

R U 2 4 2 2 1 4 4 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2 422 144⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008108302/15, 02.08.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.08.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.08.2005 EP 05107266.8

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2009 Бюл. № 26

(45) Опубликовано: 27.06.2011 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: Noveck R et al. "Bronchodilator effect of
tiotropium in moderate-severe asthmatics",
American Journal of respiratory and critical care
medicine, Mar 1999, vol. 159, №3, A625. US
5610163 A, 11.05.1997. WO 02/30928 A1,
18.04.2002. RU 2073677 C1, 20.02.1997.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.03.2008

(86) Заявка РСТ:
EP 2006/064958 (02.08.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/017438 (15.02.2007)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.п.ов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ЭНГЕЛЬ Михаэль (DE),
ХАЙНРИКС Штефан (DE)

(73) Патентообладатель(и):

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

R U 2 4 2 2 1 4 4 C 2

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ СОЛЕЙ ТИОТРОПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ АСТМЫ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
области фармацевтики и медицины и касается
применения соли бромид тиотропия для
получения лекарственного средства,

предназначенного для лечения пациентов,
страдающих от тяжелой персистирующей
астмы. Изобретение обеспечивает высокую
эффективность лечения. 10 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2008108302/15, 02.08.2006

(24) Effective date for property rights:
02.08.2006

Priority:

(30) Priority:
06.08.2005 EP 05107266.8

(43) Application published: 20.09.2009 Bull. 26

(45) Date of publication: 27.06.2011 Bull. 18

(85) Commencement of national phase: 06.03.2008

(86) PCT application:
EP 2006/064958 (02.08.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/017438 (15.02.2007)

Mail address:

101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11

(72) Inventor(s):

EhNGEL' Mikhaehl' (DE),
KhAJNRIKS Shtefan (DE)

(73) Proprietor(s):

BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'
GMBKh (DE)

R U 2 4 2 2 1 4 4 C 2

R U 2 4 2 2 1 4 4 C 2

(54) APPLICATION OF TIOTROPIUM SALTS FOR TREATMENT OF SEVERE FORMS OF PERSISTENT ASTHMA

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: claimed invention relates to field of pharmaceutics and medicine and deals with application of tiotropium bromide salt for obtaining

medication, intended for treatment of patients, who suffer from severe form of persistent asthma.

EFFECT: invention insures high efficiency of treatment.

11 cl, 1 tbl, 22 ex

R U

Настоящее изобретение относится к применению солей тиотропия для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения пациентов, страдающих тяжелой формой персистирующей астмы.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Астма является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Оно представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Астма вызывает повторяющиеся эпизоды одышки, тяжести в грудной клетке, удушья и кашля. Астматические приступы являются эпизодическими (или приступообразными), но воспалительное состояние дыхательных путей является хроническим. Известны формы астмы разной степени тяжести (приступообразной, персистирующей, персистирующей легкой, средней и тяжелой степени). Степень тяжести астмы является индивидуальной, необязательно связана с частотой или стойкостью симптомов и может изменяться у одного пациента с течением времени.

Курс лечения зависит от тяжести заболевания и наоборот, степень тяжести заболевания определяют по результатам лечения.

Согласно принятым во всем мире рекомендациям GINA (инициативного совета по лечению астмы, Global initiative for asthma) степень тяжести астмы классифицируют на так называемые стадии 1-4 GINA. Степень тяжести астмы определяет курс необходимого лечения (см. документ GINA - Pocket guide for asthma management and prevention, вып. 2004). Большинству пациентов необходимо принимать лекарственные средства каждый день для контроля симптомов, улучшения функции легких и для предотвращения приступов. Лекарственные средства необязательно назначают для ослабления острых симптомов, таких как одышка, тяжесть в грудной клетке и кашель.

Стадию 1 астмы GINA называют также приступообразной астмой. Симптомы обычно наблюдаются реже 1 раза в неделю. Пациентам, страдающим астмой в стадии 1 GINA, нет необходимости принимать лекарственные средства каждый день.

При персистирующей астме легкой степени (стадия 2 GINA) рекомендуемым лечением является ингаляция низкой дозой кортикоидов. При персистирующей астме средней степени тяжести (стадия 3 GINA) рекомендуется введение дозы кортикоидов (от низкой до средней) в комбинации с ингаляциями β -2-агонистов пролонгированного действия.

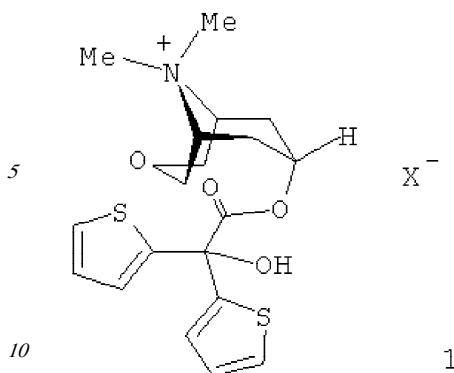
Тяжелую персистирующую астму (стадия 4 GINA) обычно лечат ингаляцией высокой дозой кортикоидов в комбинации с ингаляциями β -2-агонистов пролонгированного действия и при необходимости одним или более следующими лекарственными средствами: теофиллин с замедленным высвобождением, модификатор лейкотриена, β -2-агонист пролонгированного действия для перорального введения и кортикоиды для перорального введения.

Объектом настоящего изобретения является разработка другого способа лечения пациентов, страдающих от персистирующей астмы тяжелой степени. Другим объектом настоящего изобретения является получение пригодных фармацевтических композиций для лечения таких пациентов.

Описание вариантов осуществления настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения пациентов, страдающих персистирующей астмой тяжелой степени.

Соединение бромид тиотропия описано в заявке на выдачу европейского патента ЕР 418716 A1 и характеризуется следующей формулой:



где X^- означает бромид. Термин «тиотропий» по настоящему изобретению означает катион 1' в свободной форме.

15 Термин «соли тиотропия 1», использованный в данном контексте, означает соединения, которые, кроме тиотропия 1', содержат противоион X^- (анион) с одновалентным отрицательным зарядом, предпочтительный анион выбирают из группы, включающей хлорид, бромид, иодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нитрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат и пара-толуолсульфонат, при этом предпочтительными анионами являются хлорид, бромид, иодид, метансульфонат и пара-толуолсульфонат. Наиболее предпочтительными являются хлорид, бромид, иодид и метансульфонат. Согласно настоящему изобретению прежде всего предпочтительным является бромид тиотропия, 20 предпочитительно в форме кристаллического моногидрата бромида тиотропия, который описан в заявке WO 02/30928. В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения используют безводный бромид тиотропия, как описано в заявках WO 03/000265 или WO 05/042527. Наиболее предпочтительной из двух безводных форм является форма, описанная в заявке WO 05/042527.

