням капсул із твердого желатину для інгаляції, є (а) поганий захист від надходження вологи з повітря навколишнього середовища, (b) труднощі розкриття або розрізування капсули, якщо вона раніше перебувала у середовищі з граничними значеннями відносної вологості, що приводить до її руйнування або розтріскування, і (с) можливе вдихання шматочків капсули. Крім того, для ряду інгаляторів, у яких використовуються капсули, є дані про неповне витягання вмісту (наприклад, Nielsen et al, 1997).

50 Деякі капсульні інгалятори містять магазин, з якого окремі капсули можна направити у прийомну частину інгалятора, в якій відбувається розкриття й витягання засобу, як це описано у WO 92/03175. Інші капсульні інгалятори містять магазини, що повертаються, з камерами для капсул, які для витягання дози можна розташувати на шляху потоку повітря (наприклад,

WO91/02558 і GB 2242134). Разом із блистерними інгаляторами вони відносяться до типу інгаляторів, що містять декілька разових доз, у яких міститься обмежена кількість разових доз, закріплених на диску або стрічці.

Блістерні інгалятори забезпечують кращий захист лікарського засобу від впливу вологи, ніж капсульні інгалятори. Порошок стає доступним після прорізання захисного шару або фольги блистера або відшаровування захисної фольги. Якщо замість диска використовують блистерну стрічку, то кількість доз можна збільшити, але пацієнтові незручно замінювати використану стрічку. Тому такі пристрої часто є одноразовими й містять дозуючу систему й пристрій для переміщення стрічки й розкриття сегментів блистера.

Багатодозові інгалятори не містять попередньо відміряні кількості порошкоподібної композиції. Вони містять відносно великий контейнер і дозуючий пристрій, яким керує пацієнт. Контейнер містить багато доз, які окремо відділяються від маси порошку шляхом об'ємного витиснення. Існують різні дозуючі пристрої, включаючи обертові мембрани (наприклад, EP0069715) або диски (наприклад, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 і EP 0674533), обертові циліндри (наприклад, EP 0166294; GB 2165159 і WO 92/09322) та обертові усічені конуси (наприклад, WO 92/00771), всі вони містять порожнини, які повинні заповнюватися порошком із контейнера. В інших багатодозових пристроях є мірні плунжери з центральними або периферійними поглибленнями для відбору певного об'єму порошку з контейнера у роздавальну камеру або у повітровід (наприклад, EP 0505321, WO 92/04068 і WO 92/04928) або ковзні мірні заслінки, такі як пристрій Genuair® (раніше випускався за назвою Novolizer SD2FL), які описані у наступних заявках на патенти: WO 97/000703, WO 03/000325 і WO 03/061742.

Кращим варіантом здійснення даного винаходу є застосування рідкої композиції, що містить сіль, запропоновану у даному винаході, у пристрої або системі, придатної для введення аерозолу, такої як пристрій типу небулайзер або мірні дозуючі інгалятори речовин, що перебувають під тиском (МДІ). Аерозолі можна утворити за допомогою газів-пропелентів, крильчатки з приводом від електродвигуна або за допомогою так званих атомізаторів, за допомогою яких фармакологічно активні речовини можна розпорошити при високому тиску, так що утворюється повітряна дисперсія вдихуваних часток. Придатним атомізатором може бути, наприклад, RespiMat®, що описаний, наприклад, у WO 91/14468 і WO 97/12687. У випадку небулайзерів для розпилення розчину можна використовувати спеціальні сопла, такі як описані, наприклад, у WO 94/07607. Для утворення повітряної дисперсії крапельок у небулайзерах звичайно використовується стиснене повітря, ультразвукові хвилі або коливна сітка й вони також можуть включати діафрагму для видалення з повітряної дисперсії більших крапельок за рахунок зіткнення. Для цієї мети можна використовувати різні небулайзери, такі як ультразвукові небулайзери, струминні небулайзери й небулайзери, що приводяться у дію подихом.

Композиції, запропоновані у даному винаході, можуть необов'язково включати терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості інших терапевтичних засобів, для яких відомо, що вони застосовні для лікування респіраторних захворювань, таких як інгібітори ФДЕ4, кортикостероїди й/або антихолінергічні засоби.

