



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87956** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/167
A61K 31/573 (2009.01)
A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОЗИЦІЇ З ФОРМОТЕРОЛОМ ТА БУДЕЗОНІДОМ ЯК ДОДАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ
ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЧИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ АСТМАТИЧНИХ СТАНІВ**

1

(21) 2000126983
(22) 10.06.1999
(24) 10.09.2009
(86) PCT/SE99/01031, 10.06.1999
(31) 9802073-8
(32) 11.06.1998
(33) SE
(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.
(72) ЕКСТРЕМ ТОММИ, SE
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) WO 93/11773 A 24.06.1993
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
ROMAIN A.PAUWELS ET AL: 'Effect of Inhaled
Formoterol and Budesonide on Exacerbations of
Asthma' vol. 337, no. 20, November 1997, pages
1405 - 1411, XP002919900
Wyser C. at al., "New aspects in the treatment of
bronchial asthma and chronic obstructive lung
diseases", Schweiz Med Wochenschr, 1997, vol. 127,
pp. 885-890
(57) 1. Застосування композиції, що містить у су-
міші
(а) перший активний інгредієнт, яким є формоте-
рол, його фармацевтично прийнятна сіль або його
сольват, або сольват такої солі; і
(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід;
у виробництві медикаменту для попередження чи
лікування гострого нападу астми та/або перерив-
частої астми, та/або епізодів хронічної астми, яке
відрізняється тим, що композицію застосовують
для симптоматичного полегшення, за потреби, на
додаток до традиційного лікування хронічної аст-
ми.
2. Спосіб попередження чи лікування гострого на-
паду астми, який полягає в введенні пацієнту, який
потребує такого попередження чи лікування, за
допомогою інгалятора ефективної кількості компо-
зиції в дозах, що містять в суміші:
(а) перший активний інгредієнт, яким є формоте-
рол, його фармацевтично прийнятна сіль або його
сольват, або сольват такої солі; і
(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід;
який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять ком-
позицію в дозах, які визначають згідно з його сим-
птомами, як лікування чи профілактики, коли паці-

2

єнт відчуває наростання симптомів гострого
нападу астми.
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, молярне відношення
(а) до (б), розраховане як формотерол до будезо-
ніду, становить від 1:1 до 1:100.
4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, першим активним інг-
редієнтом є дигідрат фумарату формотеролу.
5. Спосіб за п. 2, в якому першим активним інгре-
дієнтом є R,R-енантіомер формотеролу.
6. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, стандартна доза фор-
мотеролу складає від 1 мкг до 48 мкг в розрахунку
на дигідрат фумарат формотеролу.
7. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, денна доза формоте-
ролу, включно з підтримуючою терапією, стано-
вить від 1 мкг до 100 мкг в розрахунку на дигідрат
фумарат формотеролу.
8. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, другим активним інг-
редієнтом є 22R-епімер будезоніду.
9. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, стандартна доза будезо-
ніду становить від 20 мкг до 1600 мкг.
10. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, денна доза будезоні-
ду, включно з підтримуючою терапією, становить
від 20 мкг до 4800 мкг.
11. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, розмір частинок акти-
вних інгредієнтів (а) і (б) є меншим за 10 мкм.
12. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, композиція додатково
містить одну або більше фармацевтично прийнят-
них домішок, розчинників або носіїв.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, фармацевтично-
принятною домішкою, розчинником або носієм є
моногідрат лактози.
14. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що в
дозах, які вводять пацієнту, молярне відношення
(а) до (б), розраховане як формотерол до будезо-
ніду, становить від 1:1 до 1:70.

(13) **C2**
(11) **87956**
(19) **UA**

15. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що в дозах, які вводять пацієнту, стандартна доза формотеролу становить від 3 мкг до 12 мкг в розрахунку на дигідрат фумарат формотеролу.

16. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що в дозах, які вводять пацієнту, денна доза формотеролу, включно з підтримуючою терапією, складає від 2 мкг до 60 мкг в розрахунку на дигідрат фумарату формотеролу.

17. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що в дозах, які вводять пацієнту, денна доза будезоніду складає від 50 мкг до 400 мкг.

18. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що в дозах, які вводять пацієнту, денна доза будезоніду, включно з підтримуючою терапією, складає від 30 мкг до 3200 мкг.

19. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять композицію як засіб швидкої допомоги.

20. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що пацієнту регулярно вводять другу композицію, що містить глюкокортикостероїд, як підтримуюче лікування.

21. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять композицію як доповнення до підтримуючого лікування астми.

22. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять ефективну кількість композиції як профілактику до настання події, що викликає гострий напад астми.

23. Спосіб за п. 22, який **відрізняється** тим, що подію, яка призводить до гострого нападу астми, вибрано з групи, яка складається із впливу холодного повітря, фізичних вправ, впливу задимленого середовища.

24. Спосіб попередження чи лікування гострого нападу астми, який полягає в введенні пацієнту, що потребує такого попередження чи лікування, за допомогою інгалятора ефективної кількості композиції в дозах, що містять в суміші:

(а) перший активний інгредієнт, яким є формотерол, його фармацевтично прийнятна сіль або його сольват, або сольват такої солі; та

(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід; який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять композицію в дозах, які визначають згідно з його симптомами, як доповнення до підтримуючого лікування астми.

25. Спосіб попередження чи лікування гострого нападу астми, який полягає в введенні пацієнту, який потребує такого попередження чи лікування, за допомогою інгалятора ефективної кількості композиції в дозах, що містять в суміші:

(а) перший активний інгредієнт, яким є формотерол, його фармацевтично-прийнятна сіль або його сольват, або сольват такої солі; та

(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід; який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять композицію як профілактичний захід, в дозах, які визначають, очікуючи настання події, що спричиняється до гострого нападу астми.

26. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять композицію як доповнення до підтримуючого лікування гострих нападів астми.

27. Спосіб попередження чи лікування гострого нападу астми, який полягає в введенні пацієнту, який потребує такого попередження чи лікування, за допомогою інгалятора ефективної кількості композиції в дозах, що містять в суміші:

(а) перший активний інгредієнт, яким є формотерол, його фармацевтично-прийнятна сіль чи його сольват, або сольват такої солі; та

(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід; який **відрізняється** тим, що пацієнту вводять підтримуючу дозу композиції та, якщо пацієнт відчуває симптоми гострого нападу астми, вводять додаткові дози, що потрібні для покращення контролю та забезпечення термінового полегшення.

Цей винахід стосується використання композиції для симптоматичного полегшення, в разі необхідності, яка містить в суміші:

(а) перший активний інгредієнт, яким є формотерол, його фармацевтично прийнятна сіль або його сольват або сольват такої солі; і

(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід;

для виробництва лікарського засобу, який використовують для запобігання або лікування гострих приступів астми та/або астми з проміжками між приступами та/або приступів хронічної астми введенням інгаляцією композиції, яка містить перший і другий активні інгредієнти, які визначені вище.

Незважаючи на досягнення останніх років щодо поінформованості про астму і появу сильних і ефективних протиастиатичних препаратів, це захворювання залишається недостатньо вивченим і часто важко піддається лікуванню. Останнім часом

в лікуванні астми намітився прогрес, який є результатом визнання цієї хвороби як хронічної запальної. У даний час терапія одночасно націлена на контроль симптомів і зменшення запалення. Контроль симптомів здійснюють за допомогою β_2 -адренорецепторних агоністів, таких як тербуталін, салбутамол, формотерол і салметерол. Профілактичну терапію, як правило проводять стероїдами, такими як дипропіонат беклометазону, пропіонат флутиказону, фуорат мометазону і будезонід.

Незважаючи на наявність сучасних методів лікування, дуже багато хворих на астму з різних причин залишаються без належного лікування, що негативно впливає на якість їх життя. Занадто ускладнена терапія з використанням різних лікарських препаратів і пристроїв може призвести до виникнення проблем непорозуміння і спілкування між пацієнтом і лікарем. Загальним явищем є недостатнє дотримання пацієнтом режиму та схеми лікування. Частково ця проблема вирішується за

допомогою освіти пацієнтів. Таким чином, новий і простіший підхід до лікування астми може в значній мірі допомогти багатьом хворим, які страждають від респіраторних захворювань, зокрема астми.