25

30 Термин «персистирующая астма тяжелой степени», использованный в данном контексте, означает астму стадии 4 GINA. Астма степени тяжести 4 GINA характеризуется непрерывными симптомами, частыми приступами, усилением симптомов в ночное время, ограниченной физической активностью пациента, 35 несмотря на стандартное поддерживающее лечение (например, ингаляции кортикоステроидов и β -2-агонистов пролонгированного действия), или величинами PEF и $FEV_1 \leq 60\%$, при этом вариабельность PEF составляет $>30\%$. Согласно рекомендациям GINA, наличие только одного из признаков тяжести является достаточным для отнесения пациента к данной категории.

40 45 Величины PEF (пиковая скорость выдоха) измеряют с использованием расходомеров, известных в данной области техники. Спирометры, известные в данной области техники, используют для измерения объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1). Способы определения величин PEF и FEV_1 известны в данной области техники.

50 Настоящее изобретение относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения пациентов, страдающих астмой в стадии 4 GINA. Настоящее изобретение относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы у пациентов, страдающих непрерывными симптомами. Настоящее изобретение относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы у пациентов, страдающих частыми приступами. Настоящее изобретение

относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы у пациентов, страдающих частыми симптомами в ночное время. Настоящее изобретение относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы у пациентов с ограниченной физической активностью. Настоящее изобретение относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы у пациентов с величинами $PEF \leq 60\%$. Настоящее изобретение относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы у пациентов с величинами $FEV_1 \leq 60\%$. Настоящее изобретение относится также к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы у пациентов с вариабельностью $PEF > 30\%$.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов, страдающих персистирующей астмой тяжелой степени, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1. Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов, страдающих астмой степени тяжести 4 GINA, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1. Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов, страдающих непрерывными симптомами, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов, страдающих частыми приступами, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1. Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов, страдающих астмой с обострением симптомов в ночное время, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1. Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов с величинами $PEF \leq 60\%$, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1. Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов с величинами $FEV_1 \leq 60\%$, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1. Настоящее изобретение относится также к способу лечения астмы у пациентов с вариабельностью $PEF > 30\%$, который заключается во введении терапевтически эффективного количества соли тиотропия 1.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество лекарственного средства или фармацевтического агента, который обеспечивает биологическую или медицинскую ответную реакцию ткани, системы, организма животного или человека, которое выбирает исследователь или врач.

В случае тяжелой и персистирующей астмы рекомендуется лечение кортикоステроидами. Однако у пациентов, страдающих тяжелой персистирующей астмой, часто наблюдаются постоянно присутствующие симптомы, несмотря на ингаляции кортикоステроидов.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у пациентов со стойкими симптомами, несмотря на

лечение ингаляциями кортикостероидов.

В случае тяжелой и персистирующей астмы рекомендуется лечение β -2-агонистами, прежде всего ингаляцией β -2-агонистов пролонгированного действия. Однако у пациентов, страдающих тяжелой персистирующей астмой, часто наблюдаются постоянно присутствующие симптомы, несмотря на ингаляции β -2-агонистов. В другом варианте настоящее изобретение относится к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у пациентов со стойкими симптомами, несмотря на лечение ингаляциями β -2-агонистов.

В случае тяжелой и персистирующей астмы в качестве основного лечения рекомендуется лечение кортикостероидами в комбинации с β -2-агонистами пролонгированного действия. Однако у пациентов, страдающих тяжелой персистирующей астмой, часто наблюдаются постоянно присутствующие симптомы астмы, несмотря на ингаляции кортикостероидов в комбинации с β -2-агонистами пролонгированного действия. В другом варианте настоящее изобретение относится к применению солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у пациентов с постоянно присутствующими симптомами, несмотря на комбинированное лечение ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, симптомы которых не поддаются поддерживающему лечению ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения астмы степени тяжести 4 GINA и для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, симптомы которых не поддаются поддерживающему лечению ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения третьей линии тяжелой персистирующей астмы.

В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс поддерживающего лечения ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения астмы степени тяжести 4 GINA и для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс поддерживающего лечения ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается

применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, 5
предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и
для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс
поддерживающего лечения ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов
10 пролонгированного действия, и кортикостероиды для ингаляции выбирают из группы,
включающей преднизолон, преднизон, бутиксокортропионат, RPR-106541,
флунизолид, беклометазон, триамцинолон, будезонид, флутиказон, мометазон,
циклезонид, рофлепонид, ST-126, дексаметазон, (S)-фторметил-6 α ,9 α -дифтор-17 α -[(2-
15 фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-диен-17 β -
карбонат, (S)-(2-оксотетрагидрофуран-3S-ил)-6 α ,9 α -дифлуоро-11 β -гидрокси-16 α -
метил-3-оксо-17 α -пропионилоксиандроста-1,4-диен-17 β -карбонат и
этипреднолдихлорацетат (BNP-166), необязательно в форме их рацематов,
20 энантиомеров или диастереомеров и необязательно в форме солей или производных,
сольватов и/или гидратов указанных соединений.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается
применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства,
предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и
20 для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс
поддерживающего лечения ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов
пролонгированного действия, и кортикостероиды для ингаляции выбирают из группы,
включающей флунизолид, беклометазон, триамцинолон, будезонид, флутиказон,
мометазон, циклезонид, рофлепонид, ST-126, дексаметазон, (S)-фторметил-6 α ,9 α -
25 дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-
диен-17 β -карбонат, (S)-(2-оксотетрагидрофуран-3S-ил)-6 α ,9 α -дифтор-11 β -
гидрокси-16 α -метил-3-оксо-17 α -пропионилоксиандроста-1,4-диен-17 β -карбонат и
этипреднолдихлорацетат необязательно в форме рацематов, энантиомеров или
30 диастереомеров и необязательно в форме солей или производных, сольватов и/или
гидратов указанных соединений.

В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается
применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства,
предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и
35 для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс
поддерживающего лечения ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов
пролонгированного действия, и кортикостероиды для ингаляции выбирают из группы,
включающей будезонид, флутиказон, мометазон, циклезонид, (S)-фторметил-6 α ,9 α -
40 дифтор-17 α -[(2-фуранилкарбонил)окси]-11 β -гидрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-
диен-17 β -карбонат и этипреднолдихлорацетат необязательно в форме рацематов,
энантиомеров и диастереомеров или необязательно в форме сольватов или
производных, солей и/или гидратов указанных соединений.

