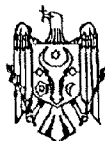




MD 4574 C1 2019.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4574** (13) **C1**
(51) Int.Cl.: *C07D 239/48* (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

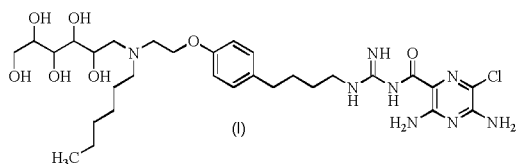
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2014 0008 (22) Data depozit: 2012.06.26 (31) Nr.: 61/501687; 61/635745 (32) Data: 2011.06.27; 2012.04.19 (33) Țara: US; US (41) Data publicării cererii: 2014.06.30, BOPI nr. 6/2014	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.06.30, BOPI nr. 6/2018 (85) 2014.01.23 (86) PCT/US2012/044272, 2012.06.26 (87) WO 2013/003386 A1, 2013.01.03
(71) Solicitant: PARION SCIENCES INC., US (72) Inventator: JOHNSON Michael R., US (73) Titular: PARION SCIENCES INC., US (74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion	

(54) 3,5-Diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil (2,3,4,5,6-pentahidroxihexil) amino) etoxi) fenil) butil) carbamimidoil)pirazină-2-carboxamidă

(57) Rezumat:

1
Prezenta invenție se referă la compusul cu formula (I):



sau la sărurile farmaceutic acceptabile ale acestuia, precum și la compoziții care le

2
conțin, la procedee de preparare a acestora, la metode terapeutice de utilizare în stimularea hidratării suprafețelor mucoase și tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice, astmului bronșic, bronșiectaziei, bronșitei acute și cronice, fibrozei chistice, emfizemului și pneumoniei.

Revendicări: 38

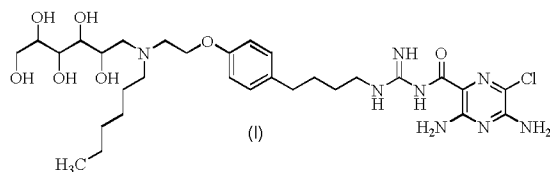
Figuri: 10

MD 4574 C1 2019.01.31

(54) 3,5-Diamino-6-chloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexyl (2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl) amino) ethoxy) phenyl) butyl) carbamimidoyl) pyrazine-2-carboxamide

(57) Abstract:

1
The present invention relates to the compound of formula (I):



or pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compositions containing the

2
same, processes for the preparation of the same, and therapeutic methods of use therefore in promoting hydration of mucosal surfaces and the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, asthma, bronchiectasis, acute and chronic bronchitis, cystic fibrosis, emphysema, and pneumonia.

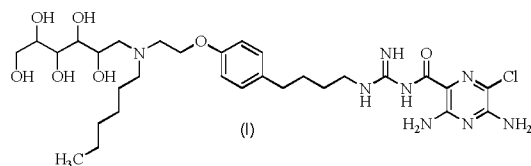
Claims: 38

Fig.: 10

(54) 3,5-Диамино-6-хлор-N-(N-(4-(4-(2-(гексил (2,3,4,5,6-пентагидроксигексил) амино) этокси) фенил) бутил) карбамимидаил)пиразин-2-карбоксаимид

(57) Реферат:

1
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или к его фармацевтически приемлемым солям, а также к композициям их

2
содержащим, к способам их получения, к терапевтическим методам использования в стимуляции гидратации поверхности слизистых оболочек и лечении хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, бронхоэктаза, острого и хронического бронхита, муковисцидоза, эмфиземы и пневмонии.

П. формулы: 38

Фиг.: 10

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezenta invenție se referă la compuși noi, incluzând în particular 3,5 - diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)-pirazin-2-carboxamida și formele sale de sare acceptabile farmaceutic, utile ca blocatori ai canalelor de sodiu, compozițiile care le conțin, metodele terapeutice și aplicările acestora și procedeele de preparare a acestora.

Premise de creare a invenției

10 Suprafețele mucoase de la interfața dintre mediu și corp au evoluat o serie de „protecții inerente”, de exemplu, mecanisme de protecție. O formă principală de protecție inerentă este de a curăța aceste suprafețe cu lichid. De obicei, cantitatea stratului de lichid pe o suprafață mucoasă reflectă echilibrul dintre secreția lichidului epitelial, care adeseori reflectă secreția anionilor (Cl^- și/sau HCO_3^-) cuplați cu apă (și un cation

15 contraion), și absorbția lichidului epitelial, care adeseori reflectă absorbția Na^+ , cuplat cu apă și contra anion (Cl^- și/sau HCO_3^-). Multe boli ale suprafețelor mucoase sunt cauzate de lichidul protector prea puțin pe aceste suprafețe mucoase create de un dezechilibru dintre secreție (prea puțină) și absorbție (relativ prea multă). Procesele de transfer de sare defectivă care caracterizează aceste disfuncții ale membranei mucoase se găsesc în stratul

20 epitelial al suprafeței mucoase.

O abordare a restabilirii stratului de lichid protector pe suprafețele mucoase este de a „re-echilibra” sistemul prin blocarea canalului Na^+ și absorbția lichidului. Proteina epitelială care mediază factorul care reduce viteza absorbției Na^+ și lichidului este canalul epitelial de Na^+ („ENaC”). ENaC este poziționat pe suprafața apicală a epiteliului, adică

25 interfața mucoasă suprafață-mediu. În mod ideal, pentru a inhiba absorbția lichidului și Na^+ mediată de ENaC, un blocator al ENaC din clasa amilorizilor va fi administrat la suprafața mucoasă și menținut la acest site pentru a obține un beneficiu terapeutic maxim.

Utilizarea blocatorilor ENaC a fost raportată pentru o varietate de boli care sunt ameliorate prin hidratarea sporită a membranei mucoase. În special, utilizarea blocatorilor

30 ENaC în tratamentul bolilor respiratorii, cum ar fi bronșita cronică (BC), fibroza chistică (FC) și BPOC, care reflectă incapacitatea organismului de a epura mucusul în mod normal din plămâni și rezultă în cele din urmă în infecția cronică a căilor respiratorii, a fost raportată (R.C. Boucher. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. Journal of Internal Medicine, 2007, vol. 261, nr. 1, p. 5-16;

35 R.C. Boucher. Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. Trends in Molecular Medicine, 2007, vol. 13, ed. 6, p. 231-240).

Datele indică faptul că problema provocatoare atât în bronșita cronică, cât și în fibroza chistică este incapacitatea de a epura mucusul de pe suprafețele căilor respiratorii. Incapacitatea de a epura mucusul reflectă un dezechilibru în cantitățile de mucus ca lichid

40 de suprafață al căilor respiratorii (ASL) pe suprafețele căilor respiratorii. Acest dezechilibru rezultă într-o reducere relativă a ASL ceea ce duce la concentrația mucusului, reducerea activității lubrifiante a lichidului periciliar (PCL), aderența mucusului la suprafața căilor respiratorii și incapacitatea de a epura mucusul prin activitatea ciliară la gură. Reducerea epurării mucusului duce la colonizarea bacteriană

45 cronică a mucusului aderent la suprafețele căilor respiratorii. Retenția cronică a bacteriilor, incapacitatea substanțelor antimicrobiene locale de a ucide bacteriile prinse de mucus pe o bază cronică și răspunsul inflamator cronic consecvent la acest tip de infecție de suprafață, se manifestă în bronșita cronică și fibroza chistică.

Există în prezent o necesitate medicală mare, nesatisfăcută de produse pentru tratarea

50 în mod specific a varietății de boli care sunt ameliorate prin hidratarea sporită a membranei mucoase, inclusiv bronșita cronică, BPOC și fibroza chistică, printre altele. Terapiile curente pentru bronșita cronică, BPOC și fibroza chistică se axează pe tratarea simptomelor și/sau efectelor întârziate ale acestor boli. Cu toate acestea, nici una dintre aceste terapii nu tratează eficient problema fundamentală a incapacității de a epura

55 mucusul din plămâni.

R. C. Boucher, descrie utilizarea blocatorilor canalelor de sodiu din clasa pirazinoilguanidinelor pentru hidratarea suprafețelor mucoase caracterizați prin diureticele binecunoscute amilorid, benzamil și fenamil. Cu toate acestea, acești compuși sunt relativ impotenți, luând în considerație masa limitată de medicament care poate fi

inhalată în plămâni; (2) absorbită rapid și care prin asta prezintă indezirabil perioadă de înjumătățire scurtă pe suprafața mucoasă, și (3) sunt dissociabile în mod liber de ENaC [1]. Sunt necesare medicamente mai potente, cu perioade de înjumătățire prelungite pe suprafața mucoasă.

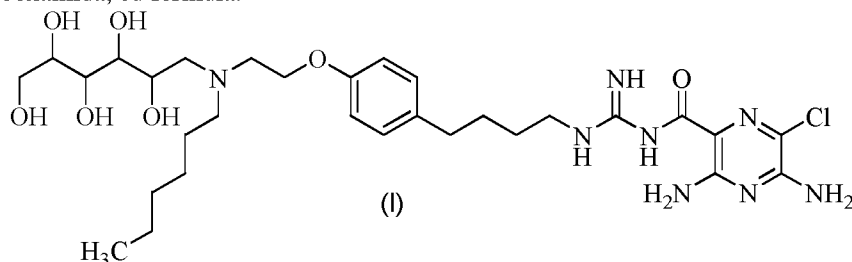
- 5 Prea puțin lichid de suprafață protector pe alte suprafețe mucoase este o fiziopatologie comună a unui număr de boli. De exemplu, în xerostomie (uscăciunea gurii) cavitatea orală este epuizată de lichid din cauza incapacității glandelor sublinguale și submandibulare parotide de a secreta lichid în pofida absorbției continue a lichidului mediat de transportul Na^+ (ENaC) din cavitatea bucală. Cheratoconjunctivita sicca (cheratita uscată) este cauzată de incapacitatea glandelor lacrimale de a secreta lichid în pofida absorbției continue a lichidului dependent de Na^+ pe suprafețele conjuncționale. În rinosinuzită, există un dezechilibru dintre secreția de mucină și epuizarea ASL relativă. Incapacitatea de a secreta Cl^- (și lichid) în intestinul subțire proximal, combinată cu absorbția sporită a Na^+ (și lichidului) în ileonul terminal conduce la sindromul de obstrucție intestinală distală (SOID). La pacienții mai în vârstă absorbția excesivă de Na^+ (și volum) în colonul descendent produce constipație și diverticulită.

- Literatura de specialitate publicată include numărul de cereri de brevet și brevetele acordate Parion Sciences Inc., indreptate spre analogii pirazinoilguanidinei ca blocatori ai canalelor de sodiu. Exemple de astfel de publicații includ numerele publicațiilor PCT: 20 WO 2003070182 A2 2003.08.28, WO 2003070184 A2 2003.08.28, WO 2004073629 A2 2004.09.02, WO 2005025496 A2 2005.03.24, WO 2005016879 A2 2005.02.24, WO 2005018644 A1 2005.03.03, WO 2006022935 A1 2006.03.02, WO 2006023573 A2 2006.03.02, WO 2006023617 A2 2006.03.02, WO 2007018640 A1 2007.02.15, WO 2007146869 A1 2007.12.21, WO 2008031028 A2 2008.03.13, WO 2008031048 A2 25 2008.03.13 și numerele brevetelor US 6858614 B2 2005.02.22, US 6858615 B2 2005.02.22, US 6903105 B2 2005.06.07, US 7064129 B2 2006.06.20, US 7186833 B2 2007.03.06, US 7189719 B2 2007.03.13, US 7192958 B2 2007.03.20, US 7192959 B2 2007.03.20, US 7192960 B2 2007.03.20, US 7241766 B2 2007.07.10, US 7247636 B2 2007.07.24, US 7247637 B2 2007.07.24, US 7317013 B2 2008.01.08, US 7332496 B2 30 2008.02.19, US 7368447 B2 2008.05.06, US 7368450 B2 2008.05.06, US 7368451 B2 2008.05.06, US 7375102 B2 2008.05.20, US 7388013 B2 2008.06.17, US 7399766 B2 2008.07.15, US 7410968 B2 2008.08.12, US 7807834 B2 2010.10.05, US 7842697 B2 2010.11.30, US 7868010 B2 2011.01.11

- Persistă, de asemenea, necesitatea de noi compuși pentru blocarea canalelor de sodiu cu potență și eficiență sporită pe țesuturile mucoaselor. Persistă, de asemenea, necesitatea de noi compuși pentru blocarea canalelor de sodiu care asigură un efect terapeutic, dar minimizează sau elimină debutul sau progresia hipercalemiei la recipienți.

Esența invenției

- Prezenta invenție se referă la compusul 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida, cu formula:



- sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Invenția se referă, de asemenea, la solvați și hidrați, stereoizomeri individuali, inclusiv izomeri optici (enantiomeri și diastereoizomeri) și izomeri geometrici (cis-/trans-isomerism), amestecuri de stereoizomeri și tautomeri ai 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidei, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, precum și compoziții farmaceutice care conțin compusul, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, utilizarea acestuia în metodele de 50 tratament, precum și metode pentru prepararea acestuia.

Descrierea succintă a desenelor

O apreciere mai completă a invenției și multe dintre avantajele acesteia pot fi ușor obținute prin referința la informațiile incluse aici împreună cu următoarele figuri:

Fig. 1 reprezintă o diagramă reprezentativă a dependenței concentrație-efect a Compusului (Ia) de curentul de scurtcircuit de către celulele epiteliale bronșice canine (CBE).

Fig. 2 reprezintă o diagramă a dependenței doză-efect a Compusului (Ia) de clearance-ul mucociliar la ovine (CMC) la 4h după administrare.

Fig. 3 reprezintă o diagramă a efectului Compusului (Ia) și soluției fiziologice hipertonică (SH) asupra CMC la ovine la 4h după administrare.

Fig. 4 reprezintă o diagramă a efectului Compusului (Ia) și SH asupra CMC la ovine la 8h după administrare.

Fig. 5 reprezintă o diagramă a efectului de blocare a canalului de sodiu al Compusului (Ia) asupra retenției lichidului de suprafață la 0-8 h în modelul celulelor CBE *in vitro*.

Fig. 6 reprezintă o histogramă a efectului Compusului (Ia) asupra retenției lichidului de suprafață la 24 de ore în modelul CBE *in vitro*.

Fig. 7 reprezintă o diagramă a efectului blocatorilor ENaC Compusul Ia și Exemplul Comparativ I asupra CMC la ovine la 8 ore.

Fig. 8 reprezintă o diagramă a efectului blocatorilor ENaC Compusul Ia și Exemplul Comparativ I asupra nivelelor de potasiu în plasma ovină.

Fig. 9 reprezintă o diagramă care compară activitatea Exemplului Comparativ 4 și Compusului Ia asupra CMC la ovine la 4h după administrare.

Fig. 10 reprezintă o diagramă care compară efectul asupra nivelelor de K⁺ în plasma ovină al Exemplului Comparativ 4 și Compusului Ia.

Descrierea detaliată a invenției

Așa cum este utilizat aici, următorii termeni sunt definiți după cum este indicat.

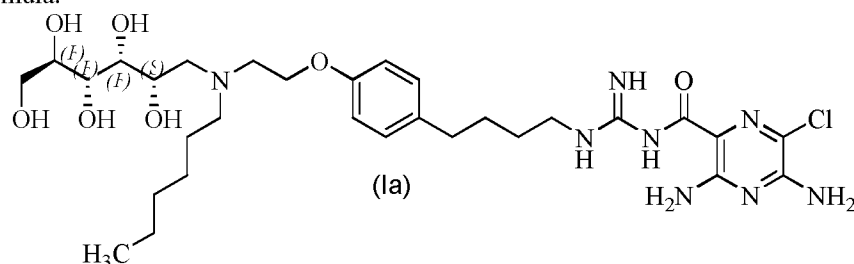
„Un compus al invenției” înseamnă un compus cu Formula I sau o sare, în special o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

„Un compus cu Formula I” înseamnă un compus care are formula structurală desemnată aici ca Formula I. Compușii cu Formula I includ solvați și hidrați (adică, aducți ai unui compus cu Formula I cu un solvent). În acele exemple de realizare în care un compus cu Formula I include unul sau mai mulți centri chirali, fraza este destinată să cuprindă fiecare stereoisomer individ, inclusiv izomeri optici (enantiomeri și diastereoizomeri) și izomeri geometrice (cis-/trans-isomerism) și amestecuri de stereoisomeri. În plus, compușii cu Formula I includ, de asemenea, tautomerii cu Formula(ele) descrise.

De-a lungul descrierii și exemplelor, compușii sunt denumiți folosind principiile denumirii standard IUPAC, acolo unde este posibil, inclusiv utilizarea programului software ChemDraw Ultra 11.0 pentru denumirea compușilor, vândut de CambridgeSoft Corp./PerkinElmer.

În unele reprezentări structurale chimice în care atomii de carbon nu au un număr suficient de variabile atașate descrise pentru a produce o valență de patru, substituenții de carbon remanenți care trebuie să asigure o valență de patru se presupune a fi hidrogen. În mod similar, în unele structuri chimice în care o legătură este formată fără a specifica grupa terminală, această legătură indică o grupare metil (Me, -CH₃), așa cum este convențional în domeniu.

Intr-un exemplu de realizare preferat, compusul cu Formula (I) este 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida, având formula:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Compușii cu Formula I pot fi sub formă de o bază liberă sau o sare, în special o sare acceptabilă farmaceutic. Pentru o revedere a sărurilor acceptabile farmaceutic vezi Berge et al. *Pharmaceutical salts*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, vol. 66, p. 1-19.

5 Sărurile acceptabile farmaceutic formate din acizi anorganici sau organici includ, de exempl , hidroclorură, hidrobromură, hidroidură, sulfat, bisulfat, azotat, sulfamat, fosfat, hidrogen fosfat, acetat, trifluoroacetat, maleat, malat, fumarat, lactat, tartrat, citrat, formiat, gluconat, succinat, piruvat, tanat, ascorbat palmitat, salicilat, stearat, ftalat, alginat, poliglutamat, oxalat, oxaloacetat, zaharat, benzoat, alchil sau aril sulfonați (de exemplu, metansulfonat, etansulfonat, benzolsulfonat, p-toluensulfonat sau naftalensulfonat) și
10 izotonat; complexe formate cu aminoacizi cum ar fi lizina, arginina, acidul glutamic, glicina, serina, treonina, alanina, izoleucina, leucina și altele asemenea. Compușii conform invenției pot fi de asemenea sub formă de săruri formate din anioni elementari, cum ar fi clor, brom sau iod.

Pentru utilizare terapeutică, sărurile ingredientelor active ale compușilor cu Formula I vor fi acceptabile farmaceutic, adică vor fi săruri derivate dintr-un acid acceptabil farmaceutic. Cu toate acestea, sărurile acizilor care nu sunt acceptabile farmaceutic pot fi de asemenea utilizate, de exemplu, în prepararea sau purificarea unui compus acceptabil farmaceutic. Sărurile de trifluoroacetat, de exemplu, pot fi astfel utilizate. Toate sărurile, fie că sunt sau nu derivate dintr-un acid acceptabil farmaceutic, sunt incluse în domeniul
20 de aplicare al prezentei invenții.

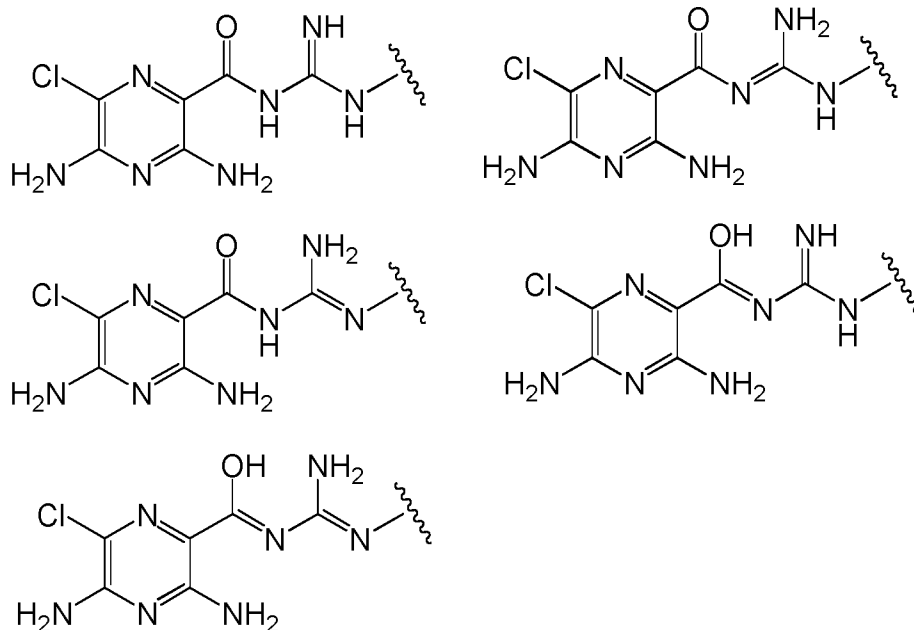
Termenul „chiral” se referă la molecule care au proprietatea de nesuperpozabilitate a partenerului de imagine în oglindă, pe când termenul „achiral” se referă la molecule care sunt superpozabile pe partenerul de imagine în oglindă.

Termenul „stereoizomeri” se referă la compuși care au structură chimică identică, dar diferă în ceea ce privește aranjarea atomilor sau grupelor în spațiu. „Diastereomer” se referă la un stereoizomer cu doi sau mai mulți centri de chiralitate și ale căror molecule nu sunt imagini în oglindă ale unui altuia. Diastereomerii au proprietăți fizice diferite, de exemplu, puncte de topire, puncte de fierbere, proprietăți spectrale și reactivități. Amestecurile de diastereomeri se pot separa în conformitate cu procedurile analitice de
25 înaltă rezoluție, cum ar fi electroforeza și cromatografia. „Enantiomerii” se referă la doi stereoizomeri ai unui compus care sunt imagini în oglindă nesupeimpozabile ale unui altuia.

Definițiile și convențiile stereochemice folosite aici corespund, în general (S. P. Parker. *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms*. 1984, McGraw-Hill Book Company, New York; Eliel E. și Wilen S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. 1994, John Wiley & Sons, Inc., New York).

Mulți compuși organici există în forme optice active, adică, aceștia au capacitatea de a roti planul luminii plan polarizate. În descrierea unui compus optic activ, prefixele D și L sau R și S sunt utilizate pentru a desemna configurația absolută a moleculei raportată la
40 centrul(ii) său chiral. Un stereoizomer specific poate fi, de asemenea, considerat ca un enantiomer, iar un amestec de astfel de izomeri este deseori numit un amestec enantiomeric. Un amestec 50:50 de enantiomeri este considerat ca un amestec racemic sau un racemat, care poate avea loc în cazul în care nu a existat nici o stereoselecție sau stereospecificitate într-o reacție chimică sau un proces chimic. Termenii „amestec racemic” și „racemat” se referă la un amestec echimolar de două specii enantiomere.

Termenul „tautomeri” se referă la un tip de stereoizomer în care migrarea unui atom de hidrogen rezultă în două sau mai multe structuri. Compușii cu Formula I pot exista în diferite forme tautomere. Un specialist în domeniu va recunoaște că amidinele, amidele, ureele, guanidinele, tioureele, heterociclurile și altele asemenea pot exista în forme
50 tautomere. Prin exemplu și nu prin limitare, compușii cu Formula I pot exista în diferite forme tautomere cum se arată mai jos:



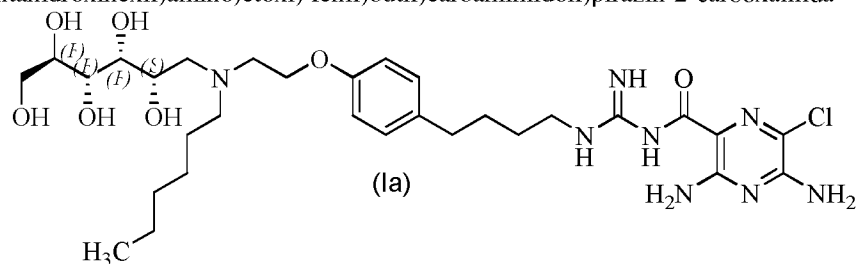
Toate formele tautomerice posibile ale amidinelor, amidelor, ureelor, guanidelor, tioureelor, heterociclorilor și altele asemenea ale tuturor exemplelor de realizare cu Formula I sunt în domeniul de aplicare al prezentei invenții. Tautomerii există în echilibru și, astfel, descrierea unui singur tautomer în formulele prezentate vor fi înțelese de către specialiștii în domeniu pentru ca referindu-se în mod egal la toți tautomerii posibili.

Trebuie de remarcat faptul că toți enantiomerii, diastereomerii și amestecurile racemice, tautomerii, polimorfii, pseudopolimorfii compușilor din seria cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora sunt cuprinși de prezenta invenție. Toate amestecurile de astfel de enantiomeri și diastereomeri, inclusiv amestecurile îmbogățite enantiomeric și amestecurile îmbogățite diastereomeric sunt în domeniul prezentei invenții. Amestecurile îmbogățite enantiomeric sunt amestecuri de enantiomeri în care raportul enantiomerului specificat la enantiomerul alternativ este mai mare de 50:50. Mai precis, un amestec îmbogățit enantiomeric conține cel puțin aproximativ 75% din enantiomerul specificat și de preferință cel puțin aproximativ 85% din enantiomerul specificat. Într-un exemplu de realizare, amestecul îmbogățit enantiomeric este substanțial liber de alt enantiomer. În mod similar, amestecurile îmbogățite diastereomeric sunt amestecuri de diastereoizomeri, în care cantitatea de diastereomer specificat este mai mare decât cantitatea de fiecare diastereomer alternativ. Mai precis, un amestec îmbogățit diastereomeric conține cel puțin aproximativ 75% din diastereomerul specificat și de preferință cel puțin aproximativ 85% din diastereomerul specificat. Într-un exemplu de realizare, amestecul îmbogățit diastereomeric este substanțial liber de orice alți diastereomeri. Termenul „substanțial liber de” va fi înțeles de către specialiștii în domeniu ca indicând o prezență mai mică de 5% de alți diastereomeri, de preferință mai mică de 1%, mai preferabil mai mică de 0,1%. În alte exemple de realizare alți diastereomeri nu vor fi prezenți sau numărul oricăror altor diastereomeri prezenți va fi sub nivelul de detectare. Stereoizomerii pot fi separați prin tehnicile cunoscute în domeniu, inclusiv cromatografia lichidă cu performanță înaltă (HPLC) și cristalizarea sărurilor chirale.

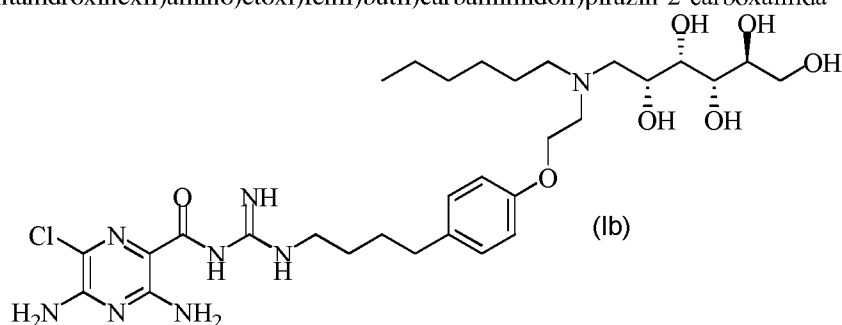
Un singur stereoizomer, de exemplu un enantiomer, substanțial liber de stereoizomerul său poate fi obținut prin separarea amestecului racemic utilizând o metodă cum ar fi formarea diastereomerilor, folosind agenți de descompunere optic activi (Eliel E.L. et al. Stereochemistry of Carbon Compounds. 1962, 1975, J. Chromatogr., p. 283-302). Amestecurile racemice de compuși chirali ai invenției pot fi separate și izolate prin orice metodă adecvată, inclusiv: (1) formarea sărurilor ionice, diastereomerice cu compuși chirali și separarea prin cristalizare fracționată sau prin alte metode, (2) formarea compușilor diastereomerici cu reactivi de derivare chirali, separarea diastereomerilor și conversia la stereoizomerilor puri, și (3) separarea stereoizomerilor substanțial puri sau îmbogățiți direct în condiții chirale.

În scopuri ilustrative, exemplele specifice de enantiomeri ai compusului cu Formula (I) din domeniul de aplicare al prezentei invenții includ, dar nu sunt limitate la:

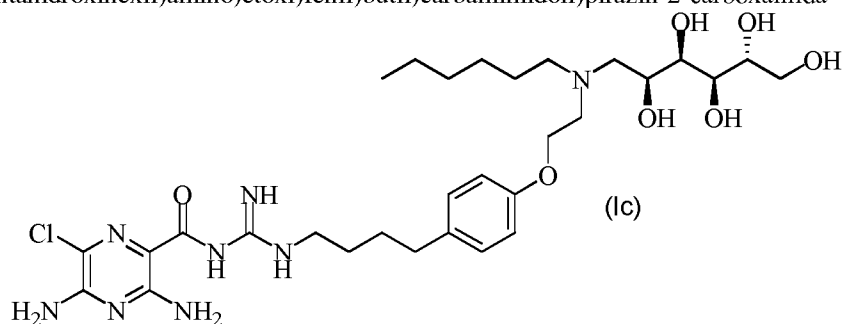
3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă



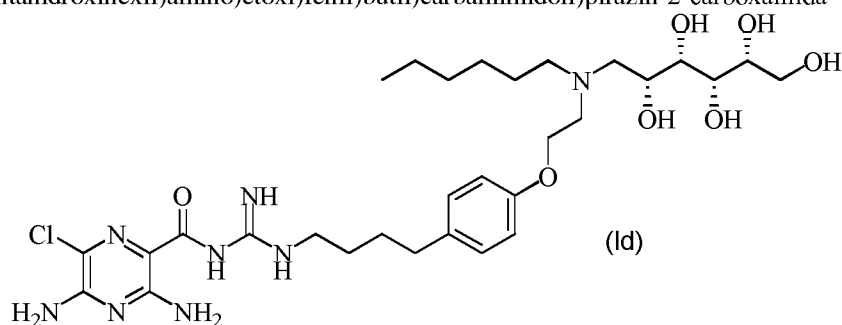
5 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă



3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă

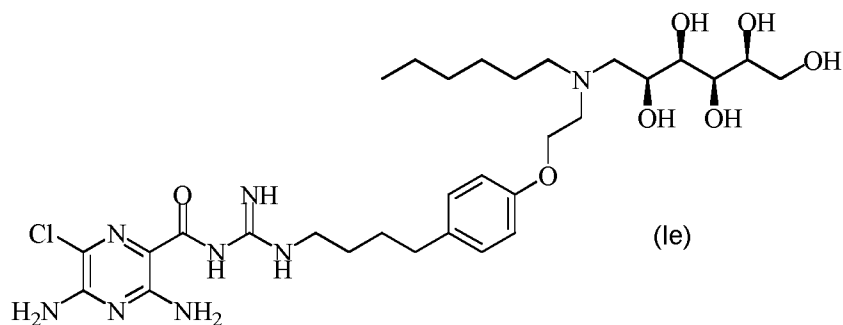


10 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2R,3S,4S,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă

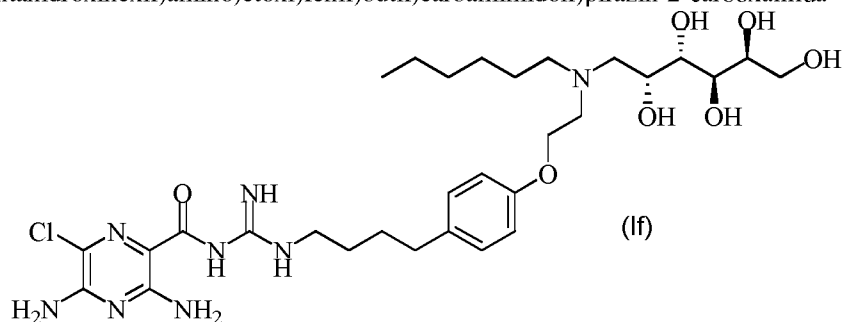


3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă

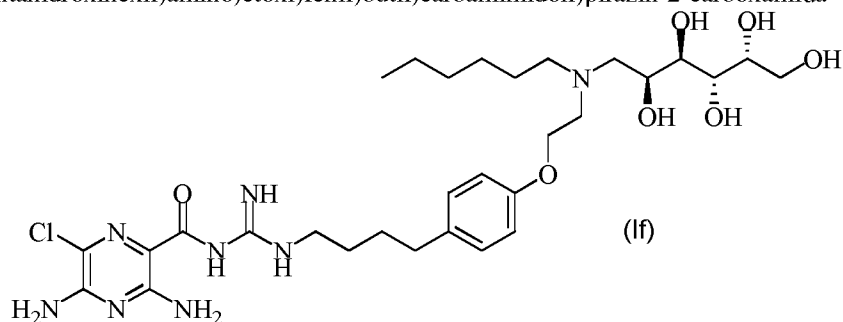
9



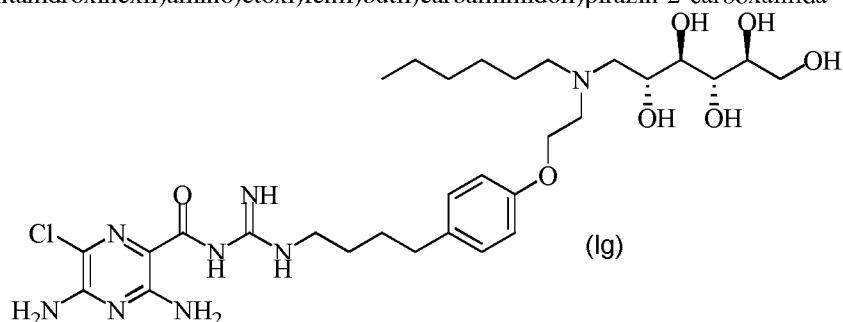
3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă ;



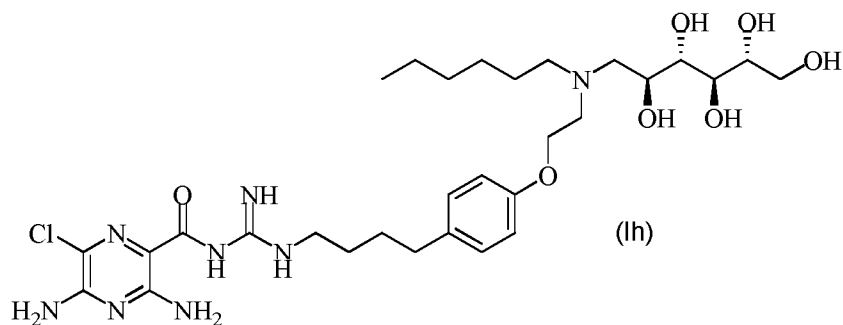
5 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4S,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă ;



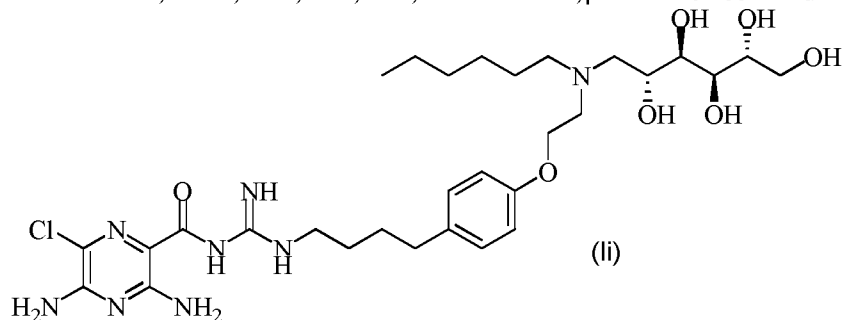
3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2R,3R,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă ;



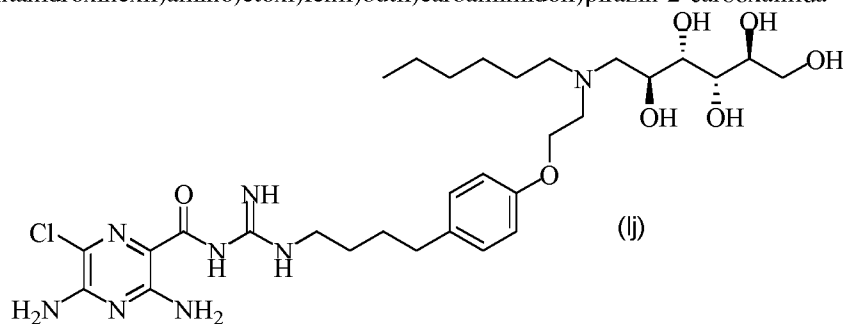
10 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă ;



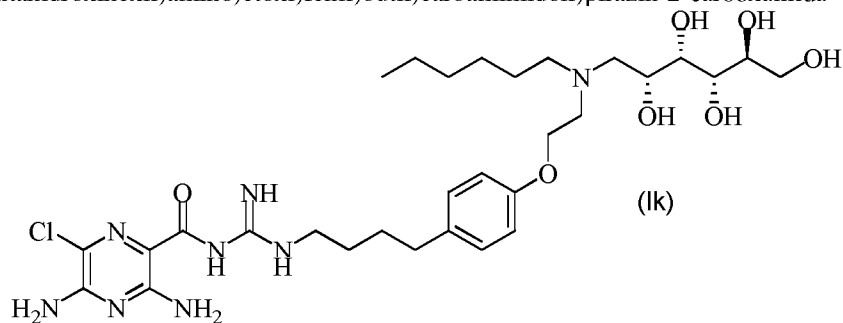
3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2R,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă ;



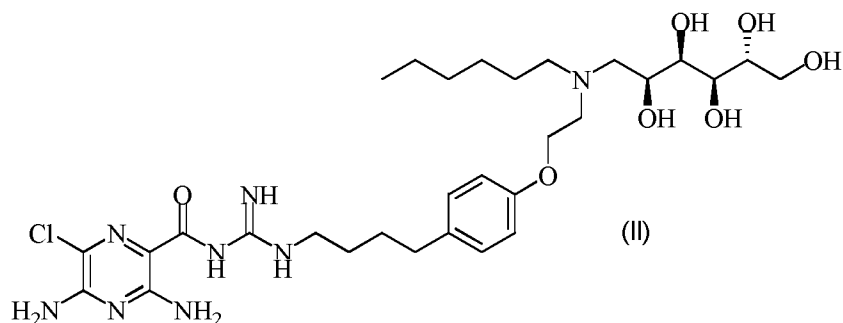
5 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă ;



3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă ;



10 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazine-2-carboxamidă ; și



Intr-un exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la un amestec îmbogățit enantiomeric sau o compoziție conținând 5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoyl)-pirazin-2-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, ca izomerul predominant.

