(19) UA (11) 80 695 (13) C2

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040806968, 27.02.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.10.2007

(30) Приоритет: 01.03.2002 EP 02004786.6
23.10.2002 EP 02023589.1

(46) Дата публикации: 25.10.2007A61K 9/00 20060101CFI20061601BHUA A61K 31/485 20060101CLI20061601BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP03/02004, 20030227

(72) Изобретатель:
Дейвис Ребекка Джейн, IT,
Гендертон Дейвид, IT,
Люис Дейвид Эндрю, IT,
Микин Брайан Джон, IT,
Черч Таня Кетлин, IT,
Брамбилла Гаэтано, IT,
Феррарис Алессандра, IT

(73) Патентовладелец:
КЬЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А., IT

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ 2(1H)-ХИНОЛИНОНОВУЮ ПРОИЗВОДНУЮ β2-АГОНИСТОВ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ИНГАЛЯТОРЕ ПОД ДАВЛЕНИЕМ С МЕРНЫМ ДОЗИРОВАНИЕМ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и касается фармацевтической композиции, которая содержит 2(1H)-хинолиноновые производные β_2-агонистов продолжительного действия в ингаляторе под давлением с мерным дозированием, и способу получения такой композиции.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 17, 25.10.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 80695 C2

UA 80695 C2

(19) UA (11) 80 695 (13) C2

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 20040806968, 27.02.2003

(24) Effective date for property rights: 25.10.2007

(30) Priority: 01.03.2002 EP 02004786.6
23.10.2002 EP 02023589.1

(46) Publication date: 25.10.2007A61K 9/00 20060101CFI20061601BHUA A61K 31/485 20060101CLI20061601BHUA

(86) PCT application:
PCT/EP03/02004, 20030227

(72) Inventor:
Davies Rebecca Jaine, IT,
Ganderton David, IT,
Lewis David Andrew, IT,
Meakin Brian John, IT,
Church Tanya Kathleen, IT,
Brambilla Gaetano, IT,
Ferraris Alessandra, IT

(73) Proprietor:
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., IT

(54) PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING 2(1H)-QUINOLINONE DERIVATIVE LONG-ACTING -AGONISTS ADMINISTERED BY PRESSURISED METERED DOSE INHALERS AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(57) Abstract:

The present invention relates to a pharmaceutical formulation for use in the administration of 2(1H)-quinolinone derivatives long-acting β_2 -agonists by inhalation. In particular this invention relates to a chemically stable highly efficient TA 2005 HFA solution formulation to be administered by pressurised metered dose inhalers (pMDIs) characterized by a deep lung penetration. The invention also relates to methods for the preparation of said formulation and to its use in respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 17, 25.10.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 80695 C2

UA 80695 C2

(19) UA (11) 80 695 (13) C2

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040806968, 27.02.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.10.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 01.03.2002 EP 02004786.6
23.10.2002 EP 02023589.1

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 25.10.2007A61K 9/00 20060101CFI20061601BHUA A61K 31/485 20060101CLI20061601BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/EP03/02004, 20030227

(72) Винахідник(и):
Дейвіс Ребекка Джейн, IT,
Ґендертон Дейвід, IT,
Люіс Дейвід Ендрю, IT,
Мікін Брайан Джон, IT,
Черч Таня Кетлін, IT,
Брамбілла Ґаетано, IT,
Феррариc Алессандра, IT

(73) Власник(и):
К'ЄЗІ ФАРМАЧЕУТІЧІ С.П.А., IT

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ 2(1H)-ХІНОЛІНОНОВУ ПОХІДНУ β2-АГОНІСТІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ У ІНГАЛЯТОРІ ПІД ТИСКОМ З МІРНИМ ДОЗУВАННЯМ, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі фармацевтики і стосується фармацевтичної композиції, яка містить 2(1H)-хінолінонові похідні β 2-агоністів тривалої дії у інгаляторі під тиском з мірним дозуванням, та способу одержання такої композиції.

UA 80695 C2

UA 80695 C2

Опис винаходу

Астма є хворобою, яка стає частішою і є найбільш поширеною дитячою хворобою. Її можна розпізнати за рецидивною задишкою і перемежованими утрудненням проходження повітря. Незважаючи на певний прогрес у її розумінні, ця патологія залишається малозрозумілою і часто погано лікованою. Раніше контракцію гладких м'язів дихальних шляхів розглядали як найважливіший прояв астми. Зараз погляд на астму змінили, виходячи з того факту, що астма є хронічною запальною хворобою. Неконтрольоване запалення дихальних шляхів веде до пошкодження слизової і до структурних змін, наслідком яких є незворотне звуження дихальних шляхів і фіброз тканини легенів. Тому терапія має бути спрямована на контроль симптомів для забезпечення, наскільки можливо, нормального життя і створення основи для лікування запалення, що є причиною хвороби.

Іншою респіраторною хворобою, що постійно частішає у всьому світі, є хронічно обструктивна легенева хвороба (ХОЛХ). Більшість пацієнтів з ХОЛХ захворюють через куріння сигарет. Згідно з тенденціями куріння у світі, можна чекати що у 2020 році воно стане п'ятою за важливістю причиною інвалідності [Leckie M et al Exp Opin Invest Drugs 2000, 9, 3-23].

ХОЛХ визначають як хворобливий стан, що характеризується наявністю обструкції дихальних шляхів, викликаної хронічним бронхітом або емфіземою.

Хронічний бронхіт характеризується надмірною секрецією бронхіального слизу, а емфізема - ненормальним постійним збільшенням повітряних проміжків, віддалених від термінальної бронхіоли, яке супроводжується руйнуванням їх стінок без помітного фіброзу. (American Toracic Society). Кожний з станів розглядають як окрему хворобу.