Любое упоминание стероидов включает также их любые соли или производные,
45 гидраты или сольваты, если они существуют. Примеры возможных солей и
производных стероидов включают соли щелочных металлов, такие как, например,
соли натрия или калия, сульфобензоаты, фосфаты, изоникотинаты, ацетаты,
пропионаты, дигидрофосфаты, пальмитаты, пивалаты или фуроаты.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается
применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства,
предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и
50 для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс

поддерживающего лечения ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов пролонгированного действия, и β -2-агонисты пролонгированного действия выбирают из группы, включающей албутерол, бамбутерол, битолтерол, броксатерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, гексопреналин, ибутерол, изоэтарин, изопреналин, левосалбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапротеренол, орципреналин, пирбутерол, прокатерол, репротерол, продукт TD 3327, ритодрин, салметерол, алмезамол, сотеренот, сульфонтерол, тиарамид, тербуталин, толубутерол, продукт CHF-4226 (продукт ТА 2005 или кармоторол), продукт НOKU-81,

10 продукт KUL-1248, 3-(4-{6-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)этиламино]гексилокси}бутил)бензолсульфонамид, 5-[2-(5,6-диэтилндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он, 4-гидрокси-7-[2-{[2-{[3-(2-фенилэтокси)пропил]сульфонил}этил]амино}этил]-2(3Н)-бензотиазолон,

15 1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксифенил]-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N,N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-

20 гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанол, 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-изопропиламинобутил)-2Н-1,4-бензоксазин-3-(4Н)-он, 1-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-трет-бутиламино)этанол, 1-(4-этоксикарбониламино-3-циано-5-фторфенил)-2-(трет-бутиламино)этанол и N-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этиламино}этил)фенил]формамид, необязательно в форме рацематов, энантиомеров, диастереомеров и необязательно фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и гидратов указанных соединений.

30 В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс поддерживающего лечения ингаляциями кортикостероидов и β -2-агонистов

35 пролонгированного действия, и β -2-агонисты пролонгированного действия выбирают из группы, включающей бамбутерол, битолтерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, гексопреналин, ибутерол, пирбутерол, прокатерол, репротерол, продукт TD 3327, салметерол, сульфонтерол, тербуталин, толубутерол, продукт CHF-4226 (продукт ТА 2005 или кармоторол), 3-(4-{6-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)этиламино]гексилокси}бутил)бензолсульфонамид, 5-[2-(5,6-диэтилндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он, 4-гидрокси-7-[2-{[2-{[3-(2-фенилэтокси)пропил]сульфонил}этил]амино}этил]-2(3Н)-бензотиазолон, 1-(2-фтор-4-гидроксифенил)-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксифенил]-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N,N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанол, 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-изопропиламинобутил)-2Н-1,4-бензоксазин-3-(4Н)-

он, 1-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-трет-бутиламино)этанол, 1-(4-этоксикарбониламино-3-циано-5-фторфенил)-2-(трет-бутиламино)этанол и N-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этиламино} этил)фенил]формамид, необязательно в форме рацематов, энантиомеров, 5 диастереомеров и необязательно фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и гидратов указанных соединений.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства,

10 пред назначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и для профилактики бронхо-обструктивных симптомов у пациентов, прошедших курс поддерживающего лечения ингаляциями кортикоステроидов и β -2-агонистов пролонгированного действия, и β -2-агонисты пролонгированного действия выбирают из группы, включающей фенотерол, формотерол, салметерол, продукт CHF-4226

15 (продукт ТА 2005 или кармоторол), 3-(4-{6-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)этиламино]гексилокси}бутил)бензолсульфонамид, 5-[2-(5,6-диэтилндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксифенил]-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-

20 бутиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N,N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-н-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2Н-5-гидрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-

25 метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанол и N-[2-гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этиламино}этил)фенил]формамид, необязательно в форме рацематов, энантиомеров, диастереомеров и необязательно фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и гидратов

30 указанных соединений. Среди указанных выше β -миметиков наиболее предпочтительными являются формотерол, салметерол, продукт CHF-4226 (продукт ТА 2005 или кармоторол), 3-(4-{6-[2-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-

гидроксиметилфенил)этиламино]гексилокси}бутил)бензолсульфонамид, 5-[2-(5,6-диэтилндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1Н-хинолин-2-он и N-[2-

35 гидрокси-5-(1-гидрокси-2-{2-[4-(2-гидрокси-2-фенилэтиламино)фенил]этиламино}этил)фенил]формамид, необязательно в форме рацематов, энантиомеров, диастереомеров и необязательно фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей и гидратов указанных соединений.

40 Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей β -2-агонистов по настоящему изобретению включают фармацевтически приемлемые соли, которые выбирают из группы, включающей соли хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной

45 кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, 1-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты, 4-фенилкоричной кислоты, 5-(2,4-дифторфенил)салциловой кислоты или малеиновой кислоты. При необходимости для получения солей используют смеси указанных выше кислот.

50 Соли β -2-агонистов по настоящему изобретению выбирают из группы, включающей гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, фумарат, метансульфонат, 4-фенилциннамат, 5-(2,4-дифторфенил)саллицилат, малеат и ксинафоат. Наиболее предпочтительные соли в случае салметерола выбирают из группы, включающей

5 гидрохлорид, сульфат, 4-фенилциннамат, 5-(2,4-дифторфенил)саллицилат и ксинафоат, прежде всего предпочтительные соли включают 4-фенилциннамат, 5-(2,4-дифторфенил)саллицилат и прежде всего ксинафоат. Предпочтительные соли в случае формотерола выбирают из группы, включающей гидрохлорид, сульфат, полуфумарат и фумарат, прежде всего предпочтительные соли включают гидрохлорид, полуфумарат и фумарат. Прежде всего предпочтительными солями по настоящему изобретению являются дигидрат фумарата формотерола и гидрат полуфумарата формотерола.

10 Любое упоминание термина «β-2-агонист» включает его энантиомеры или их смеси.

В еще одном предпочтительном варианте настоящего изобретения предлагается применение солей тиотропия 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у детей, предпочтительно детей не старше 14, более предпочтительно не старше 10, еще более 15 предпочтительно не старше 8 и наиболее предпочтительно не старше 6 лет. Наиболее предпочтительный вариант включает детей не старше 5 лет.

20 В другом объекте настоящего изобретения предлагается указанное применение солей тиотропия 1, при осуществлении которого каждому субъекту вводят предпочтительно 1-20 мкг тиотропия 1', более предпочтительно 2-15 мкг. В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается указанное применение солей тиотропия 1, при осуществлении которого каждому субъекту вводят предпочтительно 5-10 мкг тиотропия 1'.