Комбінація будезоніду і формотеролу в одному пристрої, запропонована в заявках РСТ WO 93/11773 і WO 98/15280 (Astra AB, Швеція), дає можливість позитивно вплинути на сучасний рівень лікування цієї хвороби нешкідливими засобами. Проте, незважаючи на адекватне регулярне цією комбінацією, багато пацієнтів час від часу відчувають загострення хвороби, під час яких необхідні додаткові лікарські засоби. Таким додатковим лікарським засобом є β_2 -адренорецепторний агоніст при швидкому початку захворювання, звичайно тербуталін або салбутанол. Таким чином необхідний другий лікарський засіб, і це може негативно вплинути на дотримання пацієнтом режиму та схеми лікування. Таким чином, є потреба в засобах, які можна використати для підтримуючої терапії, а також для лікування при загостреннях.

Предмет цього винаходу - використання придатної композиції для виробництва лікарського засобу для лікування гострих приступів астми в доповнення до підтримуючої терапії.

Згідно з винаходом запропоновано використання композиції для виробництва лікарського засобу для лікування гострих приступів як доповнення до підтримуючої терапії.

Зокрема, згідно з винаходом, запропоновано використання композиції для симптоматичного полегшення, в разі необхідності, яка містить в суміші:

(а) перший активний інгредієнт, яким є формотерол, його фармацевтично прийнятна сіль або його сольват або сольват такої солі; і

(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід;

для виробництва лікарського засобу, який використовують для запобігання або лікування гострих приступів астми та/або астми з проміжками між приступами та/або приступів хронічної астми.

Використання цієї композиції, у разі необхідності, стосується до її використання при одному або більше станів, які наведені нижче:

i) гострий стан астми, тобто гострі приступи астми,

ii) астма з проміжками між приступами та/або,

iii) короткі періоди (епізоди) гострих приступів спазмів бронхів при хронічній астмі.

Гострі приступи астми можуть траплятися на нерегулярній основі в результаті дії якоїсь речовини, наприклад, у період цвітіння, вірусної інфекції, холодного повітря або будь-якої іншої речовини, яка спричиняє приступи астми у пацієнта.

Згідно з винаходом запропоновано використання композицій, які містять активні сполуки (а) і (б) для лікування гострих станів астми, астми з проміжками між приступами і приступів хронічної астми в доповнення до лікування хронічної астми на регулярній основі, одними і тими активними сполуками (а) і (б) або однією або кількома різними активними сполуками, краще вибраними з β -

агоністів короткої дії, β -агоністів пролонгованої дії і глюкокортикостероїдів.

Мається на увазі превентивне використання, коли пацієнт очікує опинитися в умовах, які спричинять астму, наприклад, якщо він збирається зайнятися фізичними вправами або провести час у задимленому приміщенні.

Згідно з ще одним аспектом винаходу запропонований спосіб запобігання або лікування гострого стану астми та/або астми з проміжками між приступами та/або приступів хронічної астми, у разі необхідності, який включає введення інгаляцією ефективної кількості композиції пацієнту, яка містить в суміші:

(а) перший активний інгредієнт, яким є формотерол, його фармацевтично придатна сіль або його сольват або сольват такої солі; і

(б) другий активний інгредієнт, яким є будезонід.

Згідно з цим винаходом лікарський засіб можна вводити, у разі необхідності, пацієнту з гострим приступом астми.

Рекомендована доза, в наведених вище відомих рішеннях, складає двічі на день. Таку дозу рекомендовано для того, щоб не вводити занадто велику кількість активних сполук. Проте згідно з винаходом виявлено, що цю суміш можна вводити пацієнту в разі необхідності.

Комбінацію формотеролу і будезоніду можна вживати в якості засобу швидкої допомоги. Погіршення симптомів можна нейтралізувати використанням комбінації для полегшення симптомів, наприклад, протягом приступів, з додатковим стероїдним компонентом, який вживають для зупинки запалення дихальних шляхів як можна раніше.

Подовжена дія формотеролу знизить ризик занадто частого дозування. Якщо комбінацію будезонід/формотерол вживати у разі необхідності, гостроту приступів можна знизити. Вживаючи засіб у разі необхідності, простіше визначити, яких пацієнтів можна підтримувати низькою дозою вдихуваного стероїду, ніж підвищувати дозу стероїду перед вживанням β_2 -агоністів пролонгованої дії. Неповне лікування шляхом інгаляції глюкокортикостероїдів після занадто низької підтримуючої дози буде більш або менш "самоскориговано" вживанням засобу згідно з цим винаходом як швидкої допомоги. Вживання комбінації у разі необхідності завжди буде мати якусь благотворну антизапальну дію навіть у тих випадках, коли пацієнт приймає засіб в разі швидкої допомоги. Таким чином, лікування пацієнтів, які страждають від респіраторних захворювань, зокрема астми (включно з алергічними станами, наприклад, астми з приступами, або астми з проміжками між приступами) здійснюють шляхом використання комбінації формотерол/будезонід для підтримуючої терапії, а також у разі необхідності (у разі швидкої допомоги), наприклад, для запобігання астми, спричиненої фізичними вправами та/або алергенами.