Alte exemple de realizare cuprind amestecuri îmbogățite enantiomeric sau compoziții care conțin, respectiv, compuși cu Formulele (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, ca izomerul predominant în fiecare dintre amestecurile lor respective.

În alt exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la un amestec sau îmbogățit enantiomeric sau o compoziție conținând 5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S, 3R, 4R, 5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoyl)-pirazin-2-carboxamidă, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia, substanțial liberă de alți izomeri.

Alte patru exemple de realizare cuprind amestecuri îmbogățite enantiomeric sau compoziții care conțin, respectiv, compuși cu Formulele (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, substanțial liberi de alți izomeri în fiecare dintre amestecurile lor.

Un compus cu Formula I și sărurile lor acceptabile farmaceutic pot exista ca diferiți polimorfi sau pseudopolimorfi. Așa cum este utilizat aici, polimorfism cristalin înseamnă capacitatea unui compus cristalin de a exista în diferite structuri cristaline. Polimorfismul cristalin poate rezulta din diferențele la împachetarea cristalelor (polimorfism de împachetare) sau diferențele la împachetare dintre diferitele conformere ale aceleiași molecule (polimorfism conformațional). Așa cum este utilizat aici, pseudopolimorfismul cristalin include, de asemenea, capacitatea unui hidrat sau solvat al unui compus de a exista în diferite structuri cristaline. Pseudopolimorfii prezentei invenții pot exista ca urmare a diferențelor în ambalarea cristalelor (pseudopolimorfism de ambalare) sau ca urmare a diferențelor de împachetare între diferitele conformere ale aceleiași molecule (pseudopolimorfism conformațional). Prezenta invenție cuprinde toți polimorfii și pseudopolimorfii compușilor cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Un compus cu formula I și sărurile lor acceptabile farmaceutic pot exista, de asemenea, ca un solid amorf. Așa cum este utilizat aici, un solid amorf este un solid, în care nu există ordonarea extinsă a pozițiilor atomilor în solid. Această definiție se aplică, de asemenea, atunci când dimensiunea cristalului este de doi nanometri sau mai puțin. Aditivi, inclusiv solvenți, pot fi utilizați pentru a crea formele amorse ale prezentei invenții. Prezenta invenție, care include toate compozițiile farmaceutice, metodele de tratament, produsele combinate și utilizările acestora descrise aici, cuprinde toate formele amorse ale compușilor cu Formula I și sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Utilizări

Compușii invenției manifestă activitate ca blocatori ai canalelor de sodiu. Fără a fi legat de o anumită teorie, se crede că compușii invenției pot funcționa *in vivo* prin blocarea canalelor de sodiu epiteliale prezente în suprafețele mucoaselor și prin aceasta reduce absorbția apei de suprafețele mucoaselor. Acest efect mărește volumul de lichide protectoare de pe suprafețele mucoaselor și re-balansează sistemul.

Ca urmare, compușii invenției sunt utili ca medicamente, în special pentru tratamentul afecțiunilor clinice pentru care poate fi indicat un blocator al canalelor de sodiu. Aceste afecțiuni includ afecțiunile pulmonare, cum ar fi bolile asociate cu obstrucția reversibilă sau ireversibilă a căilor respiratorii, bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), inclusiv exacerbările BPOC, astmul, bronșiectazia (inclusiv bronșiectazia din afecțiuni altele decât fibroza chistică), bronșita acută, bronșita cronică, tuse post-virală, fibroza

chistică, emfizemul, pneumonia, panbronșiolita și bronșiolita asociată cu transplant, inclusiv bronșiolita asociată cu transplant pulmonar și medular, într-un om care are nevoie de acesta. Compușii invenției pot fi de asemenea utili pentru tratarea traheobronșitei ventilator-asociate și/sau prevenirea pneumoniei ventilator-asociate la pacienții ventilați.

- 5 Prezenta invenție cuprinde metode pentru tratarea fiecăreia dintre aceste afecțiuni la un mamifer care necesită aceasta, de preferință la un om care necesită aceasta, fiecare metodă incluzând administrarea la mamiferul menționat a unei cantități eficiente farmaceutic de un compus al prezentei invenții sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Sunt prevăzute de asemenea (a) o metodă pentru reducerea exacerbărilor BPOC
10 la un mamifer care necesită aceasta; (b) o metodă pentru reducerea exacerbărilor FC la un mamifer care necesită aceasta; (c) o metodă de îmbunătățire a funcției pulmonare (FEV1) la un mamifer care necesită aceasta; (d) o metodă de îmbunătățire a funcției pulmonare (FEV1) la un mamifer care suferă de BPOC; (e) o metodă de îmbunătățire a funcției pulmonare (FEV1) la un mamifer care suferă de FC; (f) o metodă de reducere a infecțiilor
15 cailor respiratorii la un mamifer care necesită aceasta.

- Este de asemenea prevăzută o metodă de stimulare, intensificare sau ameliorare a clearance-ului mucociliar la un mamifer, metodă incluzând administrarea la un mamifer care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente farmaceutic de un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Clearance-ul mucociliar va fi înțeles ca
20 incluzând acțiunile mucociliare naturale implicate în transferul sau clearance-ul mucusului cailor respiratorii, inclusiv mecanismele de autocurățire a bronhiilor. Prin urmare, este, de asemenea, prevăzută o metodă de îmbunătățire a clearance-ului mucusului cailor respiratorii ale unui mamifer.

- În plus, blocatori ai canalelor de sodiu pot fi indicați pentru tratamentul bolilor care sunt ameliorate prin hidratarea sporită a mucoaselor la suprafețele mucoase altele decât suprafețele mucoase pulmonare. Exemplele de astfel de afecțiuni includ uscăciunea gurii (xerostomie), uscăciunea pielii, uscăciunea vaginală, sinuzită, rinossinuzita, deshidratarea nazală, inclusiv deshidratarea nazală cauzată de administrarea oxigenului uscat, cheratita uscată, boala Sjogren, otita medie, dischinezia ciliară primară, sindromul de obstrucție
25 intestinală distală, esofagita, constipația și diverticulita cronică. Compușii invenției pot fi de asemenea utilizați pentru stimularea hidratării oculare sau corneane.

- Compușii din prezenta invenție pot fi de asemenea utilizați în metode de obținere a unei probe de spută de la un om. Metoda poate fi realizată prin administrarea unui compus al invenției la cel puțin un plămân al pacientului, și apoi inducerea și colectarea
30 unei probe de spută de la acel om.

- Prin urmare, într-un aspect, prezenta invenție se referă la o metodă pentru tratamentul unei afecțiuni la un mamifer, cum ar fi un om, pentru care este indicat un blocator al canalelor de sodiu.

- În alte aspecte, prezenta invenție se referă la fiecare dintre metodele descrise aici cu avantajul suplimentar de a minimiza sau elimina hipercaliemia la recipientul metodei. Sunt prezentate de asemenea exemple de realizare care cuprind fiecare dintre metodele descrise aici, în care un indice terapeutic îmbunătățit este atins.

- Termenii „tratat”, „tratare” și „tratament”, așa cum este utilizat aici, se referă la inversarea, atenuarea, inhibarea evoluției sau prevenirea tulburării sau afecțiunii sau a
45 unuia sau mai multor simptome ale unei asemenea tulburări sau afecțiuni.

- Toate metodele terapeutice descrise aici sunt efectuate prin administrarea unei cantități eficiente de un compus al invenției, un compus cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, la un subiect (de obicei mamifer și preferabil om) care are nevoie de tratament.

- Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul unei afecțiuni care este ameliorată prin hidratarea sporită a mucoaselor la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul unei boli asociate cu obstrucția reversibilă sau ireversibilă a cailor respiratorii la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un
50 exemplu particular de realizare prezenta invenție se referă la o metodă pentru tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu particular de realizare prezenta invenție se referă la o metodă de reducere a frecvenței, severității sau duratei de exacerbare acută a BPOC sau pentru tratamentul uneia sau mai multor simptome de exacerbare acută a BPOC la un
55

mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul astmului la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul bronșiectaziei (inclusiv bronșiectazia din alte afecțiuni decât fibroza chistică) la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul bronșitei, inclusiv bronșita acută și cronică la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul tusei post-virale la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul fibrozei chistice la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul emfizemului la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul pneumoniei la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul panbronșiolitei la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul bronșiolitei transplant-asociate, inclusiv bronșiolita asociată cu transplantul pulmonar și medular la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratarea traheobronșitei ventilator-asociate și/sau prevenirea pneumoniei ventilator-asociate la un om ventilat care necesită aceasta.

Prezenta invenție se referă la metode specifice pentru tratarea unei boli selectate din grupul de obstrucție reversibilă sau ireversibilă a căilor respiratorii, bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), astm, bronșiectazie (inclusiv bronșiectazie din alte afecțiuni decât fibroza chistică), bronșită acută, bronșită cronică, tuse post-virală, fibroză chistică, emfizem, pneumonie, panbronșiolită, - bronșiolită transplant-asociată și traheobronșită ventilator-asociată sau prevenirea pneumoniei ventilator-asociate la un om care necesită aceasta, fiecare metodă constând în administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus cu Formula 1(a) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În alte exemple de realizare pentru fiecare metodă de tratament, forma de sare acceptabilă farmaceutic este o hidroclozură sau un hidroxinaftoat al compusului cu Formula (1a). Într-un alt exemplu de realizare în fiecare metodă de tratament se utilizează baza liberă a compusului cu Formula (1a).

Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul uscăciunii gurii (xerostomia) la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul uscăciunii pielii la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul uscăciunii vaginale la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul sinuzitei, rinosinuzitei sau deshidratării nazale, inclusiv deshidratarea nazală provocată de administrarea oxigenului uscat, la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul sindromului de cheratită uscată sau bolii Sjogren, sau stimularea hidratării coculare sau orneane la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul otitei medii la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul dischineziei ciliare primare la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, invenția se referă la o metodă pentru tratamentul sindromului de obstrucție intestinală distală, esofagitei, constipației sau diverticulitei cronice la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta.

Este, de asemenea, prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în terapia medicală, în special pentru utilizare în tratamentul afecțiunii la un mamifer, cum ar fi un om, pentru care este indicat un blocator al canalelor de sodiu. Toate utilizări terapeutice descrise aici sunt efectuate prin administrarea unei cantități eficiente de un compus al invenției la subiectul care necesită tratament. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni pulmonare, cum ar fi o boală asociată cu obstrucția reversibilă sau ireversibilă a căilor respiratorii la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare

particular, este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare, este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în reducerea frecvenței, severității sau duratei exacerbării acute a BPOC sau

5 pentru tratamentul unuia sau mai multor simptome de exacerbare acută a BPOC la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul astmului la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus pentru utilizare în tratamentul bronșiectaziei, inclusiv bronșiectazia din alte

10 afecțiuni decât fibroza chistică, sau bronșitei, inclusiv bronșita acută și bronșită cronică, la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus pentru utilizare în tratamentul tusei post-virale la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice la un mamifer, în particular un

15 om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul emfizemului la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul pneumoniei la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru

20 utilizare în tratamentul panbronșiolitei transplant-asociate sau bronșiolitei, inclusiv bronșiolita asociată cu transplantul pulmonar și medular la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul traheobronșitei ventilator-asociate sau prevenirea pneumoniei ventilator-asociate la un om ventilat care necesită aceasta.

25 Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul unei afecțiuni ameliorate prin hidratarea sporită a mucoasei la suprafețele mucoase ale unui mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus pentru utilizare în tratamentul uscăciunii gurii (xerostomia) la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de

30 realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul uscăciunii pielii la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul uscăciunii vaginale la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul sinuzitei, rinosinuzitei sau deshidratării nazale, inclusiv deshidratarea nazală provocată de administrarea oxigenului uscat, la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în

35 tratamentul cheratitei uscate sau bolii Sjogren, sau stimulării hidratării cocolare sau corneane la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul otitei medii la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul dischineziei ciliare primare la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta. Într-un exemplu de realizare este prevăzut un compus al invenției pentru utilizare în tratamentul sindromului

40 de obstrucție intestinală distală, esofagitei, constipației sau diverticulitei cronice la un mamifer, în particular un om, care necesită aceasta.

Prezenta invenție se referă de asemenea la utilizarea unui compus al invenției în fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei afecțiuni la un mamifer, cum ar fi un

50 om, pentru care este indicat un blocator al canalelor de sodiu. Într-un exemplu de realizare este prevăzută utilizarea unui compus al invenției în fabricarea unui medicament pentru tratamentul bolilor asociate cu obstrucția reversibilă sau ireversibilă a căilor respiratorii, bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), exacerbările BPOC, astmul, bronșiectazia (inclusiv bronșiectazia din afecțiuni altele decât fibroza chistică), bronșita (inclusiv bronșita acută și bronșita cronică), tuse post-virală, fibroza chistică, emfizemul,

55 pneumonia panbronșiolita, bronșiolita transplant-asociată (inclusiv bronșiolita asociată cu transplantul pulmonar și medular), raheobronșita ventilator-asociată sau prevenirea pneumoniei ventilator-asociate.

Într-un exemplu de realizare particular este prevăzută utilizarea unui compus al invenției în fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei afecțiuni ameliorate prin

hidratarea sporită a mucoaselor la suprafețele mucoase, tratamentul uscăciunii gurii (xerostomia), uscăciunii pielii, uscăciunii vaginale, sinuzitei, rinosinuzitei, deshidratării nazale, inclusiv deshidratarea nazală cauzată de administrarea oxigenului uscat, tratamentul cheratitei uscate, bolii Sjogren, stimularea hidratării oculare sau corneane, tratamentul otitei medii, dischineziei ciliare primare, sindromului de obstrucție intestinală distală, esofagitei, constipației sau diverticulitei cronice

Termenii „cantitate eficientă”, „cantitate eficientă farmaceutic”, „doză eficientă” și „doză eficientă farmaceutic”, așa cum este utilizat aici, se referă la o cantitate de compus al invenției care este suficientă în subiectul la care este administrat, pentru a dezvălui răspunsul biologic sau medical al unei culturi de celule, unui țesut, sistem sau mamifer (inclusiv om), care este căutat, de exemplu, de către un cercetător sau clinician. Termenul include, de asemenea, în domeniul său, cantități eficiente pentru a îmbunătăți funcția fiziologică normală. Într-un exemplu de realizare, cantitatea eficientă este cantitatea necesară pentru a asigura un nivel dorit al medicamentului în secrețiile și țesuturile căilor respiratorii și ale plămânilor, sau alternativ, în fluxul sanguin al unui subiect care urmează să fie tratat pentru a da un răspuns fiziologic anticipat sau un efect biologic dorit, atunci când o astfel de compoziție este administrată prin inhalare. De exemplu, o cantitate eficientă de un compus al invenției pentru tratamentul unei afecțiuni pentru care este indicat un blocator al canalelor de sodiu este suficientă în subiectul la care este administrat pentru a trata afecțiunea particulară. Într-un exemplu de realizare o cantitate eficientă este o cantitate de un compus al invenției care este suficientă pentru tratamentul BPOC sau fibroza chistică la un om.

Cantitatea eficientă precisă a compușilor invenției va depinde de un număr de factori incluzând, dar fără a se limita la specia, vârsta și greutatea subiectului tratat, afecțiunea precisă care necesită tratament și severitatea acesteia, biodisponibilitatea, potența și alte proprietăți ale compusului specific administrat, natura formulării, calea de administrare, precum și dispozitivul de administrare, și va fi în cele din urmă la discreția medicului sau veterinarului. Îndrumări suplimentare în ceea ce privește doza corespunzătoare pot fi găsite la examinarea dozării convenționale a altor blocatori ai canalelor de sodiu, cum ar fi amiloridul, axând atenția cuvenită asupra oricăror diferențe de eficacitate dintre amilorid și compușii prezentei invenții.

O doză eficientă farmaceutic administrată topic la suprafețele căilor respiratorii ale unui subiect (de exemplu, prin inhalare) a unui compus al invenției pentru tratamentul unui om de 70 kg poate fi în intervalul de la aproximativ 10 μ g la aproximativ 10 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza eficientă farmaceutic poate fi de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 1000 μ g. De obicei, doza zilnică administrată topic la suprafețele căilor respiratorii va fi într-o cantitate suficientă pentru a atinge concentrația dizolvată a agentului activ pe suprafețele căilor respiratorii de la aproximativ 10^{-9} , 10^{-8} sau 10^{-7} până la aproximativ 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} sau 10^{-1} moli/litru, mai preferabil de la aproximativ 10^{-9} până la aproximativ 10^{-4} moli/litru. Selectarea dozei specifice pentru un pacient va fi determinată de către medicul îngrijitor, clinician sau veterinar specialist în domeniu pe baza unui număr de factori, inclusiv cei menționați mai sus. Într-un exemplu de realizare particular doza unui compus al invenției pentru tratamentul unui om de 70 kg va fi în intervalul de la aproximativ 10 nanograme (μ g) la aproximativ 10 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza eficientă va fi de la aproximativ 0,1 μ g până la aproximativ 1000 μ g. Într-un exemplu de realizare, doza unui compus al invenției pentru tratamentul unui om de 70 kg va fi în intervalul de la aproximativ 0,5 μ g până la aproximativ 0,5 mg. Într-un alt exemplu de realizare, doza va fi de la aproximativ 0,5 μ g până la aproximativ 60 μ g. Într-un alt exemplu de realizare, doza eficientă farmaceutic va fi de la aproximativ 1 până la aproximativ 10 μ g. Într-un alt exemplu de realizare, doza eficientă farmaceutic va fi de la aproximativ 5 μ g până la aproximativ 50 μ g. Într-un alt exemplu de realizare doza eficientă va fi de la aproximativ 10 μ g până la aproximativ 40 μ g. În alte două exemple de realizare, doza eficientă farmaceutic va fi de la aproximativ 15 μ g până la aproximativ 50 μ g, de la aproximativ 15 μ g până la aproximativ 30 μ g, respectiv. Se va înțelege că în fiecare din aceste intervale de doză, toate dozele crescând din interval sunt incluse. De exemplu, intervalul de 0,5-50 μ g include doze individuale de: 0,5 μ g, 0,6 μ g, 0,7 μ g, 0,8 μ g, 0,9 μ g, 1,0 μ g, 1,1 μ g, 1,2 μ g, 1,3 μ g, 1,4 μ g, 1,5 μ g, 1,6 μ g, 1,7 μ g, 1,8 μ g, 1,9 μ g, 2,0 μ g, 2,1 μ g, 2,2 μ g, 2,3 μ g, 2,4 μ g, 2,5 μ g, 2,6 μ g, 2,7 μ g, 2,8 μ g, 2,9 μ g, 3,0 μ g, 3,1 μ g, 3,2 μ g, 3,3 μ g, 3,4 μ g, 3,5 μ g, 3,6 μ g, 3,7 μ g, 3,8 μ g, 3,9 μ g, 4,0 μ g, 4,1 μ g, 4,2 μ g,

	4,3 µg, 4,4 µg, 4,5 µg, 4,6 µg, 4,7 µg, 4,8 µg, 4,9 µg, 5,0 µg, 5,1 µg, 5,2 µg, 5,3 µg, 5,4 µg, 5,5 µg, 5,6 µg, 5,7 µg, 5,8 µg, 5,9 µg, 6,0 µg, 6,1 µg, 6,2 µg, 6,3 µg, 6,4 µg, 6,5 µg, 6,6 µg, 6,7 µg, 6,8 µg, 6,9 µg, 7,0 µg, 7,1 µg, 7,2 µg, 7,3 µg, 7,4 µg, 7,5 µg, 7,6 µg, 7,7 µg, 7,8 µg, 7,9 µg, 8,0 µg, 8,1 µg, 8,2 µg, 8,3 µg, 8,4 µg, 8,5 µg, 8,6 µg, 8,7 µg, 8,8 µg, 8,9 µg, 9,0 µg, 9,1 µg, 9,2 µg, 9,3 µg, 9,4 µg, 9,5 µg, 9,6 µg, 9,7 µg, 9,8 µg, 9,9 µg, 10,0 µg, 10,1 µg, 10,2 µg, 10,3 µg, 10,4 µg, 10,5 µg, 10,6 µg, 10,7 µg, 10,8 µg, 10,9 µg, 11,0 µg, 11,1 µg, 11,2 µg, 11,3 µg, 11,4 µg, 11,5 µg, 11,6 µg, 11,7 µg, 11,8 µg, 11,9 µg, 12,0 µg, 12,1 µg, 12,2 µg, 12,3 µg, 12,4 µg, 12,5 µg, 12,6 µg, 12,7 µg, 12,8 µg, 12,9 µg, 13,0 µg, 13,1 µg, 13,2 µg, 13,3 µg, 13,4 µg, 13,5 µg, 13,6 µg, 13,7 µg, 13,8 µg, 13,9 µg, 14,0 µg, 14,1 µg, 14,2 µg, 14,3 µg, 14,4 µg, 14,5 µg, 14,6 µg, 14,7 µg, 14,8 µg, 14,9 µg, 15,0 µg, 15,1 µg, 15,2 µg, 15,3 µg, 15,4 µg, 15,5 µg, 15,6 µg, 15,7 µg, 15,8 µg, 15,9 µg, 16,0 µg, 16,1 µg, 16,2 µg, 16,3 µg, 16,4 µg, 16,5 µg, 16,6 µg, 16,7 µg, 16,8 µg, 16,9 µg, 17,0 µg, 17,1 µg, 17,2 µg, 17,3 µg, 17,4 µg, 17,5 µg, 17,6 µg, 17,7 µg, 17,8 µg, 17,9 µg, 18,0 µg, 18,1 µg, 18,2 µg, 18,3 µg, 18,4 µg, 18,5 µg, 18,6 µg, 18,7 µg, 18,8 µg, 18,9 µg, 19,0 µg, 19,1 µg, 19,2 µg, 19,3 µg, 19,4 µg, 19,5 µg, 19,6 µg, 19,7 µg, 19,8 µg, 19,9 µg, 20,0 µg, 20,1 µg, 20,2 µg, 20,3 µg, 20,4 µg, 20,5 µg, 20,6 µg, 20,7 µg, 20,8 µg, 20,9 µg, 21,0 µg, 21,1 µg, 21,2 µg, 21,3 µg, 21,4 µg, 21,5 µg, 21,6 µg, 21,7 µg, 21,8 µg, 21,9 µg, 22,0 µg, 22,1 µg, 22,2 µg, 22,3 µg, 22,4 µg, 22,5 µg, 22,6 µg, 22,7 µg, 22,8 µg, 22,9 µg, 23,0 µg, 23,1 µg, 23,2 µg, 23,3 µg, 23,4 µg, 23,5 µg, 23,6 µg, 23,7 µg, 23,8 µg, 23,9 µg, 24,0 µg, 24,1 µg, 24,2 µg, 24,3 µg, 24,4 µg, 24,5 µg, 24,6 µg, 24,7 µg, 24,8 µg, 24,9 µg, 25,0 µg, 25,1 µg, 25,2 µg, 25,3 µg, 25,4 µg, 25,5 µg, 25,6 µg, 25,7 µg, 25,8 µg, 25,9 µg, 26,0 µg, 26,1 µg, 26,2 µg, 26,3 µg, 26,4 µg, 26,5 µg, 26,6 µg, 26,7 µg, 26,8 µg, 26,9 µg, 27,0 µg, 27,1 µg, 27,2 µg, 27,3 µg, 27,4 µg, 27,5 µg, 27,6 µg, 27,7 µg, 27,8 µg, 27,9 µg, 28,0 µg, 28,1 µg, 28,2 µg, 28,3 µg, 28,4 µg, 28,5 µg, 28,6 µg, 28,7 µg, 28,8 µg, 28,9 µg, 29,0 µg, 29,1 µg, 29,2 µg, 29,3 µg, 29,4 µg, 29,5 µg, 29,6 µg, 29,7 µg, 29,8 µg, 29,9 µg, 30,0 µg, 30,1 µg, 30,2 µg, 30,3 µg, 30,4 µg, 30,5 µg, 30,6 µg, 30,7 µg, 30,8 µg, 30,9 µg, 31,0 µg, 31,1 µg, 31,2 µg, 31,3 µg, 31,4 µg, 31,5 µg, 31,6 µg, 31,7 µg, 31,8 µg, 31,9 µg, 32,0 µg, 32,1 µg, 32,2 µg, 32,3 µg, 32,4 µg, 32,5 µg, 32,6 µg, 32,7 µg, 32,8 µg, 32,9 µg, 33,0 µg, 33,1 µg, 33,2 µg, 33,3 µg, 33,4 µg, 33,5 µg, 33,6 µg, 33,7 µg, 33,8 µg, 33,9 µg, 34,0 µg, 34,1 µg, 34,2 µg, 34,3 µg, 34,4 µg, 34,5 µg, 34,6 µg, 34,7 µg, 34,8 µg, 34,9 µg, 35,0 µg, 35,1 µg, 35,2 µg, 35,3 µg, 35,4 µg, 35,5 µg, 35,6 µg, 35,7 µg, 35,8 µg, 35,9 µg, 36,0 µg, 36,1 µg, 36,2 µg, 36,3 µg, 36,4 µg, 36,5 µg, 36,6 µg, 36,7 µg, 36,8 µg, 36,9 µg, 37,0 µg, 37,1 µg, 37,2 µg, 37,3 µg, 37,4 µg, 37,5 µg, 37,6 µg, 37,7 µg, 37,8 µg, 37,9 µg, 38,0 µg, 38,1 µg, 38,2 µg, 38,3 µg, 38,4 µg, 38,5 µg, 38,6 µg, 38,7 µg, 38,8 µg, 38,9 µg, 39,0 µg, 39,1 µg, 39,2 µg, 39,3 µg, 39,4 µg, 39,5 µg, 39,6 µg, 39,7 µg, 39,8 µg, 39,9 µg, 40,0 µg, 40,1 µg, 40,2 µg, 40,3 µg, 40,4 µg, 40,5 µg, 40,6 µg, 40,7 µg, 40,8 µg, 40,9 µg, 41,0 µg, 41,1 µg, 41,2 µg, 41,3 µg, 41,4 µg, 41,5 µg, 41,6 µg, 41,7 µg, 41,8 µg, 41,9 µg, 42,0 µg, 42,1 µg, 42,2 µg, 42,3 µg, 42,4 µg, 42,5 µg, 42,6 µg, 42,7 µg, 42,8 µg, 42,9 µg, 43,0 µg, 43,1 µg, 43,2 µg, 43,3 µg, 43,4 µg, 43,5 µg, 43,6 µg, 43,7 µg, 43,8 µg, 43,9 µg, 44,0 µg, 44,1 µg, 44,2 µg, 44,3 µg, 44,4 µg, 44,5 µg, 44,6 µg, 44,7 µg, 44,8 µg, 44,9 µg, 45,0 µg, 45,1 µg, 45,2 µg, 45,3 µg, 45,4 µg, 45,5 µg, 45,6 µg, 45,7 µg, 45,8 µg, 45,9 µg, 46,0 µg, 46,1 µg, 46,2 µg, 46,3 µg, 46,4 µg, 46,5 µg, 46,6 µg, 46,7 µg, 46,8 µg, 46,9 µg, 47,0 µg, 47,1 µg, 47,2 µg, 47,3 µg, 47,4 µg, 47,5 µg, 47,6 µg, 47,7 µg, 47,8 µg, 47,9 µg, 48,0 µg, 48,1 µg, 48,2 µg, 48,3 µg, 48,4 µg, 48,5 µg, 48,6 µg, 48,7 µg, 48,8 µg, 48,9 µg, 49,0 µg, 49,1 µg, 49,2 µg, 49,3 µg, 49,4 µg, 49,5 µg, 49,6 µg, 49,7 µg, 49,8 µg, 49,9 µg și 50 µg.
--	--

Dozele sugerate de mai sus pot fi ajustate cu ajutorul calculărilor dozei convenționale, dacă compusul este administrat printr-un mod diferit. Determinarea unei doze adecvate pentru administrare prin alte moduri este de competența specialiștilor în domeniu, în lumina descrierii de mai sus și a cunoștințelor generale în domeniu.

Administrarea unei cantități eficiente de un compus al invenției poate determina administrarea unei singure forme medicamentoase sau doze unice multiple care pot fi administrate concomitent sau separat în timp pe o perioadă desemnată, cum ar fi 24 de ore. O doză de un compus al invenției (singur sau sub forma unei compoziții care îl conține) poate fi administrată de la unu la zece ori pe zi. De obicei, un compus al invenției (singur sau sub forma unei compoziții care îl conține) va fi administrat de patru, trei, două ori sau o dată pe zi (24 ore).

Compușii cu Formula (I) din prezenta invenție sunt de asemenea utili pentru tratarea infecțiilor transmise prin aer. Exemplele de infecții transmise prin aer includ, de exemplu,

VSR. Compușii cu Formula (I) din prezenta invenție sunt de asemenea utili pentru tratarea unei infecții cu antrax. Prezenta invenție se referă la utilizarea compușilor cu Formula (I) din prezenta invenție pentru tratamentul profilactic, profilactic post-expunere, preventiv sau terapeutic al bolilor sau afecțiunilor cauzate de agenți patogeni. Într-un exemplu de realizare preferat, prezenta invenție se referă la utilizarea compușilor cu Formula (I) pentru tratamentul profilactic, profilactic post-expunere, preventiv sau terapeutic al bolilor sau afecțiunilor cauzate de agenți patogeni care pot fi utilizați în bioterorism.

În ultimii ani, o varietate de programe de cercetare și măsuri de protecție biologică au fost elaborate ce țin de problemele legate de utilizarea agenților biologici în acte de terorism. Aceste măsuri sunt menite să soluționeze problemele legate de bioterorism sau utilizarea microorganismelor sau toxinelor biologice pentru a ucide oameni, a răspândi teama și a perturba societatea. De exemplu, Institutul Național de Boli Alergice și Infecțioase (NIAID) a elaborat un Plan Strategic pentru Cercetarea Protecției Biologice care prezintă planuri pentru satisfacerea necesităților de cercetare în domeniul larg al bioterorismului și bolilor infecțioase emergente și reemergente. Conform planului, expunerea deliberată a populației civile din Statele Unite la spori *Bacillus anthracis* a relevat un decalaj în pregătirea generală a națiunii împotriva bioterorismului. Mai mult decât atât, detaliile raportului că aceste atacuri au descoperit o necesitate nesatisfăcută de teste pentru a diagnostica rapid vaccinuri și imunoterapii pentru a preveni, și medicamente biologice pentru a vindeca boala cauzată de agenți de bioterorism.