25 В другом объекте настоящего изобретения предлагается указанное применение, при осуществлении которого соли тиотропия 1 вводят 1 или 2, предпочтительно 1 раз в сут. В еще одном объекте настоящего изобретения предлагается указанное применение, при осуществлении которого соли тиотропия 1 вводят утром или вечером.

30 Применение солей тиотропия 1 по настоящему изобретению включает применение сольватов или гидратов, полученных указанным способом, предпочтительно гидратов, наиболее предпочтительно моногидратов.

35 Специалисты в данной области техники могут рассчитать соответствующее количество бромида тиотропия и/или моногидрата бромида тиотропия в расчете на количество активного соединения тиотропия 1', которое вводят в виде однократной дозы, как описано в данном контексте.

40 Соли тиотропия 1 по настоящему изобретению предпочтительно вводят ингаляционным способом. С этой целью соли тиотропия 1 необходимо получить в форме, пригодной для ингаляции. Составы для ингаляции включают порошки для ингаляции, аэрозоли, содержащие пропеллент, с отмеряющим дозу устройством, или растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент. Порошки для ингаляции по настоящему изобретению, содержащие соли тиотропия 1, необязательно смешивают с физиологически приемлемыми эксципиентами. Термин «растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент», использованный в данном контексте, означает также 45 концентраты или стерильные растворы для ингаляции, готовые к применению. Составы по настоящему изобретению описаны более подробно в следующем разделе настоящего описания.

50 Предпочтительные порошки для ингаляции по настоящему изобретению включают порошки для ингаляции, которые содержат от 0,01 до 2% тиотропия. Более предпочтительные порошки для ингаляции по настоящему изобретению содержат тиотропий в количестве приблизительно от 0,03 до 1%, предпочтительно от 0,05 до 0,6%, более предпочтительно от 0,06 до 0,3%. Наиболее предпочтительные

5 порошки для ингаляции по настоящему изобретению содержат тиотропий в количестве приблизительно от 0,08 до 0,22%. Количество тиотропия, указанные выше, соответствуют количеству катиона тиотропия.

10 Эксципиенты, используемые в настоящем изобретении, получают пригодными способами измельчения и/или просеивания по стандартным методикам. В качестве эксципиентов по настоящему изобретению используют также смеси эксципиентов, которые получают при смешивании фракций эксципиентов, которые характеризуются различным средним размером.

15 Примеры физиологически приемлемых эксципиентов, которые можно использовать для получения порошков для ингаляции, предназначенных для применения в ингаляторах по настоящему изобретению, включают моносахариды (например, глюкозу, фруктозу или арабинозу), дисахариды (например, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу), олиго- и полисахариды (например, декстраны, декстрины, 20 мальтодекстрины, крахмал, целлюлозу), полиспирты (например, сорбит, маннит, ксилит), циклодекстрины (например, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, χ -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин), аминокислоты (например, гидрохлорид аргинина) или соли (например, хлорид натрия, 25 карбонат кальция), или смеси указанных соединений. Предпочтительно используют моно- и дисахариды, но наиболее предпочтительным является применение лактозы или глюкозы, предпочтительно, но не обязательно, в форме гидратов. Наиболее предпочтительным эксципиентом по настоящему изобретению является лактоза.

30 Максимальный средний размер частиц эксципиентов, предназначенных для получения порошков для ингаляции по настоящему изобретению, составляет не более 250 мкм, предпочтительно от 10 до 150 мкм, наиболее предпочтительно от 15 до 80 мкм. В некоторых случаях в эксципиенты, указанные выше, добавляют фракции с более мелкими частицами со средним размером от 1 до 9 мкм. Эксципиенты с более 35 мелкими частицами также выбирают из группы эксципиентов, перечисленных выше. Средний размер частиц определяют, например, по стандартным методикам (см., например, заявку WO 02/30389, абзацы А и С). Кроме того, для получения порошков для ингаляции по настоящему изобретению в смесь эксципиентов добавляют измельченный безводный кристаллический бромид тиотропия, средний размер частиц которого предпочтительно составляет от 0,5 до 10 мкм, более предпочтительно от 1 до 5 мкм (см., например, заявку WO 02/30389, абзац В). Способы измельчения активных соединений описаны в предшествующем уровне техники.

40 Если не используют специально полученную смесь эксципиентов, прежде всего предпочтительным является применение эксципиентов со средним размером частиц от 10 до 50 мкм, а содержание тонкодисперсных частиц с размером от 0,5 до 6 мкм составляет 10%.

45 Термин «средний размер частиц», использованный в данном контексте, означает 50%-ную величину объемного распределения частиц, измеренную с использованием лазерного дифрактометра методом сухой дисперсии. Средний размер частиц определяют с использованием стандартных методик (см., например, заявку WO 02/30389, абзацы А и С). Аналогичным образом, термин «10%-ное содержание 50% тонкодисперсных частиц» означает 10%-ную величину объемного распределения частиц, измеренную с использованием лазерного дифрактометра. Другими словами, в настоящем изобретении 10%-ное содержание тонкодисперсных частиц означает, что содержание тонкодисперсных частиц меньше указанного размера составляет 10% (определенного по объемному распределению).

5 Величины в процентах, указанные в настоящем описании, всегда означают мас. %, если не указано иное.

Предпочтительный средний размер частиц эксципиента, предназначенного для получения порошков для ингаляции, составляет от 12 до 35 мкм, наиболее 5 предпочтительно от 13 до 30 мкм.

Предпочтительными также являются порошки для ингаляции, в которых 10% тонкодисперсных частиц характеризуется средним размером приблизительно от 1 до 4 мкм, предпочтительно приблизительно от 1,5 до 3 мкм.

10 Согласно настоящему изобретению порошки для ингаляции характеризуются высокой степенью гомогенности с целью увеличения точности получения 10 однократных доз, а именно точность составляет менее 8%, предпочтительно менее 6%, наиболее предпочтительно менее 4%.

15 После взвешивания исходных материалов порошки для ингаляции получают из эксципиентов и активных веществ с использованием стандартных методик (см., например, заявку WO 02/30390). Порошки для ингаляции по настоящему изобретению получают, например, по методике, описанной ниже. В методиках, описанных в данном контексте, компоненты используют в массовых соотношениях, описанных для 20 указанных выше композиций, предназначенных для получения порошков.

Сначала эксципиент и активное вещество помещают в пригодный контейнер для смешивания. Средний размер частиц активного вещества составляет от 0,5 до 10 мкм, предпочтительно от 1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 2 до 5 мкм. Эксципиент и активное вещество предпочтительно добавляют при прессовании через сито или 25 сито для гранулирования с размером ячеек от 0,1 до 2 мм, предпочтительно от 0,3 до 1 мм, наиболее предпочтительно от 0,3 до 0,6 мм. Предпочтительно сначала в контейнер для смешивания добавляют эксципиент, а затем активное вещество. Оба компонента в процессе смешивания предпочтительно добавляют порциями.

