



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **108063**

(13) **C2**

(51) МПК

A61B 8/06 (2006.01)

A61B 8/13 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01125	(72) Винахідник(и):	Хендел Роберт (US),
(22) Дата подання заявки:	02.07.2009		Стіллей Уілл'ям Б. (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2015		Уілл'ямс Шеннон П. (US)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/078,169, 61/155,937	(73) Власник(и):	ЮНІВЕРСІТІ ОФ ВІРДЖІНІЯ ПЕЙТЕНТ ФАУНДЕЙШН,
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.07.2008, 27.02.2009		250 West Main Street, Suite 300, Charlottesville, Virginia 22902, United States of America (US)
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US	(74) Представник:	Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.05.2011, Бюл.№ 9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	CERQUEIRA MANUEL D: "Advances in pharmacologic agents in imaging: new A2A receptor agonists." XP002550614 Database accession no. NLM16524538 & CURRENT CARDIOLOGY REPORTS MAR 2006, vol. 8, no. 2, March 2006, pages 119-122 US 6322771 B1, 27.11.2001 US 2003/0162742 A1, 28.08.2003
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2015, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/003939, 02.07.2009		

(54) ДОЗОВАНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА АПАДЕНОЗОНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується дозованої лікарської форми ападенозону для парентерального введення та її використання для візуалізації перфузії міокарда.

UA 108063 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

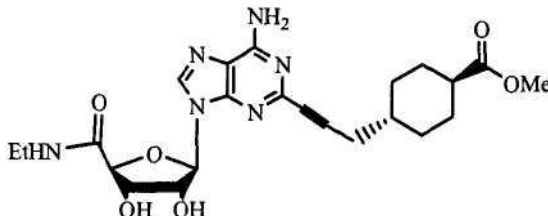
Ця заявка претендує на пріоритет попередніх патентних заявок США № 61/078,169, поданої 3 червня 2008 р., і № 61/155,937, поданої 27 лютого 2009 р., які вважаються включеними в цей опис за посиланням у всій їх повноті.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується дозованої лікарської форми ападенозону - фармакологічного стресового агенту, а також використання ападенозону в якості фармакологічного агенту для візуалізації перфузії міокарду.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 Ападенозон, показаний нижче, вперше було описано як фармакологічний стресовий агент



який може бути використаний в клінічних методах візуалізації перфузії (наприклад, для діагностики і оцінки ступеня враження коронарних артерій), в патенті США № 6,322,771. З того часу цей агент застосовувався в клінічних випробовуваннях фази I і II. У 2005 році д-р Hendel et al. повідомили Американську асоціацію серця про попередні результати дослідження візуалізації SPECT Tc^{99m} сестамібі, отримані за участі 127 пацієнтів, яке порівнювало аденозин з ападенозоном при використанні внутрішньовенних болюсів ападенозону 1 мкг/кг або 2 мкг/кг. У цьому звіті було зроблено висновок про те, що ападенозон є безпечним, добре переноситься і заслуговує на оцінку в клінічних дослідженнях фази III. У 2006 році д-р Kern et al. повідомили Американську асоціацію серця про результати дослідження фази II ападенозону, одним із завдань якого було визначення його оптимальної дози для клінічних випробувань фази III. Досліджувались внутрішньовенні болюсні дози 0,5; 1,0; 2,0 і 2,5 мкг/кг. Було показано, що середня пікова швидкість коронарного кровотоку у пацієнтів зростає при відповідному підвищенні дози з 0,5 до 2,5 мкг/кг (дивись Фіг. 1). В світлі цих даних вважалось, що ападенозон потрібно вводити на основі маси тіла, а не на основі стандартної лікарської форми.

При парентеральному введенні фармацевтичного препарату на основі маси тіла виявляються притаманні цьому підходу обмеження і можливості для помилки оператора. Такий підхід до дозування вимагає обчислення кількості препарату, що вводиться, на основі маси тіла пацієнта, введення цієї визначеної кількості з якоїсь більшої дози і розпорядження препаратом, що залишився. Отже, було б бажаним і корисним, щоб фармацевтичний агент був наявним в дозованій лікарській формі.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід пропонує нову дозовану лікарську форму ападенозону, придатну для парентерального введення.