Accentul major al diverselor eforturi de cercetare a fost pus pe studierea biologiei agenților patogeni identificați ca fiind potențial periculoși în calitate de agenți de bioterorism, studierea răspunsului gazdei la acești agenți, dezvoltarea vaccinurilor împotriva bolilor infecțioase, evaluarea terapeuticilor disponibile în prezent și în curs de investigare împotriva acestor agenți, precum și dezvoltarea diagnosticului pentru a identifica semnele și simptomele agenților periculoși. Astfel de eforturi sunt laudabile, dar, având în vedere numărul mare de agenți patogeni care au fost identificați ca fiind potențial disponibili pentru bioterorism, aceste eforturi nu au fost încă în măsură să ofere răspunsuri satisfăcătoare pentru toate amenințările de bioterorism posibile. În plus, mulți dintre patogenii identificați ca fiind potențial periculoși în calitate de agenți de bioterorism nu oferă stimulentele economice adecvate pentru dezvoltarea măsurilor terapeutice sau preventive de către industrie. Mai mult decât atât, chiar dacă măsurile preventive, cum ar fi vaccinurile au fost disponibile pentru fiecare agent patogen care poate fi utilizat în bioterorism, costurile administrării tuturor acestor vaccinuri la populația generală sunt prohibitive.

Atâta timp cât tratamentele convenabile și eficiente sunt disponibile împotriva oricărei amenințări de bioterorism, există o mare necesitate de tratamente preventive, profilactice sau terapeutice care pot preveni sau reduce riscul infecției cu agenți patogeni.

Prezenta invenție se referă la astfel de metode de tratament profilactic. Într-un aspect, o metodă de tratament profilactic este prevăzută care include administrarea unei cantități profilactice eficiente de compuși cu Formula (I) la un individ care necesită tratament profilactic împotriva infecției cu unul sau mai mulți agenți patogeni transmiși prin aer. Un exemplu special de un agent patogen transmis prin aer este antraxul.

Într-un alt aspect, o metodă de tratament profilactic este prevăzută pentru reducerea riscului de infectare cu un agent patogen transmis prin aer, care poate provoca o boală la om, metoda menționată incluzând administrarea unei cantități eficiente de compuși cu Formula (I) la plămânii omului care prezintă un risc de infecție cu patogenul transmis prin aer, dar este asimptomatic pentru boală, în care cantitatea eficientă de un blocator al canalelor de sodiu și osmotic este suficientă pentru a reduce riscul de infecție la om. Un exemplu particular de un agent patogen transmis prin aer este antraxul.

Într-un alt aspect, un tratament profilactic post-expunere sau un tratament terapeutic este prevăzut pentru tratarea infecției cu un agent patogen transmis prin aer include administrarea unei cantități eficiente de compuși cu Formula (I) la plămânii unui individ care necesită un astfel de tratament împotriva infecției cu un agent patogen transmis prin aer. Agenții patogeni împotriva cărora trebuie de protejat prin metodele de tratament terapeutic, profilactic post-expunere și urgent ale invenției includ orice agenți patogeni care pot intra în organism prin gură, nas sau căile respiratorii nazale, trecând astfel în plămâni. De obicei, agenții patogeni vor fi agenți patogeni transmiși prin aer fie în mod

natural sau prin aerosolizare. Agenții patogeni pot apărea în mod natural sau pot fi introduși în mediu intenționat după aerosolizare sau altă metodă de introducere a agenților patogeni în mediul înconjurător. Mulți agenți patogeni care nu sunt transmiși în mod natural prin aer au fost sau pot fi aerosolizați pentru utilizare în bioterorism. Agenții patogeni pentru care tratamentul conform invenției poate fi util includ, dar nu se limitează la, patogenii prioritari de categoria A, B și C stabiliți de NIAID. Aceste categorii corespund, în general, listelor compilate de Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Așa cum este stabilit de către CDC, agenții de categoria A sunt cei care pot fi ușor răspândiți sau transmiși de la persoană la persoană, cauzează mortalitate mare, cu potențial de impact major asupra sănătății publice. Agenții de categoria B sunt următorii în mod prioritar și includ pe acei care sunt moderat ușor răspândiți și cauzează morbiditate moderată și mortalitate redusă. Categoria C constă din agenți patogeni emergenți care ar putea fi proiectați pentru diseminarea în masă în viitor, din cauza disponibilității, productibilității și ușurinței de diseminare a acestora și potențialul de morbiditate și mortalitate ridicată. Exemple particulare ale acestor agenți patogeni sunt antraxul și ciurma. Agenții patogeni suplimentari împotriva cărora trebuie de protejat sau riscul redus de infectare cu aceștia includ virușii gripali, rinovirușii, adenovirușii și virușii sincitiali respiratori și alții asemenea. Un agent patogen suplimentar împotriva căruia trebuie de protejat este coronavirusul care se crede că provoacă sindromul respirator acut sever (SARS).

Prezenta invenție se referă la utilizarea blocatorilor canalelor de sodiu cu Formula I, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, pentru prevenirea, atenuarea și/sau tratarea efectelor sănătății deterministe asupra căilor respiratorii cauzate de expunerea la materiale radiologice, în special aerosoli respirabili care conțin radionuclizi de la atacuri nucleare, cum ar fi detonarea dispozitivelor de dispersie radiologică (RDD), sau accidente, cum ar fi dezastrele stațiilor nucleare. Ca atare, aici este prevăzută o metodă pentru prevenirea, atenuarea și/sau tratarea efectelor deterministe asupra sănătății la tractul respirator și/sau alte organe corporale cauzate de aerosoli respirabili care conțin radionuclizi la un recipient care necesită aceasta, inclusiv la un om care necesită aceasta, respectiva metodă incluzând administrarea la respectivul om a unei cantități eficiente de un compus cu Formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

O preocupare majoră asociată cu planificarea managementului pentru expunerile membrilor publicului la aerosoli respirabili care conțin radionuclizi de la atacuri nucleare, cum ar fi detonarea dispozitivelor de dispersie radiologică (RDD), sau accidente, cum ar fi dezastrele stațiilor nucleare este modul de prevenire, reducere sau tratare a efectelor deterministe potențiale asupra sănătății la tractul respirator, în primul rând, plămân. Este necesar de a avea medicamente, tehnici și proceduri, precum și personal instruit pregătit să gestioneze și să trateze astfel de persoane extrem de contaminate intern.

Cercetări au fost efectuate pentru a determina modalitățile de a preveni, atenua sau trata afectarea potențială a tractului respirator și a diferitelor organe din organism, care este cauzată de radionuclizii depuși în organism. Până în prezent, majoritatea atenției cercetării a fost axată pe strategiile menite să atenueze efectele asupra sănătății ale radionuclizilor depuși în organism, prin accelerarea excreției sau eliminării acestora. Aceste strategii s-au axat pe forme chimice solubile, care sunt capabile de a ajunge în fluxul sanguin și sunt depozitate în locuri îndepărtate sistemice specifice unui anumit radioelement. Aceste abordări nu vor funcționa în cazurile în care radionuclidul depus este într-o formă relativ insolubilă. Studiile au arătat că multe, dacă nu cele mai multe dintre formele fizico-chimice ale radionuclizilor dispersați din RDDs, vor fi într-o formă relativ insolubilă.

Unica metodă cunoscută de a reduce în mod eficient doza de radiație la plamani de la aerosoli radioactivi insolubili inhalați este lavajul bronhoalveolar sau LBA. Această metodă, care a fost adaptată de la cea deja utilizată pentru tratamentul pacienților cu proteinoză alveolară, s-a dovedit a fi o procedură sigură, repetabilă, chiar și atunci când este efectuată pe o perioadă de timp extinsă. Deși există variații în procedeu, metoda de bază pentru LBA este de a anestezia subiectul, după care urmează introducerea lentă a soluției izotonice într-un singur lob al plămânului până când se atinge capacitatea reziduală funcțională. Volumele suplimentare sunt apoi adăugate și drenate prin gravitație.

Rezultatele studiilor folosind LBA pe animale indică faptul că aproximativ 40% din conținutul pulmonar profund poate fi îndepărtat printr-o secvență de LBA rezonabilă. În unele studii, a existat o variabilitate considerabilă în randul animalelor în cantitatea restabilită de radionuclizi. Motivele pentru variabilitate nu sunt în prezent înțelese.

- 5 În continuare, pe baza unui studiu pe animale, se consideră că o reducere semnificativă a dozei de la terapia LBA rezultă în atenuarea efectelor asupra sănătății din cauza inhalării radionuclizilor insolubili. În cadrul studiului, câinii adulți au inhalat particule insolubile ^{144}Ce -FAP. La două grupuri de câini s-a dat conținutul pulmonar de ^{144}Ce cunoscut a produce pneumonită de radiație și fibroză pulmonară (aproximativ 2
- 10 MBq/kg masă corporală), cu un grup tratat cu 10 spălături unilaterale între 2 și 56 zile după expunere, celălalt netratat. Un al treilea grup a fost expus la un nivel de ^{144}Ce comparabil cu cel observat la grupul tratat cu BAL după tratament (aproximativ 1 MBq/kg), dar aceste animale nu au fost tratate. Toate animalele au fost lăsate să trăiască perioada lor de viață, care s-a extins la 16 ani. Pentru că există variabilitate în conținutul pulmonar inițial de ^{144}Ce printre câinii din fiecare grup, ratele dozelor și dozele cumulative pentru fiecare grup se suprapun. Cu toate acestea, efectul LBA în reducerea riscului de pneumonită/fibroză a fost evident din curbele de supraviețuire. În câinii netratați cu conținut pulmonar de 1,5-2,5 MBq/kg, timpul mediu de supraviețuire a fost de 370 ± 65 d. Pentru câinii tratați, media de supraviețuire a fost de 1270 ± 240 d, care a fost
- 20 semnificativ statistic diferită. Al treilea grup, care a primit conținutul pulmonar de ^{144}Ce de 0,6-1,4 MBq a avut un timp mediu de supraviețuire de 1800 ± 230 , care nu a fost statistic diferit de grupul tratat. La fel de important pentru supraviețuirea crescută, câinii din grupul netratat cu doze mari au murit din cauza efectelor deterministice asupra plămân timer (pneumonită/fibroză), pe când câinii tratați nu au murit. În schimb, câinii tratați, spre deosebire de câinii din grupul netratat cu doze mici, au avut în marea lor majoritate tumori pulmonare (hemangiosarcom sau carcinom). Prin urmare, reducerea dozei care rezultă din tratamentul BAL pare să fi produs efecte biologice în plămâni care au fost previzibile pe baza dozelor de radiații primite de către plămâni.

- Pe baza acestor rezultate, se consideră că scăderea dozei radiologice reziduale în continuare prin orice metodă sau combinație de metode pentru creșterea clearance-ului particulelor din plamani ar reduce și mai mult probabilitatea efectelor asupra sănătății la plămân. Cu toate acestea, LBA este o procedură care are multe dezavantaje. LBA este o procedura extrem de invazivă, care trebuie să fie efectuată la centrele medicale specializate de către pulmonologiști instruiți. Ca atare, o procedură LBA este costisitoare.
- 35 Având în vedere dezavantajele LBA, aceasta nu este o opțiune de tratament care ar fi disponibil ușor și imediat la persoanele care necesită eliminarea accelerată a particulelor radioactive, de exemplu, în cazul unui atac nuclear. În cazul unui atac nuclear sau unui accident nuclear, tratamentul imediat și relativ ușor de administrat pentru persoanele care au fost expuse sau care sunt la risc de a fi expuși este necesar. Blocatorii canalelor de sodiu administrați sub formă de aerosol de inhalare s-au dovedit a restabili hidratarea suprafețelor căilor respiratorii. O astfel de hidratare a suprafețelor căilor respiratorii ajută la eliminarea secrețiilor de mucus acumulate și particulelor asociate din plămâni. Ca atare, fără a fi legat de o anumită teorie, se crede că blocatorii canalelor de sodiu pot fi utilizați pentru a accelera eliminarea particulelor radioactive din pasajele căilor respiratorii.
- 45

- După cum s-a discutat mai sus, cel mai mare risc pentru plămâni în urma unui atac radiologic, cum ar fi o bombă radioactivă, rezultă din inhalarea și reținerea particulelor radioactive insolubile. Ca urmare a retenției particulelor radioactive, expunerea cumulativă la nivel pulmonar este semnificativ sporită, în final conduce la fibroză pulmonară/pneumonită și eventual moarte. Particulele insolubile nu pot fi eliminate sistemic de către agenții de chelatizare, deoarece aceste particule nu sunt în soluție. Până în prezent, eliminarea fizică a particulelor prin LBA este singura schemă terapeutică dovedită a fi eficace în atenuarea bolii pulmonare induse de radiație. După cum s-a discutat mai sus, LBA nu este o soluție de tratament realistă pentru reducerea efectelor particulelor radioactive care au fost inhalate în organism. Ca atare, este de dorit să se prevadă o schemă de tratament care ajută în mod eficient la eliminarea particulelor radioactive din pasajele căilor respiratorii și care, spre deosebire de LBA, este relativ ușor de administrat și scalabilă într-un scenariu de expunere la iradiere pe scară largă. În plus,
- 50
- 55

este de asemenea de dorit ca schema de tratament să fie ușor disponibilă unui număr de oameni într-o perioadă de timp relativ scurtă.

Intr-un aspect al prezentei invenții, o metodă de prevenire, atenuare și/sau tratare a efectelor determinate asupra sănătății la tractul respirator și/sau alte organe corporale cauzate de aerosoli respirabili care conțin radionuclizi include administrarea unei cantități eficiente de un blocator al canalelor de sodiu cu Formula I sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia la un individ care necesită aceasta. Intr-o caracteristică a acestui aspect, blocatorul canalelor de sodiu este administrat împreună cu un osmolit. În ceea ce privește această caracteristică, osmolitul este soluție hipertonică (SH). Într-o altă caracteristică, blocatorul canalelor de sodiu și osmolitul sunt administrați în combinație cu un modulator al transportului ionic. Referitor la această caracteristică, modulatorul transportului ionic poate fi selectat din grupul constând din β-agoniști, potențiatori CFTR, agoniști ai receptorului purinergic, lubiprostoni și inhibitori ai proteazei. Intr-o altă caracteristică a acestui aspect, radionuclizii sunt selectați din grupul constând din Colbalt-60, Cesium-137, Iridiu-192, Radium-226, Fosfor-32, Stronțiu-89 și 90, Iod-125, Talium-201, Plumb-210, Toriu-234, Uranium-238, Plutonium, Cobalt-58, Crom-51, Americium și Curium. Într-o altă caracteristică, radionuclizii sunt de la un dispozitiv de eliminare radioactivă. Într-o altă caracteristică, blocatorul canalelor de sodiu sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat într-o suspensie de aerosoli de particule respirabile inhalate de către individ. Într-o caracteristică suplimentară, blocatorul canalelor de sodiu sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este administrat după expunerea la radionuclizi.

Compoziții

Deși este posibil ca un compus al invenției să fie administrat singur, în unele exemple de realizare este preferabil să fie prezent sub forma unei compoziții, în particular o compoziție (formulare) farmaceutică. Astfel, într-un alt aspect, invenția se referă la compoziții și în special compoziții farmaceutice (cum ar fi o compoziție farmaceutică inhalabilă) care conține o cantitate eficientă farmaceutic de un compus al invenției ca un ingredient activ și un excipient, diluant sau purtător acceptabil farmaceutic. Termenul „ingredient activ”, așa cum este folosit aici, se referă la orice compus al invenției sau o combinație de doi sau mai mulți compuși ai invenției într-o compoziție farmaceutică. Sunt prezentate de asemenea exemple de realizare specifice în care o compoziție farmaceutică conține o cantitate eficientă farmaceutic de un compus cu Formulele (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, independent sau în combinație, și un excipient, diluant sau purtător acceptabil farmaceutic.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică conține o cantitate eficientă farmaceutic de un compus cu Formulele (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, independent sau în combinație, într-un diluant. În exemple de realizare diferite, compoziția farmaceutică conține o cantitate eficientă farmaceutic de un compus cu Formulele (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în soluție hipertonică, apă sterilă și soluție salină hipertonică, respectiv, în care concentrația de soluție salină poate fi așa cum este descris aici. Intr-un exemplu de realizare, concentrația soluției saline este 0,17% m/v și într-un alt exemplu este 2,8% m/v.

Este, de asemenea, prevăzut un set conținând: i) o cantitate eficientă farmaceutic de un compus cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; ii) unul sau mai mulți excipienți, purtători sau diluanți acceptabili farmaceutic; iii) instrucțiuni pentru administrarea compusului din grupul i) și excipienților, purtătorilor sau diluanților din grupul ii) la un subiect care necesită aceasta; și iv) un container. Un subiect care necesită aceasta include orice subiect care necesită metodele de tratament descrise aici, inclusiv în particular un subiect uman care necesită aceasta. Alte exemple de realizare includ, de asemenea, un dispozitiv de aerosolizare selectat din grupul unui nebulizator, inclusiv nebulizatoare vibratoare cu plasă și nebulizatoare cu jet, un inhalator de pulbere uscată, inclusiv inhalatoare de pulbere uscată activă și pasivă, și un inhalator cu doză măsurată, inclusiv inhalatoare ermetizate, cu doză măsurată de pulbere uscată și aerosol moale.

Intr-un exemplu de realizare un set conține i) de la aproximativ 10 μg până la aproximativ 10 mg de un compus cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih),

(Ii), (Ij), (Ik) și (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, per doză; ii) de la aproximativ 1 până la aproximativ 5 mL de diluant per doză; iii) instrucțiuni pentru administrarea compusului din grupul i) și diluantului de grupul ii) la un subiect care are nevoie de aceasta; precum și iv) un container. Într-un alt exemplu de realizare, diluantul este de la aproximativ 1 până la aproximativ 5 mL de soluție salină, așa cum este descris aici, per doză. Într-un alt exemplu de realizare, diluantul este de la aproximativ 1 până la aproximativ 5 mL de soluție salină hipotonică per doză. Într-un alt exemplu de realizare, diluantul este de la aproximativ 1 până la aproximativ 5 mL de soluție salină hipertonică per doză. Într-un alt exemplu de realizare, diluantul este de la aproximativ 1 până la aproximativ 5 mL de apă sterilă per doză.

Este, de asemenea, prevăzut un set conținând: i) o soluție care conține o cantitate eficientă farmaceutic de un compus cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, dizolvat într-un diluant acceptabil farmaceutic; iii) instrucțiuni pentru administrarea soluției din grupul i) la un subiect care necesită aceasta; și iii) un container.

Este, de asemenea, prevăzut un set conținând: i) o soluție care conține de la 10 μ g până la 10 mg de un compus cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, dizolvat într-un diluant acceptabil farmaceutic; iii) instrucțiuni pentru administrarea soluției din grupul i) la un subiect care necesită aceasta; și iii) un container. Într-un alt exemplu de realizare, diluantul este de la aproximativ 1 până la aproximativ 5 mL de soluție salină, așa cum este descris aici, per doză.

Un alt exemplu de realizare include un set conținând: i) o cantitate eficientă farmaceutic de un compus cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, într-o formulare de pulbere uscată adecvată pentru inhalare; ii) opțional, unul sau mai mulți excipienți sau purtători acceptabili farmaceutic adecvați pentru inhalare; iii) instrucțiuni pentru administrarea compusului din grupul i) și excipienților sau purtătorilor din grupul ii) la un subiect care necesită aceasta; precum și iv) un container. Într-un alt exemplu de realizare, setul conține, de asemenea, un inhalator de pulbere uscată adecvat pentru administrarea formulării de pulbere uscată la un recipient. Inhalatorul de pulbere uscată poate fi, în exemplele de realizare suplimentare, un inhalator cu doză unică sau un inhalator cu multe doze.

Alte exemple de realizare ale fiecăreia dintre trusele descrise aici includ cele în care concentrația de compus cu Formula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) și (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, per doză, este una dintre cele mai eficiente intervale de doze descrise aici, inclusiv a) de la aproximativ 0,1 μ g până la aproximativ 1000 μ g; b) de la aproximativ 0,5 μ g până la aproximativ 0,5 mg; și c) de la aproximativ 0,5 μ g până la aproximativ 50 μ g.

Pentru fiecare dintre seturile descrise mai sus există un exemplu de realizare suplimentar în care diluantul este soluție hipertonică cu concentrațiile descrise aici. Într-un alt exemplu de realizare pentru fiecare set diluantul este soluție hipotonică cu concentrațiile descrise aici. Într-un alt exemplu de realizare pentru fiecare set, diluantul este apă sterilă adecvată pentru inhalare.

Excipientul(ții), diluantul(ții) sau purtătorul(ii) acceptabili farmaceutic trebuie să fie acceptabili în sensul de a fi compatibili cu celelalte ingrediente ale formulării și să nu fie nocivi pentru recipient. În general, excipientul(ții), diluantul(ții) sau purtătorul(ii) acceptabili farmaceutic utilizați în formularea farmaceutică sunt „netoxici”, ceea ce înseamnă că acesta/aceștia este/sunt considerat/considerați inofensiv/inofensivi pentru consumare în cantitatea livrată în formulare și „inerți” ceea ce înseamnă că acesta/aceștia nu reacționează apreciabil cu sau rezultă într-un efect nedorit asupra activității terapeutice a ingredientului(elor) activ(e). Excipienții, diluanții și purtătorii acceptabili farmaceutic sunt convenționali în domeniu și pot fi selectați folosind tehnici convenționale, pe bază modului de administrare dorit (REMINGTON'S, PHARMACEUTICAL SCIENCES, Lippincott Williams & Wilkins, Ed. 21, 2005). De preferință, excipienții, diluanții și purtătorii acceptabili farmaceutic sunt în general considerați ca fiind inofensivi (CRCFI) conform FDA.

Compozițiile farmaceutice conform invenției includ pe cele adecvate pentru administrare orală, administrare parenterală, inclusiv administrare subcutanată,

intradermică, intramusculară, intravenoasă și intraarticulară, topică, inclusiv administrare locală la piele, ochi, urechi, etc; administrare vaginală sau rectală, și administrare la tractul respirator, inclusiv cavitățile și sinusurile nazale, căile respiratorii orale și extratoracice, și plămâni, inclusiv prin utilizarea aerosolilor care pot fi administrați prin intermediul diferitelor tipuri de inhalatoare de pulbere uscată, inhalatoare ermetizate cu doză măsurată, inhalatoare de aerosoli ușor dezintegrabili, nebulizatoare sau insuflătoare. Cea mai potrivită cale de administrare poate depinde de mai mulți factori, inclusiv de pacient și afecțiunea sau tulburarea tratată.

Formulările pot fi prezentate sub formă medicamentoasă unificată sau formă medicamentoasă nepreambalată ca, de exemplu, în cazul formulărilor care urmează a fi dozate de un inhalator și pot fi preparate prin oricare dintre metodele bine cunoscute în domeniul farmaceutic. În general, metodele includ etapa de aducere a ingredientului activ în asocieră cu purtătorul, diluantul sau excipientul și opțional unul sau mai multe ingrediente suplimentare. În general, formulările sunt preparate prin aducerea uniformă și intimă în asocieră cu ingredientului activ cu unul sau mai mulți purtători, diluanți sau excipienți lichizi sau purtători, diluanți sau excipienți solizi fin divizați, sau ambii, și apoi, dacă este necesar, modelarea produsului în formularea dorită.

Intr-un exemplu de realizare preferat, compoziția este o compoziție farmaceutică inhalabilă care este adecvată pentru inhalare și administrare la spațiul endobronhial. De obicei, această compoziție este sub formă de aerosol care conține particule pentru administrare cu ajutorul unui nebulizator, inhalator ermetizat cu doză măsurată (IDM), inhalator de aerosoli ușor dezintegrabili sau inhalator de pulbere uscată (IPU). Formularea de aerosoli utilizată în metodele din prezenta invenție poate fi un lichid (de exemplu, soluție) potrivit pentru administrare de către un nebulizator, inhalator de aerosoli ușor dezintegrabili sau IDM, sau o pudră uscată adecvată pentru administrare printr-un IDM sau IPU.

Aerosolii utilizați pentru administrarea medicamentelor la tractul respirator sunt tipic polidisperse, adică ele sunt alcătuite din particule de dimensiuni diferite. Distribuția dimensiunii particulelor este de obicei descrisă de Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) și Geometric Standard Deviation (GSD). Pentru administrarea optimă a medicamentului la spațiul endobronhial MMAD este în intervalul de la aproximativ 1 până la aproximativ 10 μm și preferabil de la aproximativ 1 până la aproximativ 5 μm , iar GSD este mai mică de 3, de preferință mai mică de aproximativ 2. Aerosolii cu un MMAD mai mare de 10 μm sunt în general prea mari când sunt inhalați pentru a ajunge la plămâni. Aerosolii cu o GSD mai mare de aproximativ 3 nu sunt preferați pentru administrarea pulmonară deoarece administrează un procent ridicat de medicament în cavitatea orală. Pentru a obține aceste dimensiuni ale particulelor în formularea pulverulentă, particulele de ingredient activ pot fi de dimensiuni reduse utilizând tehnici convenționale, cum ar fi micronizarea sau uscarea prin pulverizare. Exemplele nelimitative de alte procese sau tehnici care pot fi utilizate pentru a produce particule respirabile includ uscarea prin pulverizare, precipitarea, fluidul supercritic și liofilizarea. Frația dorită poate fi separată prin sortare cu aer sau cernere. Intr-un exemplu de realizare, particulele vor fi cristaline. Pentru formulările lichide, dimensiunea particulelor este determinată prin selectarea unui anumit model de nebulizator, inhalator de aerosoli ușor dezintegrabili sau IDM.

Distribuția dimensiunilor particulelor de aerosol este determinată cu ajutorul dispozitivelor bine cunoscute în domeniu. De exemplu, un impactor în cascadă Anderson cu mai multe trepte sau altă metodă adecvată, cum ar fi cele menționate în mod specific în US Pharmacopoeia Chapter care caracterizează dispozitivele pentru aerosolii emiși din doza măsurată și inhalatoarele de pulbere uscată.

Compozițiile de pulbere uscată pentru administrarea topică la plămân prin inhalare pot fi formulate fără excipient sau purtător și incluzând în schimb doar ingrediente active într-o pulbere uscată având o dimensiune a particulelor adecvată pentru inhalare. Compozițiile pulverulente uscate pot conține, de asemenea, un amestec de ingredient activ și o bază de pulbere adecvată (substanță purtător/diluant/excipient) cum ar fi mono-, di- sau polizaharidele (de exemplu, lactoză sau amidon). Lactoza este de obicei excipientul preferat pentru formulările de pulbere uscată. Când un excipient solid, cum ar fi lactoza este utilizat, în general dimensiunea particulei excipientului va fi mult mai mare decât ingredientul activ pentru a contribui la dispersia formulării în inhalator.

Exemplele nelimitative de inhalatoare de pulbere uscată includ inhalatoarele cu rezervor cu multe doze, inhalatoarele cu multe doze pre-măsurate, inhalatoarele pe bază de capsulă și inhalatoarele cu doză unificată de unică folosință. Un inhalator cu rezervor conține un număr mare de doze (de exemplu, 60) într-un singur container. Înainte de
 5 inhalare, pacientul pune în funcțiune inhalatorul care face inhalatorul să măsoare o doză de medicament din rezervor și să-o pregătească pentru inhalare. Exemplele de IPU cu rezervor includ, dar nu sunt limitate la Turbohaler® de AstraZeneca și ClickHaler® de Vectura.

Intr-un inhalator cu multe doze pre-măsurate, fiecare doză individuală a fost fabricată
 10 într-un container separat, și punerea în funcțiune a inhalatorului înainte de inhalare face ca o nouă doză de medicament să fie eliberată din containerul său și pregătită pentru inhalare. Exemplele de inhalatoare IPU cu multe doze includ, dar nu sunt limitate la, Diskus® de GSK, Gyrohaler® de Vectura și Prohaler® de Valois. În timpul inhalării, debitul inspirator al pacientului accelerează ieșirea pulberii din dispozitiv și intrarea în
 15 cavitatea bucală. Pentru un inhalator cu capsulă, formularea se află într-o capsulă și depozitată pe partea exterioară a inhalatorului. Pacientul pune o capsulă în inhalator, pune în funcțiune inhalatorul (perforează capsula), apoi inhalează. Exemplele includ Rotohaler™ (GlaxoSmithKline), Spinhaler™ (Novartis), HandiHaler™ (IB), TurboSpin™ (PH&T). Referitor la inhalatoarele cu doză unică de unificată folosință,
 20 pacientul pune în funcțiune inhalatorul să o pregătească pentru inhalare, inhalează, apoi strânge inhalatorul și ambalajul. Exemplele includ Twincer™ (U Groningen), OneDose™ (GFE) și Manta Inhaler™ (Manta Devices).

În general, inhalatoarele de pulbere uscată utilizează caracteristicile căii de curgere turbulentă a pulberii pentru a forța agregatele de excipient-medicament să se disperseze,
 25 și particulele de ingredient activ să se depoziteze în plămâni. Cu toate acestea, anumite inhalatoare de pulbere uscată utilizează o cameră de dispersie cu ciclon pentru a produce particule de mărimea respirabilă dorită. Într-o cameră de dispersie cu ciclon, medicamentul intră într-o cameră de dispersie în formă de monedă tangențial, astfel încât conducta de aer și medicamentul se deplasează de-a lungul peretelui circular exterior.
 30 Deoarece formularea de medicament se deplasează de-a lungul acestui perete circular aceasta se împrășteie în jur și aglomeratele sunt descompuse separat de forțele de impact. Conducta de aer spiralează spre centrul camerei ieșind vertical. Particulele care au dimensiuni aerodinamice suficient de mici pot urma conducta de aer și ieși din cameră. De fapt, camera de dispersie funcționează ca o moară cu jet mic.

Inhalatorul cu doză unificată de unică folosință Twincer™ pare să funcționeze cu o
 35 cameră de dispersie cu ciclon în formă de monedă menționată ca un „clasificator de aer” (US 2006237010 A1 2006.10.26). Lucrările publicate de Universitatea din Groningen au afirmat că o doză de 60 mg de colistin sulfometat pur micronizat putea fi administrată în mod eficace sub formă de pulbere uscată inhalabilă utilizând această tehnologie.

În exemplele de realizare preferate, formularea de aerosoli este administrată sub formă
 40 de pulbere uscată cu ajutorul unui inhalator de pulbere uscată în care particulele emise din inhalator au un MMAD în intervalul de aproximativ 1 μm până la aproximativ 5 μm și o GSD aproximativ mai mică de 2.

Exemplele de inhalatoare de pulbere uscată adecvate și dispozitive de dispersare a
 45 pulberii uscate pentru utilizare în administrarea compușilor și compozițiilor conform prezentei invenții includ, dar nu se limitează la cele descrise în US 2006237010 A1 2006.10.26, US 7520278 B2 2009.04.21, US 7322354 B2 2008.01.29, US 7246617 B1 2007.07.24, US 7231920 B2 2007.06.19, US 7219665 B1 2007.05.22, US 7207330 B1 2007.04.24, US 6880555 B1 2005.04.19, US 5522385 A 1996.06.04, US 6845772 B2
 50 2005.01.25, US 6637431 B2 2003.10.28, US 6329034 B1 2001.12.11, US 5458135 A 1995.10.17 și US 4805811 A 1989.02.21. Într-un exemplu de realizare, formularea farmaceutică, conform invenției, este o pulbere uscată pentru inhalare, care este formulată pentru administrare printr-un dispozitiv de tip Diskus®. Dispozitivul Diskus® conține o bandă alungită formată dintr-o placă de bază având o pluralitate de cavități distanțate de-a
 55 lungul lungimii sale și o placă cu capac etanșată ermetic dar curățabilă pentru a defini o pluralitate de containere, fiecare container având în interior o formulare inhalabilă care conține o cantitate predeterminată de ingredient activ fie singur sau în amestec cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți (de exemplu, lactoză) și/sau alți agenți activi terapeutic. De preferință, banda este suficient de flexibilă pentru a fi înfășurată într-o rolă.

Placa cu capac și placa de bază vor avea, de preferință, capete frontale care nu sunt etanșate între ele și cel puțin una dintre capetele frontale este construită pentru a fi atașată la un mijloc de înfășurare. De asemenea, de preferință, garnitura de etanșare dintre placa cu capac și placa de bază se extinde pe toată lățimea lor. Pentru a pregăti doza pentru

5 inhalare, placa cu capac poate fi, de preferință, dezlipită de la placa de bază într-o direcție longitudinală de la un prim capăt al plăcii de bază.

Intr-un exemplu de realizare, formularea farmaceutică, conform invenției, este o pulbere uscată pentru inhalare, care este formulată pentru administrare utilizând un inhalator cu doză unificată de unică folosință și, în special, inhalatorul Twincer™.

10 Inhalatorul Twincer™ conține un blister laminat din staniol cu una sau mai multe cavități și o placă cu capac etanșată ermetic dar curățabilă pentru a defini o pluralitate de containere. Fiecare container are în interior o formulare inhalabilă care conține o cantitate predeterminată de ingredient(e) activ(e) fie singur sau în amestec cu unul sau mai mulți purtători sau excipienți (de exemplu, lactoză). Placa cu capac va avea, de preferință, un

15 capăt frontal care este construit proeminent din corpul inhalatorului. Pacientul va pune în funcțiune dispozitivul și prin aceasta va administra formularea de aerosoli prin 1) îndepărtarea învelișului exterior al ambalajului, 2) tragerea foiei de staniol pentru a dezgoli medicamentul din blister și 3) inhalarea medicamentului din blister.

Intr-un alt exemplu de realizare, formularea farmaceutică, conform invenției, este o pulbere uscată pentru inhalare în care pulberea uscată este formulată în microparticule așa cum este descris în WO 2009015286 A2 2009.01.29 și WO 2007114881 A1 2007.10.11. Aceste microparticule sunt în general formate prin adăugarea unui contraion la o soluție care conține un compus al invenției într-un solvent, adăugarea unui antisolvent la soluție; și răcirea treptată a soluției la o temperatură sub aproximativ 25°C, pentru a forma o

25 compoziție care conține microparticule care conțin compusul. Microparticulele care conțin compusul pot fi apoi separate de la soluție prin orice mijloc adecvat, cum ar fi sedimentarea, filtrarea sau liofillizarea. Contraionii, solvenții și antisolvenții adecvați pentru prepararea microparticulelor compușilor invenției sunt descriși în WO 2009015286 A2 2009.01.29.