Зрозуміло, кількість кожного активного інгредієнта, необхідна для забезпечення терапевтичного ефекту, буде мінятися залежно від конкретного активного інгредієнта, шляху введення, суб'єкта, що піддається лікуванню, й конкретного порушення або захворювання, що піддається лікуванню.

Активні інгредієнти можна вводити від 1 до 6 разів на добу, так щоб виявилася необхідна активність. Активні інгредієнти переважно вводити 1 або 2 рази на добу, найбільше переважно 1 раз на добу.

Прикладами придатних інгібіторів ФДЕ4, які можна комбінувати з β 2-агоністами, є бенафентрину дималеат, етазолат, денбуфілін, роліпрам, ципамфілін, зардаверин, арофілін, філамінаст, типелукаст, тофіміласт, пікламіласт, толафентрин, мезопрам, дротаверину гідрохлорид, ліриміласт, рофлуміласт, ціломіласт, оглеміласт, апреміласт, тетоміласт, філамінаст, (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-метоксифенолін-5-карбоксамід (D-4418), 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензил]-6-(етиламіно)-8-ізопропіл-3H-пуригідрохлорид (V-11294A), 6-[3-(N, N-диметилкарбамоїл)фенілсульфоніл]-4-(3-метоксифеніламіно)-8-метилхінолін-3-карбоксамідгідрохлорид (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 (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-карбметокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-он, цис-[4-

ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-ол, CDC-801, 5(S)-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3(S)-(3-метилбензил)піперидин-2-он (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) і солі, заявлені у заявках на патенти PCT №№ WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 і WO 2005/123692.

Прикладами придатних кортикостероїдів і глюкокортикоїдів, які можна комбінувати з β2-агоністами, є преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, дексаметазон ципецилат, нафлорт, дефлазакорт, галопредон ацетат, будезонід, беклометазону дипропіонат, гідрокортизон, триамцинолону ацетонід, флуоцинолону ацетонід, флуоцинонід, клокортолону півалат, метилпреднізолону ацепонат, дексаметазону пальмітоат, типредан, гідрокортизону ацепонат, преднікарбат, алклометазону дипропіонат, галометазон, метилпреднізолону сулептанат, мометазону фуруат, римексолон, преднізолону фарнезилат, циклезонід, бутіксокорту пропіонат, RPR-106541, депродону пропіонат, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, галобетазолу пропіонат, лотепреднолу етабонат, бетаметазону бутірат-пропіонат, флунізолід, преднізон, дексаметазону натрійфосфат, триамцинолон, бетаметазону 17-валерат, бетаметазон, бетаметазону дипропіонат, 21-хлор-11-бета-гідроксі-17-альфа-[2-(метилсульфаніл)ацетокси]-4-прегнен-3,20-діон, дезізобутирилциклезонід, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону натрійсукцинат, NS-126, преднізолону натрійфосфат і гідрокортизону пробутат, преднізолону натрійметасульфобензоат і клобетазолу пропіонат.