Хронічний обструктивний бронхіоліт викликається обструкцією периферійних дихальних шляхів внаслідок запалення у бронхіолах.

Агоністи B_2-адренорецептора були основою лікування астми протягом багатьох років завдяки їх прямій бронхорозширювальній дії. Попередні дослідження також показали, що B_2-агоністи мають потужний антизапальний потенціал, який проявляється, наприклад, через інгібування вивільнення викликаючих запалення цитокінів.

Ліки першого покоління, наприклад, сальбутамол або фенотерол, характеризуються порівняно малою тривалістю дії, що розглядалось як вада, особливо для пацієнтів з нічною астмою. Крим того, їх дія на ХОЛХ є обмеженою, оскільки ця хвороба пов'язана з незворотною обструкцією дихальних шляхів. Поява B_2-агоністів більш тривалої дії, наприклад, формотеролу, сальметеролу і ТА 2005, була проголошена як значне нове досягнення у лікуванні астми. Згідно з деякими авторами, B_2-агоністи тривалої дії (АТД) можуть мати сильну антизапальну активність in vivo [Johnson M Clin Exp Allergy 1992, 22, 177-181; Stelmach I et al Ann Allergy Asthma Immunol 2002, 89, 67-73]. Ці ліки є новим цікавим варіантом також для пацієнтів з ХОЛХ, оскільки, як було показано, вони значно поліпшують функцію легенів і контроль симптомів.

B_2-адренергічні агоністи можуть також стимулювати прозорість альвеолярної рідини у деяких тварин і у ex vivo щурів і легенях людини. З огляду на ці відкриття, терапія за допомогою бета-адренергічного агоніста була запропонована як можливий засіб прискорення розсмоктування легеневого набряку при pulmonary oedema у пацієнтів з гострим набряком легенів [Sacuma T et al Am J Respir Crit Care Med 1997, 155, 506-512]. Лікування B_2-агоністами може також підвищити секрецію сурфактанту і, можливо, давати антизапальну дію, допомагаючи цим відновити проникність легеневих судин [Ware L et al New Eng. J Med 2000, 342, 1334-1349].

Ліки, призначені для лікування легеневих хвороб, наприклад, астми і ХОЛХ вводять у легені інгаляцією аерозолю через рот і горло, завдяки чому лікувальна речовина досягає легенів. Вони можуть бути введені як водна або водоспиртова композиція розпилювачем у вигляді сухого порошку за допомогою інгалятора сухого порошку або у галогенованому гідрокарбоновому пропеленті. Базовані на пропелентах системи вимагають застосування придатних герметизованих під тиском інгаляторів з мірним дозуванням (ПМД), які після активування вивільняють відмірену дозу ліків. Відповідні композиції можуть мати форму розчинів або суспензій. Композиції-розчини на відміну від суспензій не створюють проблем, пов'язаних з фізичною стабільністю суспендованих частинок, і тому забезпечують більшу однорідність і повторюваність доз. Щодо пропелентів, гідрофлуоралкани (HFA), відомі також як гідрофлуоркарбони (HFC) (відомі також як фреони, CFC), які протягом років вважались найкращими аерозольними про-пелентами для фармацевтичного застосування, беруть участь у руйнуванні озонового шару, і тому їх використання було заборонено. Зокрема, 1,1,1,2-тетрафлуоретан (HFA 134a) і 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан (HFA 227) розглядаються як найкращі кандидати для не-CFC пропелентів, і були описані численні фармацевтичні аерозольні композиції, з якими використовуються такі HFA-пропелентні системи.

При розробці терапевтичного аерозолю розподіл аеродинамічних розмірів вдихнутих частинок є найважливішою змінною для визначення розміру краплинок або частинок, що осаджуються у легенях пацієнта; тобто цим визначається успіх або неуспіх введення ліків [див. P. Byron, "Aerosol Formulation, Generation and Delivery Using Nonmetered Systems", Respiratory Drug Delivery, 144-151,144 (CRC Press, 1989)].

Отже, передумовою створення терапевтичного аерозолю є визначення бажаного розміру частинок.

Коли композиція має форму суспензії, розмір частинок хмарки визначається, головним чином, розміром частинок суспендованих ліків, який визначається процесом перемелювання/подрібнення. Коли композиція має форму розчину, волюметричний внесок суспендованих частинок ліків є нульовим і тому створюються хмарки значно тонших краплинок рідини згідно з концентрацією ліків у розчині.

Частинки твердої речовини і/або краплинки у аерозольній композиції можуть характеризуватись як їх

UA 80695 C2
UA 80695 C2

аеродинамічний діаметр медіани мас (АДМС), тобто діаметр, навколо якого аеродинамічні діаметри мас розподіляються рівномірно.

Осадження частинок у легенях залежить у значній мірі від трьох фізичних механізмів.

i) ударності, функції інертності;

ii) осадження, зумовленого гравітацією; і

iii) дифузії, зумовленої броунівським рухом тонких субмікронних (<1мкм) частинок. Маса частинок визначає, який з цих механізмів домінує.

Для аерозольної терапії ліками, які локально діють на гладкий м'яз дихальних шляхів, зокрема B_2-агоністами, як було виявлено у минулому, бажано, щоб частинки, що осаджуються у проміжку між верхнім і середнім пульмонарними регіонами (у зоні бронхіол), мали АДМС від приблизно 1,5(2) до 5,0мкм, бажано, приблизно 3мкм [Zanen P et al Int J Pharm 1994, 107, 211-217; Int J Pharm 1995, 114, 111-115; Thorax, 1996, 51, 977-980].