Intr-un alt exemplu de realizare, o compoziție farmaceutică, conform invenției, este administrată sub formă de pulbere uscată, utilizând un inhalator cu doză măsurată. Exemplele nelimitative de dispozitive și inhalatoare cu doze măsurate includ pe cele dezvăluite în US 5261538 A 1993.11.16, US 5544647 A 1996.08.13, US 5622163 A 1997.04.22, US 4955371 A 1990.09.11, US 3565070 A 1971.02.23, US 3361306 A 1968.01.02, US 6116234 A 2000.09.12 și US 7108159 A 2000.09.12. Intr-un exemplu de

35 realizare preferat, un compus al invenției este administrat sub formă de pulbere uscată, utilizând un inhalator cu doză măsurată în care particulele emise au un MMAD care este în intervalul de aproximativ 1 μm până la aproximativ 5 μm și o GSD care este mai mică de aproximativ 2.

Formulările de aerosoli lichide pentru administrarea la spațiul endobronhial sau plămân prin inhalare pot, de exemplu, fi formulate sub formă de soluții sau suspensii apoase sau sub formă de aerosoli administrați din ambalaje sub presiune, cum ar fi inhalatoarele cu doză măsurată, cu utilizarea agenților de propulsare lichefiați adecvați, inhalatoarelor de aerosoli ușor dezintegrabili sau nebulizatoarelor. Aceste compoziții de

45 aerosoli adecvate pentru inhalare pot fi fie o suspensie sau o soluție și în general conțin ingredientul(e) activ(e) împreună cu un purtător farmaceutic sau diluant acceptabil (de exemplu, apă (distilată sau sterilă), soluție salină, soluție salină hipertonică sau etanol) și opțional unul sau mai mulți agenți activi terapeutic.

Compozițiile de aerosoli pentru administrare prin inhalatoarele sub presiune cu doză măsurată de obicei conțin un agent de propulsare acceptabil farmaceutic. Exemplele de astfel de agenți de propulsare includ fluorocarbon sau clorofluorocarbon care conține hidrogen sau amestecuri ale acestora, în special hidrofluoroalcani, de exemplu, diclorodifluorometan, trichlorofluorometan, diclorotetrafluoroetan, în special 1,1,1,2-tetrafluoroetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propan sau un amestec al acestora.

55 Compoziția de aerosoli poate fi fără excipient sau poate conține opțional excipienți de formulare suplimentari bine cunoscuți în domeniu, cum ar fi agenți tensioactivi de exemplu, acid oleic sau lecitină și co-solvenți de exemplu, etanol. Formulările sub presiune vor fi, în general, păstrate într-o canistră (de exemplu, o canistră de aluminiu)

închisă cu o valvă (de exemplu, o valvă dozatoare) și montată într-un dispozitiv de acționare prevăzut cu un ajutoraj.

Intr-un alt exemplu de realizare, o compoziție farmaceutică, conform invenției, este administrată sub formă de lichid, utilizând un inhalator cu doză măsurată. Exemplele nelimitative de dispozitive și inhalatoare cu doze măsurate includ pe cele descrise în US 6253762 B1 2001.07.03, US 6413497 B1 2002.07.02, US 7601336 B2 2009.10.13, US 7481995 B2 2009.01.27, US 6743413 B1 2004.06.01 și US 7105152 B1 2006.09.12. Intr-un exemplu de realizare preferat, un compus al invenției este administrat sub formă de pulbere uscată, utilizând un inhalator cu doză măsurată în care particulele emise au un MMAD care este în intervalul de aproximativ 1 μm la aproximativ 5 μm și o GSD care este mai mică de aproximativ 2.

Intr-un exemplu de realizare formularea de aerosoli este adecvată pentru aerosolizare de un nebulizator cu jet sau nebulizator ultrasonic inclusiv nebulizatoare cu placă poroasă vibratoare și statice. Formulările de aerosoli lichide pentru nebulizare pot fi generate prin solubilizarea sau reconstituirea unei formulări de particule solide sau pot fi formulate cu un vehicul apos cu adăugarea agenților cum ar fi acizi sau baze, săruri tampon și agenți de ajustare a izotonicității. Ele pot fi sterilizate prin tehnici de prelucrare, cum ar fi filtrarea, sau procese terminale, cum ar fi încălzirea într-o autoclavă sau gama iradierea. Ele pot fi, de asemenea, prezentate în formă nesterilă.

Pacienții pot fi sensibili la pH-ul, osmolaritatea și conținutul ionic al unei soluții nebulizate. Prin urmare, acești parametri trebuie să fie ajustați pentru a fi compatibili cu ingredientul activ și tolerabili pentru pacienți. Soluția sau suspensia de ingredient activ cea mai preferată va conține o concentrație de clorură de >30 mM la pH 4,5-7,4, preferabil 5,0-5,5, și o osmolaritate de la aproximativ 800-1600mOsm/kg. PH-ul soluției poate fi controlat fie prin titrarea cu acizi comuni (acidul clorhidric sau acidul sulfuric, de exemplu) sau baze (hidroxid de sodiu, de exemplu) sau prin utilizarea tamponanelor. Tamponanele utilizate în mod obișnuit includ tampoane citrat, precum tampoane citrat de sodiu/acid citric, tampoane acetat, cum ar fi tampoane acetat de sodiu/acid acetic și tampoane fosfat. Concentrațiile tamponanelor pot varia de la 2 mM la 50 mM.

Tampoanele acetat, fosfat și citrat utile includ acetat de sodiu, acetat de sodiu trihidrat, acetat de amoniu, acetat de potasiu, fosfat de sodiu, fosfat de sodiu dibazic, hidrogen fosfat disodic, dihidrogen fosfat de potasiu, hidrogen fosfat de potasiu, fosfat de potasiu, citrat de sodiu și citrat de potasiu. Alte soluții-tampon care pot fi utilizate includ hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, hidroxid de amoniu, aminometilpropanol, trometamină, tetrahidroxipropiletildiamină, acid citric, acid acetic, acid hidroxitricarboxilic sau o sare a acestuia, cum ar fi o sare de citrat sau de citrat de sodiu a acestuia, acid lactic, și săruri ale acidului lactic, inclusiv lactat de sodiu, lactat de potasiu, lactat de litiu, lactat de calciu, lactat de magneziu, lactat de bariu, lactat de aluminiu, lactat de zinc, lactat de argint, lactat de cupru, lactat de fier, lactat de mangan, lactat de amoniu, monoetanolamină, dietanolamină, trietanolamină, diizopropanolamină, precum și combinații ale acestora, și altele asemenea.

Aceste formulări pot fi administrate utilizand nebulizatoare disponibile comercial sau alt atomizor care pot descompune formularea în particule sau picături adecvate pentru depunerea în tractul respirator. Exemplele nelimitative de nebulizatoare care pot fi utilizate pentru administrarea unei compoziții de aerosoli, conform invenției, includ nebulizatoare cu jet pneumatic, nebulizatoare cu jet ventilat sau de respirație-îmbunătățită, sau nebulizatoare ultrasonice, inclusiv nebulizatoare cu plăci poroase statice sau vibratoare. Nebulizatoarele comercial disponibile includ nebulizatorul Aeroneb® Go (Aerogen) și nebulizatorul eFlow (Pari Pharma).

Un nebulizator cu jet utilizează un flux de aer cu viteză mare suflat printr-o coloană de apă pentru a genera picături. Particulele nepotrivite pentru inhalare influențează asupra pereților sau defletoarelor aerodinamice. Un nebulizator cu jet ventilat sau de respirație-îmbunătățită funcționează în esență în același mod ca un nebulizator cu jet cu excepția faptului că aerul inhalat trece prin zona de generare a picăturilor primare pentru a spori productivitatea nebulizatorului în timp ce pacientul inhalează.

Intr-un nebulizator ultrasonic, vibrația unui cristal piezoelectric creează instabilități superficiale în rezervorul pentru medicament care produce formarea picăturilor. În nebulizatoarele cu placă poroasă câmpurile de presiune generate de energia sonică forțează lichidul prin porii plasei unde se descompune în picături prin descompunerea

Rayleigh. Energia sonică poate fi furnizată de un corn vibrator sau o placă condusă de un cristal piezoelectric, sau de plasa în sine prin vibrație. Exemplele nelimitative de atomizoare includ orice atomizor de lichid monocomponent sau bicomponent sau ajutor care produce picături de o dimensiune adecvată. Un atomizor de lichid monocomponent
5 funcționează prin forțarea unui lichid printr-una sau mai multe găuri, unde jetul de lichid se descompune în picături. Atomizoarele de lichid bicomponent funcționează fie prin forțarea atât a unui gaz, cât și a unui lichid prin una sau mai multe găuri sau prin împingerea unui jet de lichid împotriva altui jet fie de lichid sau gaz.

Alegerea nebulizatorului care aerosolizează formularea de aerosoli este importantă în administrarea ingredientului(elor) activ(e). Diferite nebulizatoare au randamente diferite bazate pe construcția și principiul lor de funcționare și sunt sensibile la proprietățile fizice și chimice ale formulării. De exemplu, două formulări cu diferențe tensiuni superficiale pot avea diferite distribuții ale dimensiunii particulelor. În plus, proprietățile formulării cum ar fi pH-ul, osmolalitatea și conținutul de ioni permeant poate afecta tolerabilitatea medicamentului, astfel exemplele de realizare preferate respectă anumite intervale ale acestor proprietăți.
10

Intr-un exemplu de realizare preferat, formularea pentru nebulizare este administrată la spațiul endobronhial ca un aerosol având un MMAD între aproximativ 1 μm și aproximativ 5 μm și o GSD mai mică de 2 utilizând un nebulizator adecvat. Pentru a fi foarte eficient și pentru a evita efectele secundare sistemice și respiratorii superioare, aerosolul nu trebuie să aibă un MMAD mai mare de aproximativ 5 μm și nu trebuie să aibă o GSD mai mare de aproximativ 2. Dacă un aerosol are un MMAD mai mare de aproximativ 5 μm sau o GSD mai mare de aproximativ 2 un procentaj mare al dozei poate fi depus în căile respiratorii superioare reducând cantitatea de medicament administrat la locul dorit în tractul respirator inferior. Dacă MMAD-ul aerosolului este mai mic de
25 aproximativ 1 μm , atunci un procentaj mare de particule pot rămâne suspendate în aerul inhalat și pot fi apoi exhalate în timpul expirației.

Compușii invenției pot fi de asemenea administrați prin lavaj transbronhoscopic.

Formulările adecvate pentru administrare orală pot fi prezentate ca unități discrete cum ar fi capsule, casete sau tablete, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ; sub formă de pulbere sau granule; ca soluție sau suspensie într-un lichid apos sau un lichid ne-apos; sau ca o emulsie ulei-in-apă sau o emulsie apă-in-ulei. Ingredientul activ poate fi, de asemenea, prezentat ca un plic, bol, excipient sau pastă.
30

O tabletă poate fi obținută prin comprimare sau turnare, opțional cu unul sau mai multe ingrediente suplimentare. Tabletele comprimate pot fi preparate prin comprimarea într-o mașină adecvată a ingredientului activ într-o formă pulverulentă, cum ar fi o pulbere sau granule, opțional amestecate cu un liant, lubrifiant, diluant inert, agent tensioactiv sau dispersator. Tabletele turnate pot fi fabricate prin turnarea într-o mașină adecvată a unui amestec de compus pulverulent umectat cu un diluant lichid inert.
35 Tabletele pot fi opțional acoperite sau marcate și pot fi formulate astfel încât să asigure efectul lent sau controlat al ingredientului activ în acestea.

Formulările pentru administrarea topică în gură, de exemplu bucal sau sublingual, includ comprimate, care conțin ingredientul activ într-o bază aromată, cum ar fi sucroza și acacia sau tragacantul, iar pastile care conțin ingredientul activ într-o bază, cum ar fi gelatina și glicerina sau zaharoza și acacia.
40

Formulările pentru administrare parenterală includ soluții apoase și ne apoase sterile injectabile care pot conține antioxidanți, tamponi, bacteriostatice și substanțe dizolvate care fac formularea izotonică cu sângele recipientului; și suspensii sterile apoase și ne apoase care pot include agenți de suspendare și agenți de îngroșare. Formulările pot fi prezentate în containere cu doză unificată sau cu multe doze, de exemplu fiole și flacoane sigilate, și pot fi depozitate într-o stare liofilizată care necesită doar adăugarea purtătorului lichid steril, de exemplu soluție salină sau apă pentru injecții, imediat înainte de utilizare. Soluțiile și suspensiile injectabile extemporanee pot fi preparate din pulberi, granule și tablete sterile de tipul celor descrise anterior.
45

Lichidele orale cum ar fi soluțiile, siropurile și elixirurile pot fi preparate sub formă medicamentoasă unificată, astfel încât o cantitate dată conține o cantitate predeterminată de ingredient activ. Siropurile pot fi preparate prin dizolvarea ingredientului activ într-o soluție apoasă aromatizată adecvată, pe când elixirurile sunt preparate prin utilizarea unui vehicul alcoolic acceptabil farmaceutic. Suspensiile pot fi formulate prin dispersarea
50

ingredientului activ într-un vehicul acceptabil farmaceutic. Agenți de solubilizare și emulgatori, cum ar fi alcoolii izostearilici etoxilați și eteri de polioxietilen sorbitol, conservanți, adaosuri de aromatizare cum ar fi uleiul de mentă sau îndulcitori naturali sau zaharină sau alți îndulcitori artificiali, și alții asemenea pot fi de asemenea încorporați în compozițiile lichide orale.

Sisteme de eliberare a lipozomilor, cum ar fi veziculele unilamelare mici, veziculele unilamelare mari și veziculele multilamelare pot fi de asemenea utilizate ca mijloace de administrare pentru compuși invenției. Lipozomii pot fi formați dintr-o varietate de fosfolipide, cum ar fi colesterolul, stearilamina sau fosfatidilcolina.

Compozițiile farmaceutice pentru administrare topică pot fi formulate ca unguente, creme, suspensii, loțiuni, pudre, soluții, paste, geluri, spray-uri, aerosoli sau uleiuri. Compozițiile destinate pentru tratamentul ochilor sau a altor țesuturi externe, de exemplu gura și pielea, pot fi aplicate ca un unguent sau o cremă. Când este formulat ca un unguent, ingredientul activ poate fi folosit fie cu o bază parafinică sau de unguent solubil în apă. Alternativ, ingredientul activ poate fi formulat într-o cremă cu o bază cremoasă ulei-in-apă sau o bază apă-in-ulei.

Alte compoziții destinate pentru administrare topică la ochi sau urechi includ picături de ochi sau picături de urechi, în care ingredientul activ este dizolvat sau suspendat într-un purtător adecvat, cum ar fi de exemplu un solvent apos, inclusiv soluție salină.

Compozițiile destinate pentru administrare nazală includ aerosoli, soluții, suspensii, spray-uri, aerosuspensii și picături. Formulările aerosolabile pentru administrare nazală pot fi formulate în același mod ca formulările aerosolabile pentru inhalare, cu condiția că particulele de dimensiuni ne respirabile vor fi preferate în formulările pentru administrare nazală. De obicei, particulele de aproximativ 5 microni, până la dimensiunea picăturilor vizibile pot fi folosite. Astfel, pentru administrare nazală, o dimensiune a particulei în intervalul de 10-500 microni poate fi utilizată pentru a asigura retenția în cavitatea nazală.

Plasturele transdermice pot fi de asemenea folosite, care sunt proiectate să rămână în contact cu epidermul pacientului pentru o perioadă de timp extinsă și pentru a stimula absorbția ingredientului activ prin acesta.

Compozițiile pentru administrare vaginală sau rectală includ unguente, creme, supozitoare și clisme, toate acestea pot fi formulate utilizând tehnici convenționale.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la o metodă de stimulare a hidratării suprafețelor mucoase sau de restabilire a protecției mucoaselor la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om a unei compoziții farmaceutice care conține un compus al invenției, în care compusul menționat este administrat într-o cantitate eficientă. Într-un exemplu de realizare preferat, metoda include administrarea compoziției farmaceutice ca o compoziție inhalabilă care conține o cantitate de un compus al invenției care este suficientă pentru a atinge concentrația dizolvată a compusului pe suprafețele căilor respiratorii, de la aproximativ 10^{-9} , 10^{-8} sau 10^{-7} până la aproximativ 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} sau 10^{-1} moli/litru, mai preferabil de la aproximativ 10^{-9} până la aproximativ 10^{-4} moli/litru.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la o metodă de tratare a oricăreia dintre: o boală asociată cu obstrucția reversibilă sau ireversibilă a căilor respiratorii, bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), astm, bronșiectazie (inclusiv bronșiectazie din afecțiuni altele decât fibroza chistică), bronșită acută, bronșită cronică, tuse post-virală, fibroză chistică, emfizem, pneumonie, panbronșiolită, bronșiolită transplant-asociată și traheobronșită ventilator-asociată sau de prevenire a pneumoniei ventilator-asociate la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om a unei compoziții farmaceutice care conține un compus al invenției, în care compusul menționat este administrat într-o cantitate eficientă. Într-un exemplu de realizare preferat, metoda include administrarea compoziției farmaceutice ca o compoziție inhalabilă care conține o cantitate de un compus al invenției care este suficientă pentru a atinge concentrația dizolvată a compusului pe suprafețele căilor respiratorii de la aproximativ 10^{-9} , 10^{-8} sau 10^{-7} până la aproximativ 10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} sau 10^{-1} moli/litru, mai preferabil de la aproximativ 10^{-9} până la aproximativ 10^{-4} moli/litru.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la o metodă de tratare a oricăreia dintre uscăciunea gurii (xerostomia), uscăciunea pielii, uscăciunea vaginală, sinuzită, rinosinuzită sau deshidratare nazală, inclusiv deshidratarea nazală provocată de administrarea oxigenului uscat, uscăciunea ochilor sau boala Sjogren, stimularea hidratării oculare sau corneene, tratarea sindromului de obstrucție intestinală distală, de

tratare a otitei medii, dischineziei ciliare primare, sindromului de obstrucție intestinală distală, esofagitei, constipației sau diverticulitei cronice la un om care necesită aceasta, care include administrarea la om a unei compoziții farmaceutice care conține un compus al invenției, în care compusul menționat este administrat într-o cantitate eficientă.

5 Formulările medicamentoase unificate preferate pentru compuşii invenției sunt cele care conțin o cantitate eficientă de ingredient activ sau o fracțiune adecvată a acestuia.

Trebuie să se înțeleagă că, pe lângă ingredientele menționate în particular mai sus, formulările acestei invenții pot include alți agenți convenționali în domeniu având în vedere tipul de formulare în cauză, de exemplu cele adecvate pentru administrare orală pot include agenți de aromatizare.

10 Compozițiile prezentei invenții pot fi formulate pentru acțiune imediată, controlată sau prelungită după dorință pentru afecțiunea specifică care trebuie tratată și calea de administrare dorită. De exemplu, o formulare cu acțiune controlată pentru administrarea orală poate fi de dorită pentru tratamentul constipației pentru a maximiza eliberarea agentului activ la colon. Astfel de formulări și excipienți adecvați pentru aceasta sunt bine cunoscute în domeniul farmaceutic. Deoarece baza liberă a compusului este în general mai puțin solubilă în soluții apoase decât sarea, compozițiile care conțin o bază liberă a unui compus cu Formula I pot fi utilizate pentru a asigura o acțiune mai prelungită a agentului activ administrat prin inhalare la plămâni. Un agent activ prezent în plămâni în

20 formă de particule, care nu s-a dizolvat în soluție, nu este disponibil de a induce un răspuns fiziologic, dar servește ca un depozit de medicamente biodisponibile care se dizolvă treptat în soluție. Ca un alt exemplu, o formulare poate include atât o formă de bază liberă, cât și o formă de sare a unui compus al invenției de a asigura atât acțiunea imediată, cât și acțiunea prelungită a ingredientului activ pentru dizolvarea în secrețiile de

25 mucus ale, de exemplu, nasului.

Combinații

Compușii invenției pot fi formulați și/sau utilizați în combinație cu alți agenți activi terapeutic. Exemplele de alți agenți activi terapeutic care pot fi formulați sau utilizați în combinație cu compuşii invenției includ, dar nu sunt limitate la, osmoliți, agenți

30 antiinflamatori, agenți anticolinergici, β -agoniști selectivi (inclusiv β_2 -agoniști), agonști ai receptorilor P2Y2, agonști delta ai receptorilor activați de proliferatorii peroxizomilor (RAPP), alți blocatori ai canalelor epiteliale de sodiu (blocatori ai receptorilor ENAC), modulatori ai reglatorului conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), inhibitori ai kinazei, agenți antiinfecțioși, antihistamine, macrolide antiinflamatorii

35 neantibiotice, inhibitori ai proteazei și elastazei și agenți modifikatori ai mucusului sau mucinei, cum ar fi agenții tensioactivi. În plus, pentru indicații cardiovasculare, compuşii invenției pot fi utilizați în combinație cu beta-blocatori, inhibitori ai ACE, inhibitori ai HMGCoA reductazei, blocatori ai canalelor de calciu și alți agenți cardiovasculari.

Prezenta invenție se referă, ca un alt aspect, la o compoziție care conține o cantitate eficientă de un compus al invenției și unul sau mai mulți agenți activi terapeutic selectați

40 din osmoliți, agenți antiinflamatori, agenți anticolinergici, β -agoniști (inclusiv β_2 -agoniști selectivi), agonști ai receptorilor P2Y2, agonști delta ai PPAR, blocatori ai receptorilor ENAC, modulatori ai reglatorului conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), inhibitori ai kinazei, agenți antiinfecțioși, antihistamine, macrolide

45 antiinflamatorii neantibiotice, inhibitori ai proteazei și elastazei și agenți modifikatori ai mucusului sau mucinei, cum ar fi agenții tensioactivi. Prezenta invenție se referă, ca un alt aspect, la o compoziție care conține o cantitate eficientă de un compus al invenției și unul sau mai mulți alți agenți activi terapeutic aleși dintre beta-blocatori, inhibitori ai ACE, inhibitori ai HMGCoA reductazei și blocatori ai canalelor de calciu. Utilizarea

50 compuşilor invenției în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi terapeutic (în special osmoliți) poate reduce doza de compus al invenției care este necesară pentru hidratarea suficientă a suprafețelor mucoaselor, reducând astfel potențialul de efecte secundare nedorite care pot fi atribuite la blocarea sistemică a canalelor de sodiu, cum ar fi, de exemplu, la rinichi.

55 „Osmoliții” conform prezentei invenții sunt molecule sau compuși care sunt activi osmotici. Moleculele și compușii „activi osmotici” sunt membrană-impermeabili (adică, esențial neabsorbabili) pe calea respiratorie sau suprafața epitelială pulmonară. Termenii „suprafață a căii respiratorii” și „suprafață pulmonară”, așa cum este utilizat aici, cuprind suprafețele căilor respiratorii pulmonare, cum ar fi bronhiile și bronhiiolele, suprafețele

alveolare și suprafețele nazale și sinusale. Osmoliții adecvați includ osmoliții ionici (de exemplu, sărurile) și osmoliții neionici (de exemplu, zaharurile, zaharurile alcoolici și osmoliții organici). În general, osmoliții (atât ionici, cât și neionici) utilizați în combinație cu compușii invenției sunt de preferință osmoliți care nu promovează, sau de fapt descurajează sau retardează dezvoltarea bacteriilor. Osmoliții adecvați pentru utilizare în prezenta invenție pot fi sub formă racemică sau sub forma unui enantiomer, diastereomer, tautomer, polimorf sau pseudopolimorf.

Exemplele de osmoliți ionici utili în prezenta invenție includ orice sare a unui anion acceptabil farmaceutic și a unui cation acceptabil farmaceutic. De preferință, sarea fie a anionului sau cationului (sau ambele) este osmotically activă și nu este supusă la transportul rapid activ, în raport cu suprafețele căilor respiratorii la care sunt administrate. Acești compuși includ, dar nu sunt limitați la, anioni și cationi care sunt conținuți în sărurile FDA comercializate aprobate (Remington. Science and Practice of Pharmacy. 1995, ed. 19, vol. II, p. 1457), și pot fi utilizați în orice combinație așa cum este cunoscut în domeniu.

Exemplele specifice de anioni osmotically activi acceptabili farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, acetat, benzolsulfonat, benzoat, bicarbonat, bitartrat, bromură, edetat de calciu, camsilat (camforsulfonat), carbonat, clorură, citrat, dihidroclorură, edetat, edisilat (1,2-etandisulfonat), estolat (lauril sulfat), esilat (1,2-etandisulfonat), fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glicilarsanilat (*p*-glicolamidofenilarsonate), hexilrezorcinat, hidrabamină (N,N'-di(dehidroabietil)etilendiamină), hidrobromură, hidroclorură, hidroxinaftat, iodură, izetionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesilat, metilbromură, metilnitrat, metilsulfat, mucat, napsilat, nitrat, nitrit, pamoat (embonat), pantotenat, fosfat sau difosfat, poligalacturonat, salicilat, stearat, subacetat, succinat, sulfat, tanat, tartrat, teoclat (8-cloroteofilin), trietiodură, bicarbonat, etc. Anionii preferați includ clorură, sulfat, nitrat, gluconat, iodură, bicarbonat, bromură și fosfat.

Exemplele specifice de cationi osmotically activi acceptabili farmaceutic includ, dar nu sunt limitate la, cationi organici cum ar fi benzatina (N,N'-dibenziletetilendiamina), clorprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metil D-glucamina), procaina, D-lizina, L-lizina, D-arginina, L-arginina, trietilamoniu, N-metil D glicerolul și altele asemenea, precum și cationi metalici, cum ar fi aluminiul, calciul, litiul, magneziul, potasiul, sodiul, zincul, fierul, amoniul și alții asemenea. Cationii organici preferați includ 3-carbon, 4-carbon, 5-carbon și cationii organici 6-carbon. Cationii preferați includ sodiul, potasiul, colina, litiul, meglumina, D-lizina, amoniul, magneziul și calciul.

Exemplele specifice de osmoliți ionici care pot fi utilizați în combinație cu un compus al invenției includ, dar nu sunt limitate la, clorură de sodiu (în particular soluția salină hipertonică), clorură de potasiu, clorură de colină, iodură, clorură de litiu, clorură de meglumină, clorură de L-lizină, clorură de D-lizină, clorură de amoniu, sulfat de potasiu, azotat de potasiu, gluconat de potasiu, iodură de potasiu, clorură ferică, clorură feroasă, bromură de potasiu, precum și combinații de oricare două sau mai multe din cele de mai sus. Într-un exemplu de realizare, prezenta invenție se referă la o combinație a unui compus al invenției și două săruri osmotically active diferite. Când se folosesc săruri diferite, una de anion sau de cation poate fi aceeași printre sărurile diferite. Soluția hipertonică este un osmolit ionic preferat pentru utilizare în combinație cu compușii invenției.

Osmoliții neionici includ zaharuri, zaharuri-alcoolici și osmoliți organici. Zaharurile și zaharurile-alcoolici utile ca osmoliți în prezenta invenție includ, dar nu sunt limitate la, zaharuri 3-carbon (de exemplu, glicerolul, dihidroxiacetona); zaharuri 4-carbon (de exemplu, ambele forme D și L de eritroză, treoză și eritruroză), zaharuri 5-carbon (de exemplu, ambele forme D și L de riboză, arabinoză, xiloză, lixoză, psicoză, fructoză, sorboză și tagatoză); și zaharuri 6-carbon (de exemplu, ambele forme D și L de altoză, aloză, glucoză, manoză, guloză, idoză, galactoză și taloză, precum și formele D și L de alo-heptuloză, alo-hepuloză, gluco-heptuloză, mano-heptuloză, gulo-heptuloză, IDO-heptuloză, galacto-heptuloză, talo-heptuloză). Zaharurile suplimentare utile în practica prezentei invenții includ rafinoza, oligozaharidele din seria rafinozei și stachiozei. Ambele forme D și L ale formei reduse a fiecărui zahăr/zahăr-alcool sunt de asemenea potrivite pentru prezenta invenție. De exemplu, glucoza, atunci când este redusă, devine sorbitol; un osmolit în domeniul de aplicare al invenției. Prin urmare, sorbitolul și alte forme reduse ale zahărului/ zahărului-alcool (de exemplu, manitolul, dulcitolul,

arabitolul) sunt osmoliți adecvați pentru utilizare în prezenta invenție. Manitolul este un osmolit neionic preferat pentru utilizare în combinație cu compușii invenției.

„Osmoliții organici” sunt în general utilizați pentru a se referi la moleculele care controlează osmolalitatea intracelulară în rinichi (J. S. Handler et al. *Comp. Biochem. Physiol.* 1997, vol. 117, p. 301-306; Burg. *Molecular basis of osmotic regulation. American Journal of Physiology*, 1995, vol. 268, p. F983-F996). Osmoliții organici includ, dar nu sunt limitați la, trei clase majore de compuși: polioli (polialcoolii), metilamine și aminoacizi. Osmoliții organici polioli adecvați includ, dar nu sunt limitați la, inozitol, mio-inozitol și sorbitol. Osmoliții organici metilaminici adecvați includ, dar nu sunt limitați la, colină, betaină, carnitină (formele L-, D- și DL), fosforilcholină, lizo-fosforilcholină, glicerofosforilcholină, creatină, fosfat și creatină. Osmoliții organici aminoacizi adecvați includ, dar nu sunt limitați la, forme D- și L- de glicină, alanină, glutamină, glutamat, aspartat, prolină și taurină. Osmoliții organici suplimentari adecvați pentru utilizare în prezenta invenție includ tihuloza și sarcozina. Osmoliții organici de mamifere sunt preferați, osmoliții organici umani fiind cei mai preferați. Cu toate acestea, anumiți osmoliți organici sunt de origine bacteriană, levurică, marină și animală, și acești compuși pot fi, de asemenea, utilizați în prezenta invenție.

Precursorii osmoliților pot fi utilizați în combinație cu compușii invenției, Un „precursor al osmolitului”, așa cum se utilizează aici, se referă la un compus care este transformat într-un osmolit printr-un un pas metabolic, fie catabolic sau anabolic. Exemplele de precursori ai osmoliților includ, dar nu sunt limitate la, glucoză, polimeri de glucoză, glicerol, colină, fosfatidilcolină, lizo-fosfatidilcolină și fosfați anorganici, care sunt precursori ai polioliilor și metilaminelor. Precursorii osmoliților aminoacizi includ proteinele, peptidele și poliaminoacizii, care sunt hidrolizați pentru a produce aminoacizi osmoliți, iar precursorii metabolici care pot fi convertiți în aminoacizi osmoliți printr-un un pas metabolic, cum ar fi transaminare. De exemplu, un precursor al glutaminei aminoacidului este poli-L-glutamina, iar un precursor al glutamatului este acidul poli-L-glutamic.

Osmoliții modificați chimic sau precursorii osmoliților pot fi de asemenea utilizați. Aceste modificări chimice implică legarea osmolitului (sau precursorului) la o grupare chimică suplimentară care modifică sau intensifică efectul osmolitului sau precursorului osmolitului (de exemplu, inhibă degradarea moleculei de osmolit). Aceste modificări chimice au fost utilizate cu medicamente sau promedicamente și sunt cunoscute în domeniu (US 4479932 A 1984.10.30; US 4540564 A 1985.09.10; Efraim Shek et al. *Improved delivery through biological membranes. 3. Delivery of N-methylpyridinium-2-carbaldoxime chloride through the blood-brain barrier in its dihydropyridine pro-drug form. Journal of Medicinal Chemistry*, 1976, vol. 19, p.113-117; Nicholas Bodor et al. *Controlled delivery of theophylline: Chemistry of 7-acyl- and 7,7'-acylditheophylline derivatives. Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1978, vol. 67, p. 1045-1050; Nicholas Bodor et al. *Improved delivery through biological membranes. 11. A redox chemical drug-delivery system and its use for brain-specific delivery of phenylethylamine. Journal of Medicinal Chemistry*, 1983, vol. 26, p. 313-318; Tate. 2002).

Osmoliții preferați pentru utilizare în combinație cu compușii invenției includ clorură de sodiu, în particular soluție hipertonică și manitol.

Pentru formularea soluției hipertonice de 7% și >7%, formulările care conțin anioni de bicarbonat pot fi deosebit de utile, în special pentru tulburările respiratorii cu disfuncția reglatorului conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), cum ar fi FC sau BPOC. Descoperirile recente au arătat că, deși raportul relativ dintre conductanța HCO_3^- / conductanța Cl^- este între 0,1 și 0,2 pentru canalele CFTR unice activate cu cAMP și ATP, raportul în canalul sudoripar poate varia de la aproape 0 la aproape 1,0, în funcție de condițiile de stimulare. Adică, combinația cAMP + cGMP + α -ketoglutarat poate produce conductanță CFTR HCO_3^- aproape egală cu cel al conductanței Cl^- (Paul M. Quinton. *Cystic Fibrosis: Lessons from the Sweat Gland. Physiology*, 2007, vol. 22, p. 212-225). Mai mult decât atât, formulările soluției hipertonice de 7% și >7% conținând anioni de bicarbonat pot fi deosebit de utile datorită controlului mai bun al pH-ului în lichidul de suprafață al căilor respiratorii. În primul rând, s-a demonstrat că această acidifiere a căilor respiratorii se produce în FC (Tate. 2002) și că secreția de bicarbonat CFTR-dependentă absentă poate duce la o capacitate afectată de a răspunde la condițiile căilor respiratorii asociate cu acidifierea stratului de lichid de suprafață al căilor respiratorii (Coakley.

2003). În al doilea rând, adăugarea soluției SH fără bicarbonat la suprafața plămânului poate dilua în continuare concentrațiile de bicarbonat și, posibil, reduce pH-ul sau capacitatea de a răspunde la acidifierea căilor respiratorii în stratul de lichid de suprafață al căilor respiratorii. Prin urmare, adăugarea anionilor de bicarbonat la SH poate contribui la menținerea sau îmbunătățirea pH-ului stratului de lichid de suprafață al căilor respiratorii la pacienții cu FC.

Datorită acestei probe, includerea anionului de bicarbonat în formularea soluției hipertonică de 7% sau >7 % administrată prin metoda prezentei invenții ar fi deosebit de utilă. Formulările care conțin până la 30 la 200 mM concentrații de anioni de bicarbonat sunt de un interes particular pentru soluțiile SH de 7% sau >7%.