Даний винахід пропонує також новий спосіб діагностування дисфункції міокарду з використанням дозованої лікарської форми ападенозону в якості фармакологічного стресового агенту.

Ці та інші аспекти цього винаходу були реалізовані на основі того відкриття, що при введенні 1 мкг/кг або 2 мкг/кг ападенозону жодної кривої доза-реакція не спостерігається.

КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

На Фіг. 1 показана середня пікова швидкість кровотоку, записана з датчиків потоку у одного пацієнта з клінічного випробовування фази II. В цьому дослідженні фази II за участі 100 пацієнтів, проведеному д-ром Morton Kern, незалежним дослідником при UC Irvine, аденозин вводився шляхом інтракоронарної ін'єкції, а швидкість коронарного кровотоку контролювалась за допомогою датчиків потоку. Зліва показано, що три ін'єкції аденозину підвищують швидкість кровотоку у відповідності з добре вивченою фармакологією аденозину. справа показано, що збільшення болюсних доз ападенозону, при використанні завідомо безпечних доз, досягає пікового кровотоку, еквівалентного аденозину.

На Фіг. 2 показана середня пікова швидкість кровотоку, записана з датчиків потоку у 33 пацієнтів з дослідження, описаного на Фіг. 1.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Раніше повідомлюване підвищення швидкості коронарного кровотоку (ШКК) при збільшенні дози ападенозону з 0,5 до 2 мкг/кг базувалось на підвищенні ШКК у обмеженої кількості пацієнтів (дивись Фіг. 1). Однак тепер встановлено, що якщо розглядати всю вибірку пацієнтів,

як показано на Фіг. 2, то при дозі ≥ 1 мкг/кг і, зокрема, між 1 і 2,5 мкг/кг жодної реакції на дозу не спостерігається. У світлі цього заявником було неочікувано встановлено, що замість дозування на основі маси тіла, ніби обґрунтованого результатами, представленими на Фіг. 1, ападенозон можна реально вводити з використанням дозованої лікарської форми цього препарату.

Відповідно, в одному варіанті здійснення даний винахід пропонує нову дозовану лікарську форму ападенозону, яка містить: а) ападенозон і б) фармацевтично прийнятний носій, причому ця дозована лікарська форма є придатною для парентерального введення.

В іншому варіанті здійснення запропонована дозована лікарська форма є придатною для внутрішньовенного введення.

В іншому варіанті здійснення кількість ападенозону, присутня в дозованій лікарській формі, вибирається з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174 і 175 мкг. Додаткові приклади кількості ападенозону, присутнього в дозованій лікарській формі, включають (а) 100, 110, 120, 130, 140 і 150 мкг; (b) 100 мкг; і (c) 150 мкг.

В іншому варіанті здійснення кількість ападенозону, присутня в дозованій лікарській формі, знаходиться в межах, вибраних з 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 до 125 мкг. Додаткові приклади кількості ападенозону, присутнього в дозованій лікарській формі, включають (а) 115, 120 і 125 мкг та (b) 120 мкг.

В іншому варіанті здійснення фармацевтичний носій містить: циклодекстрин (CD). Приклади циклодекстринів включають α -CD або його похідні (наприклад, α -гідроксипропил-CD (HP- α -CD)), β -CD або його похідні (наприклад, β -гідроксипропил-CD (HP- β -CD)), метильований β -циклодекстрин, гідроксиетил- β -циклодекстрин і сульфобутиловий ефір β -CD та γ -CD або його похідні (наприклад, γ -гідроксипропил-CD (HP- γ -CD)).

Приклади концентрації CD (наприклад, гідроксипропил- β -циклодекстрину) включають ті, що знаходяться в межах, вибраних з (а) приблизно 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 і 10 % маси/об'єму; (b) приблизно 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1, 2, 3, до 4 % маси/об'єму; (c) приблизно 1 % маси/об'єму; та (d) приблизно 2 % маси/об'єму від кінцевого препарату.

В іншому варіанті здійснення фармацевтичний носій містить: забуферений фізіологічний розчин. Придатним буферним розчином є цитратний буфер (наприклад, з натрію цитрату). Лимонна кислота може бути використана для регулювання рН дозованої лікарської форми. В якості прикладу, фармацевтичний носій містить: забуферений фізіологічний розчин, який містить фізіологічний розчин, натрію цитрат і лимонну кислоту. Має бути зрозумілим, що лимонна кислота може бути відсутньою в кінцевій дозованій лікарській формі внаслідок іонізації.