Фактично частинки, що мають аеродинамічні діаметри більше 5мкм, звичайно не досягають легенів, оскільки вони потрапляють на задню стінку горла, проковтуються і абсорбуються орально, а частинки, менші 1,5 (2,0)мкм, тобто приблизно від 0,5 до приблизно 2мкм, можуть досягати альвеолярної зони і тому вважаються небажаними, оскільки можуть бути абсорбовані у кров і спричинити небажані системні ускладнення від ліків. Частинки діаметром менше приблизно 0,5мкм взагалі вважаються терапевтично марними, оскільки вони можуть бути видихнуті.

Відповідно, композиції для ГІМД з B_2-агоністом традиційно є композиціями, здатними доставляти частинки, більша фракція яких включає частинки розміром 2-5мкм, а кількість частинок, менших 1мкм є дуже обмеженою, оскільки перші є достатньо малими, щоб досягти зони між верхнім і середнім пульмонарними регіонами, але занадто великі, щоб досягти альвеол. Такими є також розміри частинок композицій у формі суспензій, оскільки звичайне подрібнення (повітряним струмом) чистих ліків може знизити розмір частинок до приблизно 2-3мкм.

З іншого боку, відомо, що густина бета-адренергічних рецепторів є вищою у віддаленому каналі бронхіол [Barnes P et al Am Rev Respir Dis 1983, 127, 758-762], зони, якої краще досягають менші частинки. Крім того, запалення при астмі не обмежується великими центральними дихальними шляхами, але розповсюджується до малих

периферійних дихальних шляхів. Процес еозинофільного запалення, як було показано, має зв'язок з астмою бронхіальної і альвеолярної зон [Wang S J Immunol 2001, 166, 2741-2749]. Нещодавно Martin R [у J Allergy Clin Immunol 2002, 109 (Suppl 2) 447-460] доповів, що хвороби периферії легенів, можливо, підвищують ризик загострення рецидивної астми, а викликані хворобою анатомічні зміни у малих дихальних шляхах периферії легенів є помітними при фатальній астмі. Тому, на його думку, введення ліків з частинками діаметром приблизно 1мкм ("надтонкі" аерозолі) може бути корисним. Клінічна важливість хвороби периферії легенів робить цю зону важливим терапевтичним об'єктом, і тому частинки, здатні досягти цієї зони і залишитись у ній, можуть зробити кращий внесок у лікування хвороби. Було показано також, що серед частинок, менших 0,5мкм, ті, що мають діаметр не більше 0,3мкм, бажано, 5-300нм, можуть відкладатись у альвеолярній зоні осадженням. Частинки таких розмірів називають "ультратонкими".

Були повідомлення, що "ультратонкі" частинки, одержані з ди-2-етилгексилсебацинату (ДЕГС) як моделі, показали високе проникнення у дихальні шляхи [Anderson P et al Chest 1990, 97, 1115-1120].

Отже, частинки медичного аерозолю діаметром менше 0,1мкм можуть бути особливо ефективними у випадку обструкції дихальних шляхів у пацієнтів-астматиків, коли патологія пов'язана з гіперсекрецією слизу, яка заважає дифузії ліків, або у пацієнтів, уражених, ХОЛХ. Інтуїтивно можна сподіватись на зниження слизу у порожнинах дихальних шляхів, а постійний стеноз вимагатиме для перфузії більш тонких хмарок.

Існуючі субмікронні аерозольні композиції (включаючи HFA-композиції) є лише мікроемульсіями, що містять поверхнево-активні агенти, наприклад, лецитин [WO 01/78689, WO 00/27363; Dickinson P et al J Drug Target 2001, 9, 295-302].

Завдяки природним антизапальним властивостям АТД відповідні композиції, здатні доставляти суттєву фракцію тонких частинок, можуть, як можна сподіватись, принести значну допомогу пацієнтам, що страждають від бронхопульмонарних обструктивних захворювань.

2(1H)-хінолінові похідні B_2-агоніста були описані як потужні сполуки тривалої дії [EP 147 719; WO 00/75114].

Зокрема, згідно з повідомленнями, потужним B_2-агоністом швидкої (після введення) дії є 8-гідрокси-5-[(1R)-1-гідрокси-2-[[(1R)-2-(4-метоксифеніл)-1-метилетил]-аміно]-етил]-2(1H)-хінолінон, який завдяки значній тривалості дії можна вводити один раз на день. Його гідрохлоридна сіль є відомою під експериментальним позначенням ТА 2005.

Відомо, що для розчинних у HFA композицій B_2-агоніста для аерозольного введення можна використовувати ГІМД.

[У WO 94/13262] описано розчинні аерозольні композиції, які містять медикамент, пропелент HFC, співрозчинник і неорганічну або органічну кислоту як стабілізатор для запобігання хімічному розкладанню активного інгредієнта. У більшості прикладів використовуються бромід іпратропію, антихолінергічні ліки. Щодо B_2-агоністів, наведено лише одну композицію, що містить фенотерол, короткочасно діючу похідну, не пов'язану з сполуками винаходу. Окрім броміду іпратропію [у WO 94/13262] не згадано про кількість кислоти, яка мають бути додана для стабілізації медикаментів без порушення стабільності всієї композиції у контейнері. Єдиний натяк можна знайти на стор.5, рядки 15-16, де сказано, що неорганічна кислота має бути додана для одержання значення pH1-7, що є дуже широким діапазоном. Щодо води, то у заявці сказано, що у системі пропелент/співрозчинник припустимою є наявність невеликої кількості води (приблизно до 5% за масою). У

UA 80695 C2

UA 80695 C2

випадку броміду іпратропію, відзначено, що додання 1% води знижує розкладання внаслідок дегідратації.

[У WO 98/34596] описано розчинну композицію, яка містить пропелент і фізіологічно прийнятний полімер, який може сприяти солюбілізації і стабільності активних інгредієнтів.