Soluția salină hipertonică se înțelege să aibă o concentrație de sare mai mare decât cea a soluției saline normale (SN), adică mai mare de 9 g/L sau 0,9% m/v, și soluția salină hipotonică are o concentrație de sare mai mică decât cea a soluției saline normale, cum ar fi de la aproximativ 1 g sau L/0,1% m/v până la circa 8 g/L sau 0,8% m/v. Soluțiile saline hipertonică utile în formulările și metodele de tratament din prezenta invenție pot avea o concentrație de sare de la aproximativ 1% până la aproximativ 23,4% (m/v). Într-un exemplu de realizare soluția salină hipertonică are o concentrație de sare de la aproximativ 60 g/L (6% m/v) până la aproximativ 100 g/L (10% m/v). Într-un alt exemplu de realizare, soluția salină are o concentrație de sare de la aproximativ 70 g/L (7% m/v) până la aproximativ 100 g/L (10% m/v). În alt exemplu de realizare, soluția salină are concentrații de sare de a) de la aproximativ 0,5 g/L (0,05% m/v) până la aproximativ 70 g/L (7% m/v); b) de la aproximativ 1 g/L (0,1% m/v) până la aproximativ 60 g/L (6% m/v); c) de la aproximativ 1 g/L (0,1% m/v) până la aproximativ 50 g/L (5% m/v); d) de la aproximativ 1 g/L (0,1% m/v) până la aproximativ 40 g/L (4% m/v); e) de la aproximativ 1 g/L (0,1% m/v) până la aproximativ 30 g/L (3% m/v) și f) de la aproximativ 1 g/L (0,1% m/v) până la aproximativ 20 g/L (2% m/v).

Concentrațiile specifice ale soluțiilor saline utile în formulările și metodele de tratament din prezenta invenție includ, în mod independent, pe cele care au concentrații de sare de 1 g/L (0,1% m/v), 2 g/L (0,2% m/v), 3 g/L (0,3% m/v), 4 g/L (0,4% m/v), 5 g/L (0,5% m/v), 6 g/L (0,6% m/v), 7 g/L (0,7% m/v), 8 g/L (0,8% m/v), 9 g/L (0,9% m/v), 10 g/L (1% m/v), 20 g/L (2% m/v), 30 g/L (3% m/v), 40 g/L (4% m/v), 50 g/L (5% m/v), 60 g/L (6% m/v), 70 g/L (7% m/v), 80 g/L (8% m/v), 90 g/L (9% m/v), 100 g/L (10% m/v), 110 g/L (11% m/v), 120 g/L (12% m/v), 130 g/L (13% m/v), 140 g/L (14% m/v), 150 g/L (15% m/v), 160 g/L (16% m/v), 170 g/L (17% m/v), 180 g/L (18% m/v), 190 g/L (19% m/v), 200 g/L (20% m/v), 210 g/L (21% m/v), 220 g/L (22% m/v) și 230 g/L (23% m/v). Concentrațiile soluțiilor saline dintre fiecare din aceste concentrații/procentaje enumerate pot fi de asemenea utilizate, cum ar fi soluția salină de 1,7 g/L (0,17% m/v), 1,25 g/L (1,25% m/v), 1,5 g/L (1,5% m/v), 2,5 g/L (2,5% m/v), 2,8 g/L (2,8% m/v), 3,5 g/L (3,5% m/v), 4,5 g/L (4,5% m/v) și 7,5 g/L (7,5% m/v).

Concentrațiile specifice utile ale soluției saline hipotonice includ pe cele de la aproximativ 0,12 g/L (0,012% m/v) până la aproximativ 8,5 g/L (0,85% m/v). Orice concentrație în acest interval poate fi utilizată, cum ar fi, pe o bază m/v, 0,05%, 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,225% (1/4 SN), 0,25%, 0,3% (1/3 SN), 0,35%, 0,4%, 0,45% (1/2 SN), 0,5%, 0,55%, 0,6% (2/3 SN), 0,65%, 0,675% (3/4 SN), 0,7%, 0,75% și 0,8%.

Fiecare dintre intervalele și concentrațiile specifice ale soluției saline descrise aici poate fi utilizată cu formulările, metodele de tratament, schemele și seturile descrise aici.

De asemenea, destinați în domeniul de aplicare al acestei invenții sunt osmoliții sau precursorii osmoliților modificați chimic. Aceste modificări chimice implică legarea la osmolit (sau precursor) a unei grupe chimice suplimentare care modifică sau intensifică efectul osmolitului sau precursorului osmolitului (de exemplu, inhibă degradarea moleculei de osmolit). Aceste modificări chimice au fost utilizate cu medicamente sau promedicamente și sunt cunoscute în domeniu (US 4479932 A 1984.10.30; US 4540564 A 1985.09.10; Efraim Shek et al. Improved delivery through biological membranes. 3. Delivery of N-methylpyridinium-2-carbaldoxime chloride through the blood-brain barrier in its dihydropyridine pro-drug form. Journal of Medicinal Chemistry, 1976, vol. 19, p.113-117; Nicholas Bodor et al. Controlled delivery of theophylline: Chemistry of 7-acyl- and 7,7'-acylditheophylline derivatives. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1978, vol. 67, p. 1045-1050; Nicholas Bodor et al. Improved delivery through biological membranes. 11. A redox chemical drug-delivery system and its use for brain-specific

delivery of phenylethylamine. Journal of Medicinal Chemistry, 1983, vol. 26, p. 313-318), fiecare încorporat aici prin referință.

Agenții antiinflamatori adecvați pentru utilizare în combinație cu compușii invenției includ corticosteroizi și medicamente nesteroidale anti-inflamatoare (MNSAI), în special inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE). Exemplele de corticosteroizi pentru utilizare în prezenta invenție includ corticosteroizi orali sau inhalați sau promedicamente ale acestora. Exemplele specifice includ, dar nu sunt limitate la, ciclesonid, desizobutiril-ciclesonid, budesonid, flunisolid, mometazonă și esteri ai acestora (de exemplu, furoat de mometazonă), propionat de fluticazonă, furoat de fluticazonă, beclometazonă, metil prednisolon, prednisolon, dexametazonă, ester S-fluorometilic al acidului 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioic, ester S-(2-oxo-tetrahidro-furan-3S-il) al acidului 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioic, esteri ai beclometazonei (de exemplu, esterul 17-propionat sau esterul 17,21-dipropionat, esterul fluorometilic, triamcinolon acetonidul, rofleponidul) sau orice combinație sau subset al acestora. Corticosteroizii preferați pentru formulare sau utilizare în combinație cu compușii invenției sunt selectați dintre ciclesonid, desizoobutiril-ciclesonid, budesonid, mometazonă, propionat de fluticazonă și furoat de fluticazonă, sau orice combinație sau subset al acestora.

MNSAI pentru utilizare în prezenta invenție includ, dar nu sunt limitate la, cromoglicat de sodiu, nedocromil de sodiu, inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE) (de exemplu, teofilina, aminofilina, inhibitorii PDE4, inhibitorii micști PDE3/PDE4 sau inhibitorii micști PDE4/PDE7), antagoniști ai leucotrienei, inhibitori ai sintezei leucotrienei (de exemplu, inhibitorii ai 5 LO și FLAP), inhibitorii ai sintezei oxidului nitric (iNOS), inhibitorii ai proteazei (de exemplu, inhibitorii ai triptazei, inhibitorii ai neutrofil elastazei și inhibitorii ai metaloproteazei), antagoniști ai β 2-integrinei și agoniști ai receptorului adenozinic sau antagoniști (de exemplu, agoniști ai adenozinei 2a), antagoniști ai citokinei (de exemplu, antagoniști ai chemokinei) sau inhibitorii ai sintezei citokinelor (de exemplu, prostaglandina D2 (CRTh2), antagoniști ai receptorului). Exemplele de modifikatori de leucotriene adecvați pentru administrarea prin metoda prezentei invenții includ montelukast, zileuton și zafirlukast.

Inhibitorul PDE4, inhibitorul mixt PDE3/PDE4 sau inhibitorul mixt PDE4/PDE7 poate fi orice compus care este cunoscut că inhibă enzima PDE4 sau care este descoperit că acționează ca un inhibitor al PDE4, și care sunt inhibitorii selectivi ai PDE4 (de exemplu, compuși care nu inhibă apreciabil alți membri ai familiei PDE). Exemplele de inhibitorii specifici ai PDE4 pentru prepararea și utilizarea în combinație cu compușii din prezenta invenție includ, dar nu sunt limitate la, roflumilast, pumafentrină, arofilină, cilomilast, tofomilast, oglemilast, tolafertrină, piclamilast, ibudilast, apremilast, 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinonă (T2585), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-1-[(4-fluorofenil)metil]-5-hidroxi- α -oxo-1H-indol-3-acetamidă (AWD-12-281, 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-enil-etil]-piridină (CDP-840), acid 2-[4-[[[2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-3-piridinil]carbonil]amino]metil]-3-fluorofenoxi]-(2R)-propanoic (CP-671305), N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-4-[4,5,6,7-tetrahidro-2-(4-metoxi-3-metilfenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-1H-indol-1-il]-benzolsulfonamidă, (2E)-2-butendioat (YM-393059), 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amină (NCS-613), N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-8-metoxi-5-chinolincarboxamidă (D-4418), N-[(3R)-9-amino-3,4,6,7-tetrahidro-4-oxo-1-fenilpirolo[3,2,1-][1,4]benzodiazepin-3-il]-3H-purin-6-amină (PD-168787), hidrociorură de 3-[[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]metil]-N-etil-8-(1-metiletil)-3H-purin-6-amină (V-11294A), N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-8-metoxi-2-(trifluorometil)-5-chinolincarboxamidă (Sch351591), 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-(3S, 5S)-2-piperidinonă (HT-0712), 5-(2-((1R, 4R)-4-amino-1-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)ciclohexil)etil)-pirimidin-2-amină, cis-[4-ciano-4-(fenil-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)ciclohexan-1-ol] și 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinonă (T-440), precum și orice combinație sau subset al acestora.

Antagoniștii leucotrienelor și inhibitorii sintezei acestora includ zafirlukast, montelukast de sodiu, zileuton și pranlukast.

Anticolinergicele pentru formularea sau utilizarea în combinație cu compușii invenției includ, dar nu sunt limitate la, antagoniști ai receptorilor muscarinici, inclusiv în special antagoniști pan și antagoniști ai receptorilor M3. Exemplele de compuși includ alcaloizi ai plantelor beladona, cum ar fi atropină, scopolamină, homatropină, hiosciamină, și diferite

5 forme, inclusiv sărurile acestora (de exemplu, atropină anhidru, sulfat de atropină, oxid de atropină sau HCl, nitrat de metilatropină, hidrobromură de homatropină, metilbromură de homatropină, hidrobromură de hiosciamină, sulfat de hiosciamină, hidrobromură de scopolamină, metilbromură de scopolamină), sau orice combinație sau subset al acestora.

Anticolinergice suplimentare pentru formularea și utilizarea în combinație cu metantelina, bromura de propantelină, metilbromura de anisotropină sau Valpin 50, bromura de acildinium, glicopirrolatul (Robinul), iodura de isopropamidă, bromura de mepenzolat, clorura de tridihexetil, metilsulfatul de hexocicliu, HCl de ciclopentolat, tropicamida, CCl de trihexifenidil, pirenzepina, telenzepina și metoctramina, sau orice

15 combinație sau subset al acestora.

Anticolinergice preferate pentru prepararea și utilizarea în combinație cu compușii invenției includ ipratropiu (bromură), oxitropiu (bromură) și tiotropiu (bromură) sau orice combinație sau subset al acestora.

Exemplele de β -agoniști pentru formularea și utilizarea în combinație cu compușii invenției includ, dar nu sunt limitate la, salmeterol, R-salmeterol, xinafoat și sărurile acestora, albuterol sau R-albuterol (bază liberă sau sulfat), levalbuterol, salbutamol, formoterol (fumarat), fenoterol, procaterol, pirbuterol, metapriterenol, terbutalină și

20 sărurile acestora, precum și orice combinație sau subset al acestora.

Agoniștii receptorilor P2Y2 pentru prepararea și utilizarea în combinație cu compușii invenției pot fi folosiți într-o cantitate eficientă pentru a stimula secreția de clorură și apă de către suprafețele căilor respiratorii, în special suprafețele căilor respiratorii nazale. Agoniștii receptorilor P2Y2 adecvați sunt cunoscuți în domeniu și sunt descriși, de

25 exemplu, în coloanele 9-10 din US 6264975 B1 2001.07.24 [1] și, de asemenea, (US 5656256 A 1997.08.12, US 5292498 A 1994.03.08).

Agoniștii P2Y2 care pot fi administrați prin metodele acestei invenții includ agoniști ai receptorilor P2Y2, cum ar fi ATP, UTP, UTP- γ -S și agoniști ai receptorilor P2Y2 de dinucleotidă (ex. denufosol sau diquafosol) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora. Agonistul receptorilor P2Y2 este de obicei inclus într-o cantitate eficientă pentru a stimula secreția de clorură și apă de către suprafețele căilor respiratorii, în special suprafețele căilor respiratorii nazale. Agoniștii receptorilor P2Y2 adecvați sunt descriși în,

30 dar nu sunt limitați la, brevetele US 6264975 B1 2001.07.24, US 5656256 A 1997.08.12, US 5292498 A 1994.03.08, US 6348589 B1 2002.02.19, US 6818629 B2 2004.11.16, US 6977246 B2 2005.12.20, US 7223744 B2 2007.05.29, US 7531525 B2 2009.05.12, US 2009306009 A1 2009.12.10, fiecare dintre acestea fiind încorporată aici prin referință.

Terapiile și formulările combinate din prezenta invenție pot include agoniști ai adenozei 2b (A2b), de asemenea, inclusiv BAY 60-6583, NECA (N-etilcarboxamidoadenozina), (S)-PHPNECA, LUF-5835 și LUF- 845. Agoniștii A2b care pot fi utilizați sunt descriși (Rosaria Volpini et al. N⁶-Alkyl-2-alkynyl Derivatives of Adenosine as Potent and Selective Agonists at the Human Adenosine A₃ Receptor and a Starting Point for Searching A_{2B} Ligands. Journal of Medicinal Chemistry, 2002, vol. 45,

45 nr. 15, p. 3271-3279; Rosaria Volpini et al. Purine Nucleosides Bearing 1-Alkynyl Chains as Adenosine Receptor Agonists. Current Pharmaceutical Design, 2002, vol. 8, nr. 26, p. 2285-2298; Pier Giovanni Baraldi et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 8-Heterocyclic Xanthine Derivatives as Highly Potent and Selective Human A2B Adenosine Receptor Antagonists. Journal of Medicinal Chemistry, 2004, vol. 47, nr. 6, p. 1434-1447; Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2005, vol. 5, nr. 12, p. 1053-1060; Giovanni Baraldi Pier et al. Ligands for A2B Adenosine Receptor Subtype. Current Medicinal Chemistry, 2006, vol. 13, nr. 28, p. 3467-82; Margot W. Beukers et al. Structure-affinity relationships of adenosine A_{2B} receptor ligands. Medicinal Research Reviews, 2006, vol. 26, nr. 5, p. 667-698; ElfatihElzein et al. Novel 1,3-dipropyl-8-(1-heteroaryl-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-xanthine derivatives as high affinity and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, vol. 16, nr. 2, p. 302-306; Angelo Carotti et al. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of 1-,3-,8-, and 9-Substituted-9-deazaxanthines at the Human A_{2B} Adenosine Receptor. Journal of Medicinal Chemistry, 2006, vol. 49, nr. 1, p. 282-299;

Mojgan AghazadehTabrizi et al. 1,3-Dipropyl-8-(1-phenylacetamide-1H-pyrazol-3-yl)-xanthine derivatives as highly potent and selective human A2B adenosine receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 16, nr. 5, p. 2419 -2430; AngelaStefanachi et al. 1-, 3- and 8-substituted-9-deazaxanthines as potent and selective antagonists at the human A2B adenosine receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 16, nr. 6, p. 2852-2869).

Exemplele de alți blocatori ai receptorilor ENaC pentru formularea și utilizarea în combinație cu compușii invenției includ, dar nu sunt limitate la, amilorid și derivații acestuia cum ar fi acei compuși descriși în US 6858615 B2 2005.02.22, WO 2003070182 A2 2003.08.28 [2], WO 2004073629 A2 2004.09.02 [3], WO 2005018644 A1 2005.03.03, WO 2006022935 A1 2006.03.02, WO 2007018640 A1 2007.02.15, WO 2007146869 A1 2007.12.21 [4], toate la Parion Sciences, Inc.

Blocatorii ENaC cu molecule mici sunt capabili să prevină transferul direct de sodiu prin porii canalului ENaC. Blocatorul ENaC care poate fi administrat în combinațiile din prezenta invenție include, dar nu este limitat la, amilorid, benzamil, fenamil și analogi ai amiloridului așa cum este exemplificat prin brevetele US 6858614 B2 2005.02.22, US 6858615 B2 2005.02.22, US 6903105 B2 2005.06.07, US 7064129 B2 2006.06.20, US 7186833 B2 2007.03.06, US 7189719 B2 2007.03.13, US 7192958 B2 2007.03.20, US 7192959 B2 2007.03.20, US 7241766 B2 2007.07.10, US 7247636 B2 2007.07.24, US 7247637 B2 2007.07.24, US 7317013 B2 2008.01.08, US 7332496 B2 2008.02.19, US 7368447 B2 2008.05.06, US 7368450 B2 2008.05.06, US 7368451 B2 2008.05.06, US 7399766 B2 2008.07.15, US 7410968 B2 2008.08.12, US 7842697 B2 2010.11.30, US 7868010 B2 2011.01.11, US 6995160 B2 2006.02.07, US 7026325 B2 2006.04.11, US 7030117 B2 2006.04.18, US 7345044 B2 2008.03.18, US 7375107 B2 2008.05.20, US 7820678 B2 2010.10.26, US 7875619 B2 2011.01.25.

Proteoliza ENaC este bine descrisă de a crește transferul de sodiu prin ENaC. Inhibitorul proteazei blochează activitatea proteazelor endogene ale căilor respiratorii, prevenind astfel clivarea și activarea ENaC. Proteaza care clivează ENaC include furinul, meprinul, matriptaza, tripsina, proteazele asociate canalului (CAP) și elastazele neutrofile. Inhibitorii proteazei care pot inhiba activitatea proteolitică a acestor proteaze care pot fi administrate în combinațiile din prezenta invenție includ, dar nu se limitează la, inhibitori ai camostatului, prostasinei, furinului, aprotininei, leupeptinei și tripsinei.

Combinațiile din prezenta invenție pot include unul sau mai mulți acizi nucleici adecvați (sau acizi polinucleici), inclusiv, dar fără a se limita la, oligonucleotide antisens, siARN, miARN, miARN mimic, antagomir, ribozim, aptamer și oligonucleotide-momeală pentru acizii nucleici (US 2010316628 A1 2010.12.16). În general, astfel de acizi nucleici pot fi de la 17 sau 19 nucleotide în lungime, până la 23, 25 sau 27 de nucleotide în lungime, sau mai mult. Exemplele includ, dar nu sunt limitate la, cele descrise în brevetele US 2010316628 A1 2010.12.16, US 7517865 B2 2009.04.14, US 2010215588 A1 2010.08.26, US 2011008366 A1 2011.01.13 și US 2011104255 A1 2011.05.05. În general, siARN sunt de la 17 sau 19 nucleotide în lungime, până la 23, 25 sau 27 de nucleotide în lungime, sau mai mult.

Compușii modulatori ai activității CRTF care pot fi administrați în combinațiile din această invenție includ, dar nu sunt limitați la, compușii descriși în brevetele US 2009246137 A1 2009.10.01, US 2009253736 A1 2009.10.08, US 2010227888 A1 2010.09.09, US 7645789 B2 2010.01.12, US 2009246820 A1 2009.10.01, US 2009221597 A1 2009.09.03, US 2010184739 A1 2010.07.22, US 2010130547 A1 2010.05.27, US 2010168094 A1 2010.07.01, US 7553855 B2 2009.06.30, US 7772259 B2 2010.08.10, US 7405233 B2 2008.07.29, US 2009203752 A1 2009.08.13, US 7499570 B2 2009.03.03.

Agenții modificali ai mucusului sau mucinei utili în combinațiile și metodele descrise aici includ agenți reducători, agenți tensioactivi și detergenți, expectorante și agenți de deoxiribonuclează.

Proteinele mucine sunt organizate în polimeri cu greutate moleculară mare prin formarea legăturilor necovalente și covalente (disulfură). Distrugerea legăturilor covalente cu agenți reducători este o metodă bine stabilită pentru a reduce proprietățile vascoelastice ale mucusului *in vitro* și se prezice a minimiza adezivitatea mucusului și a îmbunătăți clearance-ul *in vivo*. Agenții reducători sunt bine cunoscuți pentru a scădea vascozitatea mucusului *in vitro* și utilizați în mod obișnuit ca un ajutor pentru prelucrarea

probelor de spută (sursa 8 <http://www.drugs.com/mmx/mucomyst.html#citec00100716>). Exemplele de agenți reducători includ molecule care conțin sulfură sau fosfine care pot să reducă legăturile di-sulfurice ale proteinei, inclusiv, dar fără a se limita la, N-acetil cisteină, N-acistelină, carbocisteină, glutation, ditiotreit, thioredoxin care conține

5 proteine, și tris (2-carboxietil) fosfină.
N-acetil cisteina (NAC) este aprobată pentru utilizare în combinație cu fizioterapia
cutiei toracice la mucusul secretat de căile respiratorii vâscos sau îngroșat slăbit (sursa 12
10 <http://www.drugs.com/mmx/mucomyst.html#citec00100716>). Studiile clinice de evaluare
a efectelor NAC orale sau inhalate în FC și BPOC au raportat îmbunătățiri ale
proprietăților reologice ale mucusului și tendințe spre îmbunătățirile funcției pulmonare și
scăderi ale xacerbărilor pulmonare (sursa 9
15 <http://www.drugs.com/mmx/mucomyst.html#citec00100716>). Cu toate acestea,
preponderența datelor clinice sugerează că NAC este în cel mai bun caz un agent
terapeutic marginal eficient pentru tratarea obstrucției mucusului secretat de căile
respiratorii atunci când se administrează pe cale orală sau prin inhalare. O recentă analiză
Cochrane din literatura de specialitate clinică existentă cu privire la utilizarea CNA nu a
găsit nici o dovadă care să susțină eficacitatea CNA pentru FC (sursa 10
20 <http://www.drugs.com/mmx/mucomyst.html#citec00100716>). Beneficiul clinic marginal
al NAC reflectă:

20 NAC este un agent reductor relativ inefficient care este doar parțial activ pe suprafața
căilor respiratorii. Concentrații foarte mari de NAC (200 mM sau 3,26%) sunt necesare
pentru a reduce complet Muc5B, o mucină gelantizantă majoră la nivelul căilor
respiratorii, in vitro. Mai mult decât atât, în mediul pH al suprafeței căilor respiratorii
(măsurat în intervalul de pH 6,0-7,2 în căile respiratorii FC și BPOC) (sursa 11
25 <http://www.drugs.com/mmx/mucomyst.html#citec00100716>), NAC există doar parțial în
starea sa reactivă ca un tiolat de încărcare negativ. Astfel, în clinică, NAC este
administrată în concentrații foarte mari. Cu toate acestea, se prezice că dispozitivele de
aerosoli curente nu vor fi capabile să atingă concentrațiile terapeutice chiar și a unei
soluții Mucomyst de 20% pe suprafețele căilor respiratorii distale în domeniile relativ
30 scurte de timp (7,5-15 minute) utilizate tipic.

In studiile neclinice, NAC (sursa 14
35 <http://www.drugs.com/mmx/mucomyst.html#citec00100716>) C-marcată, administrată
prin inhalare, prezintă o eliminare rapidă din plamani cu un timp de înjumătățire variind
de la 6 până la 36 minute (sursa 12
35 <http://www.drugs.com/mmx/mucomyst.html#citec00100716>).

NAC este administrată ca o soluție hipertonică inhalabilă foarte concentrată (20% sau
1,22 molar) și a fost raportată că produce bronhoconstricție și tuse. În multe cazuri, se
recomandă ca NAC să fie administrată cu un bronhodilatator pentru a îmbunătăți
tolerabilitatea acestui agent.

40 Astfel, agenții reductori, cum ar fi NAC, nu sunt adecvați pentru administrarea
aerosolilor în bolus. Cu toate acestea, se anticipează că administrarea agenților reductori
prin perfuzia pulmonară a aerosolilor ar spori eficacitatea, permițând în același timp o
scădere a concentrației de agent reductor în soluția de inhalare (prezisă să sporească
toleranța).

45 Surfactanții și detergenții sunt agenți de răspândire dovediți a reduce viscoelasticitatea
mucusului, îmbunătățind clearance-ul mucusului. Exemplele de surfactanți includ
dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), FP, acidul palmitic, palmitoil-
oleoilfosfatidilglicerolul, proteinele asociate cu surfactanți (de exemplu, SP-A, B , sau C)
sau pot fi derivați de la animale (de exemplu, din lavajul pulmonar de vacă sau vițel sau
50 extrași din plămânul de porc tocat) sau combinații ale acestora. Vezi, de exemplu,
brevetele US 7897577 B2 2011.03.01, US 5876970 A 1999.03.02, US 5614216 A
1997.03.25, US 5100806 A 1992.03.31, US 4312860 A 1982.01.26. Exemplele de
produse de surfactant includ Exosurf® Neonatal (colfosceril palmitat), Pumactant® (DPPC
și fosfatidilglicerol de ou), surfactant KL-4, Venticute® (lusulptidă, surfactant rSP-C),
55 Alveofact® (bovactant), Curosurf® (alfa poractant), Infasurf® (calfactant), Newfacten®
(surfactant bovin modificat), Surface®, Natsurf™ (surfactant neionic de alcool etoxilat) și
Survanta® (beractant). Exemplele de detergenți includ, dar nu sunt limitate la, Tween-80
și triton-X 100.

Orice expectorant adecvat poate fi utilizat, incluzand dar nelimitandu-se la guaifenesin (US 7345051 B2 2008.03.18). Orice deoxiribonuclează adecvată poate fi utilizată, incluzand dar nelimitandu-se la Dornase Alpha (US 7482024 B2 2009.01.27). Exemplele de inhibitori ai kinazei includ inhibitori ai NFkB, PI3K (fosfatidilinozitol 3-kinazei), p38-MAP kinazei și Rho kinazei.

Agenții antiinfecțioși pentru formularea și utilizarea în combinație cu compuși invenției includ preparatele antivirolice și antibiotice. Exemplele de preparate antivirolice adecvate includ Tamiflu® (oseltamivir) și Relenza® (zanamivir). Exemplele de preparate antibiotice adecvate includ, dar nu se limitează la, aztreonam (arginină sau lizină), fosfomicină și aminoglicozide precum tobramicina, sau orice combinație sau subset al acestora. Agenții antiinfecțioși suplimentari care pot fi utilizați aici includ aminoglicozide, Daptomicină, Fluorochinolone, Ketolide, Carbapeneme, Cefalosporine, Eritromicina, Linesolidul, Peniciline, Azitromicina, Clindamicina, Oxazolidinone, Tetraciclina și Vancomicina.

Exemplele de antibiotice carbapenam utile sunt impenam, panipenam, meropenam, biapenam, MK-826 (L-749,345), DA-1131, ER-35786, lenapenam, S-4661, CS-834 (promedicament al R-95867), KR-21056 (promedicament al KR-21012), L-084 (promedicament al LJC 11036) și Ceftolozan (CXA-101).

Antihistaminicele (adică, antagoniștii receptorului H1) pentru formularea și utilizarea în combinație cu compuși invenției includ, dar nu sunt limitate la: etanolamine, cum ar fi HCl de difenhidramină, maleat de carbinoxamină, doxilamină, fumarat de clemastină, HCl de difenilhidramină și dimenhidrinat; etilendiamine precum maleat de pirilamină (metpiramină), HCl de tripelemină, citrat de tripelemină și antazolină; alchilamine, cum ar fi feniramină, clorofeniramină, bromofeniramină, dexclorfeniramină, triprolidină și acrivastină; piridine, cum ar fi metapirilen, piperazine, cum ar fi HCl de hidroxizină, pamoat de hidroxizină, HCl de ciclizină, lactat de ciclizină, HCl de meclizină și HCl de cetirizină; piperidine, cum ar fi astemizol, HCl de levocabastină, loratadină, descarboetoxiloratadină, terfenadină și HCl de fexofenadină, tri- și tetraciclice, cum ar fi prometazină, trimeprazină, clorprometazină și azatadină; și HCl de azelastină, sau orice combinație sau subset al acestora.

Exemplele de alte clase de agenți terapeutici adecvați pentru utilizare în combinațiile și metodele din prezenta invenție includ preparate antivirolice, cum ar fi ribavirină, agenți antifungici, cum ar fi amfotericină, intraconazol și voriconazol, medicamente anti-respingere, cum ar fi ciclosporină, tacrolimus și sirolimus, bronhodilatatoare, incluzând, dar nu limitate la, agenți anticolinergici, cum ar fi atrovent, ARN, vectori genoterapeutici, aptameri, antagoniști ai receptorilor endotelinei, alfa-1-antitripsină și prostacicline.

În metodele de tratament și utilizările descrise mai sus, un compus al invenției poate fi utilizat singur sau în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi terapeutici. De obicei, orice agent activ terapeutic, care are un efect terapeutic în boala sau afecțiunea care este tratată cu compusul invenției poate fi utilizat în combinație cu compușii invenției, cu condiția că agentul activ terapeutic particular este compatibil cu terapia care utilizează un compus al invenției. Agenții activi terapeutic tipici care sunt adecvați pentru utilizare în combinație cu compușii invenției includ agenții descriși mai sus.

Intr-un exemplu de realizare preferat, compușii invenției sunt utilizați în combinație cu unul sau mai mulți osmoliți, în special soluție hipertonică sau manitol.

Intr-un alt aspect, invenția se referă la metode de tratament și utilizări, așa cum este descris mai sus, care includ administrarea unei cantități eficiente de un compus al invenției și cel puțin un alt agent activ terapeutic. Compușii invenției și cel puțin un agent activ terapeutic suplimentar pot fi utilizați în combinație concomitent sau secvențial în orice combinație adecvată terapeutic. Administrarea unui compus al invenției cu unul sau mai mulți alți agenți activi terapeutic poate fi prin administrarea concomitent într-o 1) compoziție farmaceutică unică, cum ar fi compozițiile descrise mai sus, sau 2) compoziții farmaceutice separate fiecare incluzand unul sau mai multe din ingredientele componente active. Componentele combinației pot fi administrate separat într-o manieră secvențială, în care compusul invenției este administrat primul și celălalt agent terapeutic activ este administrat al doilea sau invers.

În exemplele de realizare în care compusul invenției este administrat în combinație cu unul sau mai mulți osmoliți, administrarea fiecărui component este de preferință concomitent, și poate fi într-o compoziție unică sau compoziții separate. Într-un exemplu

de realizare, compusul invenției și unul sau mai mulți osmoliți sunt administrați concomitent prin lavaj transbronchoscopic. Într-un alt exemplu de realizare, compusul invenției și unul sau mai mulți osmoliți sunt administrați concomitent prin inhalare.

Când un compus al invenției este utilizat în combinație cu un alt agent activ terapeutic, doza fiecărui compus poate fi diferită de cea când compusul invenției este utilizat singur. Dozele corespunzătoare vor fi ușor determinate de un specialist în domeniu. Doza adecvată de compus al invenției, celălalt agent(ți) terapeutic activ(i) și sincronizările de administrare relative vor fi selectate pentru a atinge efectul terapeutic combinat dorit, și sunt la competența și discreția medicului îngrijitor, clinician sau veterinar.

Proceduri experimentale Prezenta invenție se referă de asemenea la procedee pentru prepararea compușilor invenției și la intermediari sintetici utilizați în astfel de procedee, așa cum este descris în detaliu mai jos.

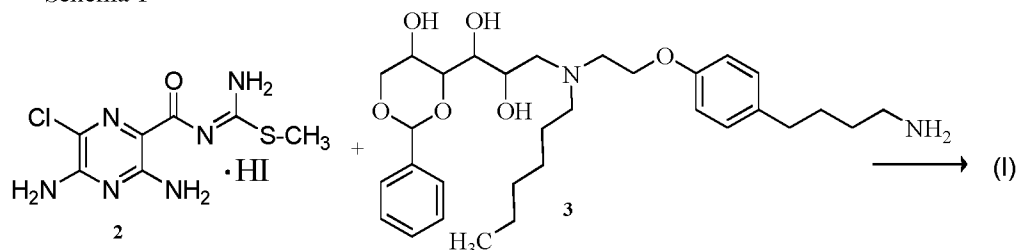
Anumite abrevieri și acronime sunt utilizate în descrierea proceselor de sinteză și detaliilor experimentale. Deși majoritatea dintre acestea vor fi înțelese de către un specialist în domeniu, tabelul de mai jos conține o listă a multora dintre aceste abrevieri și acronime.

	Abreviere	Semnificație
	AcOH	Acid acetic
20	AIBN	Azobisisobutironitril
	DIAD	Diizopropil azidocarboxilat
	DIPEA	N,N-diizopropiletilamină
	DCE	dicloroetan
	DCM	diclorometan
25	DMF	dimetilformamidă
	Et	Etil
	EtOAc sau EA	Acetat de etil
	EtOH	Etanol
	ESI	ionizare prin electropulverizare
30	HATU	2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uroniu
	hexafluorofosfat	
	HPLC	Cromatografie lichidă cu performanță înaltă
	iPrOH	alcool izopropilic
	i.t. sau IT	intratraheal
35	Me	Metil
	MeOH	metanol
	m/z sau m/e	raportul între masă și sarcină
	MH ⁺	masa plus 1
	MH ⁻	masa minus 1
40	MIC	Concentrație inhibitorie minimă
	MS sau ms	spectru de masă
	rt sau r.t.	temperatura camerei
	R _f	Factor de retardare
	t-Bu	terț-butil
45	THF	tetrahidrofuran
	TLC sau tlc	cromatografie în strat subțire
	δ	părți per milion în câmpurile joase față de tetrametilsilan
	Cbz	benziloxycarbonil, adică -(CO)O-benzil
	AUC	Arie de sub curbă sau vârf
50	MTBE	Eter metil terț-butilic
	t _R	Timpul de retenție
	GC-MS	Cromatografie gazoasă-spectrometrie de masă
	wt%	Procent de masă
	AcOH	Acid acetic
55	h	Ore
	min	Minute
	MHz	megahertz
	TFA	Acid trifluoracetic
	UV	Ultraviolet

Boc	terț-butiloxycarbonil
DIAD	Diizopropil azodicarboxilat
DIPEA	N,N-diizopropiletilamină sau bază Hunig
Ph ₃ P	Trifenilfosină

- 5 Compușii cu Formula I pot fi sintetizați folosind tehnici cunoscute în domeniu. O procedură de sinteză reprezentativă este ilustrată în Schema 1 de mai jos.