В іншому варіанті здійснення рН дозованої лікарської форми вибирається від 4,6; 4,7; 4,8; 4,9 до 5,0. Іншим прикладом рН дозованої лікарської форми є 4,8.

В іншому варіанті здійснення об'єм дозованої лікарської форми вибирається з 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5 і 5 мл. В іншому прикладі об'єм становить від 2, 3, 4 до 5 мл.

В іншому варіанті здійснення дозована лікарська форма містить:

(a) 100 мкг ападенозону;

(b) фармацевтично прийнятний носій, який містить:

(b_i) 2 % маси/об'єму HP- β -CD;

(b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану лікарську форму до рН 4,8; і

(b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої лікарської форми становив 1-5 мл. В іншому варіанті здійснення дозована лікарська форма містить:

(a) 100 мкг ападенозону;

(b) фармацевтично прийнятний носій, який містить:

(b_i) 1 % маси/об'єму HP- β -CD;

(b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану лікарську форму до рН 4,8; і

(b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої лікарської форми становив 1-5 мл. В іншому варіанті здійснення дозована лікарська форма містить:

(a) 150 мкг ападенозону;

(b) фармацевтично прийнятний носій, який містить:

(b_i) 2 % маси/об'єму HP- β -CD;

(b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану лікарську форму до рН 4,8; і

(b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої лікарської форми становив 1-5 мл. В іншому варіанті здійснення дозована лікарська форма містить:

(a) 150 мкг ападенозону;

(b) фармацевтично прийнятний носій, який містить:

5 (b_i) 2 % маси/об'єму HP-β-CD;

(b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану лікарську форму до pH 4,8; і

(b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої лікарської форми становив 1-5 мл.

10 Дозована лікарська форма за цим винаходом може фасуватись в будь-який придатний контейнер для зберігання, транспортування і використання. Прикладом такого придатного контейнера є корпус шприца.

В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує новий спосіб діагностування порушень перфузії міокарду у ссавця, який включає:

15 (a) парентеральне введення цьому ссавцеві дозованої лікарської форми ападенозону; і

(b) виконання процедури на цьому ссавцеві для виявлення наявності стенозів коронарних артерій, оцінки тяжкості стенозів коронарних артерій або того і іншого.

В іншому варіанті здійснення маса тіла пацієнта становить щонайменше 40 кг.

В іншому варіанті здійснення вказане введення є внутрішньовенним введенням.

20 В іншому варіанті здійснення вказана процедура є процедурою візуалізації, вибраною з: планарної або однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT), сцинтиграфії з використанням гамма-камери, позитронної емісійної томографії (PET), ядерно-магнітно-резонансної (NMR) томографії, магнітно-резонансної (MRI) томографії, перфузійної контрастної ехокардіографії, цифрової субтракційної ангіографії (DSA) та надшвидкої рентгенівської комп'ютерної томографії (CINE CT).

В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує попередньо наповнений шприц, що складається з власне шприца і дозованої лікарської форми ападенозону, яка містить: (a) ападенозон і (b) фармацевтично прийнятний носій, де дозована лікарська форма є придатною для парентерального введення. Шприцом може бути будь-який відомий шприц, придатний для парентерального введення. Наприклад, такий шприц може включати корпус і поршень, рухливо встановлений всередині корпусу. Корпус може бути циліндричним з першим відкритим кінцем для введення поршня і другим кінцем навпроти першого, причому другий кінець виконаний з отвором, достатнім для пропускання через нього дозованої лікарської форми. Шприц може додатково включати голку (наприклад, ін'єкційну голку). Голка може бути закріпленою на корпусі постійно або з можливістю від'єднання. Може передбачатись також захисний чохол для голки.

35 В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує нову дозовану лікарську форму ападенозону для використання в лікарській терапії.

В іншому варіанті здійснення даний винахід пропонує нове застосування дозованої лікарської форми ападенозону для виготовлення медикаменту для використання в діагностиці порушень перфузії міокарду у ссавця.