30 Предпочтительным является просеивание обоих компонентов в виде отдельных слоев поочередно. Смешивание эксципиента с активным веществом можно осуществить в процессе добавления обоих компонентов. Предпочтительное перемешивание включает перемешивание сразу после поочередного просеивания слоев обоих компонентов.

35 Настоящее изобретение относится также к применению порошков для ингаляции по настоящему изобретению, предназначенных для получения фармацевтической композиции для лечения тяжелой персистирующей астмы, как описано в данном контексте.

40 Порошки для ингаляции по настоящему изобретению вводят, например, с использованием ингаляторов, отмеряющих однократную дозу из резервуара через отмеряющую камеру (например, как описано в патенте US 4570630 A) или другие устройства (например, как описано в патенте DE 3625685 A). Предпочтительной 45 является упаковка порошков для ингаляции по настоящему изобретению в капсулы (в виде так называемых картриджей-«ингалеттов»), которые используют в ингаляторах, таких как описано, например, в заявке WO 94/28958.

Наиболее предпочтительно капсулы, содержащие порошок для ингаляции по 50 настоящему изобретению, вводят с использованием ингаляторов, как показано, например, на фиг. 1 в заявке WO 03/084502 A1, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. Данный ингалятор содержит кожух 1, содержащий 2 отверстия 2, панель 3, в которой расположены входные отверстия для воздуха и которая снабжена ситом 5 с защитным корпусом 4, камеру для ингаляции 6,

соединенную с панелью 3, в которой расположена нажимная кнопка 9 с двумя заостренными штырьками 7 и подвижным счетчиком с пружиной 8, наконечник 12, присоединенный к кожуху 1, панели 3 и крышке 11 с помощью шпинделя 10, обеспечивающего открывание и закрывание, и отверстия для воздуха 13 для 5 стабилизации потока.

Для введения порошков для ингаляции, содержащих кристаллический бромид тиотропия по настоящему изобретению, с использованием наполненных порошком 10 капсул, предпочтительно используют капсулы, изготовленные из синтетических пластмасс, наиболее предпочтительно из группы, включающей полиэтилен, поликарбонат, полизэфир, полипропилен и полиэтилентерефталат, прежде всего 15 полиэтилен, поликарбонат или полиэтилентерефталат. Если в качестве наиболее предпочтительного материала для капсул по настоящему изобретению используют полиэтилен, то его плотность предпочтительно составляет от 900 до 1000 кг/м³, предпочтительно от 19 20 940 до 980 кг/м³, более предпочтительно приблизительно от 960 до 970 кг/м³ (полиэтилен высокой плотности). Синтетические полимеры по настоящему изобретению получают по стандартным методикам. Предпочтительным по настоящему изобретению является литье полимеров под давлением. Прежде всего 25 предпочтительным по настоящему изобретению является литье полимеров под давлением в отсутствие агентов, способствующих разъему пресс-формы. Данный метод подробно описан и характеризуется высокой воспроизводимостью.

В другом объекте настоящего изобретения предлагаются указанные выше капсулы, 25 которые содержат указанный выше порошок для ингаляции по настоящему изобретению. Такие капсулы содержат приблизительно от 1 до 20 мг, предпочтительно приблизительно от 3 до 15 мг, наиболее предпочтительно приблизительно от 4 до 12 мг порошка для ингаляции. Предпочтительные составы по настоящему изобретению содержат от 4 до 6 мг порошка для ингаляции. 30 Предпочтительными по настоящему изобретению также являются капсулы для ингаляции, которые содержат составы по настоящему изобретению в количестве от 8 до 12 мг.

Настоящее изобретение относится также к указанным выше капсулам, которые 35 характеризуются содержанием порошка для ингаляции по настоящему изобретению, предназначенного для получения фармацевтической композиции для лечения тяжелой персистирующей астмы, как описано выше.

Заполненные капсулы, содержащие порошки для ингаляции по настоящему 40 изобретению, получают по стандартным методикам, например при заполнении пустых капсул порошками для ингаляции по настоящему изобретению.

Примеры порошков для ингаляции

Приведенные ниже примеры и варианты осуществления настоящего изобретения 45 предназначены для подробной иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

В указанных примерах количество порошкообразной смеси, содержащей активный ингредиент, составляет 5,5 мг. Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что можно получить большие количества порошка с расчетом концентраций, указанных ниже в примерах.

Кроме активного ингредиента смесь содержит только указанный эксципиент. Составами, указанными в примерах, заполняют капсулы для ингаляции для 50 соответствующих ингаляторов. В другом варианте в указанных примерах можно использовать ингаляторы для многократного введения сухих порошкообразных

доз (MDPI). Такие ингаляторы MDPI содержат порошок в форме предварительно отмеренных доз или в неотмеренной форме в резервуарах. Соответствующие устройства описаны в данной области техники.

5 Состав, пример 1

Моногидрат бромида тиотропия: 0,0225 мг

Моногидрат лактозы: до 5,5 мг

Состав, пример 2

Бромид тиотропия: 0,0226 мг

10 Моногидрат лактозы: до 5,5 мг

Состав, пример 3

Безводный бромид тиотропия: 0,0225 мг

Моногидрат лактозы: до 5,5 мг

15 Состав, пример 4

Безводный бромид тиотропия: 0,0111 мг

Моногидрат лактозы: до 5,5 мг

Состав, пример 5

Безводный бромид тиотропия: 0,0226 мг

20 Моногидрат лактозы*: до 5,5 мг

*) лактоза содержит 5% тонкодисперсного моногидрата лактозы со средним размером частиц приблизительно 4 мкм.

Состав, пример 6

25 Моногидрат бромида тиотропия: 0,0225 мг

Моногидрат лактозы*: до 5,5 мг

*) лактоза содержит 5% тонкодисперсного моногидрата лактозы со средним размером частиц приблизительно 4 мкм.

Состав, пример 7

30 Безводный бромид тиотропия: 0,0112 мг

Моногидрат лактозы*: до 5,5 мг

*) лактоза содержит 5% тонкодисперсного моногидрата лактозы со средним размером частиц приблизительно 4 мкм.

35 Аэрозольные суспензии, содержащие пропеллент

Соль тиотропия необязательно можно вводить в форме аэрозолей для ингаляции, содержащих пропеллент. Прежде всего пригодными для этой цели являются аэрозольные суспензии.