Прикладами придатних антагоністів М3 (антихолінергічних засобів), які можна комбінувати з β2-агоністами, є солі тіотропію, солі окситропію, солі флутропію, солі іпратропію, солі глікопіронія, солі тропіа, заміфенацин, реватропат, еспатропат, NPC-14695, BEA-2108, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану (переважно солі аклідинію, більше переважно аклідинійбромід), солі 1-(2-фенілетил)-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, солі енд-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илового ефіру 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-карбонової кислоти (DAU-5884), 3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-1-циклобутил-1-гідрокси-1-фенілпропан-2-он (NPC-14695), N-[1-(6-амінопіридин-2-ілметил)піперидин-4-іл]-2(R)-[3,3-дифтор-1(R)-циклопентил]-2-гідрокси-2-фенілацетамід (J-104135), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-(4(S)-метилгексил)піперидин-4-іл]-2-фенілацетамід (J-106366), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-(4-метил-3-пентеніл)-4-піперидиніл]-2-фенілацетамід (J-104129), 1-[4-(2-аміноетил)піперидин-1-іл]-2(R)-[3,3-дифторциклопент-1(R)-ил]-2-гідрокси-2-фенілетан-1-он (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(циклогексилметил)піперидин-3(R)-ілметил]карбамоїл]етил]карбамоїлметил]-3,3,3-трифенілпропіонамід (Banyu CPTP), 4-(3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-бутініловий ефір 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти (Ranbaxy 364057), 3(R)-[4,4-біс(4-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-1-іл]-1-метил-1-[2-оксо-2-(3-тієніл)етил]піролідиніййодид, трифторацетат N-[1-(3-гідроксибензил)-1-метилпіперидиній-3(S)-іл]-N-[N-[4-(ізопропоксикарбоніл)феніл] карбамоїл]-L-тирозинамиду, UCB-101333, OrM3, що випускається фірмою Merck, солі 7-ендо-(2-гідрокси-2,2-дифенілацетокси)-9,9-диметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0(2,4)]нонану, 3(R)-[4,4-біс(4-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-1-іл]-1-метил-1-(2-фенілетил)піролідиніййодид, транс-4-[2-гідрокси-2,2-(дитієн-2-іл)ацетокси]-1-метил-1-(2-феноксіетил)піперидинійбромід, що випускається фірмою Novartis (412682), солі 7-(2,2-дифенілпропіонілокси)-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонану, солі ефіру 7-гідрокси-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонан 9-метил-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти, все необов'язково у вигляді своїх рацематів, своїх енантіомерів, своїх діастереоізомерів та їх сумішей і необов'язково у вигляді своїх фармакологічно сумісних солей приєднання з кислотами. З солей кращими є хлориди, броміди, йодиди й метансульфонати.

Особливо краща фармацевтична композиція, запропонована у даному винаході, включає сіль формули (I) і терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів, вибраних із групи, що включає мометазону фуруат, циклезонід, будезонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, солі тіотропію, солі глікопіронія, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану (зокрема солі аклідинію, переважно аклідинійбромід), солі 1-(2-фенілетил)-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, роліпрам, рофлуміласт, ціломіласт і сполуки, заявлені у заявках на патенти PCT №№ WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 і WO 2005/123692.

Ще більше краща фармацевтична композиція, запропонована у даному винаході, включає сіль формули (I) і терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів, вибраних із групи, що включає мометазону фуруат, циклезонід, будезонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, солі тіотропію, солі глікопіронія, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану (зокрема

солі аклідинію, переважно аклідинібромід), солі 1-(2-фенілетил)-3-(9H-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, роліпрам, рофлуміласт і ціломіласт.

Таким чином, в одному об'єкті даного винаходу композиція включає сіль формули (I) і кортикостероїд. Особливо кращими кортикостероїдами є вибрані з групи, що включає

мометазону фууроат, циклезонід, будезонід, флутиказону фууроат і флутиказону пропіонат. В іншому об'єкті даного винаходу композиція включає сіль формули (I) й антихолінергічний засіб. Особливо кращими антихолінергічними засобами є вибрані з групи, що включає солі тіотропію, солі глікопіронія, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану й солі 1-(2-фенілетил)-3-(9H-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану. Композиція може додатково включати кортикостероїд, вибраний з групи, що включає мометазону фууроат, циклезонід, будезонід, флутиказону фууроат і флутиказону пропіонат.

У ще одному об'єкті даного винаходу композиція включає сіль формули (I) та інгібітор ФДЕ4. Особливо кращими інгібіторами ФДЕ4 є вибрані з групи, що включає роліпрам, рофлуміласт, ціломіласт і сполуки, заявлені у заявках РСТ №№ WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 і WO 2005/123692. Композиція може додатково включати кортикостероїд, вибраний з групи, що включає мометазону фууроат, циклезонід, будезонід, флутиказону фууроат і флутиказону пропіонат. На додаток до солі, запропонованої у даному винаході, та інгібітора ФДЕ4, композиція може додатково включати антихолінергічний засіб, вибраний з групи, що включає солі тіотропію, солі глікопіронія, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану й солі 1-(2-фенілетил)-3-(9H-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану.

В особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу композиція включає сіль формули (I) і терапевтично ефективну кількість солей 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану. Композиція необов'язково додатково включає кортикостероїд і/або інгібітор ФДЕ4.

В іншому особливо кращому варіанті здійснення даного винаходу композиція включає сіль формули (I) і терапевтично ефективну кількість мометазону фууроату. Композиція необов'язково додатково включає антихолінергічний засіб і/або інгібітор ФДЕ4.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу композиція включає сіль формули (I), кортикостероїд, антихолінергічний засіб та інгібітор ФДЕ4.

Солі формули (I) і комбінації, запропоновані у даному винаході, можна застосовувати для лікування респіраторних захворювань, для яких можна чекати, що застосування бронхорозширювальних засобів приведе до сприятливого ефекту, наприклад, для астми, гострого або хронічного бронхіту, емфіземи або хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ).

Активні сполуки й солі комбінації, тобто агоніст β_2 -агоніст, запропонований у даному винаході, та інгібітори ФДЕ4, кортикостероїди або глюкокортикоїди й/або антихолінергічні засоби можна вводити спільно в одній фармацевтичній композиції або у різних композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним або різними шляхами.

Мається на увазі, що всі активні засоби вводяться одночасно або через дуже невеликі проміжки часу. Альтернативно, один або два активних засоби можна приймати ранком, а інший (інші) - пізніше протягом дня. В іншому варіанті один або два активних засоби можна приймати два рази на день, а інший (інші) - один раз на день або у той же час, коли один раз вводять засіб, прийнятий два рази на день, або окремо. Переважно щонайменше два й більше переважно всі ці активні засоби приймати спільно у той самий час. Переважно щонайменше два й більше переважно всі активні засоби вводити у вигляді суміші.

Композиції активних речовин, запропоновані у даному винаході, переважно вводити у вигляді композицій для інгаляції, що застосовуються за допомогою інгаляторів, переважно інгаляторів типу небулайзера або мірних дозуючих інгаляторів, однак можлива будь-яка інша форма місцевого, парентерального або перорального введення. У даному винаході введення інгаляційної композиції є переважно формою введення, особливо для лікування обструктивних захворювань легенів або для лікування астми.

Композиції активної (активних) сполуки звичайно містять придатний носій, яким може бути пропелент для введення за допомогою МДІ або вода для введення за допомогою небулайзера. Композиція може містити додаткові компоненти, такі як консерванти (наприклад, бензалконійхлорид, сорбат калію, бензиловий спирт); стабілізатори рН (наприклад, кислі реагенти, лужні реагенти, буферні системи); стабілізатори тоничності (наприклад, хлорид натрію); поверхнево-активна речовина й змочувальні агенти (наприклад, полісорбати, складні

ефіри сорбіту); і/або підсилювачі абсорбції (наприклад, хітозан, гіалуронова кислота, поверхнево-активні речовини). Композиція також може містити добавки, що поліпшують розчинність інших активних сполук при їх змішуванні з сіллю, запропонованою у даному винаході. Засоби, що поліпшують розчинність, можуть являти собою такі компоненти, як

циклодекстрини ліпосоми або співрозчинники, такі як етанол, гліцерин і пропіленгліколь. Додаткові носії, що підходять для препаратів активних солей, запропонованих у даному винаході, описані у публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Наведені нижче необмежуючі приклади ілюструють типові фармацевтичні композиції, запропоновані у даному винаході.

Даний винахід також відноситься до способу лікування захворювання або патологічного стану легенів, такого як астма або хронічне обструктивне захворювання легенів у ссавця, пов'язаного з активністю β_2 адренергічного рецептора, спосіб включає введення ссавцеві фармацевтичної композиції, описаної вище, у терапевтично ефективній кількості. Ссавцем переважно є людина.

Спосіб лікування захворювання або патологічного стану легенів переважно включає введення ссавцеві, переважно людині, мезилату сполуки формули (I) у терапевтично ефективній кількості й одного або більшої кількості інших терапевтичних засобів, таких як кортикостероїд, антихолінергічний засіб та інгібітор ФДЕ4, у терапевтично ефективній кількості.