[У заявці WO 98/56349] описано розчинну композицію для використання з інгалятором аерозолю, яка включає активний матеріал, пропелент, що містить гідрофлуоралкан (HFA), співрозчинник і низьколеткий компонент для збільшення АДМС частинок аерозолю після активування інгалятора. У деяких випадках до композиції може бути додана невелика кількість води для поліпшення розчинності активного матеріалу і/або низьколеткого компонента у співрозчиннику.

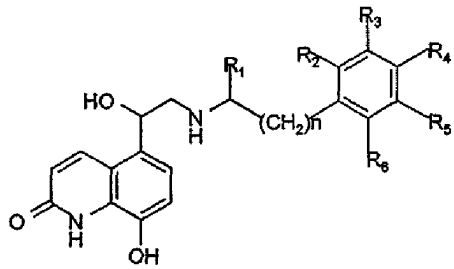
[У заявці EP 1157689] описано аерозольні фармацевтичні композиції, які включають 3г-агоніст, що належить до класу похідних фенілалкіламіну, у розчині у пропеленті HFA, і співрозчинник з вираженим pH, доведеним до 2,5-5,0 для гарантування належної тривалості зберігання. В одному з втілень винаходу ізопропілміристат (ІПМ) як низьколеткий компонент додають для збільшення АДМС частинок аерозолю і додаткового підвищення стабільності композиції. Про воду зазначено лише взагалі, а саме, що вологість може бути шкідливою для деяких активних інгредієнтів і може погіршити (хімічну) стабільність протягом зберігання. [У EP 1157689] стверджується, що композиції ТА 2005 є зручними для введення 2-10мкг/доза, бажано, 3-5мкг/доза. Композиція з HFA 134a, яка містить 12% (за масою) етанолу і 1,0% ІПМ у кількості 3,5мкг/доза збільшує АДМС введених частинок і поліпшує стабільність композиції, як це показано у Прикладі 7.

У зв'язку з наведеними міркуваннями дуже бажаним є використання високоефективних 2(1H)-хінолінових похідних B_2-агоніста тривалої дії у композиціях, призначених для введення за допомогою ПМД з глибоким проникненням у легені і низькою системною експозицією.

Об'єктом винаходу є фармацевтична аерозольна розчинна композиція, призначена для введення за допомогою ПМД, яка має придатну тривалість зберігання, достатню для фармацевтичного використання, і містить:

- активний інгредієнт, вибраний серед 2(1H)-хінолінових похідних B_2-агоністів тривалої дії, формули (I)

(I)



(I)

у якій R_1 - метил і R_2 - гідроген або R_1 і R_2 утворюють метиленовий місток $(CH_2)_n$;

n дорівнює 1 або 2;

R_3, R_4, R_5 і R_6 є кожна незалежно гідрогеном, гідроксилом, лінійно-ланцюговим або розгалуженим C_1-C_4алкілом, лінійно-ланцюговим або розгалуженим C_1-C_4алкілом, заміщеним одним або більше галогеном і/або гідроксилом, галогеном, лінійно-ланцюговим або розгалуженим C_1-C_4алкоксилом, їх енантіомерами, солями і сольватами;

- пропелент HFA і
- належну кількість співрозчинника,

причому активний інгредієнт є повністю розчиненим у системі пропелент-співрозчинник.

Зазначені розчини при активування дають композиційні фракції частинок розміром не більше 1,1мкм, які становлять щонайменше 30%, при визначенні у ступенях вмісту S6-AF Andersen Cascade Impactor'a, відносно повної дози тонких частинок, зібраних у ступенях S3-AF імпактора.

Композиція винаходу забезпечує введення значної фракції частинок діаметром не більше 1,1мкм, яка включає як екстратонкі частинки, згідно з визначенням Martin R [у J Allergy Clin Immunol 2002, 109 (Suppl 2), 447-460], так і частинки діаметром не більше 0,3мкм (ультратонкі частинки, згідно з визначенням інших авторів). Згідно з цими характеристиками, композицію винаходу далі називатимемо надтонкою композицією.

Згідно з бажаним аспектом винаходу, фармацевтична аерозольна композиція включає 0,005-0,016% (маса/об'єм)

8-гідрокси-5-[(1R)-1-гідрокси-2-[[(1R)-2-(4-метоксифеніл)-1-метилетил]-аміно]етил]-2(1H)-хінолінону або його фармацевтично прийнятну сіль або сольвати у розчині у зрідженому пропеленті HFA і співрозчиннику, бажано, вибраному з фармацевтично прийнятних спиртів, і відрізняється тим, що у ній фракція частинок розміром не більше 1,1мкм становить не менше 30%, при визначені ступенями вмісту S6-AF Andersen Cascade Impactor'a, відносно повної дози тонких частинок, зібраних у ступенях S3-AF імпактора. Бажаним активним інгредієнтом є гідрохлорид

8-гідрокси-5-[(1R)-1-гідрокси-2-[[(1R)-2-(4-метоксифеніл)-1-метилетил]-аміно]етил]-2(1H)-хінолінону (далі - ТА 2005). У деяких композиціях може бути додана вода у кількості до 5% (за масою). Бажане pH композиції становить 2,5-5,0, з визначенням у системній носійній моделі, описаній [у EP 1157689].

Композиції винаходу можуть також включати додаткові активні інгредієнти. Зокрема, додання кортикостероїду

UA 80695 C2

до B_2-агоніста тривалої дії дає оптимальний контроль астми у більшості пацієнтів, і відповідні фіксовані комбінації знаходять все ширше застосування для звичайного контролю стійкої астми. Було також виявлено, що кожний клас ліків сприятливо впливає на дію інших. Наприклад, кортикостероїди підвищують експресію B_2-рецепторів і захищають їх від інгібування, викликаного експозицією B_2-агоністу тривалої дії, а B_2-агоніст може підсилити антизапальну дію кортикостероїду [Barnes P et al. EurRespir J2002, 19, 182-191].