Формотерол - це сполука, яка існує у різних стереохімічних формах. Цей винахід включає окремі стереоізмери, а також їх суміші. Винахід включає геометричні ізомери, ротаційні ізомери,

рацемати, діастеромери, зокрема R.R енантіомер формотеролу.

Психологічно прийнятні солі формотеролу включають кислотно-адитивні солі, отримані з неорганічних і органічних кислот, таких як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, бензоат, 4-метоксибензоат, 2- або 4-гідробензоат, 4-хлорбензоат, р-толуолсульфонат, метасульфат, аскорбат, саліцилат, ацетат, сукцинат, лактат, глутарат, глюконат, трикарбалілат, гідроксинафтален-карбоксилат або олеат. Формотерол бажано вживати в формі його фумаратової солі, а також як дигідрат цієї солі.

Цей винахід також стосується композицій, які містять 22R епімер будезоніду в якості другого активного інгредієнта.

Прийнятна стандартна доза формотеролу (дигідрат фумарату) складає від 1 мкг до 48 мкг, краще від 2 мкг до 24 мкг, і ще краще між 3 мкг до 12 мкг. Денна доза формотеролу (дигідрат фумарату), включно з підтримуючою терапією, має складати від 1 мкг до 100 мкг, краще від 2 мкг до 60 мкг і ще краще від 3 мкг до 48 мкг.

Прийнятна стандартна доза будезоніду складає від 20 мкг до 1600 мкг, краще від 30 мкг до 800 мкг, ще краще від 50 мкг до 400 мкг і саме краще між 100 мкг до 200 мкг. Денна доза будезоніду включно з підтримуючою терапією, має складати від 20 мкг до 4800 мкг, краще від 30 мкг до 3200 мкг і ще краще від 40 мкг до 1600 мкг. Конкретний дозовий режим буде залежати від віку, статі, ваги пацієнта, а також серйозності хвороби (негостра, помірна, гостра астма і т.д.).

Молярне відношення першого активного інгредієнта (як формотерол) до другого активного інгредієнта становить від 1:1 до 1:100, краще від 1:1 до 1:70, і саме краще 1:1 до 1:50.

Краще, якщо суміш містить одну або більше фармацевтично прийнятних домішок, розчинників або носіїв, ще краще в кількості від 50 мкг до 4000 мкг у кожній дозі, ще краще в кількості від 100 мкг до 2000 мкг, і саме краще від 100 мкг до 1000 мкг. Прийнятні домішки, розчинники або носії включають лактозу, декстран, манітол або глюкозу. Краще використовувати лактозу і ще краще у вигляді моногідрату.

Один або більше інгредієнтів суміші може бути сухим порошком, ще краще сухим порошком з дрібних часток, і саме краще сухим порошком з агломерованих дрібних часток. Альтернативно один або більше активних інгредієнтів (а) або (б) присутні у вигляді цільової суміші з розчинником, домішкою або носієм. Інгредієнти, які використовують в цьому винаході, можна отримати в зазначених формах, використовуючи відомі спеціалістам способи. Розмір часток активних інгредієнтів краще складає менш, 10 мкм.

Прийом лікарського засобу здійснюють інгаляцією орально або внутрішньоназально. Інгредієнти системи краще пристосовані для введення порошковим інгалятором, дозуючим інгалятором під тиском або розпилювачем.

У разі, коли інгредієнти системи пристосовані для введення за допомогою інгалятора під тиском,

вони краще мають бути у вигляді дрібних часток. Інгредієнти мають бути розчинені або краще суспендовані і рідкій суміші пропелентів. Пропеленти для використання включають хлорфлуоркарбони, вуглеводні або флуорвуглеводні.