40 Настоящее изобретение относится также к суспензиям кристаллических форм бромида тиотропия по настоящему изобретению в газообразных пропеллентах HFA 227 и/или HFA 134a, необязательно смешанных с одним или более другими газообразными пропеллентами, которые предпочтительно выбирают из группы, включающей пропан, бутан, пентан, диметиловый эфир, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , изобутан, изопентан и неопентан.

Предпочтительными по настоящему изобретению являются суспензии, содержащие в качестве пропеллента только HFA 227, смесь HFA 227 и HFA 134a или только HFA 134a.

50 Смесь газообразных пропеллентов HFA 227 и HFA 134a в составах суспензий по настоящему изобретению используют в любом массовом соотношении двух газообразных компонентов.

Если в составах суспензий по настоящему изобретению используют один или более

5 другие газообразные компоненты, которые выбирают из группы, включающей пропан, бутан, пентан, диметиловый эфир, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , изобутан, изопентан и неопентан, в смеси с газообразными пропеллентами HFA 227 и/или HFA 134a, то количество указанного дополнительного газообразного пропеллента

10 составляет предпочтительно менее 50%, более предпочтительно менее 40% и наиболее предпочтительно менее 30%.

10 Суспензии по настоящему изобретению предпочтительно содержат катион бромида тиотропия в количестве от 0,001 до 0,8%, предпочтительно от 0,08 до 0,5% и наиболее предпочтительно от 0,2 до 0,4%.

Если не указано иное, то все величины, приведенные в настоящем изобретении, указаны в массовых процентах.

15 В некоторых случаях термин «состав суспензии» используют вместо термина «суспензия». В объеме настоящего изобретения оба термина являются эквивалентами.

15 Аэрозоли для ингаляции, содержащие пропеллент, или составы суспензий по настоящему изобретению могут также содержать другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества (ПАВ), адьюванты, антиоксиданты или ароматизаторы.

20 Поверхностно-активные вещества (ПАВ), необязательно присутствующие в суспензиях по настоящему изобретению, предпочтительно выбирают из группы, включающей продукты Полисорбат 20, Полисорбат 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, изопропилмиристат, олеиновую кислоту, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, бридж, этилолеат, глицерилтриолеат, глицерилмонолаурат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, хлорид цетилпиридиния, блоксополимеры, природные масла, этанол и изопропанол. Предпочтительными адьювантами в составе указанных выше суспензий являются полисорбат 20, полисорбат 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 или изопропилмиристат.

25 30 Наиболее предпочтительными являются продукт Myvacet 9-45 или изопропилмиристат.

Если суспензии по настоящему изобретению содержат ПАВ, то их количество составляет от 0,0005 до 1%, прежде всего предпочтительно от 0,005 до 0,5%.

35 Адьюванты, необязательно включенные в состав суспензий по настоящему изобретению, предпочтительно выбирают из группы, включающей аланин, альбумин, аскорбиновую кислоту, аспартам, бетаин, цистеин, фосфорную кислоту, азотную кислоту, хлористоводородную кислоту, серную кислоту и лимонную кислоту. Предпочтительными являются аскорбиновая кислота, фосфорная кислота, хлористоводородная кислота или лимонная кислота, а наиболее предпочтительными - хлористоводородная кислота или лимонная кислота.

40 45 Если адьюванты включены в состав суспензий по настоящему изобретению, то их количество предпочтительно составляет от 0,0001 до 1,0%, более предпочтительно от 0,0005 до 0,1%, еще более предпочтительно от 0,001-0,01% и наиболее предпочтительно от 0,001 до 0,005%.

Антиоксиданты, необязательно включенные в состав суспензий по настоящему изобретению, предпочтительно выбирают из группы, включающей аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТУ), ЭДТУ, токоферолы, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол и аскорбипальмитат, при этом предпочтительными являются токоферолы, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол или аскорбипальмитат.

Ароматизаторы, необязательно включенные в состав суспензий по настоящему изобретению, предпочтительно выбирают из группы, включающей перечную мяту,

сахарин, продукт Dentomint, аспартам и эфирные масла (например, коричное, анисовое, ментоловое, камфорное), при этом наиболее предпочтительными являются перечная мята и продукт Dentomint®.

Для введения ингаляционным способом активные вещества перерабатывают в 5 тонкодисперсную форму. С этой целью кристаллический бромид тиотропия по настоящему изобретению получают в тонкодисперсной форме по стандартным методикам. Такие методики микронизации веществ описаны в данной области 10 техники. Средний размер частиц после измельчения предпочтительно составляет от 0,5 до 10 мкм, более предпочтительно от 1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 1,5 до 5 мкм. Предпочтительно по крайней мере 50%, более предпочтительно по крайней мере 60% и наиболее предпочтительно по крайней мере 70% частиц активного вещества 15 характеризуется размером в указанном выше интервале. Более предпочтительно по крайней мере 80%, наиболее предпочтительно по крайней мере 90% частиц активного вещества характеризуется размером в указанном выше интервале.

В другом объекте настоящего изобретения предлагаются суспензии, содержащие только один из указанных активных компонентов по настоящему изобретению и не содержащие других добавок.

20 Суспензии по настоящему изобретению получают по стандартным методикам. Для этого компоненты состава смешивают с газообразным пропеллентом или газообразными пропеллентами (необязательно при низких температурах) и заполняют полученной смесью пригодные контейнеры.

25 Указанные выше суспензии, содержащие пропеллент, по настоящему изобретению вводят с использованием стандартных ингаляторов (pMDI ингаляторы, отмеряющие дозу под давлением). Соответственно в другом объекте настоящего изобретения предлагаются фармацевтические композиции в форме суспензий, как описано в данном контексте, в составе одного или более ингаляторов, пригодных для введения 30 таких суспензий. Кроме того, настоящее изобретение относится к ингаляторам, включающим суспензии, содержащие пропеллент по настоящему изобретению, как описано в данном контексте.

35 Настоящее изобретение относится также к контейнерам (картриджам), снабженным пригодным клапаном для использования в пригодном ингаляторе и которые содержат одну из указанных выше суспензий, содержащих пропеллент, по настоящему изобретению. Пригодные контейнеры (картриджи) и способы заполнения таких картриджей суспензиями, содержащими пропеллент, по настоящему изобретению описаны в данной области техники.

40 С точки зрения фармацевтической активности тиотропия настоящее изобретение относится также к применению суспензий по настоящему изобретению для получения фармацевтических композиций для ингаляции или введения в носовую полость, предпочтительно для получения фармацевтических композиций, предназначенных для лечения заболеваний, которые поддаются лечению антихолинергетиками 45 ингаляционным способом или через нос.

Наиболее предпочтительный вариант настоящего изобретения относится к применению суспензий по настоящему изобретению, предназначенных для получения фармацевтических композиций, предназначенных для лечения тяжелой персистирующей астмы ингаляционным способом, как описано в данном контексте.