Приклад препарату 1 (препарат для небулайзера).

Інгредієнт	Кількість
Мезилат 5-(2-{{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1(R)-гідроксіетил}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону (мікронізований)	0,05 мкг/мл (еквівалентно 1 мкг на дозу)
Хлорид натрію (9 мг/мл)	скільки потрібно до 20 мл

Приклад препарату 2 (препарат для небулайзера).

Інгредієнт	Кількість
Мезилат 5-(2-{{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1(R)-гідроксіетил}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону (мікронізований)	5 мкг/мл (еквівалентно 100 мкг на дозу)
хлорид натрію (9 мг/мл)	скільки потрібно до 20 мл

Приклад препарату 3 (препарат для інгаляції за допомогою МДІ).

Інгредієнт	Кількість
Мезилат 5-(2-{{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1(R)-гідроксіетил}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону (мікронізований)	0,12 мг (еквівалентно 1 мкг на дозу)
1,1,1,2-Тетрафторетан	скільки потрібно до 10 г

Приклад препарату 4 (препарат для інгаляції за допомогою МДІ).

Інгредієнт	Кількість
Мезилат 5-(2-{{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1(R)-гідроксіетил}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону (мікронізований)	60 мкг (еквівалентно 0,5 мкг на дозу)
1,1,1,2-Тетрафторетан	скільки потрібно до 10 г

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Мезилат 5-(2-{{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1-гідроксіетил}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону та його фармацевтично прийнятні сольвати.

2. Сіль за п. 1, вибрана з групи, що включає:

мезилат (R,S)-5-(2-{{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1-гідроксіетил}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону,

мезилат 5-(2-{{[6-(2,2-дифтор-2-фенілетокси)гексил]аміно}-1(R)-гідроксіетил}-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону

та їх фармацевтично прийнятні сольвати.

3. Фармацевтична композиція, що містить сіль за будь-яким із пп. 1 або 2 у терапевтично ефективній кількості й фармацевтично прийнятний носій.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка приготовлена для введення шляхом інгаляції.

5. Фармацевтична композиція за п. 3 або 4, що додатково містить один або більшу кількість інших терапевтичних засобів у терапевтично ефективній кількості.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, в якій іншим терапевтичним засобом є кортикостероїд, антихолінергічний засіб і/або інгібітор ФДЕ4.

7. Фармацевтична композиція за п. 5 або 6, в якій іншим терапевтичним засобом є кортикостероїд, вибраний з групи, що включає преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, дексаметазону ципецилат, нафлоркорт, дефлазакорт, галопредон ацетат, будезонід, беклометазону дипропіонат, гідрокортизон, триамцинолону ацетонід, флуоцинолону ацетонід, флуоцинонід, клокортолону півалат, метилпреднізолону ацепонат, дексаметазону пальмітоат, типредан, гідрокортизону ацепонат, преднікарбат, алклометазону дипропіонат, галометазон, метилпреднізолону сулептанат, мометазону фуруат, римексолон, преднізолону фарнезилат, циклезонід, бутиксокорту пропіонат, RPR-106541, депродону пропіонат, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, галобетазолу пропіонат, лотепреднолу етабонат, бетаметазону бутират-пропіонат, флунізолід, преднізон, дексаметазону натрійфосфат, триамцинолон, бетаметазону 17-валерат, бетаметазон, бетаметазону дипропіонат, 21-хлор-11-бета-гідроксі-17-альфа-[2-(метилсульфаніл)ацетокси]-4-прегнен-3,20-діон, дезізобутирилциклезонід, гідрокортизону ацетат, гідрокортизону натрійсукцинат, NS-126, преднізолону натрійфосфат, гідрокортизону пробутат, преднізолону натрійметасульфобензоат і клобетазолу пропіонат.