Найкращими пропелентами є P134a (тетрафлуоретан), P152a (дифлуоретан) і P227 (гептафлуорпропан), кожний з яких використовують окремо або в комбінації. Як варіант, ці сполуки використовують в комбінації з одним або більше інших пропелентів та/або одним або більше поверхнево-активною речовиною та/або одним або більше наповнювачем, наприклад, етанолом, змащувальною речовиною та/або стабілізатором. У разі, коли для введення інгредієнтів системи згідно з винаходом використовують розпилювач, вони можуть бути у формі розпиленої водної суспензії або розчину, з відповідним регулюванням рН або тоничності або без регулювання, а також у формі стандартної або багатодозової композиції.

Приклади

Інгредієнти готують так, як описано в наступних в прикладах, які не обмежують об'єм винаходу.

У прикладах мікронізацію проводять звичайним способом так, що розмір часток для кожного компоненту пристосовано для введення інгаляцією. Turbuhaler® - товарний знак фірми Astra AB.

Приклад 1

Дигідрат фумарату формотеролу (4.5 частин по масі) перемішали з 915 частинами по масі моногідрату лактози. Суміш подрібнювали в повітродісперсійній дробарці високого тиску і потім, використовуючи викладений в ЕР А 717 616 спосіб, досягали потрібного стану. 80 частин по масі подрібненого будезоніду додавали до отриманого продукту шляхом перемішування і гомогенізації в повітродісперсійній дробарці низького тиску. Після цього, використовуючи викладений в ЕР А 721 331 спосіб, суміш формували в сфері і заповнювали ними ємність Turbuhaler®.

Приклад 2

Дигідрат фумарату формотеролу (9 частин по масі) перемішали з 831 частинами по масі моногідрату лактози. Суміш подрібнювали в повітродісперсійній дробарці високого тиску і потім, використовуючи викладений в ЕР А 717 616 спосіб, досягали потрібного стану. 160 частин по масі подрібненого будезоніду додавали до отриманого продукту шляхом перемішування і гомогенізації в повітродісперсійній дробарці низького тиску. Після цього, використовуючи викладений в ЕР А 721 331 спосіб, суміш формували в сфері і заповнювали ними ємність Turbuhaler®.

Приклад 3

Дигідрат фумарату формотеролу (6 частин по масі) перемішали з 894 частинами по масі моногідрату лактози. Суміш подрібнювали в повітродісперсійній дробарці високого тиску і потім, використовуючи викладений в ЕР А 717 616 спосіб, досягали потрібного стану. 100 частин по масі подрібненого будезоніду додавали до отриманого продукту шляхом перемішування і гомогенізації в повітродісперсійній дробарці низького тиску. Після цього, використовуючи викладений в ЕР А 721 331

спосіб, суміш формували в сфери і заповнювали ними ємкість Turbuhaler®.

Приклад 4

Дигідрат фумарату формотеролу (12 частин по масі) перемішали з 788 частинами по масі моногідрату лактози. Суміш подрібнювали в повітро-струменевій дробарці високого тиску і потім, використовуючи викладений в ЕР А 717 616 спосіб, досягали потрібного стану. 200 частин по масі подрібненого будезоніду додавали до отриманого продукту шляхом перемішування і гомогенізації в повітроструменевій дробарці низького тиску. Після цього, використовуючи викладений в ЕР А 721 331 спосіб, суміш формували в сфери і заповнювали ними ємкість Turbuhaler®.

Приклад 5

Пацієнт на підтримуючій терапії фіксованою комбінацією дигідрат фумарату формотерол/будезонід в дозі 4.5/80 мкг або 4.5/160 мкг до-

датково приймає ту ж саму комбінацію в разі швидкої допомоги один або два рази на день для лікування спорадичних симптомів або коли необхідно при загостренні протягом одного або двох тижнів максимальною денною дозою 36/640 мкг (8 викидів з 4.5/80 мкг) і 36/1280 мкг (8 викидів з 4.5/160 мкг) відповідно.

Приклад 6

Пацієнт, хворий на астму з проміжками між приступами, приймає фіксовану комбінацію дигідрат фумарату формотерол/будезонід в якості єдиного лікарського засобу, призначеного для прийому у разі необхідності до зникнення астми. Вища рекомендована доза складає 36/640 мкг (8 викидів з 4.5/80 мкг) або 36/1280 мкг (8 викидів з 4.5/160 мкг) протягом не більше 8-120 тижнів. Якщо в результаті такого прийому приступи не проходять, призначають підтримуючу терапію.