Отже, іншим об'єктом винаходу є високоефективні композиції, які містять 2(1 H)-хінолінонову похідну B_2-агоніста і, крім того, містять стероїд. Висока фракція надтонких частинок композиції винаходу може забезпечити таке досягнення обома ліками зони малих периферійних дихальних шляхів, яке забезпечує кращу синергічну дію при хворобах віддалених зон легенів. Крім того, з огляду на згадані вище характеристики можна створити композиції, які включають фіксовані комбінації B_2-агоніста і стероїду, причому останній може бути у нижчих дозах з забезпеченням того ж терапевтичного ефекту.

Ще одним об'єктом винаходу є високоефективні композиції з 2(1H)-хіноліноновими похідними B_2-агоніста тривалої дії у комбінації з антихолінергічноою атропіноподібною похідною, наприклад, бромідом іпраторію, бромідом окситропію і бромідом тіотропію, для одержання медикаменту, особливо ефективного для лікування ХОЛХ.

Винахід включає також спосіб заповнення аерозольного інгалятора композицією, який включає:

(a) приготування розчину одного або більше активних інгредієнтів в одному або більше співрозчинниках;

(b) як варіант, додання заздалегідь визначеної кількості води і/або коригування pH розчину;

(c) заповнення пристрою зазначеним розчином

(d) опресовування клапанів і газування

(e) додання пропелента, що містить гідрофлуоралкан (HFA)

Ще один аспект винаходу включає використання B_2-агоніста, повністю розчиненого у системі пропелент/співрозчинник і здатного після активування забезпечити емісію фракції щонайменше 30% частинок з аеродинамічним діаметром, що не перевищує 1,1мкм, для лікування респіраторних розладів, наприклад, астми і ХОЛХ.

З огляду на технічну можливість створювати після активування фракцію частинок з аеродинамічним діаметром менше 1,1мкм, яка становить щонайменше 30%, композиції винаходу можуть бути особливо ефективними для лікування астми, ХОЛХ і, взагалі, обструктивних станів дихальних шляхів, коли патологія пов'язана з гіперсекрецією слизу, яка заважає дифузії ліків.

Крім того, вони можуть бути клінічно корисними як засіб прискорення розсмоктування альвеолярного набряку і лікування хвороб, пов'язаних з дефіцитом поверхневої активності, наприклад, гострої травми легенів (ГТЛ) і синдрому гострого утруднення дихання (СГУД).

Аерозольні композиції винаходу включають 2(1H)-хінолінонову похідну B_2-агоніста тривалої дії як активний інгредієнт, пропелент HFA і співрозчинник, причому активний інгредієнт повністю розчинений таким чином, що композиції при активуванні здатні забезпечувати емісію фракції частинок розміром не більше 1,1мкм, яка є не меншою 30% (з визначеннням у ступенях визначення вмісту у S6-AF Andersen Cascade Impactor) відносно повної дози тонких частинок, зібраних у ступенях S3-AF імпактора, переважно більше 40%, бажано, вище 50%, більш бажано, вище 60%, найкраще вище 70%. Сприятливим є те, що, окрім солюбілізатора, пропелента і, як варіант, води, композиції винаходу не містять інших наповнювачів, наприклад, ПАР.

Приклади пропелентів HFA включають 1,1,1,2-тетрафлуоретан (HFA134a) і 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-n-пропан (HFA227) і їх суміші. Бажаним пропелентом є 1,1,1,2-тетрафлуоретан (HFA134a). Іншим бажаним пропелентом є 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-n-пропан (HFA227).

Співрозчинник вибирають з групи, яку утворюють нижчі алкіл(C_1-C_4)-спирти, поліоли, поліалкіленгліколі і їх комбінації Іншими придатними співрозчинниками є похідні (полі)алкоксилу, включаючи поліалкоксильні спирти, [наприклад, 2-(2-етоксиетокси)етанол (Transcutol®)].

Бажано, щоб співрозчинником був спирт, найкраще етанол. Концентрація співрозчинника (наприклад, етанолу) може бути різною, залежно від кінцевої концентрації активних інгредієнтів у композиції і від пропелента. Кількість етанолу не повинна перевищувати 40% повної маси композиції. Бажано, щоб його вміст становив 5-30% (за масою), більш бажано, 10-20% (за масою), найкраще 12-15% (за масою).

Активними інгредієнтами, які можуть бути використані у аерозольних композиціях винаходу, є 2(1H)-хінолінонові похідні адренергічного B_2-агоніста тривалої дії і їх стереоізомери, фізіологічно прийнятні солі і сольвати.

Бажаним активним інгредієнтом є 8-гідрокси-5-[(1R)-1-гідрокси-2-[[(1R)-2-(4-метоксифеніл)-1-метилетил]-аміно]етил]-2(1H)-хінолінон у формі гідрохлоридної солі (ТА 2005)

Зазначені активні інгредієнти можна використовувати індивідуально або у комбінації з стероїдами, наприклад, дипропіонатом беклометазону (ДПМ), флунісолідом, фуроатом мометазону, пропіопатом флутиказону, циклесонідом, будесонідом і його 22R-епімером, з антихолінергічними атропіноподібними похідними, наприклад, бромідом іпратропію, бромідом окситропію, бромідом тіотропію або ліками, придатними для лікування респіраторних хвороб, наприклад, метилксантинами, антилейкотрієнами і інгібіторами фосфодіестерази.

Концентрація активного інгредієнту у HFA-композиції залежить від бажаної терапевтичної кількості, що має бути введена одним або двома активуваннями.

Концентрації ліків наведено у відношенні маса/об'єм. Відповідні концентрації за масою можуть бути обчислені через визначення щільності носія.