50 Приведенные ниже примеры представлены для подробной иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивают его объем.

Примеры составов аэрозольных композиций

Суспензии, содержащие другие ингредиенты кроме активного вещества и газообразного пропеллента

Состав, пример 8

5	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,08
	Олеиновая кислота	0,005
	Продукт HFA-227	до 100

10 Состав, пример 9

15	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,04
	Олеиновая кислота	0,01
	Продукт HFA-227	60,00
	Продукт HFA-134a	до 100

Состав, пример 10

20	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,04
	Изопропилмитристат	1,00
	Продукт HFA-227	до 100

Состав, пример 11

25	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,04
	Продукт Myvacet 9-45	0,3
	Продукт HFA-227	до 100

30 Состав, пример 12

35	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,04
	Продукт Myvacet 9-45	0,1
	Продукт HFA-227	60,00
	Продукт HFA-134a	до 100

Состав, пример 13

40	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,04
	Продукт Полисорбат 80	0,04
	Продукт HFA-227	до 100

45 Состав, пример 14

45	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,02
	Продукт Полисорбат 20	0,20
	Продукт HFA-227	до 100

50 Состав, пример 15

	Компоненты	Концентрация, мас. %
	Безводный бромид тиотропия	0,04

Продукт Myvacet 9-08	01,00
Продукт HFA-227	до 100

Состав, пример 16

Компоненты	Концентрация, мас.%
Безводный бромид тиотропия	0,04
Изопропилмиристат	0,30
Продукт HFA-227	20,00
Продукт HFA-134a	до 100

Состав, пример 17

Компоненты	Концентрация, мас. %
Безводный бромид тиотропия	0,03
Продукт HFA-227	60,00
Продукт HFA-134a	до 100

Состав, пример 18

Компоненты	Концентрация, мас. %
Безводный бромид тиотропия	0,04
Продукт HFA-227	до 100

Состав, пример 19

Компоненты	Концентрация, мас. %
Безводный бромид тиотропия	0,04
Продукт HFA-134a	до 100

Состав, пример 20

Компоненты	Концентрация, мас. %
Безводный бромид тиотропия	0,04
Продукт HFA-227	до 100

Состав, пример 21

Компоненты	Концентрация, мас. %
Безводный бромид тиотропия	0,04
Продукт HFA-134a	до 100

Состав, пример 22

Компоненты	Концентрация, мас. %
Безводный бромид тиотропия	0,02
Продукт HFA-227	20,00
Продукт HFA-134a	79,98

Аэрозольные составы, не содержащие пропеллент

Прежде всего предпочтительным является применение солей тиотропия 1 по настоящему изобретению для получения растворов и супспензий для ингаляции, не 50 содержащих пропеллент. В качестве растворителя применяют водный или спиртовой, предпочтительно этанольный раствор. В качестве растворителя применяют воду или смесь воды и этанола. Соотношение этанола и воды не ограничено, но максимальное содержание этанола составляет не более 70 об. %, более предпочтительно не более 60

об. % и наиболее предпочтительно не более 30 об. %. Остальной объем составляет вода. Растворы или суспензии, содержащие соль тиотропия 1, доводят до рН от 2 до 7, предпочтительно от 2 до 5, с использованием пригодных кислот. Более предпочтительно величина рН состава составляет от 2,8 до 3,05, предпочтительно от 2,85 до 3,0 и наиболее предпочтительно 2,9.

Величину рН доводят с использованием кислот, которые выбирают из неорганических или органических кислот. Примеры прежде всего пригодных неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту,

бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и/или фосфорную кислоту. Примеры прежде всего пригодных органических кислот включают аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и/или пропионовую кислоту и т.п. Предпочтительными

неорганическими кислотами являются хлористоводородная и серная кислоты.

Используют также кислоты, образующие кислотно-аддитивные соли с одним из активных соединений. Предпочтительными органическими кислотами являются аскорбиновая кислота, фумаровая кислота и лимонная кислота. При необходимости

можно использовать смеси указанных выше кислот, если они, кроме кислотности, проявляют другие свойства, например свойства ароматизаторов, антиоксидантов и комплексообразующих агентов, например смеси лимонной кислоты или аскорбиновой кислоты. Согласно настоящему изобретению прежде всего предпочтительной для доведения рН является хлористоводородная кислота.

Согласно настоящему изобретению отсутствует необходимость в добавлении ЭДТУ или одной из ее солей, натриевой соли ЭДТУ, в качестве стабилизатора или комплексообразующего агента. В других вариантах можно добавлять указанную кислоту или ее соли. В предпочтительном варианте содержание натриевой соли ЭДТУ составляет менее 100 мг/100 мл, предпочтительно менее 50 мг/100 мл, более предпочтительно менее 20 мг/100 мл. В большинстве случаев предпочтительными являются растворы для ингаляции, содержащие натриевую соль ЭДТУ в количестве от 0 до 10 мг/100 мл.

В растворы для ингаляции по настоящему изобретению, не содержащие пропелленты, можно добавлять сорасторители и/или другие эксципиенты.

Предпочтительными сорасторителями являются растворители, содержащие гидроксильные группы или другие полярные группы, например спирты, прежде всего изопропиловый спирт, гликоли, прежде всего пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, гликоловый эфир, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот. Термины «эксципиенты» и «добавки», использованные в данном контексте, означают любые фармацевтически приемлемые соединения, которые не проявляют активность, но которые можно смешивать с активным веществом или веществами в фармацевтически приемлемом

растворителе с целью улучшения качества состава, содержащего активный компонент. В предпочтительном варианте такие соединения не оказывают фармацевтического действия или, в связи с требуемым курсом лечения, не оказывают заметного или по крайней мере нежелательного фармацевтического эффекта. Эксципиенты и добавки включают, например, ПАВ, такие как соевый лецитин, олеиновая кислота, эфиры сорбита, такие как полисорбаты, поливинилпирролидон, другие стабилизаторы, комплексообразующие агенты, антиоксиданты и/или консерванты, которые стабилизируют или продлевают срок годности конечной фармацевтической

композиции, ароматизаторы, витамины и/или другие добавки, известные в данной области техники. Добавки включают также фармацевтически приемлемые соли, такие как хлорид натрия, в качестве изотонических агентов.

Предпочтительные эксципиенты включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, например, при условии, что их еще не использовали для доведения pH, витамин А, витамин Е, токоферолы и аналогичные витамины и провитамины человека.

Консерванты используют для защиты составов от загрязнений патогенами.