8. Фармацевтична композиція за п. 5 або 6, в якій іншим терапевтичним засобом є антихолінергічний засіб, вибраний з групи, що включає солі тіотропію, солі окситропію, солі флутропію, солі іпратропію, солі глікопіронію, солі троспію, заміфенацин, реватропат, еспатропат, NPC-14695, BEA-2108, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, солі 1-(2-фенілетил)-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, солі ендо-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илового ефіру 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-карбонової кислоти (DAU-5884), 3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-1-циклобутил-1-гідрокси-1-фенілпропан-2-он (NPC-14695), N-[1-(6-амінопіридин-2-ілметил)піперидин-4-іл]-2(R)-[3,3-дифтор-1(R)-циклопентил]-2-гідрокси-2-фенілацетамід (J-104135), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-(4(S)-метилгексил)піперидин-4-іл]-2-фенілацетамід (J-106366), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-(4-метил-3-пентеніл)-4-піперидиніл]-2-фенілацетамід (J-104129), 1-[4-(2-аміноетил)піперидин-1-іл]-2(R)-[3,3-дифторциклопент-1(R)-ил]-2-гідрокси-2-фенілетан-1-он (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(циклогексилметил)піперидин-3(R)-ілметил]карбамоїл]етил]карбамоїлметил]-3,3,3-трифенілпропіонамід (Banyu CPTP), 4-(3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-бутиніловий ефір 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти (Ranbaxy 364057), 3(R)-[4,4-біс(4-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-1-іл]-1-метил-1-[2-оксо-2-(3-тієніл)етил]піролідиніййодид, трифторацетат N-[1-(3-гідроксибензил)-1-метилпіперидиній-3(S)-іл]-N-[N-[4-(ізопропоксикарбоніл)феніл]карбамоїл]-L-тирозинаміду, UCB-101333, OrM3, що випускається фірмою Merck, солі 7-ендо-(2-гідрокси-2,2-дифенілацетокси)-9,9-диметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0(2,4)]нонану, 3(R)-[4,4-біс(4-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-1-іл]-1-метил-1-(2-фенілетил)піролідиніййодид, транс-4-[2-гідрокси-2,2-(дитієн-2-іл)ацетокси]-1-метил-1-(2-феноксіетил)піперидинійбромід, що випускається фірмою Novartis (412682), солі 7-(2,2-дифенілпропіонілокси)-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонану, солі ефіру 7-гідрокси-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонан 9-метил-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти, всі не обов'язково у вигляді своїх рацематів, своїх енантіомерів, своїх діастереоізомерів та їх сумішей і не обов'язково у вигляді своїх фармакологічно сумісних солей приєднання з кислотами.