UA 80695 C2

Композицією винаходу можна заповнювати каністри, обладнані належним калібрувальним клапаном. Бажано, щоб активування композиції здійснювалось калібрувальним клапаном, здатним надавати об'єм 25-100мкл, наприклад, 50-63мкл. Об'єм 100мкл також є припустимим.

Концентрація ТА 2005 становить 0,0005-0,024% (маса/об'єм) для введення 0,5-6мкг, бажано, 0,001-0,016% (маса/об'єм), для введення 1-4мкг, бажано, 0,001-0,008 для введення 6-12мкг при кожному активуванні. Якщо потрібно, можна створювати надлишок ліків. Наприклад, для дози 1 і 2мкг при використанні каліброваного об'єму 63мкл, кінцева концентрація гідрохлориду ТА 2005, введеного одним активуванням, становитиме 0,016% і 0,032% (маса/об'єм), відповідно.

Дозу вводять 1 або 2 рази на день, бажано, одноразово, якщо денна доза становить до 8мкг, переважно, 0,5-6мкг, бажано, 1-6мкг, найкраще 2-4мкг.

Бажане значення pH становить 2,5-5,0, більш бажано, 2,8-4. Для коригування pH можна використовувати сильні неорганічні кислоти, бажано, вибрані серед гідрохлорної, нітрогенної і фосфорної кислот. Бажаною є гідрохлорна кислота.

Кількість кислоти, що має бути додана для досягнення бажаного вираженого pH, може бути визначена заздалегідь у моделі носія, описаного у EP 1157689, і залежить від типу і концентрації активного інгредієнта і кількості співрозчинника.

Для 0,001-0,008 (маса/об'єм) ТА 2005 у 15% (за масою) етанолу і HFA 134a бажано додавати 0,01-0,05% (за масою), бажано, 0,01-0,03% (за масою) 0,1М гідрохлорної кислоти.

Наявність води може бути корисною, коли композиція додатково містить інший активний інгредієнт, наприклад, стероїд.

У цих випадках вода може бути присутня у кількості до 5,0% (за масою), бажано, 0,05-3% (за масою), найкраще 1-2% (за масою).

Фармацевтичними аерозольними композиціями винаходу заповнюють придатні для введення композицій каністри, наприклад, пластмасові або покриті пластмасою скляні пляшки, або металеві, бажано, алюмінієві банки. Композиціями можна також заповнювати каністри, в яких частинка внутрішньої поверхні виготовлена з анодованого алюмінію, нержавіючої сталі або має інертне органічне покриття. Прикладами бажаних покриттів є епоксифенольні смоли, перфлуоровані полімери, наприклад, перфлуоралкоксіалкан, перфлуоралкоксіалкілен, перфлуоралкілени, наприклад, політетрафлуоретилен (Teflon), флуорований етилен-пропілен, поліетерсульфон і співполімер флуорованого етиленпропілен-поліетерсульфону. Іншими придатними покриттями можуть бути поліамід, поліімід, поліамідімід, поліфеніленсульфід або їх комбінації.

Для композицій з ТА 2005 бажаними є каністри з внутрішньою поверхнею, покритою тефлоном.

Для додаткового підвищення стабільності можна використовувати контейнери з округленими кромками, з загорнутою горловиною або кромкою або з кромкою з повним загортанням, як це [описано у заявці WO 02/72448].

Каністру закриває калібрувальний клапан. Конструкція калібрувальних клапанів забезпечує подачу відміряної кількості композиції на одне активування і має ущільнення для запобігання витоку пропелента через клапан.

Ущільнення може включати будь-який еластомерний матеріал, наприклад, поліетилен низької щільності, хлорбутил, чорну і білу бутадієн-акрилонітрильні гуми, бутилову гуму, неопрен, EPDM (полімер з етиленпропілендієнового мономеру) і TPE (термопластичний еластомер). Гуми EPDM і TPE є бажаними, особливо EPDM. Придатні клапани можна придбати від виробників, добре відомих у галузі, наприклад, від Valois, France (наприклад, DF10, DF30, DF60), Bespak plc, UK (наприклад, BK300, BK356, BK357) і 3M-Neotechnic Ltd, UK (наприклад, Spraymiser). Придатним є також клапан DF31 від Valois, France. Елементи герметизації клапану, зокрема ущільнення, а також ущільнення навколо калібрувальної камери бажано виготовляти з інертного матеріалу, стійкого до екстрагування у компоненти композиції, особливо коли вони включають етанол.

Матеріал клапану, особливо матеріал для виготовлення калібрувальної камери, бажано, має бути інертним і стійким до впливу компонентів композиції, особливо коли вони включають етанол. Найкращими матеріалами для виготовлення калібрувальної камери є поліестери, наприклад, полібутилентерфталат (ПБТ) і ацеталі, зокрема, ПБТ.

Матеріалами для виготовлення калібрувальної камери і/або штоку клапану можуть бути флуоровані, частково флуоровані або насичені флуоровмісними сполуками матеріали для забезпечення стійкості до осаджень ліків.

Для комерційного виготовлення великих партій заповнених каністр можуть бути застосовані добре відомі способи обробки. Наприклад, один з методів виготовлення корпусу передбачає закатування калібрувального клапану в алюмінієву порожню каністру. Медикамент вводять у заряджальний резервуар, і суміш етанолу і, як варіант, води і зрідженого пропелента під тиском через заряджальний резервуар вводять у робочий резервуар. Аліквоту композиції потім вводять через калібрувальний клапан.

У іншому варіанті аліквоту зрідженої композиції додають у відкриту каністру в достатньо холодному оточенні, щоб відвернути випаровування композиції, після чого калібрувальний клапан закатують у каністру.