40 Дозована лікарська форма ападенозону за цим винаходом може вводиться в якості фармакологічного стресового агента і використовуватись у сполученні з будь-якою з кількох неінвазивних діагностичних процедур для оцінки аспектів міокардіальної, коронарної та/або вентрикулярної перфузії. Аспекти, які можуть оцінюватись, включають стенози коронарних артерій, дисфункцію міокарду (наприклад, ішемію міокарду, хворобу коронарних артерій, вентрикулярну дисфункцію і різницю між кровотоком по здорових коронарних судинах та/або стенозованих коронарних судинах), контрактильну дисфункцію міокарду, регіональні порушення рухливості стінок, функціональну значимість стенозованих коронарних судин, хворобу коронарних артерій, ішемічну вентрикулярну дисфункцію і вазодилаторну (резервну ємність) ємність коронарних артерій у людей. В діагностичних методиках типово використовуються радіофармацевтичні препарати. Такий радіофармацевтичний препарат може являти собою, наприклад, радіонуклід, вибраний з групи, що складається з талію-201, технецію-99т, азоту-13, рубідію-82, йоду-123 і кисню-15.

Будь-який варіант здійснення або відмінна ознака даного винаходу, незалежно від того, характеризуються вони як кращі або не характеризуються, можуть комбінуватись з будь-яким іншим аспектом або ознакою даного винаходу, незалежно від того, характеризується така інша ознака як краща або не характеризується.

Дефініції

60 Приклади, наведені в цій заявці, не є всеохоплюючими, якщо не вказується інше. Вони включають наведені групи, але не обмежуються ними.

Дозована лікарська форма означає кількість медикаменту, яка вводиться пацієнту як одна доза. Дозована лікарська форма типово не залежить від маси тіла пацієнта або може пов'язуватись з певним діапазоном маси тіла (наприклад, ≥ 40 кг).

Незалежні артикли "a" і "an" означають "щонайменше один" або "один або більше", коли використовуються в цій заявці, включаючи формулу винаходу, якщо конкретно не вказується інше.

Терміни ссавець і пацієнт охоплюють теплокровних ссавців, які типово знаходяться під медичним наглядом (наприклад, людей і одомашнених тварин). Приклади ссавців включають (a) котятих, псових, конячих і бичачих і (b) людину.

Парентеральне введення включає введення внутрішньовенним, внутрішньом'язовим і підшкірним шляхами.

Дозування і приготування препарату

Стерильні ін'єкційні розчини типово готуються шляхом включення активної сполуки в необхідній кількості у відповідний розчинник з різними іншими інгредієнтами, переліченими вище, в міру необхідності, з наступною стерилізацією фільтрацією (або якоюсь іншою формою стерилізації). У випадку стерильних порошків для приготування стерильних ін'єкційних розчинів способи приготування включають вакуумну сушку і сушку виморожуванням, які дають порошок, який містить активний інгредієнт плюс будь-який додатковий бажаний інгредієнт, присутній в попередньо стерилізованих фільтрацією розчинах.

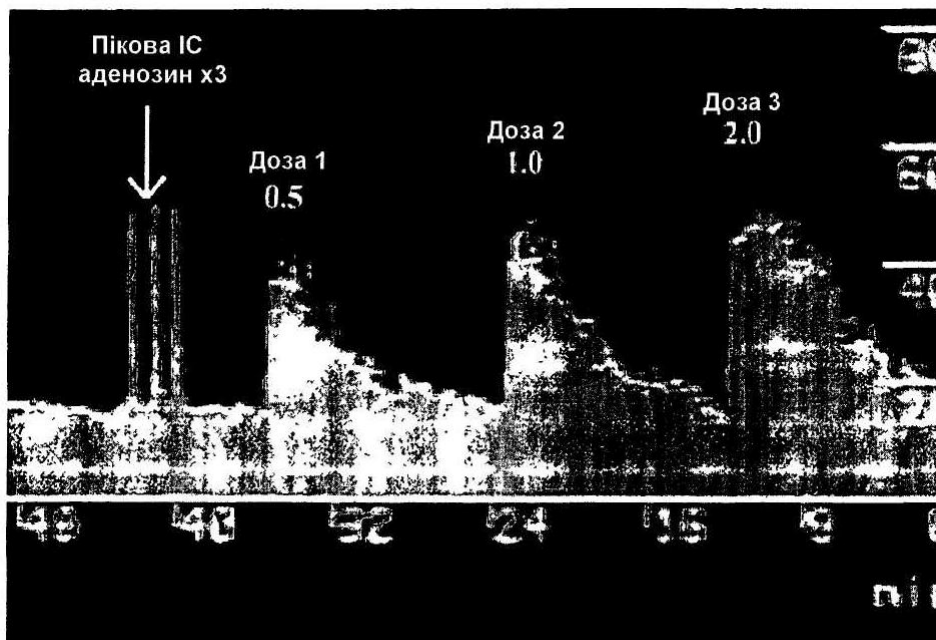
Всі патенти, патентні заявки, книги і література, наведені в описі цього винаходу, вважаються цим самим включеними за посиланням у всій їх повноті. У випадку будь-яких невідповідностей даний опис, включаючи всі наведені в ньому дефініції, буде мати переважну силу.