Пригодными консервантами являются известные в данной области техники прежде всего хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония или бензойная кислота или бензоаты, такие как бензоат натрия. Прежде всего предпочтительным является хлорид бензалкония при концентрации не более 50 мг/100 мл, более предпочтительно от 5 до 20 мг/100 мл, еще более предпочтительно от 8 до 15 мг/100 мл состава.

Предпочтительные составы содержат, кроме воды (в качестве растворителя) и солей тиотропия 1, только хлорид бензалкония и натриевую соль ЭДТУ. В другом предпочтительном варианте натриевую соль ЭДТУ не добавляют.

Растворы для ингаляции, не содержащие пропеллент по настоящему изобретению,

вводят прежде всего с использованием ингаляторов, которые способны распылять небольшие количества жидкого состава в виде терапевтической дозы в течение нескольких секунд с образованием аэрозоля, пригодного для лечения ингаляцией. Предпочтительными ингаляторами по настоящему изобретению являются ингаляторы, из которых распыляется менее 100 мкл, предпочтительно менее 50 мкл,

более предпочтительно менее 10-30 мкл раствора активного соединения предпочтительно при одном нажатии на кнопку, средний размер частиц которого составляет менее 20 мкм, предпочтительно менее 10 мкм, и распыленный объем аэрозоля соответствует терапевтически эффективному количеству.

Устройство такого типа для доставки отмеренного количества не содержащей пропеллента жидкой фармацевтической композиции для ингаляции описано, например, в заявках WO 91/14468 и WO 97/12687 (см. прежде всего фиг.6а и 6б). Распылители (устройства), описанные в указанных заявках, известны под названием Respimat®.

Концентрация солей тиотропия в составе конечной фармацевтической композиции зависит от требуемого терапевтического эффекта. В большинстве случаев при лечении тиотропием оптимальная концентрация тиотропия составляет от 0,01 г/100 мл состава до 0,06 г/100 мл состава. Предпочтительным является количество от 0,015 г/100 мл

до 0,055 г/100 мл, более предпочтительным - от 0,02 г/100 мл до 0,05 г/100 мл.

Наиболее предпочтительным по настоящему изобретению является количество от $0,023 \pm 0,001$ г/100 мл состава до $0,045 \pm 0,001$ г/100 мл состава.

Примеры аэрозольных составов, не содержащих пропеллент

100 мл фармацевтического состава содержит:

Пример	Тиотропий*	Моногидрат тиотропия	Количество хлорида бензалкония	Количество натриевой соли ЭДТУ	Величина pH, которую доводят HCl (1н.)
23	22,624 мг	28,267 мг	10 мг	10 мг	2,9
24	45,249 мг	56,534 мг	10 мг	10 мг	2,9
25	22,624 мг	28,267 мг	10 мг	10 мг	2,8
26	45,249 мг	56,534 мг	10 мг	10 мг	2,8
27	22,624 мг	28,267 мг	10 мг	10 мг	3,0
28	45,249 мг	56,534 мг	10 мг	10 мг	3,0

29	22,624 мг	28,267 мг	10 мг	10 мг	2,7
30	45,249 мг	56,534 мг	10 мг	10 мг	2,7
31	22,624 мг	28,267 мг	10 мг	10 мг	3,1
32	45,249 мг	56,534 мг	10 мг	10 мг	3,1

5 * соответствует количеству катиона тиотропия как активной составляющей бромида тиотропия; 1 мг тиотропия
соответствует 1,2494 мг моногидрата бромида тиотропия

Остальной объем составов 23-28 составляет очищенная вода или вода для инъекций, плотность которой составляет 1,00 г/см³ при температуре от 15°C до 31°C.

10 Если доставка составов, описанных в данном контексте, осуществляется с использованием устройства Resipimat, то при двух нажатиях на кнопку осуществляется доставка 22,1 мкл состава. Таким образом, при двух нажатиях на кнопку устройства осуществляется доставка составов, описанных в примерах 23, 25 и 27, содержащих дозу 5 мг тиотропия (в расчете на катион тиотропия). При двух нажатиях на кнопку 15 устройства осуществляется доставка составов, описанных в примерах 24, 26 и 28, содержащих дозу 10 мг тиотропия (в расчете на катион тиотропия).

В зависимости от состояния пациента введение лекарственного средства можно осуществлять при нажатии на кнопку 3 или 4 раза.

20 Примеры 33-42

Составы содержат компоненты, аналогичные тому, как описано в примерах 23-32, а также 8 мг натриевой соли ЭДТУ.

Примеры 43-52

25 Составы содержат компоненты, аналогичные тому, как описано в примерах 23-32, а также 12 мг натриевой соли ЭДТУ.

Примеры 53-62

Составы содержат компоненты, аналогичные тому, как описано в примерах 23-32, а также 8 мг хлорида бензалкония.

30 Примеры 63-72

Составы содержат компоненты, аналогичные тому, как описано в примерах 23-32, а также 12 мг хлорида бензалкония.

35 Предпочтительными составами, описанными в примерах 23-32, являются составы, описанные в примерах 23-28, а наиболее предпочтительными являются составы, описанные в примерах 23 и 24.

Формула изобретения

1. Применение соли бромид тиотропия необязательно в форме его гидрата и/или сольваты для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения 40 тяжелой персистирующей астмы.
2. Применение по п.1, где бромид тиотропия представлен его моногидратом.
3. Применение по п.1 для лечения пациентов, страдающих астмой степени тяжести 4 GINA (инициативного совета по лечению астмы).
- 45 4. Применение по одному из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у пациентов со стойкими симптомами несмотря на лечение ингаляциями кортикоステроидов.
5. Применение по одному из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у пациентов со стойкими симптомами несмотря на лечение ингаляциями β-2-агонистов.
- 50 6. Применение по одному из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у пациентов со стойкими симптомами несмотря на комбинированное лечение ингаляциями

кортикоステроидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

7. Применение по одному из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения тяжелой персистирующей астмы у детей.

5 8. Применение по одному из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения тяжелой персистирующей астмы и для профилактики бронхообструктивных симптомов у пациентов, симптомы которых не поддаются поддерживающему лечению ингаляциями кортикоステроидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

10 9. Применение по одному из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающего лечения степени тяжести 4 GINA и для профилактики бронхообструктивных симптомов у пациентов, симптомы которых не поддаются поддерживающему лечению ингаляциями кортикоステроидов и β -2-агонистов пролонгированного действия.

15 10. Применение по одному из пп.1-3 для получения лекарственного средства, предназначенного для поддерживающей контрольной терапии третьей линии при лечении тяжелой персистирующей астмы.

20 11. Применение по одному из пп.1-3, которое заключается в том, что при каждом введении однократной дозы предпочтительно вводят от 1 до 20 мкг катиона тиотропия 1' в свободной форме.

25

30

35

40

45

50