У ще одному варіанті аліквоту медикаменту розчиняють у солюбілізаторі і вносять у порожню каністру, закатують калібрувальний клапан і через клапан вводять пропелент у каністру. Бажано проводити процес в інертній атмосфері, наприклад, з нагнітанням нітрогену, щоб запобігти проникненню вологи з повітря.

Кожну заповнену каністру можна перед використанням з'єднати з придатним каналізуючим пристроєм і створити цим інгалятор з мірним дозуванням для введення медикаменту у легені пацієнта. Таким каналізуючим пристроєм може бути, наприклад, активатор клапану і циліндрична або конічна трубка, через яку медикамент може бути поданий з заповненої каністри через калібрувальний клапан у рот пацієнта, наприклад, мундштучний активатор.

UA 80695 C2
UA 80695 C2

У типовому варіанті шток клапану сидить у форсунковому блоці, який має вихідній отвір, що веде у камеру розширення. Ця камера має вихідний отвір, що простягається у мундштук. Діаметр (вихідного) отвору активатора може становити 0,15-0,45мм, зокрема, 0,2-0,45мм, наприклад, 0,25, 0,30, 0,33 або 0,42мм. Придатним є також діаметр 0,22мм. Для певних композицій використовують отвори активатора, виготовлені лазерним свердленням, з діаметром 0,10-0,22мм, зокрема, 0,12-0,18мм, як це [описано у заявці EP 11305216].

Використання таких тонких отворів підвищує тривалість генерування хмарки і знижує її швидкість. Це сприяє узгодженню генерування хмарки з повільним вдихом пацієнта.

Розподілення аеродинамічного розміру частинок у кожній тестовій композиції винаходу можна визначити, використовуючи Multistage Cascade Impactor згідно з процедурою, [описаною у European Pharmacopoeia, 2nd edition, 1995, частинка V.5.9.1, стор.15-17]. У даному випадку був використаний Andersen Cascade Impactor (ACI) з низькою швидкістю потоку (28,3л/хвил). Відкладення ліків на кожній платі ACI визначали за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (РХВТ). Середню дозу обчислювали вали з кумулятивного відкладення у ACI. Середню вдихнуту дозу (тонких частинок) одержували з відкладень у ступенях 3 (S3) до фільтру (AF), що відповідає частинкам <4,7мкм, поділених на кількість активувань в експерименті, а середню "надтонку" дозу, що відповідає частинкам <1,1мкм, одержували з відкладень у ступенях 6 до фільтру.

Введення композицій винаходу може бути показане для лікування слабких, помірних або сильних, гострих або хронічних симптомів або для профілактики респіраторних хвороб, наприклад, астми і ХОЛХ. Такі композиції можуть бути корисними при лікування респіраторних розладів, що характеризуються обструкцією периферійних дихальних шляхів в результаті запалення і наявністю слизу, наприклад, хронічного обструктивного бронхіоліту і хронічного бронхіту.

Наведені далі приклади ілюструють винахід.

Приклад 1. Надтонкі HFA-композиції з ТА 2005

Композицію для введення одним активуванням номінальної дози 1мкг активного інгредієнта приготовляють, як це описано далі:

Компоненти	Кількості		
	На одиницю		Номінальна доза
	мг	%	
ТА 2005	0,15	0,0016(маса/об'єм)	1
Етанол	1650	15 (за масою)	-
HCl 0,1M	2,0*	0,018 (за масою)	-
HFA 134a, доповн. до 9,45мл	9347,85		-
* еквівалент 2,0мкл			

Композицією (120 активувань/каністра, надлишок - 40 активувань) заповнювали стандартні алюмінієві каністри (двостадійне заповнення під тиском) і встановлювали калібрувальний клапан з калібрувальною камерою на 63мкл. Був використаний активатор з отвором діаметром 0,22мм. Були одержані результати як середнє для двох каністр.

Подібним чином були приготовлені, композиції, придатні для введення номінальної дози 2, 3 або 4мкг активного інгредієнта на одне активування. Розподілення аеродинамічного розміру частинок виміряли за допомогою [див. стор.11, р.31-37] і характеристики введення визначали за такими параметрами: і) номінальна доза: теоретична доза одного активування; іі) введена доза: кількість активних частинок, відкладених у всіх ступенях ACI; ііі) вдихувана доза (доза тонких частинок): кількість активних частинок розміром не більше 4,7мкм (S3-AF); iv) вдихувана фракція (фракція тонких частинок): відношення між вдихуваною дозою і "введеною дозою; N) "надтонка" доза: кількість активних частинок розміром не більше 1,1мкм (S6-AF); iv) "надтонка" фракція: відношення між "надтонкою" дозою і вдихуваною дозою.

Композиція винаходу після активування дає дуже високий процент частинок діаметром менше 1,1мкм. Для певних композицій, залежно від вмісту активного інгредієнта і кількості співрозчинника, можна одержати надтонку фракцію більше 80%.

Незважаючи на таку високу фракцію частинок діаметром не більше 1,1мкм у композиції, толерантність до терапевтичних доз ліків є високою.

Стабільність композиції, здатною давати 4мкг на кожне активування, перевіряли зберіганням банок у нормальному положенні при 5°С.

Мере 9 місяців вміст ТА 2005 перевищував 95%, що відповідає вимогам ICH Q1A стосовно "Перевірок стабільності нових активних речовин (і медичних продуктів)".

Приклад 2. Надтонкі HFA-композиці з ТА 2005 і 22R-будесонідом

Композицію для введення, відповідно, номінальної дози 10мкг ТА 2005 і 80мкг 22R-будесоніду на одне активування приготовляють, як це описано далі.