В світлі вищенаведених відомостей можливі численні модифікації і варіації даного винаходу. Відповідно, має бути зрозумілим, що в межах формули винаходу, що додається, цей винахід може бути реалізований по-іншому, ніж так, як тут конкретно описано.

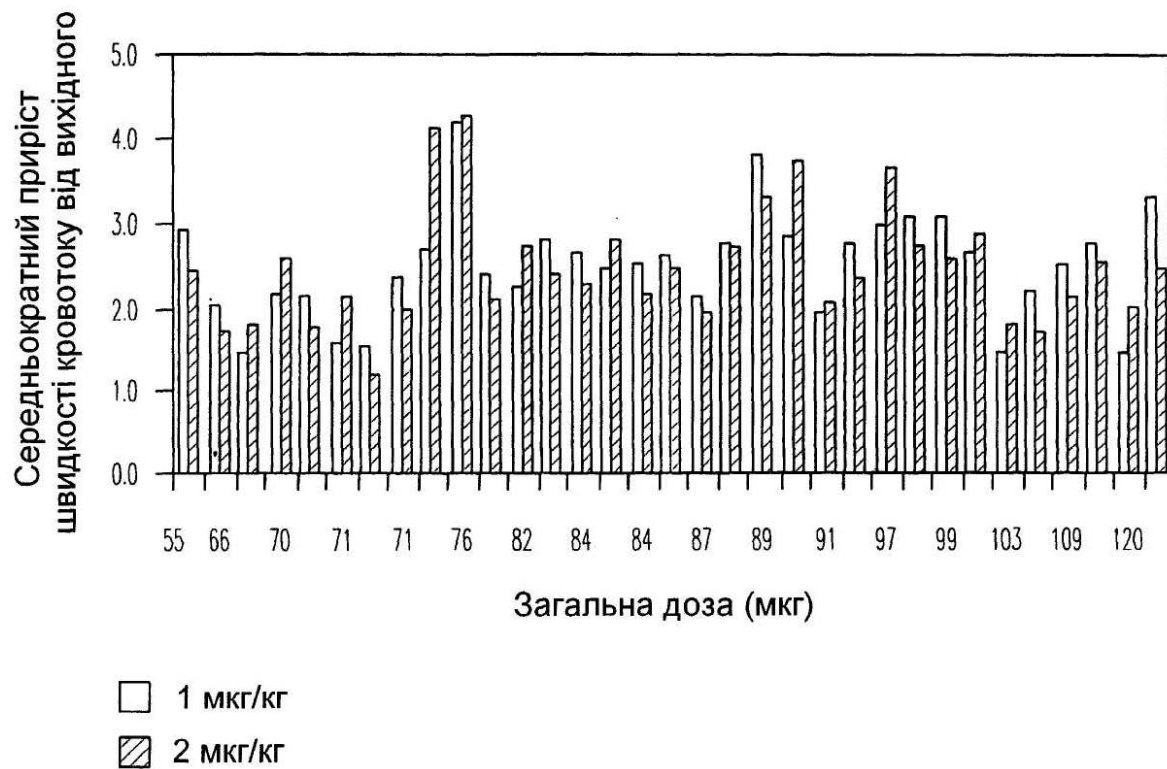
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Дозована форма ападенозону для парентерального введення, яка містить: (a) ападенозон у кількості 100 мкг або 150 мкг та (b) фармацевтично прийнятний носій.
2. Дозована форма за п. 1, в якій фармацевтичний носій містить циклодекстрин (CD).
3. Дозована форма за п. 2, в якій циклодекстрином є β -гідроксипропіл-CD.
4. Дозована форма за п. 2, в якій концентрація CD вибирається в межах від 0,1 до 10 % маси/об'єму кінцевого препарату.
5. Дозована форма за п. 4, в якій концентрація CD становить 1 % маси/об'єму.
6. Дозована форма за п. 4, в якій концентрація CD становить 2 % маси/об'єму.
7. Дозована форма за п. 1, в якій фармацевтичний носій містить забуферений фізіологічний розчин.
8. Дозована форма за п. 7, в якій фармацевтичний носій містить забуферений фізіологічний розчин, який містить фізіологічний розчин і натрію цитрат.
9. Дозована форма за п. 1, в якій рН дозованої форми вибирається в межах від 4,6 до 5,0.
10. Дозована форма за п. 9, в якій рН становить 4,8.
11. Дозована форма за п. 1, в якій об'єм цієї дозованої форми вибирається в межах від 1 до 5 мл.
12. Дозована форма за п. 1, яка містить:
 - (a) 100 мкг ападенозону;
 - (b) фармацевтично прийнятний носій, що містить:
 - (b_i) 2 % маси/об'єму HP- β -CD;
 - (b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану форму до рН 4,8; і
 - (b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої форми становив 1-5 мл.
13. Дозована форма за п. 1, яка містить:
 - (a) 100 мкг ападенозону;
 - (b) фармацевтично прийнятний носій, що містить:
 - (b_i) 1 % маси/об'єму HP- β -CD;
 - (b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану форму до рН 4,8; і
 - (b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої форми становив 1-5 мл.
14. Дозована форма за п. 1, яка містить:
 - (a) 150 мкг ападенозону;
 - (b) фармацевтично прийнятний носій, що містить:

- (b_i) 2 % маси/об'єму HP-β-CD;
 (b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану форму до рН 4,8; і
 (b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої форми становив 1-5 мл.
15. Дозована форма за п. 1, яка містить:
- 5 (a) 150 мкг ападенозону;
 (b) фармацевтично прийнятний носій, що містить:
 (b_i) 2 % маси/об'єму HP-β-CD;
 (b_{ii}) натрій-цитратний буфер в такій кількості, щоб забуферити дозовану форму до рН 4,8; і
 (b_{iii}) фізіологічний розчин в такій кількості, щоб об'єм дозованої форми становив 1-5 мл.
- 10 16. Дозована форма за будь-яким із пп. 12-15, де ця дозована форма є запечатаною в контейнері.
17. Дозована форма за п. 16, де контейнером слугує корпус шприца.
18. Дозована форма за п. 16, де об'єм дозованої форми становить 4 мл.
19. Дозована форма за п. 16, де об'єм дозованої форми становить 5 мл.
- 15 20. Дозована форма за будь-яким із пп. 12-15, де ця дозована форма є придатною для парентерального введення.
21. Дозована форма за п. 20, в якій фізіологічний розчин є присутнім в такій кількості, щоб отримати 1-мл дозовану форму.
22. Дозована форма за п. 20, в якій фізіологічний розчин є присутнім в такій кількості, щоб
- 20 отримати 2-мл дозовану форму.
23. Дозована форма за п. 20, в якій фізіологічний розчин є присутнім в такій кількості, щоб отримати 3-мл дозовану форму.
24. Дозована форма за п. 20, в якій фізіологічний розчин є присутнім в такій кількості, щоб отримати 4-мл дозовану форму.
- 25 25. Дозована форма за п. 20, в якій фізіологічний розчин є присутнім в такій кількості, щоб отримати 5-мл дозовану форму.
26. Попередньо наповнений шприц, який містить:
- (a) дозовану форму ападенозону за будь-яким із пп. 1-25; та
 (b) фармацевтично прийнятний носій.
- 30 27. Спосіб підвищення швидкості коронарного кровотоку шляхом парентерального введення ссавцеві дозованої форми ападенозону за будь-яким із пп. 1-25.
28. Спосіб за п. 27, в якому маса тіла пацієнта становить щонайменше 40 кг.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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