Schema 1



- 10 Aceste proceduri sunt descrise în E.J. Cragoe. The Synthesis of Amiloride and Its Analogs. cap. 3, și Amiloride and Its Analogs. p. 25-36. Alte procedee de preparare a analogilor amiloridului sunt descrise la Cragoe, în special la metodele A, B, C și D din brevetul US 3318813 A 1967.05.09. Totuși alte procedee care pot fi adaptate pentru
15 prepararea compușilor invenției sunt descrise în WO 2003070182 A2 2003.08.28, WO 2004073629 A2 2004.09.02, WO 2005108644 A2 2005.11.17, WO 2005022935 A2 2005.03.10, US 7064129 B2 2006.06.20, US 6858615 B2 2005.02.22, US 6903105 B2 2005.06.07, WO 2007146869 A1 2007.12.21, WO 2007018640 A1 2007.02.15, toate atribuite Parion Sciences, Inc.

- 20 Prepararea metil N'-3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamidotioatului (2) poate fi văzută în WO 2009074575 A2 2009.06.18.

- În general, compușii invenției pot fi preparați prin tratarea unui compus cu Formula 2 cu o amină cu Formula 3. Mai specific, compușii cu Formula 2 sunt tratați cu amina cu Formula 3 într-un solvent adecvat, cum ar fi metanol, etanol sau tetrahidrofuran și o bază, cum ar fi trietilamină (TEA) sau di-izopropiletilamină (DIPEA), cu încălzire la temperatură
25 ridicată, de exemplu, 70°C. Purificarea, rezoluția stereoisomerilor, cristalizarea și/sau prepararea ulterioară a formelor de sare pot fi realizate utilizând tehnici convenționale.

- Așa cum va fi evident specialiștilor în domeniu, în anumite cazuri, compușii intermediari sau de pornire în sinteză pot poseda alte grupe funcționale care oferă situri reactive alternative. Interferența cu aceste grupe funcționale pot fi evitate prin utilizarea
30 grupelor protectoare adecvate, cum ar fi grupele protectoare pentru amină sau alcool, și după caz, prioritizarea în mod corespunzător a etapelor de sinteză. Grupele protectoare adecvate vor fi evidente pentru specialiștii în domeniu. Metodele sunt bine cunoscute în domeniu pentru instalarea și îndepărtarea acestor grupe protectoare și aceste tehnici convenționale pot fi, de asemenea, utilizate în procedeele din prezenta invenție.

- 35 Următoarele exemple specifice care sunt furnizate aici numai în scopul ilustrării și nu limitează domeniul de aplicare al invenției, care este definit de revendicări.

Materiale și metode

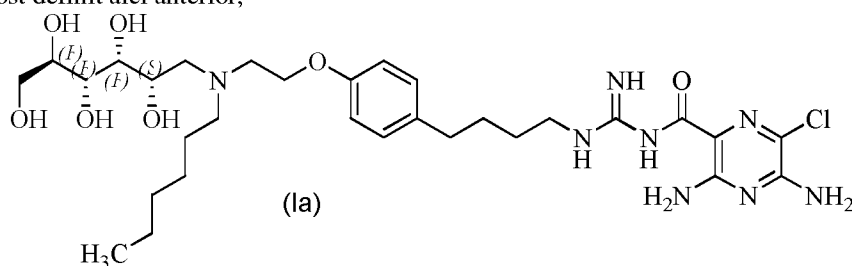
- Toate reactivile și solvenții au fost achiziționate de la Aldrich Chemical Corp. Chem-
40 Impex International Inc. și TCI chemical industry Co. Ltd. Spectrele RMN au fost obținute fie pe un spectrometru Bruker AC 400 (¹H RMN la 400 MHz și ¹³C RMN la 100 MHz) sau un Bruker AC 300 (¹H RMN la 300 MHz și ¹³C RMN la 75 MHz). Spectrele de proton au fost raportate la tetrametilsilan ca un standard intern, iar spectrele de carbon au fost raportate la CDCl₃, CD₃OD sau DMSO-*d*₆ (achiziționate de la Aldrich sau Cambridge Izotop Laboratories, dacă nu se specifică altfel). Cromatografia rapidă a fost
45 efectuată pe un sistem Combiflash (Combiflash Rf, Teledyne Isco) în coloană încărcată cu silicagel (Redi Sep. Rf, Teledyne Isco) sau o coloană cu fază inversă (High performance C18 Gold column). Spectrele de masă ESI fost obținute pe un spectrometru de masă Shimadzu LCMS-2010 EV Mass Spectrometer. Analizele HPLC au fost obținute folosind o coloană analitică Waters Xterra MS C18 5 μm 4,6x150mm detectate la 220 nm
50 (dacă nu se specifică altfel) pe un sistem Shimadzu Prominence HPLC. Următorul program de timp a fost utilizat cu un debit de 1,0 ml pe minut:

Timpul (min)	Procentajul A (H ₂ O cu 0,05% TFA)	Procentajul B (CH ₃ CN cu 0,05% TFA)
2.50	90	10
20.00	10	90
30.00	10	90
32.50	90	10

Analizele UPLC au fost obținute utilizând o coloana analitică Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μm 2,1x100 mm detectate la 220 nm (dacă nu se specifică altfel) pe un sistem Shimadzu Prominence UFLC. Următorul program de timp a fost utilizat cu un debit de 0,3 ml pe minut:

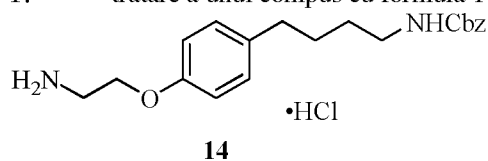
Timpul (min)	Procentajul A (H ₂ O cu 0,05% NH ₄ COOH și 0,1% HCOOH)	Procentajul B (CH ₃ CN/apă 80:20% cu 0,05% NH ₄ COOH și 0,1% HCOOH)
1.00	90	10
4.00	30	70
5.00	30	70
5.50	90	10
6.50	90	10

De asemenea, aici (Schema 2) este prevăzută o metodă de preparare a compusului (Ia), 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidooil)pirazin-2-carboxamida, așa cum a fost definit aici anterior,

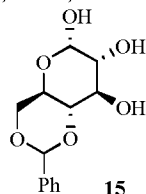


care include etapele de:

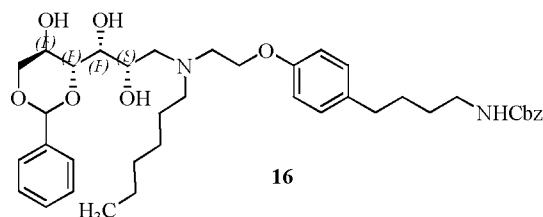
1. tratare a unui compus cu formula 14:



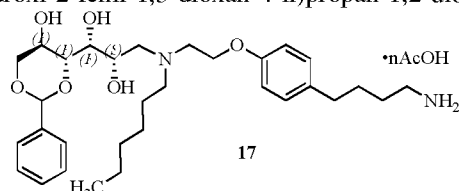
cu un zahăr protejat, (4aR,6S,7R,8R,8aS)-2-fenilhexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxin-6,7,8-trio, cu formula 15:



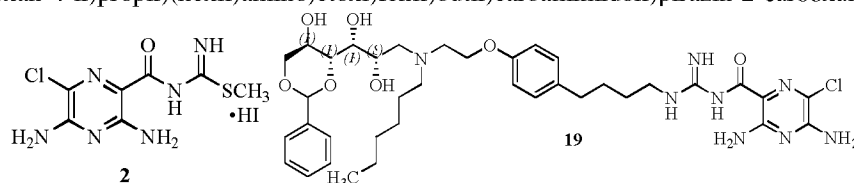
în prezența unui agent reductor, urmată de un tratament al hexanalului pentru a forma compusul 16, benzil 4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-(((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propil)(hexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamit;



2. supunere a compusului 16 la hidrogenarea catalitică, pentru a forma compusul 17, (1R,2S)-3-((2-(4-(4-aminobutil)fenoxi)etil)(hexil)amino)-1-((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propan-1,2-diol; și



3. concentrare a compusului 17 cu compusul 2, metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamimidatoat, în prezența unei baze pentru a forma 19, 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propil)(hexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida; și

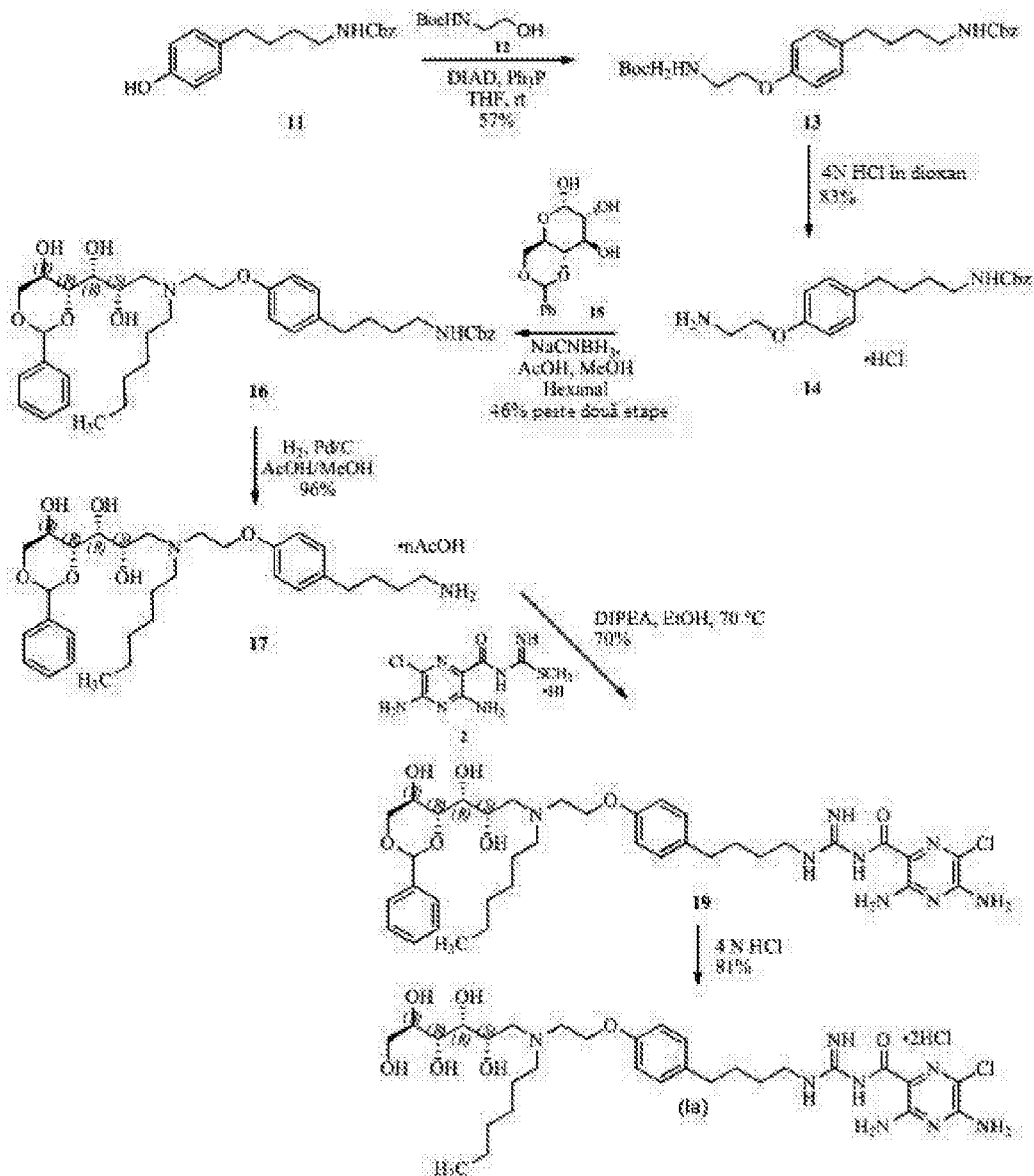


4. hidroliză a compusului 19 în prezență acidului, pentru a forma (Ia).

Un procedeu alternativ include înlocuirea compusului cu formula 16, de mai sus, cu compusul 27, urmată de etapele de hidrogenare, condensare și hidroliză descrise mai sus, pentru a forma compusul (Ia).

De asemenea, aici (Schema 3) este prevăzută o metodă alternativă de preparare a compusului (Ia), 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida, așa cum a fost definit aici anterior.

Schema 2. Prepararea 3,5-Diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidei



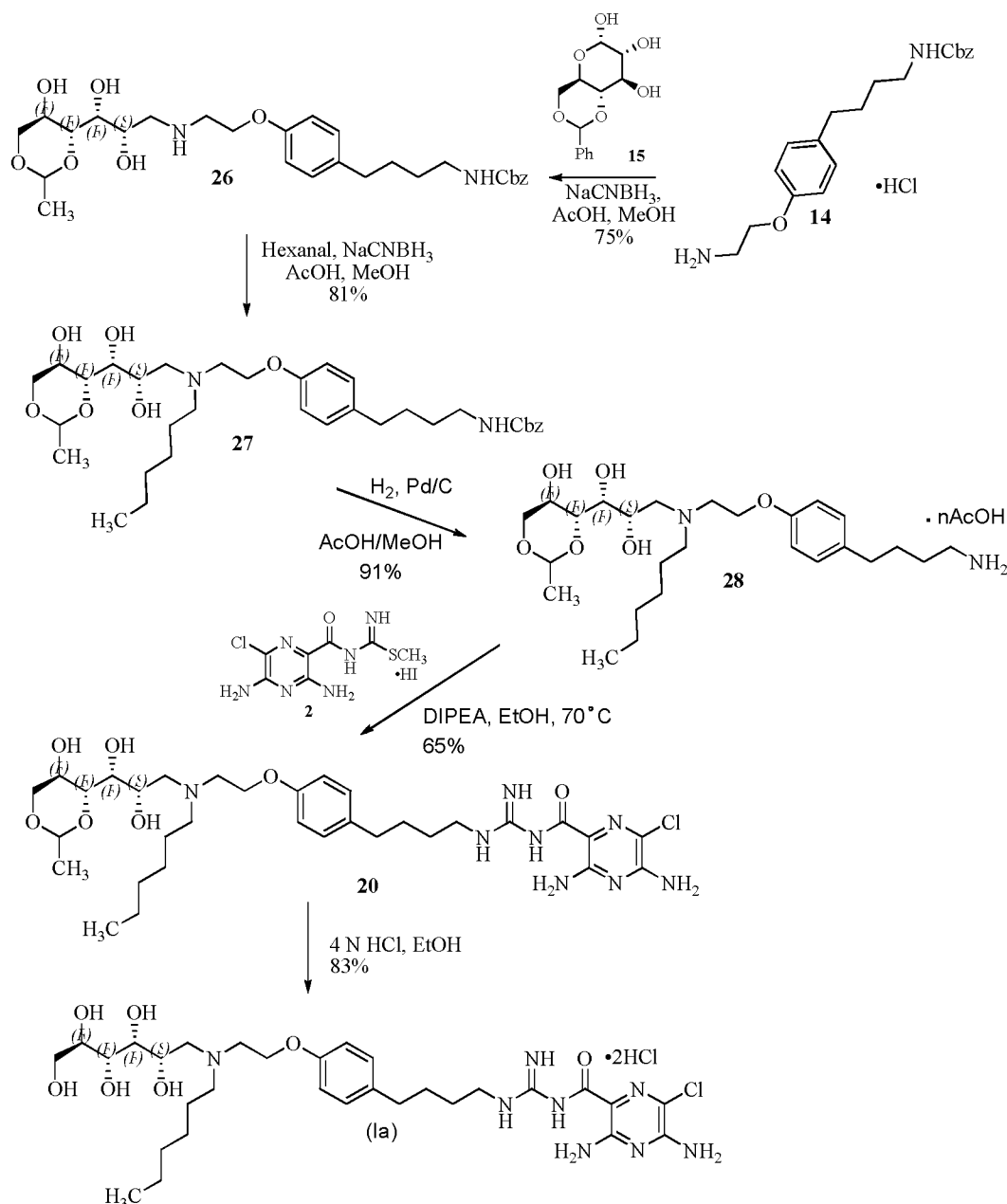
Schema 3. Prepararea alternativă a 3,5-Diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidei

5

10

15

20



Exemple

- 5 Invenția cuprinde, de asemenea, un compus preparat prin metodele de aici, sau o sare acceptabilă farmaceutic a compusului.

Sinteza Ia, 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidol)pirazin-2-carboxamida

- 10 Prepararea benzil 4-(4-(3-(terț-butiloxycarbonilamino)propoxi)fenil)butil carbamatului (Compusul 13):

- 15 La o soluție de benzil 4-(4-hidroxifenil)butil carbamat (11, 60,0 g, 300 mmol) în THF uscat (600 mL) s-a adăugat N-Boc etanolamină (12, 38,7 g, 300 mmol), Ph_3P (62,9 g, 300 mmol) și DIAD (48,6 g, 300 mmol) la temperatura de 0°C , apoi amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid și reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană (silicagel, 15:85 EA/hexan) pentru a se obține compusul dorit 13 (50,0 g, 57%) sub formă de substanță solidă de culoare galbenă: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,10 (s, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,5 (q, 2H), 3,2 (q, 2H), 2,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2

Prepararea sării de acid clorhidric al benzil 4-(4-(2-aminoetoxi)fenil)butilcarbamatului (14):

Compusul 13 (50,0 g, 112 mmol) a fost dizolvat în 4 N HCl în dioxan (250 mL) la temperatura camerei și soluția a fost agitată timp de 1 oră. După se a fost concentrat, reziduul a fost suspendat în MTBE (500 mL) și agitat timp de 0,5 ore. Faza solidă a fost filtrată pentru a se obține sarea de acid clorhidric 14 (40,0 g, 83%) sub forma unei soluții solide albe: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (m, 5H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,57 (m, 4H).

Etapa 3

Prepararea Benzil 4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-(((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propil)(hexil)amino)etoxi)fenil)butilcarbamatului (16):

O soluție de sare de acid clorhidric 14 (13,5 g, 39,35 mmol) și triol 15 (10,5 g, 39,35 mmol) în MeOH (150 mL) și AcOH (18,8 g, 314,8 mmol) a fost agitată la temperatura camerei timp de 2 h, cianoborohidru de sodiu (6,1 g, 98,37 mmol) s-a adăugat și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Triol suplimentar 15 (5,2 g, 19,67 mmol) s-a adăugat și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 4 ore. După ce materia primă 14 a fost complet consumată, s-a adăugat hexanal (5,9 g, 59,03 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduul a fost spălat cu soluție saturată de Na_2CO_3 (5,0 mL), azeotropizat cu MeOH și purificat prin cromatografie în coloană (silicagel, 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) pentru a se obține compusul 16 (12,2 g, 46% în două etape) sub forma unei soluții solide cenușiu-albe: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,44 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 9H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,03-3,87 (m, 6H), 3,78-3,55 (m, 3H), 3,13-2,96 (m, 6H), 2,85-2,69 (m, 3H), 2,53 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,58-1,48 (m, 6H), 1,23 (br s, 6H), 0,86 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H).

Etapa 4

Prepararea sării de acid acetic al (1R,2S)-3-((2-(4-(4-aminobutil)fenoxi)etil)(hexil)amino)-1-((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propan-1,2-diolului (17):

O suspensie de carbamat 16 (12,2 g, 17,99 mmol) și 10% Pd/C (3,66 g) în EtOH/AcOH (5:1, 120 mL) a fost supusă la condiții de hidrogenare (1 atm) peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită și spălat cu EtOH. Filtratul a fost concentrat în vid pentru a se obține sarea acetică 17 (9,40 g, 96%) sub formă de ulei incolor: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,26-4,10 (m, 3H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,78 (dd, $J = 1,8, 9,3$ Hz, 1H), 3,60 (t, $J = 10,4, 1\text{H}$), 3,23-3,03 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 3H), 2,61-2,59 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 6H), 1,31-1,25 (br s, 6H), 0,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Etapa 5

Prepararea 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-(((4R,5R)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)propil)(hexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidol)pirazin-2-carboxamidei (19)

La o soluție de sare de acid acetic 7 (9,40 g, 17,27 mmol) și sare de acid hidriodic al metil 3,5-diamino-6-loropirazin-2-carbonilcarbamimidotioatului (18, 7,20 g, 27,64 mmol) în EtOH (75 mL) s-a adăugat DIPEA (17,8 g, 138,16 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C într-o eprubetă ermetică timp de 2 ore, apoi răcit la temperatura camerei, și concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană (silicagel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 09:1, 80:18:2 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) pentru a se obține carboxamida 19 (9,20 g, 70%) ca o soluție solidă galbenă: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,43 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,22 (dd, $J = 3,9, 7,8$ Hz, 1H), 4,06-3,88 (m, 5H), 3,75 (dd, $J = 1,5, 6,9$ Hz, 1H), 3,57 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,93-2,83 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 5H), 1,70-1,64 (m, 4H), 1,44-1,43 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 0,85 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H).

Etapa 6

Prepararea sării de acid clorhidric al 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidei (Ia):

- 5 La o soluție de carboxamidă 19 (9,20 g, 12,16 mmol) în EtOH (30 mL) s-a adăugat 4 N HCl apos (95 mL) la temperatura camerei și amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid și reziduul a fost purificat prin cromatografie în coloană cu fază inversă și liofilizat pentru a se obține sarea de acid clorhidric Ia (6,60 g, 81%) sub forma unei soluții solide galbene higroscopice: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,36 (br s, 2H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,84-3,61 (m, 7H), 3,46-3,30 (m, 5H), 2,64 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,80-1,69 (m, 6H), 1,36 (br s, 6H), 0,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); ESI-MS *m/z* 669 [C₃₀H₄₉ClN₈O₇ + H]⁺; Anal. (C₃₀H₄₉ClN₈O₇·2HCl·H₂O). Calc. C 47,40, H 7,03, N 14,74; Depist. C 47,11, H 7,06, N 14,54.

- 15 Sinteză alternativă a I, 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida Etapa 1

Prepararea Benzil 4-(4-(3-((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-((4R,5R)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-il)propilamino)propoxi)fenil)butilcarbamatului (26):

- 20 O soluție de sare a acidului clorhidric 14 (155 mg, 0,41 mmol) și triol 15 (84 mg, 0,41 mmol) în MeOH (5,0 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 0,5 h, apoi s-a adăugat AcOH (0,036 mL, 0,6 mmol) și cianoborohidru de sodiu (43 mg, 0,6 mmol) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduul a fost spălat cu soluție saturată de Na₂CO₃ (5,0 mL), azeotropizat cu MeOH și purificat prin cromatografie în coloană (silicagel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1, 10:1:0,1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) pentru a se obține carbamatul 26 (163 mg, 75%) sub forma unei soluții solide albe gumate: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,34-7,30 (m, 5H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 4H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 2H), 3,01-2,79 (m, 4H), 2,65-2,45 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,27 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

Etapa 2

Prepararea Benzil 4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-((4R,5R)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-il)propil)(hexil)amino)etoxi)fenil)butilcarbamatului (27):

- 35 O soluție de carbamat 26 (1,02 g, 1,90 mmol), hexanal (380 mg, 3,80 mmol), AcOH (0,33 mL, 5,70 mmol) și cianoborohidru de sodiu (410 mg, 5,70 mmol) în MeOH (30 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 16 ore. Solventul a fost îndepărtat în vid. Reziduul a fost spălat cu soluție saturată de Na₂CO₃ (30 mL), azeotropizat cu MeOH și purificat prin cromatografie în coloană (silicagel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1) pentru a se obține carbamatul 27 (990 mg, 84%) sub forma unei soluții solide albe gumate: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,35-7,31 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,05-3,98 (m, 3H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,38 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,20-2,96 (m, 4H), 2,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63-1,50 (m, 6H), 1,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,27-1,24 (m, 6H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Etapa 3

Prepararea sării de acid acetic al (1R,2S)-3-((2-(4-(4-Aminobutil)fenoxi)etil)(hexil)amino)-1-((4R,5R)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-il)propan-1,2-diolului (28):

- 50 O suspensie de carbamat 27 (890 mg, 1,44 mmol) și 10% Pd/C (400 mg) în MeOH/AcOH (05:1, 60 mL) a fost supusă la condiții de hidrogenare (1 atm) timp de 6 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost filtrat prin celită și spălat cu MeOH. Filtratul a fost concentrat în vid și extras din eter pentru a se obține sarea acetică 28 (782 mg, 90%) sub forma unei soluții solide albe gumate: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,38 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,98-2,59 (m, 10H), 1,96 (s, 13H), 1,67-1,47 (m, 6H), 1,40-1,27 (m, 6H), 1,26 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 4

Prepararea 3,5-Diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R)-2,3-dihidroxi-3-((4R,5R)-5-hidroxi-2-metil-1,3-dioxan-4-il)propil)(hexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidimidol)pirazin-2-carboxamidei (20):

- 5 La o soluție de sare de acid acetic 28 (189 mg, 0,313 mmol) și sare de acid hidriodic al metil 3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonilcarbamidimidolului (18, 192 mg, 0,502 mmol) în EtOH (8 mL) s-a adăugat DIPEA (0,42 mL, 2,50 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C într-o eprubetă ermetică timp de 2 ore, apoi răcit la temperatura camerei, și a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin
- 10 cromatografie în coloană (silicagel, CH₂Cl₂/MeOH 09:1, 80:18:2 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) pentru a obține carboxamida 20 (142 mg, 65%) sub forma unei substanțe solide galbene: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,66 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 3H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 2,96-2,78 (m, 3H), 2,67-2,61 (m, 5H), 1,68-1,67 (m, 4H), 1,50-1,48
- 15 (m, 2H), 1,29 (br s, 6H), 1,25 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 5

Prepararea sării de acid clorhidric al 3,5-Diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidimidol)pirazin-2-carboxamidei (Ia)

- 20 La o soluție de carboxamidă 20 (400 mg, 0,57 mmol) în EtOH (5 mL) s-a adăugat 4 N HCl apos (15 mL) la temperatura camerei și amestecul de reacție a fost încălzit la 55°C timp de 24 ore. După ce a fost concentrat, reziduul a fost dizolvă în 4 N HCl apos (15 mL) și încălzit la 65°C timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat, extras din EtOH/Et₂O, repurificat prin TLC preparativă și liofilizat pentru a obține sarea de acid
- 25 clorhidric (Ia) (354 mg, 83%) sub forma unei soluții solide galbene higroscopice: ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,30 (br s, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,76-3,55 (m, 7H), 3,39-3,24 (m, 6H), 3,57 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,65-1,64 (m, 6H), 1,30-1,19 (m, 6H), 0,78-0,75 (m, 3H); ESI-MS m/z 669 [C₃₀H₄₉ClN₈O₇ + H]⁺.
- 30 Prepararea 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidimidol)pirazin-2-carboxamidei (baza liberă a Ia)

- Sare de acid clorhidric al 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil) amino)etoxi)fenil)butil)carbamidimidol)pirazin-2-
- 35 carboxamidei (12,51 g) a fost dizolvată în 150 mL H₂O și tratată, sub agitare, cu NaOH (0,1 M apos, 435 mL) pentru a da un precipitat gumat. Lichidul (pH ~ 11) a fost decantat printr-o pâlnie de filtrare (majoritatea materialului aderat la pereții vasului). Reziduul a fost tratat cu H₂O (2 x 300 mL), agitat și decantat/filtrat într-o manieră similară. Reziduul rămas a fost suspendat în CH₃CN/H₂O/MeOH și concentrat pentru a se obține o soluție
- 40 solidă galben-chihlimbărie, 9,55 g. ESI-MS m/z 669 [C₃₀H₄₉ClN₈O₇ + H]⁺, puritate 89% la 224 nm, 90% la 272 nm, 82% la 304 nm, 63% prin traceul SM. Produsul brut a fost încălzit cu izopropanol (100 – 150 mL) la 70°C timp de 15 min, apoi filtrat cald. Fazele solide au fost tratate în mod similar cu izopropanol de două ori mai mult, încălzirea 30
- 45 minute de fiecare dată și lăsarea amestecului să se răcească (2 ore – O/N) înainte de filtrare. Fazele solide rezultate au fost uscate pentru a se obține 7,365 g de substanță solidă amorfă galben-chihlimbărie, p.t. 133,1 – 135,6°C (11,0 mmol randament ca bază
- 50 liberă). ¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 9,31-7,34 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,61 (br s, 3H), 4,76-4,09 (m, 5H), 3,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,59 (dd, J = 10,8, 3,4 Hz, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,8, 5,9 Hz, 1H), 3,15 (br s, 2H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 13,1, 5,2 Hz, 1H), 2,58-2,51 (m, 4H), 2,46 (dd, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,66-1,45 (m, 4H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,31-1,09 (m, 6H), 0,90-0,76 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, dmsO) δ 173,27, 160,96, 156,48, 154,68, 151,14, 133,70, 129,05, 119,12, 117,53, 114,14, 72,23, 71,37, 70,60, 70,04, 65,74, 63,34, 57,39, 54,72, 52,86, 40,10, 33,72, 31,15, 28,37, 28,09,
- 55 26,38, 26,36, 22,02, 13,84. ESI-MS m/z 669 [C₃₀H₄₉ClN₈O₇ + H]⁺.

Prepararea sării 1-Hidroxi-2-naftoat a 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidimidol)pirazin-2-carboxamidei

Un amestec de 32,8 mg (0,049 mmol) de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidol)pirazin-2-carboxamidă, 164 µL de o soluție 0,3 M de acid 1-hidroxi-2-naftoic în metanol (0,049 mmol de acid 1-hidroxi-2-naftoic) și aproximativ 0,33 mL de metanol a fost încălzit pe o placă fierbinte fixată la 85°C până când toată faza solidă s-a dizolvat. Soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă. Soluția a fost plasată într-un frigider (circa 5°C) și s-a lăsat să stea peste noapte, timp în care s-a produs cristalizarea. Lichidul a fost decantat și faza solidă a fost uscată într-un curent de aer uscat pentru a se obține 29,5 mg (62% randament) de sare 1-hidroxi-2-naftoat a 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidol)pirazin-2-carboxamidei. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) 8,2 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,6-4,2 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8-3,6 (m, 2H), 3,6-3,2 (m, 6H), 2,9-2,5 (m, 6H), 1,6 (m, 4H), 1,4 (m, 2H), 1,2 (m, 6H), 0,83 (m, 3H) ppm.

Prepararea sării 1-Hidroxi-2-naftoat a 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidol)pirazin-2-carboxamidei

Un amestec de 105,3 mg (0,157 mmol) de 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidol)pirazin-2-carboxamidă, 525 µL de o soluție 0,3 M de acid 1-hidroxi-2-naftoic în metanol (0,158 mmol de acid 1-hidroxi-2-naftoic) și aproximativ 1 mL de metanol a fost încălzit pe o placă fierbinte fixată la 85°C până când toată faza solidă s-a dizolvat. Soluția a fost lăsată să se răcească la temperatura ambiantă și plasată într-un frigider (circa 5°C). După aproximativ 20 de minute aceasta a devenit tulbure și a fost însămânțată. După aproximativ 2 ore a fost prezentă faza solidă. O bară de agitare s-a adăugat la amestec și soluția a fost agitată în frigider peste noapte, timp în care a devenit foarte groasă. Încă 1,5 mL de metanol s-au adăugat și suspensia a fost agitată în frigider peste noapte. Amestecul a fost centrifugat, lichidul a fost decantat și faza solidă a fost uscată într-un curent de aer uscat pentru a se obține 74 mg (55% randament) de sare 1-hidroxi-2-naftoat a 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidol)pirazin-2-carboxamidei.

Farmacologia Compusului (Ia) 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidol)pirazin-2-carboxamida

Testul 1. Măsurarea *in vitro* a reversibilității și activității de blocare a canalelor de sodiu

Un test utilizat pentru a evalua mecanismul de acțiune și/sau eficacitate a compușilor din prezenta invenție implică determinarea inhibării cu medicament luminal a curenților epiteliali de sodiu din căile respiratorii măsurate cu curent de scurtcircuit (ISC) folosind monostraturile epiteliale ale căilor respiratorii montate în camerele Ussing. Celulele sunt obținute din căile respiratorii proaspăt excizate umane, canine, ovine sau rozătoare. Acest test este descris în detaliu în Hirsh A.J. et al. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanipublicată lae metanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for CF lung disease. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, vol. 325, nr. 1, p. 77-88.

Inhibarea deplasării sodiului transcelular prin ENaC a fost măsurată folosind monostraturi de celule epiteliale bronșice polarizate montate într-o cameră Ussing modificată. Culturi primare de celule epiteliale bronșice canine sau umane cultivate folosind o interfață aer-lichid au fost testate în condiții de fixare a voltajului. Curentul de scurtcircuit (I_{sc}) a fost măsurat ca un indice al transportului de sodiu transepitelial pentru a evalua eficacitatea.

Compusul (Ia) 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamidol)pirazin-2-carboxamida a fost un inhibitor foarte eficient al transportului de sodiu transcelular și a fost de aproximativ 60 ori mai activ decât amiloridul în celulele bronșice epiteliale canine (CBE), și de aproximativ 160 ori în celulelor bronșice epiteliale umane (BEU) (Figura 1). În CBE

Compusul (Ia) a avut o IC_{50} de $13,2 \pm 8,0$ nM și în HBE Compusul (Ia) a avut o IC_{50} de $2,4 \pm 1,8$ nM (Tabelul 1).

Tabelul 1. Inhibarea curentului de scurtcircuit de către Compusul (Ia) în celulele bronșice epiteliale canine și celulele bronșice epiteliale umane (IC_{50} nM)

Specii	Amilorid	Compus I (Parental)
Canine	781,5+331 (40)	13,2±8,0 (7)*
Umane	389+188 (22)	2,4±1,2 (4)*

- 5 Valorile reprezintă media $\pm$ DS (n) *Indică semnificația ($p < 0,05$) față de amilorid
- Restabilirea curentului de scurtcircuit (I_{sc}) de la blocul maximal a fost utilizată ca o măsurare indirectă a constantei off-rate a medicamentului. Restabilirea procentuală a I_{sc} după blocarea completă, determinat după trei spălări ale suprafeței apicale și calculat după formula: (I_{sc}) restabilit / (I_{sc}) pre-tratament $\times 100$, a fost semnificativ (22 ori) mai puțin
- 10 reversibilă decât amiloridul în CBE și 9,5 ori mai puțină în HBE (Tabelul 2), indicând faptul că Compusul (Ia) produce o blocare mai durabilă, mai lungă pe ENaC.