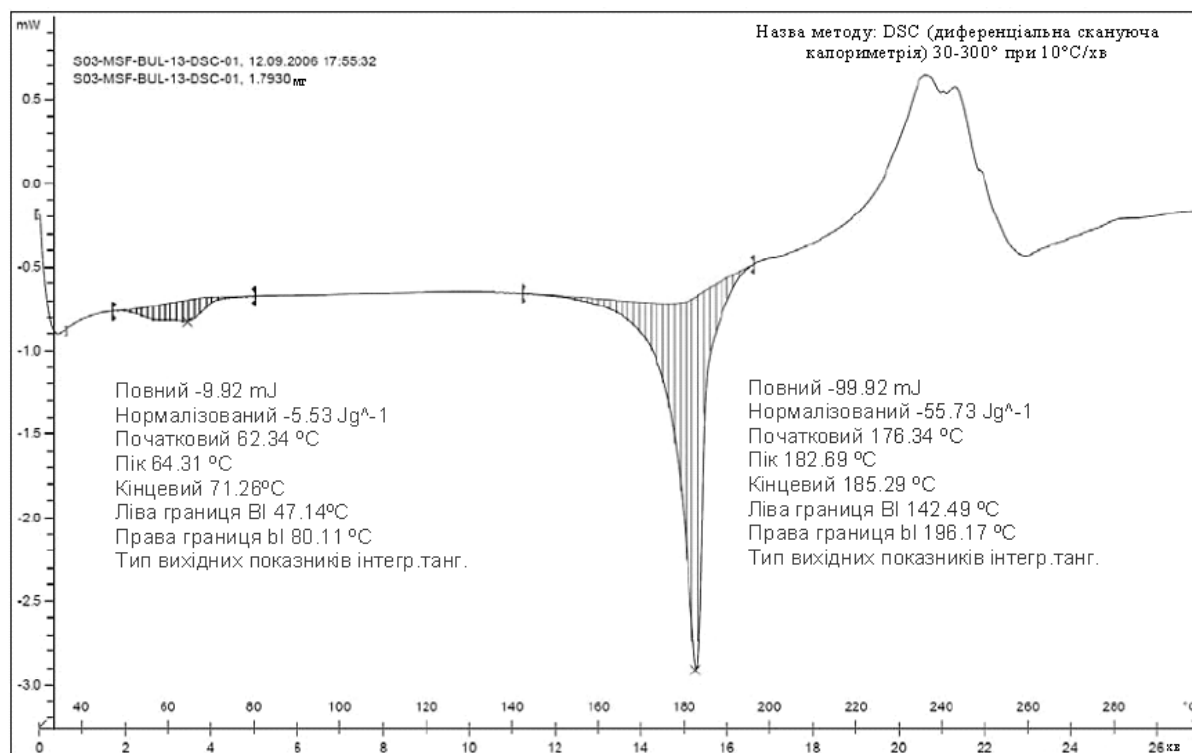
9. Фармацевтична композиція за п. 5 або 6, в якій іншим терапевтичним засобом є інгібітор ФДЕ4, вибраний з групи, що включає бенафентрину дималеат, етазолат, денбуфілін, роліпрам, ципамфілін, зардаверин, арофілін, філамінаст, типелукаст, тофіміласт, пікламіласт, толафентрин, мезопрам, дротаверину гідрохлорид, ліриміласт, рофлуміласт, ціломіласт, оглеміласт, апреміласт, тетоміласт, (R)-(+)-4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-фенілетил]піридин (CDP-840), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідроксі-1Н-індол-3-іл]-2-оксоацетамід (GSK-842470), 9-(2-фторбензил)-N6-метил-2-(трифторметил)аденін (NCS-613), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-8-метоксифінолін-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-3Н-пуригідрохлорид (V-11294A), 6-[3-(N,N-диметилкарбамоїл)фенілсульфоніл]-4-(3-метоксифеніламіно)-8-метилхінолін-3-карбоксамідгідрохлорид (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'-(N-циклопропілкарбамоїл)-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1-іл]-3-фторбіфеніл-4-іл]циклопропанкарбонова кислота (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-карбометокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-

дифторметоксифеніл)циклогексан-1-он,

цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-

дифторметоксифеніл)-циклогексан-1-ол, CDC-801, 5(S)-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3(S)-(3-метилбензил)піперидин-2-он (IPL-455903) і ONO-6126 (Eur. Respir. J. 2003, 22 (Suppl. 45): Abst. 2557).

- 5 10. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 5-9, в якій інший терапевтичний засіб вибраний з групи, що включає мометазону фуруат, циклезонід, будезонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, солі тіотропію, солі глікопіронію, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, солі 1-(2-фенілетил)-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, роліпрам, рофлуміласт і циломіласт.
- 10 11. Комбінація, що містить сіль за будь-яким із пп. 1 або 2 і один або більшу кількість інших терапевтичних засобів.
12. Комбінація за п. 11 в якій інший терапевтичний засіб вибраний з групи, що включає мометазону фуруат, циклезонід, будезонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фуруат, солі тіотропію, солі глікопіронію, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, солі 1-(2-фенілетил)-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, роліпрам, рофлуміласт і циломіласт.
- 15 13. Сіль за будь-яким із пп. 1 або 2, призначена для використання при лікуванні патологічного стану або захворювання, пов'язаного з активністю β_2 адренергічного рецептора.
14. Сіль за п. 13, при використанні якої патологічним станом або захворюванням є астма або
- 20 хронічне обструктивне захворювання легенів.
15. Застосування солі за будь-яким із пп. 1 або 2 для готування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 13 або 14.
16. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає від патологічного стану або захворювання, визначеного у п. 13 або 14, що включає введення зазначеному суб'єктові солі за будь-яким із пп.
- 25 1 або 2 в ефективній кількості.



Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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