Компоненти	Кількості		
	На одиницю		Номінальна доза
	мг	%	мкг
ТА 2005	0,15	0,0016 (маса/об'єм)	1
22R-будесонід	12,00	0,127 (маса/об'єм)	80

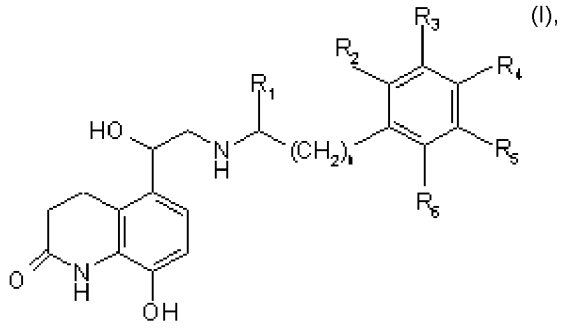
UA 80695 C2
UA 80695 C2

Етанол	1650	15 (за масою)	-
HCl 0,1M	3,3*	0,03 (за масою)	-
Вода	220,05	2,0 (за масою)	-
HFA 134a, доповн. до 9,45мл	9114,5	-	-
* еквівалент 3,3мкг			

Композицією (120 активувань/каністра, надлишок 30 активувань) заповнюють алюмінієву каністру з тефлоновим покриттям на внутрішній поверхні (двостадійне заповнення під тиском) і з калібрувальною камерою на 63мкл.

Формула винаходу

1. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), її стереоізомер, фармацевтично прийнятну сіль або сольват


(I),

де R_1 - метил і R_2 - гідроген або R_1 і R_2 утворюють метиленовий місток $(CH_2)_n$;

n дорівнює 1 або 2;

R_3, R_4, R_5 і R_6 є кожен незалежно гідрогеном, гідроксилом лінійно-ланцюговим або розгалуженим C_1-C_4алкілом, лінійно-ланцюговим або розгалуженим C_1-C_4алкілом, заміщеним одним або більше галогеном та/або гідроксилом, галогеном, лінійно-ланцюговим або розгалуженим C_1-C_4алкоксилом,

причому згадана композиція міститься у інгаляторі під тиском з мірним дозуванням, в розчині, який складається із зрідженого пропеленту HFA, співрозчинника і, необов'язково, води у кількості до 5 % від загальної маси згаданої композиції, і де фракція частинок розміром не більше 1,1 мкм, що вводяться при активуванні зазначеного інгалятора з мірним дозуванням, становить щонайменше 30 %, як це визначено за допомогою каскадного імпактора Андерсена за їх вмістом на стадіях S6-AF відносно вмісту на стадіях S3-AF.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фракція частинок розміром не більше 1,1 мкм, що вводяться при активуванні інгалятора, становить щонайменше 40 %.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що активним інгредієнтом є 8-гідрокси-5-[(1R)-1-гідрокси-2-[[(1R)-2-(4-метоксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2(1H)-хінолінон, його фізіологічно прийнятна сіль або сольват.

4. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що активним інгредієнтом є гідрохлорид 8-гідрокси-5-[(1R)-1-гідрокси-2-[[(1R)-2-(4-метоксифеніл)-1-метилетил]аміно]етил]-2(1H)-хінолінону.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що концентрація активного інгредієнта становить від 0,0005 % до 0,024 % (маса/об'єм).

6. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що концентрація активного інгредієнта становить від 0,001 % до 0,008 % (маса/об'єм).

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її виражене pH становить від 2,5 до 5,0.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її виражене pH становить від 2,8 до 4,0.

9. Фармацевтична композиція за п. 7 або 8, яка **відрізняється** тим, що її виражене pH коригують доданням неорганічної кислоти.

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що неорганічну кислоту вибирають з групи, яку утворюють гідрохлорна, нітрогенна і фосфорна кислоти.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що пропелент включає один або більше гідрофлуоралканів (HFA), вибраних з групи, яку складають HFA 134a і HFA 227.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що співрозчинник вибирають з групи, яку складають нижчий алкіл(C_1-C_4)-спирти, поліоли, поліалкіленгліколі, похідні (полі)алкоксилу і їх комбінації.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що співрозчинником є етанол.

14. Фармацевтична композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що вміст етанолу становить від 5 % до 30 % (за масою).

15. Фармацевтична композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що вміст етанолу становить від 10 % до 20 %

UA 80695 C2

UA 80695 C2

(за масою).

16. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що нею заповнюють каністру, у якій вся внутрішня металева поверхня або її частина має інертне органічне покриття.

17. Фармацевтична композиція за п. 16, яка **відрізняється** тим, що покриття каністри вибране з групи, яку складають епоксифенольні смоли, перфлуоралкоксіалкан, перфлуоралкоксіалкілен, перфлуоралкілени, наприклад, політетрафлуоретилен, флуорований етилен-пропілен, поліетерсульфон і співполімер флуорованого етилен-пропілен-поліетерсульфону.

18. Фармацевтична композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що інертним органічним покриттям є політетрафлуоретилен.

19. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що додатково містить додатковий активний інгредієнт, вибраний з класу стероїдів, який містить дипропіонат беклометазону, флунісолід, фуроат мометазону, пропіопат флутиказону, циклесонід, будесонід і його 22R-епімер або такі антихолінергічні атропіноподібні похідні, як бромід іпратропію, бромід окситропію, бромід тіотропію або інгібітор фосфодіестерази.

20. Спосіб одержання композиції за будь-яким з пп. 1-18, який включає:

a) приготування розчину одного або більше активних інгредієнтів в одному або більше співрозчинниках;

b) як варіант, додання заздалегідь визначеної кількості води та/або коригування pH розчину;

c) заповнення пристрою зазначеним розчином;

a) опресовування клапанів і газування;

e) додання пропеленту, що містить гідрофлуоралкан (HFA).

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 17, 25.10.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 80695 C2

UA 80695 C2