Tabelul 2. Reversibilitatea Compusului (Ia) asupra curentului de scurtcircuit în celulele bronșice epiteliale canine și celulele bronșice epiteliale umane (% restabilire)

Specii	Amilorid	Compus (Ia)
Canine	90,1 $\pm$ 27,6 (39)	4,1 $\pm$ 11,6 (7)*
Umane	89,5 $\pm$ 10,7 (4)	9,4 $\pm$ 17 (3)*

- 15 Valorile reprezintă media $\pm$ DS (n) *Indică semnificația ($p < 0,05$) față de amilorid
- Testul 2. Studiile clearance-ului mucociliar (CMC) la ovine
- Modelul de animal care a fost folosit cel mai des pentru a măsura schimbările în CMC este modelul de oaie. Efectul compușilor pentru creșterea clearance-ului mucociliar (CMC) poate fi măsurat utilizând un model *in vivo* descris în: J. R. Sabater et al. Aerosolization of P2Y2-receptor agonists enhances mucociliary clearance in sheep. Journal of Applied Physiology, 1999, vol. 87, nr. 6, p. 2191-219, incorporat aici prin
- 20 referință.

- În aceste studii, oile adulte au fost imobilizate și intubate nazal cu un tub endotraheal. Test-produsele aerosolizate au fost administrate timp de 10-15 minute la oi. Coloidul ^{99m}Tc -sulfuric marcat cu izotop radioactiv (TSC, 3,1 mg/ml; conținând aproximativ 20
- 25 mCi) a fost apoi administrat la un moment specificat patru sau opt ore după test-produs. Aerosolul marcat cu izotop radioactiv a fost administrat prin tubul endotraheal pentru aproximativ 5 minute. Oile au fost apoi debutate, și indicii totali radioactivi în plămâni au fost măsurați la fiecare 5 minute pentru o perioadă de observare de 1 oră. Rata clearance-ului marcării radioactive în plămân este reprezentativă pentru rata CMC la animal.
- 30 Avantajul acestui sistem este acela că simulează îndeaproape mediul pulmonar uman. Modelul permite, de asemenea, colectarea informației simultane PK/PD prin selectarea probelor de plasmă și urină în perioada de testare. Există, de asemenea, mai multe tehnici de măsurare a concentrațiilor medicamentului pe suprafața căilor respiratorii în timpul măsurărilor CMC. Acestea includ colectarea condensatelor de aer exhalat sau o metodă de
- 35 perefizie pentru a obține ASL prin bronhoscopie.

- Modelul de oaie descris mai sus a fost utilizat pentru a evalua efectele *in vivo* (eficacitate/durabilitate) ale Compusului (Ia) administrat cu aerosoli asupra CMC. Tratamentele constând fie din 4 mL de Compus (Ia), Exemplu Comparativ 1, Exemplu Comparativ 4, vehicul (H_2O distilată sterilă), sau agent de testare în combinație cu SH au
- 40 fost testate. Pentru a determina dacă se combină SH cu Compusul (Ia) CMC, SH a fost administrată imediat după administrarea Compusului (Ia). Soluțiile de testat au fost aerosolizate cu ajutorul unui nebulizator Raindrop la un debit de opt litri pe minut și conectate la un sistem dozimetric care constă dintr-o vană cu solenoid și o sursă de aer comprimat (20 psi). Doza de medicament depozitată în plămânii de oaie, după o
- 45 administrare de aerosoli utilizând nebulizatorul Raindrop este estimată la 8-15% din doză. Folosind un nebulizator Raindrop, TSC marcat cu izotop radioactiv a fost administrat peste aproximativ 3 minute, fie 4 sau 8 ore după tratament, pentru a evalua

eficacitatea/durabilitatea. Indicii radioactivi au fost măsurați într-o regiune centrală în plămânul drept la intervale de 5 min timp de o oră cu o camera gamma. Trei metode de analiză au fost utilizate, 1) rata inițială a clearance-ului (unghiul de înclinare) în primele 30 min stabilită folosind regresia lineară 2) aria de sub curbă pentru clearance-ul % în timp peste o oră, și 3) clearance-ul maxim obținut într-o oră.

- 5 Efectele Compusului (Ia) la 16 $\mu\text{g/kg}$, 0,16 $\mu\text{g/kg}$ și 0,016 $\mu\text{g/kg}$ au fost testate și comparate cu cele ale vehiculului (4 mL H_2O sterilă) asupra CMC de oaie la patru ore după dozare (Figura 2). Analizele efectelor sunt prezentate în Tabelul 3. La toate dozele testate, Compusul (Ia) a intensificat CMC în comparație cu vehiculul de control. Doza de
- 10 16 $\mu\text{g/kg}$ a fost considerată a fi un efect maxim al CMC.

Tabelul 3. CMC la ovine la 4h după administrarea dozei de Compus (Ia) sau vehicul

Doza Compusului I	Unghiul de înclinare inițial (4,0-4,5h)	ASC (% CI -h)	Clearance-ul maxim
16 $\mu\text{g/kg}$	39,0 $\pm$ 3,9* (4)	18,6 $\pm$ 2,2* [†] (4)	33,8, $\pm$ 3,7* [†] (4)
0,16 $\mu\text{g/kg}$	39,1 (2)	19 (2)	33,1 (2)
0,016 $\mu\text{g/kg}$	33,3 $\pm$ 4,4* (4)	14,4 $\pm$ 1,3* (4)	25,5 $\pm$ 1,3* (4)
Vehicul (H_2O) 4 mL	17,2 $\pm$ 6,8 (8)	7,3 $\pm$ 1,5 (8)	12,2 $\pm$ 2,9 (8)

Datele sunt raportate ca media $\pm$ DS (n). Studiul cu n=2, neinclus în analiza statistică. * - Indică semnificația (p<0,05) de la vehicul. [†] - Indică semnificația (p<0,05) de la 0,016 $\mu\text{g/kg}$.

- 15 Pentru a determina dacă SH mărește efectul CMC al Compusului (Ia), SH (6,25 mL de 10% SH; 62,5 mg depozitate, presupunând 10% depunere) a fost dozată imediat după 0,016 $\mu\text{g/kg}$ de Compus (Ia) și CMC a fost evaluat patru ore după dozarea combinată (Figura 12). SH a sporit efectul unei doze de 0,016 $\mu\text{g/kg}$ de Compus (Ia) la un efect maxim, așa cum se observă atât cu dozele de 0,16 și de 16 $\mu\text{g/kg}$ de Compus (Ia) singur
- 20 (Figura 2). Prin urmare, un efect maxim al CMC poate fi atins atunci când SH este adăugată la o doză (0,016 $\mu\text{g/kg}$) de Compus (Ia) care produce un răspuns sub valoarea maximă atunci când este administrat fără SH.

Tabelul 4. CMC la ovine la 4h după administrarea dozei de vehicul, Compus (Ia) și SH

Doza	Unghiul de înclinare inițial (4,0-4,5h)	ASC (% CI h)	Clearance-ul maxim
Compus (Ia) (0,016 $\mu\text{g/kg}$; 4 mL + SH)	44,9 (2)	20,7 (2)	37,0 (2)
Compus (Ia) (0,016 $\mu\text{g/kg}$; 4 mL)	33,3 $\pm$ 4,4 (4)	14,4 $\pm$ 1,3 (4)	25,5 $\pm$ 1,3 (4)
Vehicul H_2O (4 mL)	17,2 $\pm$ 6,8 (8)	7,3 $\pm$ 1,5 (8)	12,2 $\pm$ 3 (8)

- 25 Datele sunt raportate ca media $\pm$ DS (n). Studiul cu n=2, neinclus în analiza statistică.
- Pentru a evalua atât durabilitatea Compusului (Ia), cât și efectul adăugării SH la Compusul (Ia) CMC a fost măsurat opt ore după dozarea cu vehicul (H_2O), SH de 7% singură, 0,16, 1,6 și 16 $\mu\text{g/kg}$ de Compus (Ia) singur sau o combinație de 0,16 $\mu\text{g/kg}$ de Compus (Ia) și SH de 7% (volumul total de 4 mL pentru fiecare tratament) (Figura 4).
- 30 După dozarea cu vehicul, CMC la 4 și 8 ore a fost același, indicând faptul că rata CMC la ovine peste 4 – 8 ore este în stare staționară (Figurile 12 și 13). Opt ore de administrare a 4 mL de SH de 7%, nici o schimbare în CMC nu a fost observată în comparație cu vehiculul, indicând că efectul SH a dispărut. Toate cele trei grupuri de doză (0,16, 1,6 și 16 $\mu\text{g/kg}$) de Compus (Ia) au sporit CMC într-o manieră dependentă de doză în
- 35 comparație cu vehiculul și SH, indicând faptul că Compusul (Ia) are o durată mai lungă de acțiune decât SH singură (Figura 4). Doza combinată de SH și Compus (Ia) a sporit efectul unei doze de 0,16 $\mu\text{g/kg}$ de Compus (Ia) la mai mare decât cel observat la doza de 16 $\mu\text{g/kg}$, indicând o creștere de 100 ori a activității când SH a fost adăugată la Compusul (Ia) (Figura 4). Intensificarea activității Compusului (Ia) prin SH, la un moment când SH
- 40 nu are nici o activitate inerentă, indică în mod clar sinergia între SH și Compusul (Ia).

Tabelul 5. CMC la ovine la 8h după administrarea dozei de vehicul, SH, Compus (Ia) sau o combinație de SH și Compus (Ia)

Doza	Unghiul de înclinare inițial (8,0-8,5h)	ASC (% Cl h)	Clearance-ul maxim
Vehicul - H ₂ O (4 mL)	17,8±5,7 (4)	7,8±1 (4)	14,2±0,7 (4)
7% SH (4 mL)	17,8 (2)	7,6 (2)	14,6 (2)
Compus (Ia) (0,16 µg/kg; 4 mL)	24,0 (2)	10,7 (2)	19,7 (2)
Compus (Ia) (1,6 µg/kg; 4 mL)	24,4 (2)	11,1 (2)	21,2 (2)
Compus (Ia) (16 µg/kg; 4 mL)	28,0 (2)	13,9 (2)	26,7 (2)
Compus (Ia) (0,16 µg/kg +7% HS; 4 mL)	30,9±2,5 (4)	15,3±2,2 (4)	27,5±1,6 (4)

Datele sunt raportate ca media±DS (n). Studiul cu n=2, neinclus în analiza statistică

- 5 Testul 3. d. Clearance-ul medicamentelor din lichidul de suprafața al căilor respiratorii (ASL) și metabolismul prin epiteliul căilor respiratorii umane.

- Dispariția Compusului (Ia) de pe suprafața apicală și metabolismul epitelial al căilor respiratorii au fost evaluate în HBE (Tabelul 6). În aceste experimente 25 µL de o soluție de 25 µM de blocator ENaC s-a adăugat la suprafața apicală a celulelor HBE cultivate la o interfață aer/lichid, iar concentrația de medicament în compartimentul apical și bazolateral a fost măsurată peste 2 ore prin UPLC. După 2 h de incubație a Compusului (Ia) pe suprafața apicală (37°C), nu au fost detectați metaboliți pe partea apicală sau partea bazolaterală și nici Compusul (Ia) nu a fost detectabil pe partea bazolaterală.

Tabelul 9. Dispariția și metabolismul apical al Compusului (Ia) prin HBE

Compusul	% masei initiale a medicamentului pe partea apicală (parental și metabolit, 2h)	% masei apicale ca metaboliți (2h)	% masei apicale initiale pe partea bazolaterală (2h)	% pe partea bazolaterală ca metaboliți (2h)
Compusul (Ia)	80,7*±6,2%	nici unul	nici unul	nici unul

- 15 Testul 4. E. Hidratarea căilor respiratorii și blocarea canalelor de sodiu (model *in vitro*)

- 20 Parion Sciences a dezvoltat modele experimentale pentru evaluarea hidratării căilor respiratorii în culturile de celule (Hirsh A.J. et al. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanipublicată lae methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for CF lung disease. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, vol. 325, nr. 1, p. 77-88; Hirsh, A.J et al. Evaluation of second generation amiloride analogs as therapy for CF lung disease. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, vol. 311, nr. 3, p. 929-938).

- 25 Celulele CBE primare sunt placcate pe membrane poroase acoperite cu collagen, menținute la o interfață aer-lichid pentru a evalua menținerea volumului lichidului de suprafață în timp. La începutul experimentului, fiecare inserție snapwell de 12 mm a fost scoasă din placa care conține mediul de cultură cu interfață aer-lichid, uscată prin tamponare, cântărită, și 50 µL de vehicul (0,1% DMSO), sau blocator ENaC (10 µM în 0,1% DMSO) s-a aplicat pe suprafața apicală și masa a fost înregistrată. Inserțiile au fost imediat returnate la o placă transwell (500 µL, Krebs Ringer Bicarbonate (KRB), pH 7,4 în camera inferioară) și plasate într-un incubator cu 5% CO₂ la 37°C. Pentru a reduce artefactul datorat unui gradient osmotic carbohidrat apical asupra pierderii de apă, glucoză nu a fost inclusă în tamponul apical. Compusul (Ia) a fost testat și comparat cu vehiculul, iar masa ASL a fost monitorizată în serie de la 0-8 sau 24 de ore. Masa lichidului de suprafață a fost transformată în volum în µL. Datele sunt raportate ca volumul % inițial (100% = 50 µL).

Durata inhibării transportului de sodiu a fost determinată indirect prin măsurarea tamponului reținut după ce un volum de 50 µl de tampon experimental a fost adăugat la

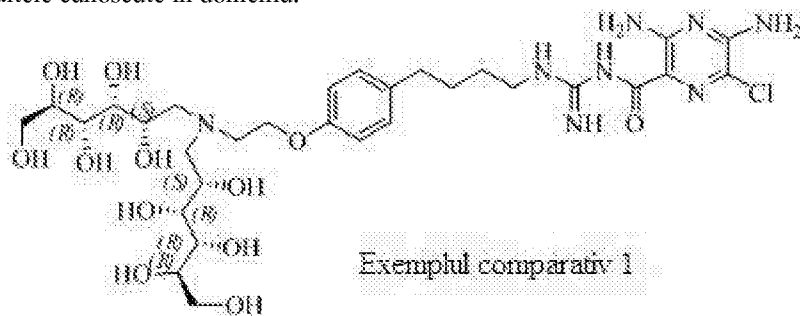
suprafața apicală a celulelor CBE. Numai $12,5 \pm 12,1\%$ din vehicul (tampon) a rămas pe suprafață după 8 ore și o mică creștere a retenției de lichid de suprafață a fost observată cu $10 \mu\text{M}$ de amilorid în vehicul ($25 \pm 19,2\%$ după 8 ore). Comparativ, Compusul (Ia) a sporit semnificativ retenția apicală de lichid de suprafață, menținând $88,3 \pm 13\%$ din lichidul de suprafață peste 8 ore (Figura 5).

Pentru a testa suplimentar Compusul (Ia), durata de incubare a fost crescută de la opt la 24 de ore. Amiloridul nu a fost testat peste 24 de ore, deoarece majoritatea acțiunii a dispărut după opt ore. După 24 de ore, doar 11% din tamponul vehicul au rămas, pe când Compusul (Ia) a menținut $72,3 \pm 7,3\%$ din lichidul de suprafață peste 24 de ore, o pierdere de numai 16% în raport cu indicele de 8 ore, sugerând că Compusul (Ia) manifestă o acțiune durabilă asupra retenției de lichid (Figura 6).

Exemple comparative

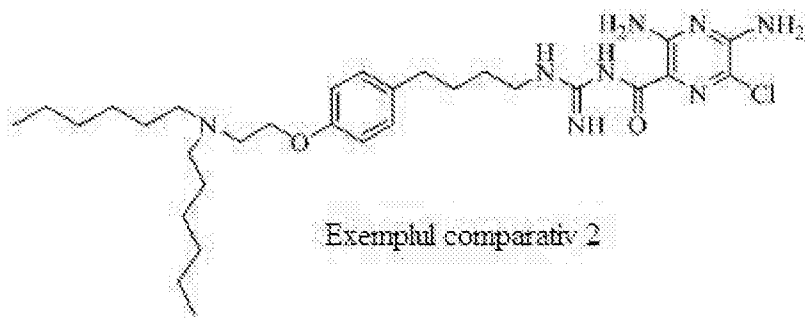
Prezentul compus cu formula (I) este mai eficace și/sau absorbit mai rapid de pe suprafețele mucoaselor, în special suprafețele căilor respiratorii, în comparație cu blocatorii canalelor de sodiu cunoscuți, cum ar fi Exemplele comparative 1-5, descrise mai jos. Prin urmare, compusul cu formula (I) are un timp de înjumătățire mai lung pe suprafețele mucoaselor în comparație cu acești compuși.

Exemplele comparative 1-4 sunt revendicate, descrise sau în dezvoltare WO 2003070182 A2 2003.08.28, US 6858615 B2 2005.02.22, US 7186833 B2 2007.03.06, US 7189719 B2 2007.03.13, US 7192960 B2 2007.03.20, US 7332496 B2 2008.02.19, WO 2005044180 A2 2005.05.19, US 2005080093 A1 2005.04.14, US 7745442 B2 2010.06.29, WO 2004073629 A2 2004.09.02, US 6903105 B2 2005.06.07, US 6995160 B2 2006.02.07, US 7026325 B2 2006.04.11, US 7030117 B2 2006.04.18, US 7345044 B2 2008.03.18, US 7820678 B2 2010.10.26, US 7875619 B2 2011.01.25, WO 2005016879 A2 2005.02.24, US 7064129 B2 2006.06.20, US 7247637 B2 2007.07.24, US 7317013 B2 2008.01.08, US 7368447 B2 2008.05.06, US 7368451 B2 2008.05.06, US 7375107 B2 2008.05.20, US 7388013 B2 2008.06.17, US 7410968 B2 2008.08.12, US 7868010 B2 2011.01.11, sau WO 2008031028 A2 2008.03.13, US 2008090841 A1 2008.04.17, US 2009082287 A1 2009.03.26, ca blocatori ai canalelor de sodiu având proprietăți medicinale utile și pot fi preparați prin metodele descrise în prezenta invenție și altele cunoscute în domeniu.



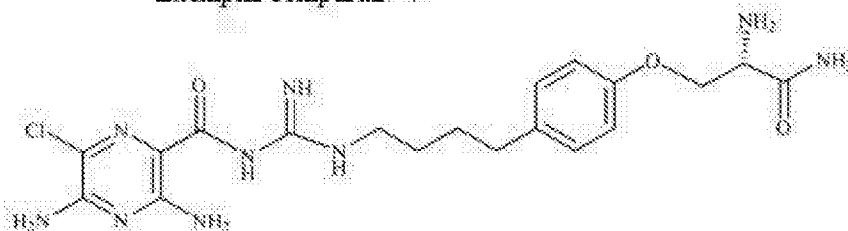
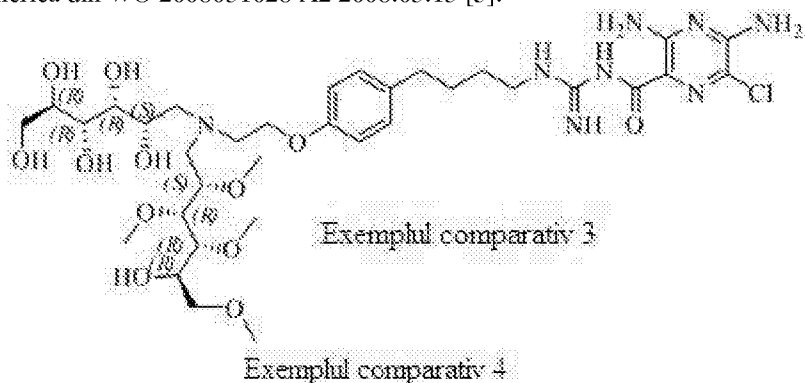
Compusul din Exemplul comparativ 1 este inclus în compușii care blochează canalul de sodiu din WO 2008031028 A2 2008.03.13 [5], în care structura acestuia poate fi văzută la pagina 14.

Exemplul comparativ 2 este 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(dihexilamino)etoxi)fenil)butil)carbamimidol)pirazin-2-carboxamidă, care este în descrierea generică din WO 2004073629 A2 2004.09.02 [3].



Exemplul comparativ 3 este 3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(((2S,3R,4R,5R)-5-hidroxi-2,3,4,6-tetrametoxihexil)((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil) amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamidă, care este în descrierea

5



(S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2,3-diamino-3-oxopropoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida

Compusul din Exemplul comparativ 4 poate fi văzut la pagina 15 din US 2005080093 A1 2005.04.14 și ca Compusul 2 la pagina 90 și ca Compusul 2 la paginile 42-43 din WO 2008031028 A2 2008.03.13 [5]. Pentru a avea activitate utilă în tratarea fibrozei chistice și BPOC un compus trebuie să aibă proprietăți care va determina intensificarea clearance-ului mucociliar (CMC) la doze care nu crește concentrația de potasiu în plasmă, care poate duce eventual la hipercaliemie, o afecțiune gravă și periculoasă, pe dozare multiplă. Prin urmare, trebuie să fie evitată în această clasă de compuși, care sunt cunoscuți pentru a crește concentrația de potasiu în plasmă, dacă aceștia sunt eliminați semnificativ pe cale renală. Pentru a evalua acest potențial, este benefic să aibă activitate CMC *in vivo* și să nu cauzeze creșterea concentrației de potasiu în plasmă la doza utilă. Un model pentru a evalua aceasta este modelul CMC de oaie descris mai jos. După cum se poate observa din Tabelul 7 de mai jos, ED₅₀ (AUC=47%) pentru Exemplul comparativ 1 în modelul CMC de oaie este de aproximativ 3000 μM.

Tabelul 7. Schimbarea față de vehicul a efectului CMC la 8 ore la ovine utilizând 3 măsuri diferite

Tabelul 1.	Unghiul de înclinare (8-8,5h)	ASC (%Cl*h)	Clearance-ul max (%)	ED ₅₀ aproximativă
300 μM (Ia)	10,2 (100%)	6,2 (100%)	12,8 (100%)	
30 μM (Ia)	6,6 (65%)	3,3 (53%)	7,0 (55%)	2,4 nmol/kg
3000μM (Ex. comp. 1)	6,1 (60%)	2,9 (47%)	4 (31%)	240 nmol/kg
Efectul maximal	10,2 (100%)	6,2 (100%)	12,8 (100%)	

După cum se poate observa din Tabelul 7 și Figura 7 ED₅₀ pentru Exemplul comparativ 1 în modelul CMC de oaie este de aproximativ 240 nmol/kg (3 mM) folosind trei măsuri diferite (unghiul de înclinare, ASC și clearance-ul maxim). La această doză, ceea ce ar fi o doză clinic activă, Exemplul comparativ 1 determină o creștere a concentrației de potasiu în plasmă care la doze repetate va conduce la hiperkaliemie (Figura 8). Astfel, Exemplul comparativ I este inacceptabil pentru uz uman, pe când Compusul (Ia) produce un CMC sigur și eficient cu un beneficiu la raportul de risc mai mare de 1000 în acest model.

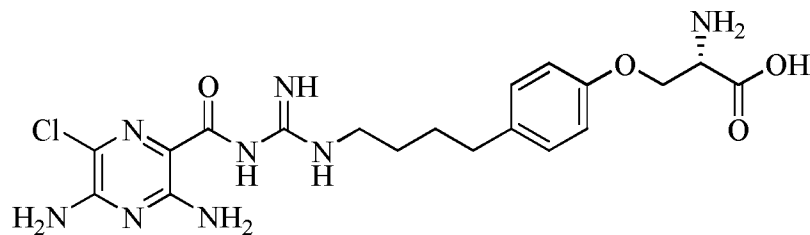
Pentru a reduce efectul renal potențial al moleculei, compușii mai lipofili au fost examinați. Exemplul comparativ 2 care înlocuiește cele două grupe hidrofile din Exemplul comparativ 1 cu două lanțuri lipofile de rezultate egale în lungime în compusul din Exemplul comparativ 2 care este un ordin de mărime mai puțin eficace decât Exemplul comparativ 1 *in vitro* (Tabelul 8) și, prin urmare, nu este potrivit pentru a produce CMC stabil *in vivo*. Exemplul comparativ 3, în care toți oxigenii din Exemplul comparativ 1 au fost reținuți și 5 din grupările metilhidroxil au fost adăugate la 5 din grupările hidroxil a avut o scădere similară a activității *in vitro*. Se pare, așadar, că nu a fost posibil să se producă o moleculă activă și inofensivă renal de la acest cadru structural. Prin urmare, nu s-a așteptat că Compusul (Ia) a fost descoperit să rețină activitatea *in vitro* egală cu Exemplul comparativ 1. Chiar mai surprinzător și neașteptat a fost faptul că Compusul (Ia) a fost de peste 100 de ori mai eficace *in vivo* decât Exemplul comparativ I și nu a provocat nici o creștere a concentrației de potasiu în plasmă la doze CMC eficiente.

Tabelul 8. Măsurarea *in vitro* a activității de blocare a canalelor de sodiu

Compusul	IC ₅₀ (nM)
Ia	13,2
Exemplul comparativ 1	11,8
Exemplul comparativ 2	124,5
Exemplul comparativ 3	144,1
Exemplul comparativ 4	6,6

Un alt compus care a fost studiat extensiv este compusul din Exemplul comparativ 4, (S)-3,5-diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2,3-diamino-3-oxopropoxi)fenil)butil)carbamimidoil)pirazin-2-carboxamida.

Dispariția Compusului (Ia) de la suprafața apicală și metabolismul epitelial al cailor respiratorii au fost evaluate în HBE și comparate cu Exemplul comparativ 4 (Tabelul 9). În aceste experimente 25 μL din 25 μM de o soluție de blocator al ENaC s-a adăugat la suprafața apicală a celulelor HBE cultivate la o interfață aer/lichid, și concentrația de medicament în compartimentul apical și bazolateral a fost măsurată peste 2 ore prin UPLC. După 2 h de incubare a Compusului (Ia) pe suprafața apicală (37°C), nu au fost detectați metaboliți pe orice parte apicală sau basolaterală și nici Compusul (Ia) nu a fost detectabil pe partea bazolaterală. Dimpotrivă, majoritatea compusului din Exemplul comparativ 4 a fost eliminat de pe partea apicală cu 83% metabolizat la acidul carboxilic mai puțin activ, acidul (S)-2-amino-3-(4-(4-(3-(3,5-diamino-6-cloropirazin-2-carbonil)guanidino)butil)fenoxi)propanoic, structura de mai jos.



Tabelul 9. Disparația și metabolismul apical al Compusului (Ia) prin HBE

Compusul	% masei initiale a medicamentului pe partea apicală (parental și metabolit, 2h)	% masei apicale ca metaboliți (2h)	% masei apicale initiale pe partea bazolaterală (2h)	% pe partea bazolaterală ca metaboliți (2h)
Compusul (Ia)	80,7*±6,2%	nici unul	nici unul	nici unul
Exemplul comparativ 4	41,6±7,6%	83,0±3,5%	8,3±0,2	94,7±1,0%

Valorile reprezintă media ± DS * - Indică (p<0,05) semnificativ diferit față de Exemplul comparativ 4.

- 5 Compusul (Ia) este de 10,000 de ori mai eficace în CMC la oi decât Exemplul comparativ 4, fără concentrații crescute de K în plasmă, pe când Exemplul comparativ 4 are concentrații crescute de K în plasmă la doza ED₅₀ de aproximativ 3 mM (Figurile 9 și 10). Aceasta, din nou, demonstrează avantajul unic neașteptat al eficacității și inocuității Compusului Ia.

10

Tabelul 10. CMC la ovine la 4h după administrarea dozei de vehicul, Exemplu comparativ 4 sau Compus (Ia)

Doza	Unghiul de inclinare inițial (4,0-4,5h)	ASC (% Cl x h)	Clearance-ul maxim
Exemplu comparativ 4(112 μg/kg; 4 mL)	32,2±7,3* (6)	14,1±2,2* (6)	22,9±2,1* (6)
Exemplu comparativ 4(11.2 μg/kg; 4 mL)	14,5±1,3 (3)	6,9±1.0 (3)	14,6±0,9 (3)
Compus (Ia) (0.016 μg/kg; 4 mL)	33,3±4,4* (4)	14,4±1,3* (4)	25,5±1,3* (4)
Vehicul H ₂ O (4 mL)	17,2±6.8 (8)	7,3±1,5 (8)	12,2±2,9 (8)

- 15 S-a demonstrat acum că inocuitatea renală sporită a Compusului (Ia) poate fi explicată prin reducerea marcată a eliminării medicamentului prin rinichi. În cazul în care compusul poate fi ținut departe de canale de sodiu în rinichi, hipercaliemia ar trebui să fie redusă semnificativ. După administrarea intravenoasă la oi, 43% din Exemplul comparativ 1 au fost eliminate prin urină, pe când doar 5% din Compusul I au fost eliminate din urină. Și mai dramatică este reducerea surprinzătoare a eliminării urinare a
- 20 medicamentului atunci când este administrat sub formă de aerosol, direct în plămân. Când Exemplul comparativ 4 este administrat la oi ca un aerosol inhalabil, 7% din doză se elimină prin urină pe când doar 0,07% dintr-o doză aerosolizată de Compus (Ia) se elimină prin urină. Eliminarea redusă a compusului prin urină (10-100 ori), combinată cu cerința reducerii semnificative a dozei descrise mai sus duce la o diferență neașteptată de
- 25 100,000 la 1,000,000 ori dintre risc:beneficiu.

30

Tabelul 11. Eliminarea din urină a Compusului (Ia) și Exemplului comparativ 4 la ovine.

Analiza	Ex. comp. 4	Compusul (Ia)
Log D	0,64	2,2
IC ₅₀	6,6±3,7 nM	13±8 nM
Metabolismul plasmei umane	t _{1/2} = 37 min	Nici unul
Legarea de proteine în plasma umană	76±2%	97±2%
Eliminarea dozei administrate împreună cu urina (ovine)	7 %	0,07 %

Figura 9 reprezintă grafic procentajul clearance-ului mucusului în timp prin Compusul (Ia), sarea de acid clorhidric al 3,5-Diamino-6-cloro-N-(N-(4-(4-(2-(hexil((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amino)etoxi)fenil)butil)carbamimidol)pirazin-2-carboxamidei, și Exemplul comparativ 4, așa cum este descris în modelul CMC mai sus. Un procentaj asemănător al clearance-ului mucusului a fost oferit de Compusul (Ia) la o doză de 7000 de ori mai scăzută decât cea observată la Exemplul comparativ 4. Compusul (Ia) a oferit o acțiune maximă într-un interval de doze relevante clinic.

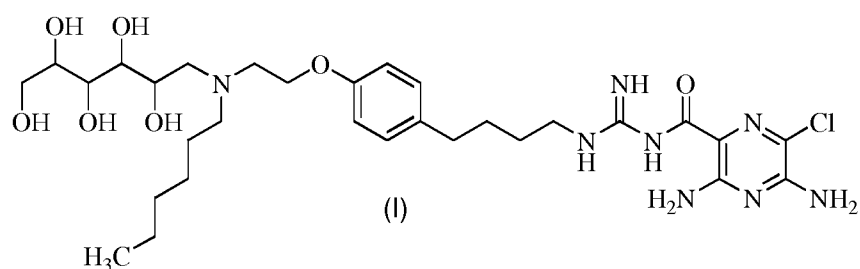
Figura 10 ilustrează creșterea semnificativă a nivelelor de potasiu în plasmă la o doză eficientă văzută în plasma ovinelor care au primit Exemplul comparativ 4, în studiul CMC, mai sus, în timp. Nici un efect în nivelele de potasiu în plasmă nu a fost observat la nici o doză testată la ovinele care au primit Compusul (Ia).

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 6264975 B1 2001.07.24
2. WO 03070182 A2 2003.08.28
3. WO 2004073629 A2 2004.09.02
4. WO 2007146869 A1 2007.12.21
5. WO 2008031028 A2 2008.03.13

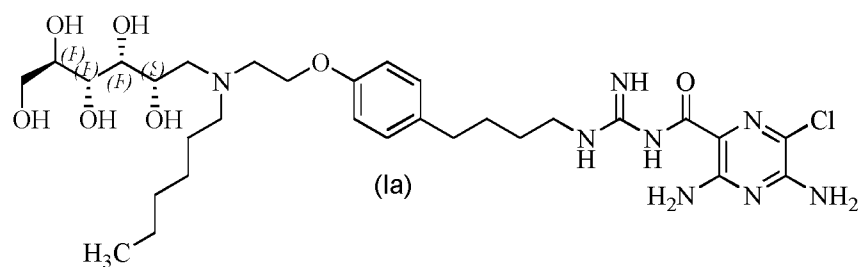
(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I):



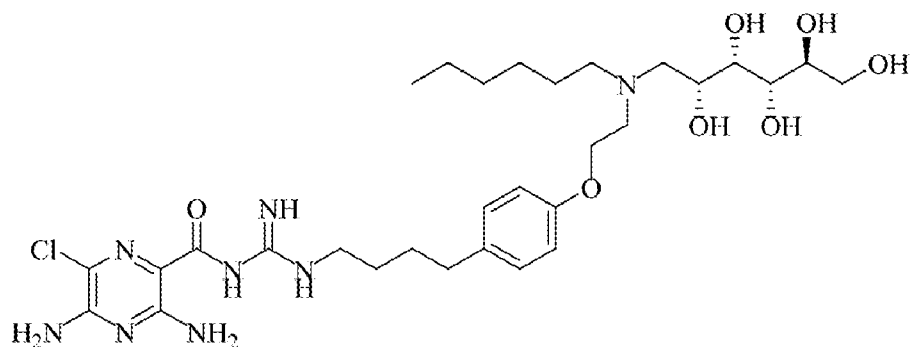
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

2. Compus, conform revendicării 1 cu formula:

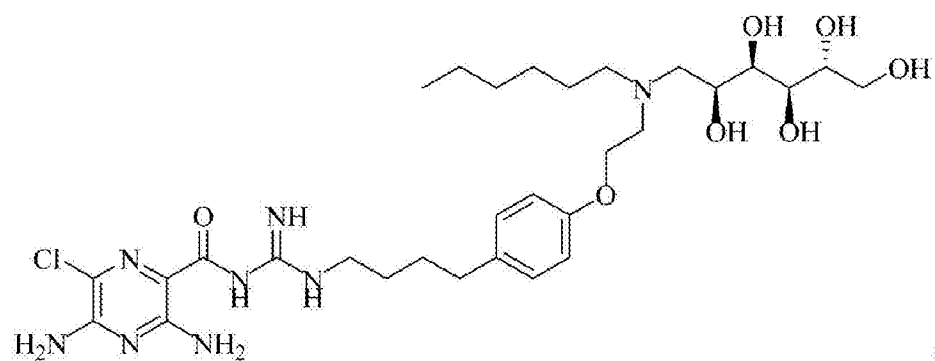


sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

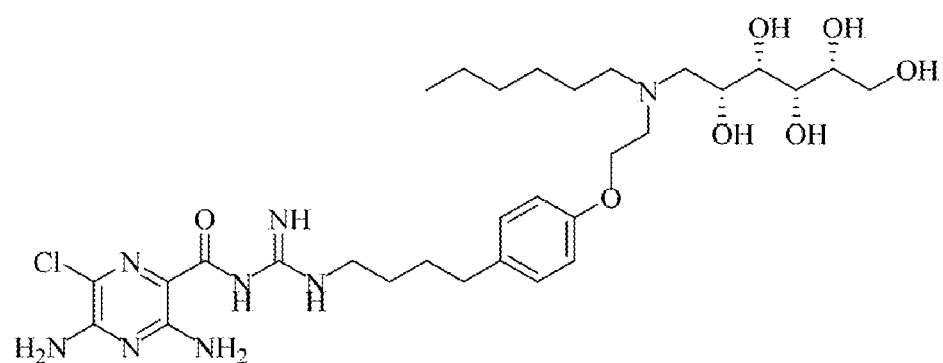
3. Compus, conform revendicării 1, selectat din grupul:



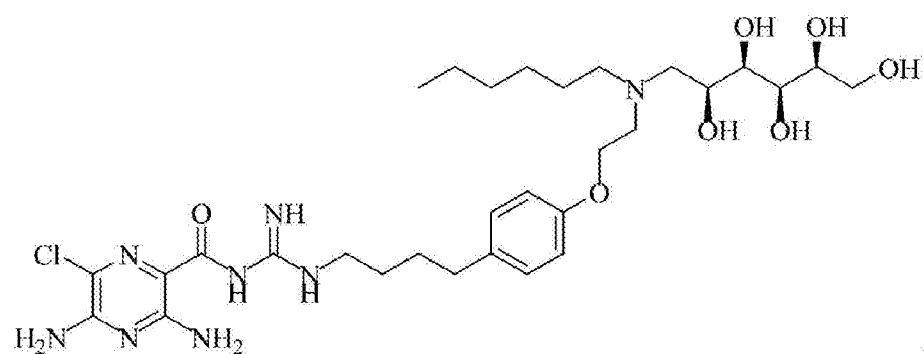
;



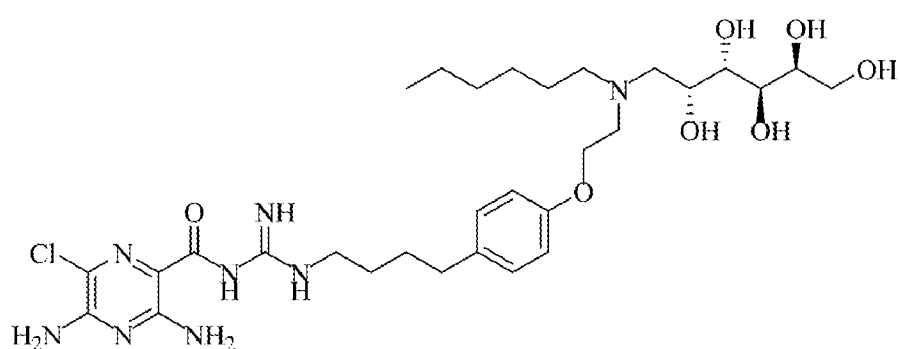
;



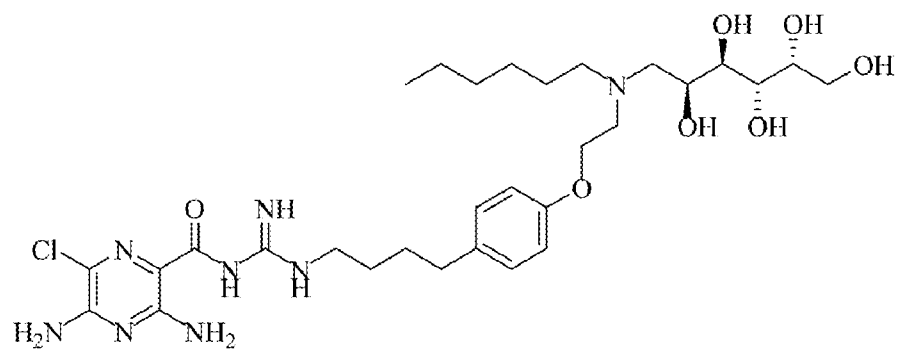
;



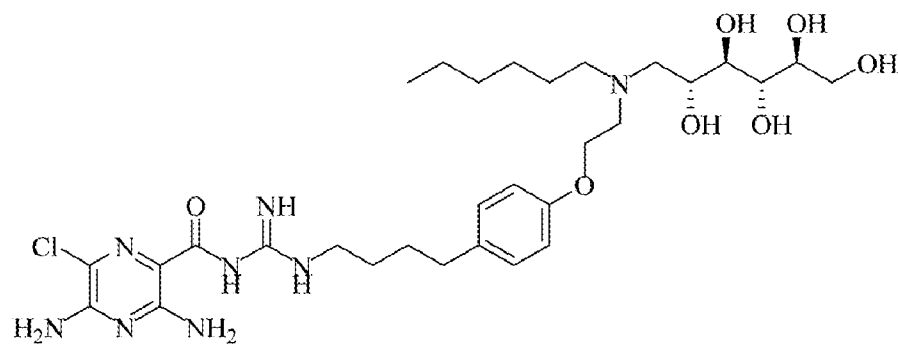
;



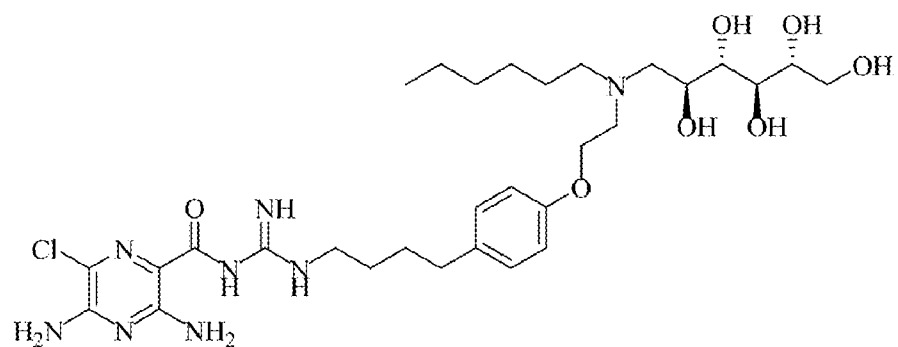
;



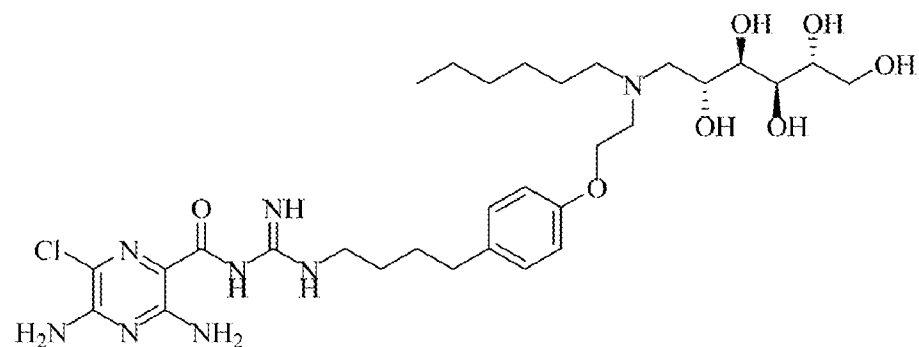
;



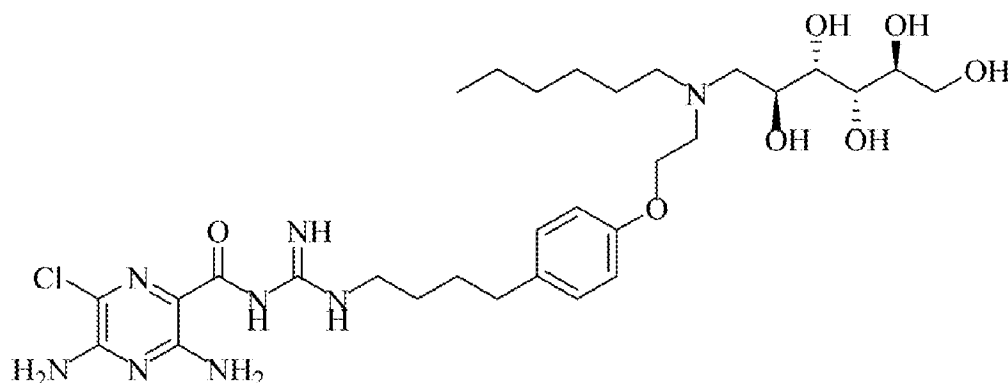
;



;



;



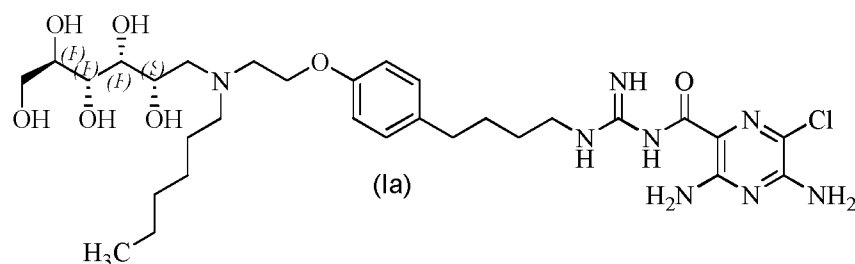
și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora.

4. Compoziție farmaceutică, care conține o cantitate farmaceutic eficientă de un compus, conform revendicărilor 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător sau un excipient farmaceutic acceptabil.

5. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 4, în care compoziția farmaceutică conține un osmolit.

6. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 5, în care osmolitul este soluție salină hipertonică.

7. Compoziție farmaceutică care conține un compus cu formula (Ia):



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și o soluție salină hipertonică.

8. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 6 sau 7, în care soluția salină hipertonică are o concentrație de 4...5% m/v.

9. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 6 sau 7, în care soluția salină hipertonică are o concentrație preferabil de 4% m/v.

10. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-9, care conține suplimentar un compus care modulează activitatea RTFC.

11. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-10, care conține suplimentar ivacaftor.

12. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-10, care conține suplimentar lumacaftor.

13. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-10, care conține suplimentar ivacaftor și lumacaftor.

14. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-10, pentru utilizare în combinație cu ivacaftor și/sau lumacaftor.

15. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-14, în care compoziția menționată este potrivită pentru inhalare.

16. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-15, în care compoziția menționată este o soluție pentru aerosolizare și administrare prin nebulizare.

17. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-15, în care compoziția menționată este potrivită pentru administrare printr-un inhalator cu doză măsurată.

18. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-15, în care compoziția menționată este o pulbere uscată potrivită pentru administrare printr-un inhalator de pulbere uscată.

19. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-18, care conține suplimentar o cantitate farmaceutic eficientă de un agent activ terapeutic selectat dintre modulatori ai RTFC, agenți anti-inflamatori, agenți anticolinergici, β -agoniști, agoniști ai receptorilor P2Y₂, agoniști ai receptorilor activați de proliferatorii peroxizomilor, inhibitori ai kinazei, agenți antiinfecțioși și antihistaminici.

20. Metodă de blocare a canalelor de sodiu la un om, care include administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

21. Metodă de stimulare a hidratării suprafețelor mucoase, ameliorare a clearance-ului mucociliar sau de restabilire a protecției mucoaselor la un om, care include administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

22. Metodă de tratament al unei boli selectate din grupul de obstrucție reversibilă sau ireversibilă a căilor respiratorii, bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm, bronșiectazie (inclusiv bronșiectazie din afecțiuni altele decât fibroza chistică), bronșită acută, bronșită cronică, tuse post-virală, fibroză chistică, emfizem, pneumonie, panbronșiolită, bronșiolită transplant-asociată și traheobronșită ventilator-asociată sau de prevenire a pneumoniei ventilator-asociate la un om care necesită aceasta, metoda menționată incluzând administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

23. Metodă de tratament al bronhopneumopatiei obstructive cronice la un om care necesită aceasta, metoda menționată incluzând administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

24. Metodă de tratament al fibrozei chistice la un om care necesită aceasta, metoda menționată incluzând administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

25. Metodă de tratament al dischineziei ciliare primare la un om care necesită aceasta, metoda menționată incluzând administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

26. Metodă de tratament al bronșiectaziei la un om care necesită aceasta, metoda menționată incluzând administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

27. Metodă de tratament al uscăciunii gurii (xerostomiei), uscăciunii pielii, uscăciunii vaginale, sinuzitei, rinosinuzitei, deshidratării nazale, inclusiv a deshidratării nazale provocate de administrarea oxigenului uscat, uscăciunii ochilor, bolii Sjogren, otitei medii, dischineziei ciliare primare, sindromului de obstrucție intestinală distală, esofagitei, constipației sau diverticulitei cronice la un om care necesită aceasta sau de stimulare a hidratării oculare sau corneene, metoda menționată incluzând administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

28. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-19, pentru utilizare în tratamentul unei boli asociate cu obstrucția reversibilă sau ireversibilă a căilor respiratorii, bronhopneumopatia obstructivă cronică, astmul, bronșiectazia (inclusiv bronșiectazia din afecțiuni altele decât fibroza chistică), bronșita acută, bronșita cronică, tusea post-virală, fibroza chistică, emfizemul, pneumonia, panbronșiolita, bronșiolita transplant-asociată și traheobronșita ventilator-asociată sau pentru prevenirea pneumoniei ventilator-asociate.

29. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-19, pentru utilizare în tratamentul uscăciunii gurii (xerostomiei), uscăciunii pielii, uscăciunii vaginale, sinuzitei, rinosinuzitei sau deshidratării nazale, inclusiv a deshidratării nazale provocate de administrarea oxigenului uscat, uscăciunii

ochilor, bolii Sjogren, otitei medii, dischineziei ciliare primare, sindromului de obstrucție intestinală distală, esofagitei, constipației sau diverticulitei cronice, sau pentru stimularea hidratării oculare sau corneene.

30. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-19, pentru utilizare în tratamentul fibrozei chistice.

31. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-19, pentru utilizare în tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice.

32. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-19, pentru utilizare în tratamentul dischineziei ciliare primare.

33. Compoziție farmaceutică, conform oricăreia dintre revendicările 4-19, pentru utilizare în tratamentul bronșiectaziei.

34. Metodă de prevenire, atenuare și/sau tratament al efectelor asupra sănătății determinate la nivelul tractului respirator și/sau alte organe ale corpului cauzate de aerosoli respirabili care conțin radionuclizi la un om care necesită aceasta, metoda menționată incluzând administrarea la omul menționat a unei cantități eficiente de un compus, conform oricăreia dintre revendicările 1-3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice, conform oricăreia dintre revendicările 4-19.

35. Set, care cuprinde o compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre revendicările 4-19, un dispozitiv de inhalare și instrucțiuni de utilizare a acestora.

36. Set, conform revendicării 35, care cuprinde suplimentar o compoziție farmaceutică ce conține ivacaftor, lumacaftor sau o combinație a ambilor.

37. Set, conform revendicării 36, în care compozițiile farmaceutice sunt în containere separate.

38. Set, conform revendicării 37, în care containerul este un balon, flacon, blister sau o combinație a acestora, cu cel puțin un container potrivit pentru utilizare într-un dispozitiv de inhalare.

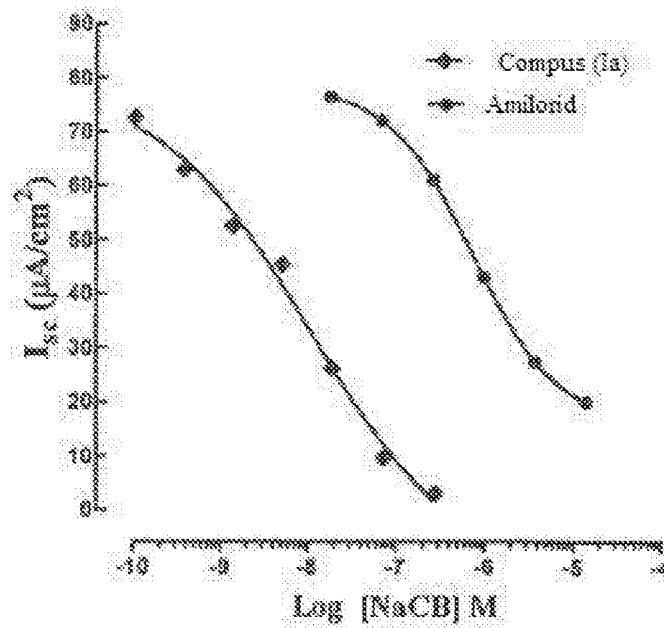


Fig. 1

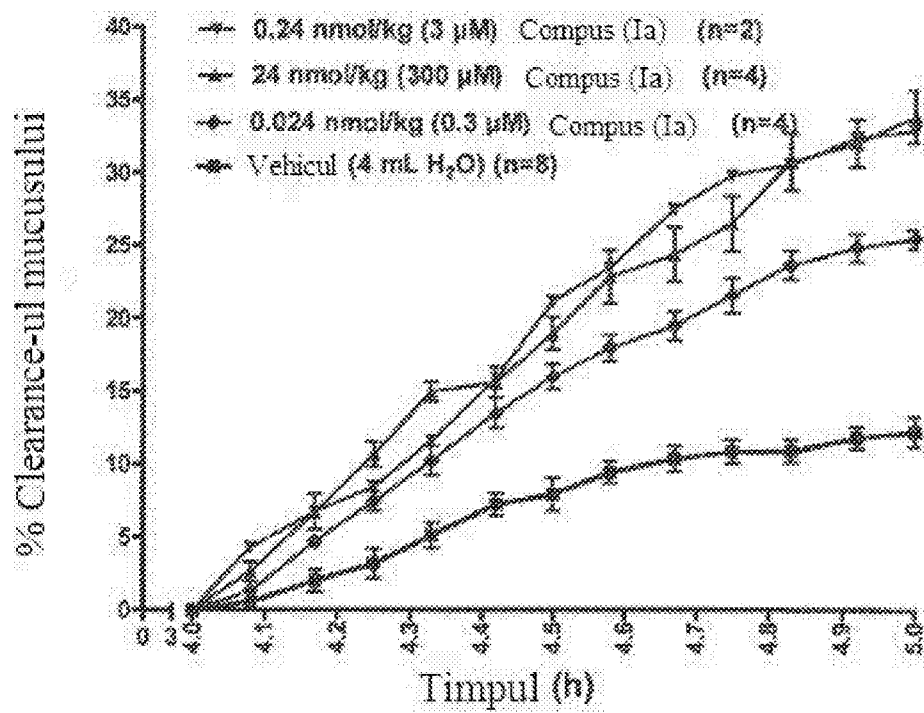


Fig. 2

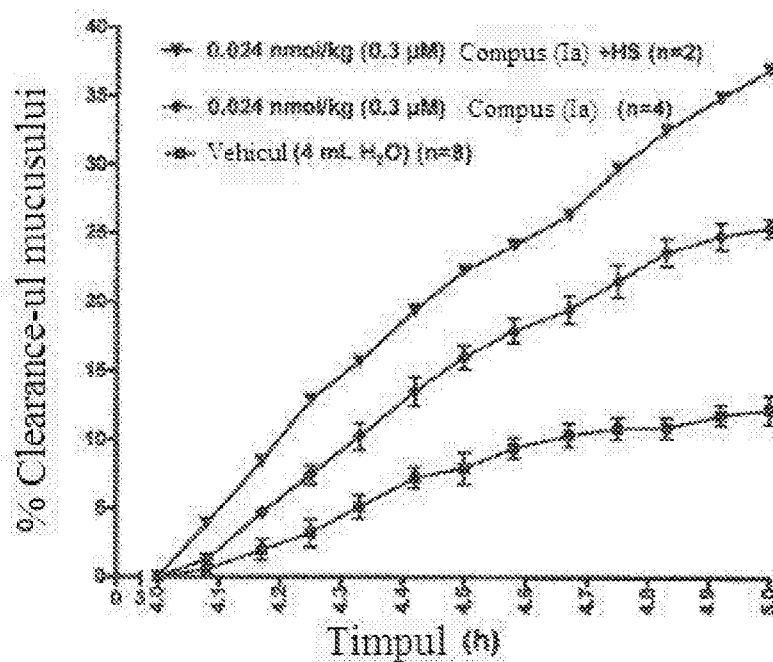


Fig. 3

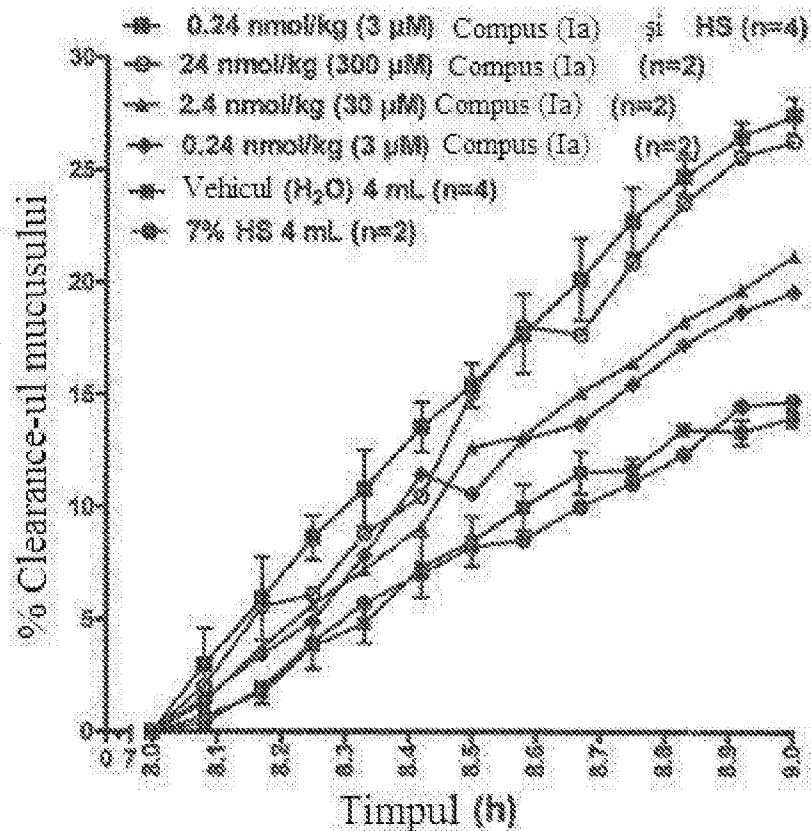


Fig. 4

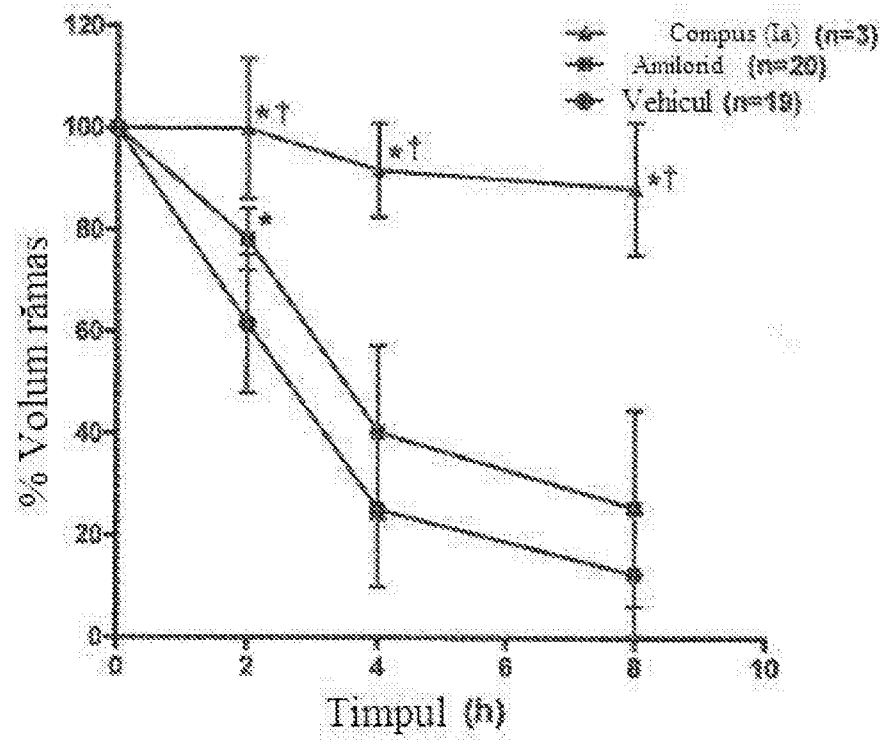


Fig. 5

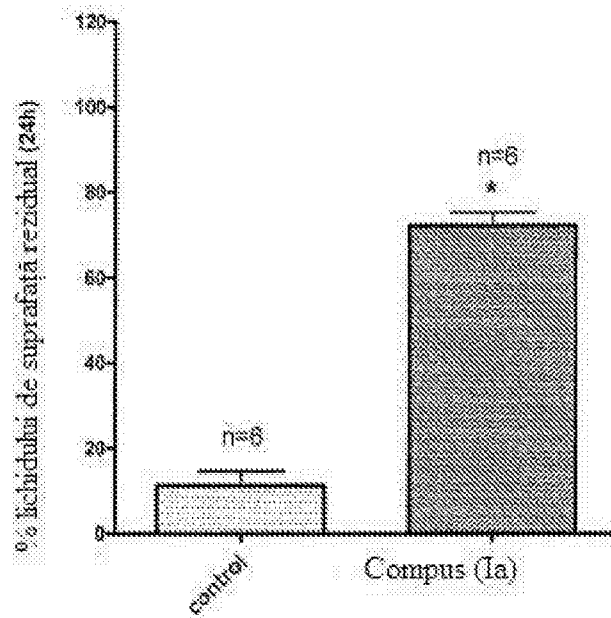


Fig. 6

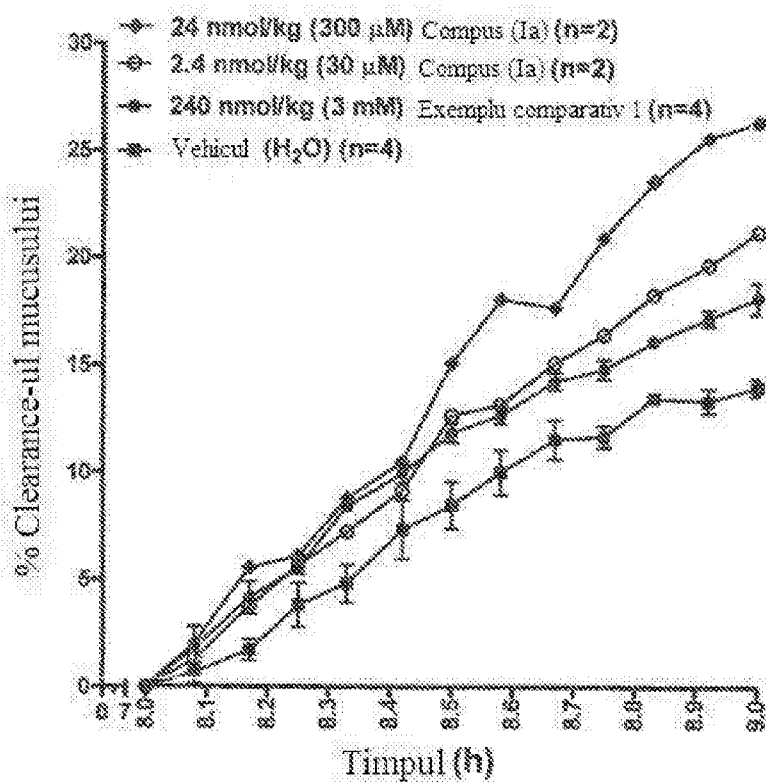


Fig. 7

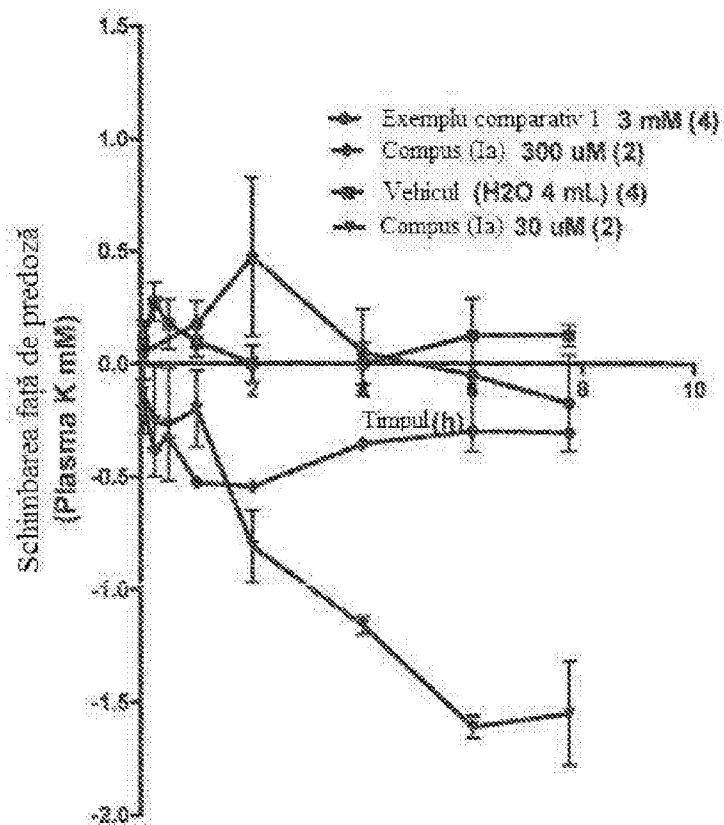


Fig. 8

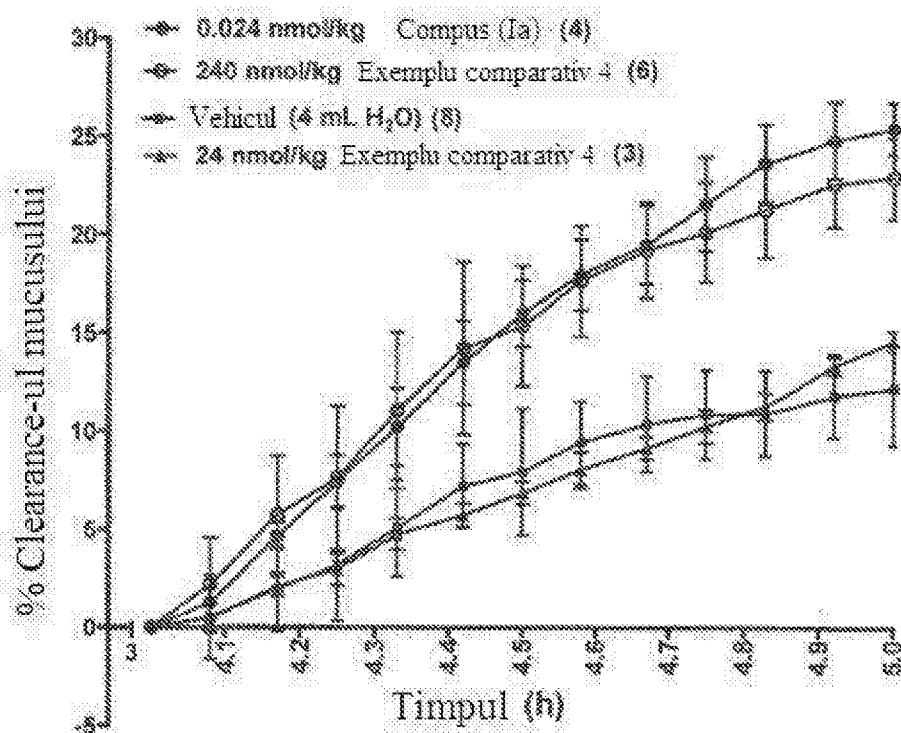


Fig. 9

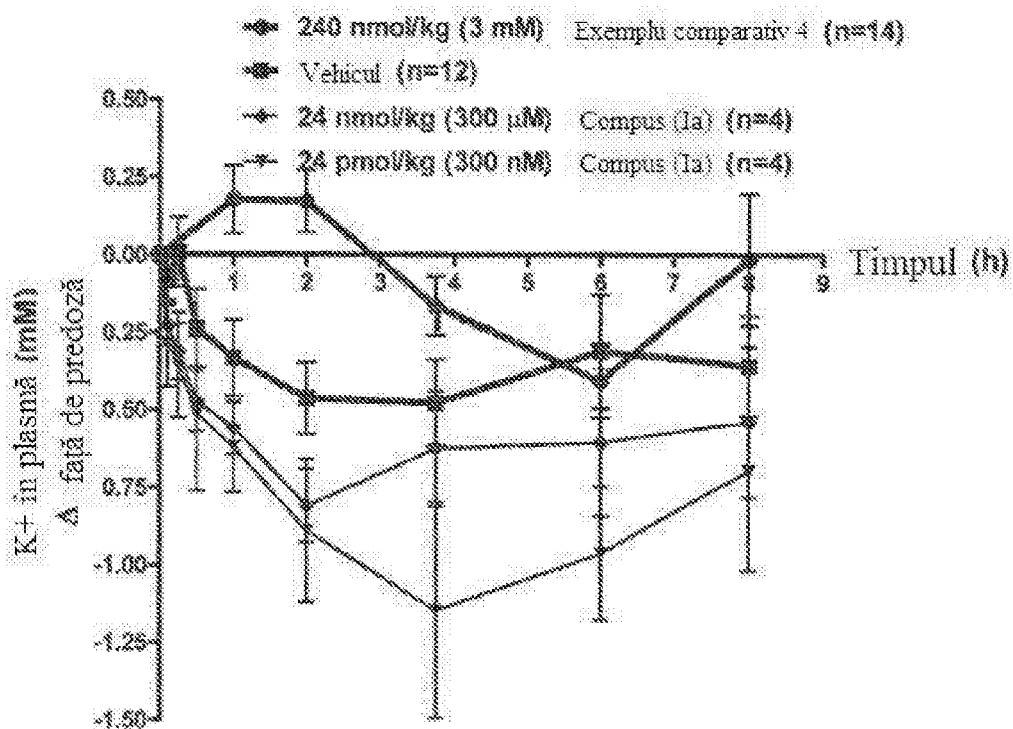


Fig. 10