



MD 4369 C1 2016.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4369** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2013 0069 (22) Data depozit: 2012.03.05 (31) Nr.: 1103770.2; 1202256.2 (32) Data: 2011.03.04; 2012.02.09 (33) Țara: GB; GB (41) Data publicării cererii: 2014.03.31	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.09.30, BOPI nr. 9/2015 (85) 2013.10.01 (86) PCT/GB2012/050478, 2012.03.05 (87) WO 2012/120284 A1, 2012.09.13
(71) Solicitant: SOSEI R&D LTD, GB (72) Inventatori: SNAPE Susan, GB; TANSLEY Robert, GB (73) Titular: SOSEI R&D LTD, GB (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

(54) Utilizarea glicopirolatului pentru tratarea tahicardiei, doză unică, dispozitiv de administrare, metodă de tratament și profilaxie a tahicardiei

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, în special la utilizarea glicopirolatului pentru tratarea tahicardiei, un dispozitiv de administrare, o metodă de tratament și profilaxie a tahicardiei asociată cu alte patologii, cum ar fi: bronhopneumopatia obstructivă cronică, astmul bronșic, fibroza chistică și alte boli ale căilor respiratorii.

2

Conform invenției, se revendică utilizarea unei compoziții farmaceutice inhalabile cu conținut de glicopirolat sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace.

Revendicări: 50

MD 4369 C1 2016.04.30

(54) Use of glycopyrrolate for treating tachycardia, unit dose, delivery device, method of treatment and prophylaxis of tachycardia

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, particularly to the use of glycopyrrolate for treating tachycardia, a delivery device, a method of treatment and prophylaxis of tachycardia associated with other pathologies such as: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cystic fibrosis and related airway diseases.

2

According to the invention, the use of an inhalable pharmaceutical composition comprising glycopyrrolate or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a heart rate lowering agent is claimed.

Claims: 50

(54) Использование гликопирролата для лечения тахикардии, однократная доза, устройство для введения, метод лечения и профилактики тахикардии

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, в частности к использованию гликопирролата для лечения тахикардии, к устройству применения, методу лечения и профилактики тахикардии ассоциированной с другими патологиями как: хроническая обструктивная бронхопневмония, бронхиальная астма, кистозный фиброз и другие заболевания респираторных путей.

2

Согласно изобретению, заявляют использование фармацевтической ингаляционной композиции с содержанием гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агента уменьшения частоты сердечных сокращений.

П. формулы: 50

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la utilizarea glicopirrolatului pentru tratarea tahicardiei, un dispozitiv de administrare, o metodă de tratament și profilaxie a tahicardiei asociate cu alte patologii, cum ar fi: bronhopneumopatia obstructivă cronică, astmul bronșic, fibroza chistică și alte boli ale căilor respiratorii.

Tahicardia este un tip de aritmie, care prezintă o accelerare a ritmului cardiac, de obicei depășind 100 bătăi la un adult. Tulburarea rezultă din accelerarea ritmului cardiac normal, care este cunoscută sub denumirea de tahicardie sinusală și care poate fi provocată de o serie de factori, cum ar fi efortul fizic, anemia, febra, anxietatea, sarcina sau drogurile. Alternativ, tahicardia sinusală poate fi cauzată de o stare patologică ca urmare a unei aritmii.

Electrocardiograma (ECG) este de obicei folosită pentru a clasifica tipul de aritmie. Tahicardiile pot fi clasificate ca tahicardii cu complexe înguste (tahicardie supraventriculară) sau tahicardii cu complexe largi. Îngust și larg se referă la lățimea complexului QRS pe electrocardiogramă (ECG). Tahicardiile cu complexe înguste mai frecvent sunt de origine atrială, iar tahicardiile cu complexe largi mai frecvent sunt de origine ventriculară. Tahicardiile pot fi în continuare clasificate ca fiind regulate sau neregulate.

Tahicardia ventriculară (TV sau tahicardia-V) este o aritmie cardiacă de origine ventriculară potențial periculoasă pentru viață. Aceasta este, de obicei, o tahicardie regulată cu complex larg cu o frecvență între 120 și 250 bătăi pe minut. Tahicardia ventriculară are un potențial degradant evoluând în fibrilație ventriculară mai gravă. Tahicardia ventriculară este o complicație frecventă și letală a unui infarct miocardic (atac de cord).

Tahicardia supraventriculară este un tip de tahicardie care își are originea mai sus de ventricule.

Exemplele de tahiaritmii cu complexe înguste includ: fibrilația atrială, flutterul atrial, tahicardia AV cu reintrare nodală, tahicardia mediată de căi accesorii, tahicardia atrială, tahicardia atrială multifocală și tahicardia joncțională.

Fibrilația atrială este una dintre cele mai frecvente aritmii cardiace. Aceasta este, în general, un ritm neregulat cu complex îngust. Cu toate acestea, pe ECG se pot vizualiza complexe QRS largi în cazul în care este prezent un bloc interventricular (bloc de ramură). Determinarea regularității ritmului atunci când frecvența depășește 150 bătăi pe minut poate fi dificilă. În funcție de starea de sănătate a pacientului și de alte variabile, cum ar fi medicamentele administrate pentru controlul ritmului cardiac, fibrilația atrială poate provoca frecvențe cardiace în limitele a 50...200 bătăi pe minut (sau chiar mai mult, dacă este prezentă o cale accesorie). Cu toate acestea, fibrilația atrială nouă în debut prezintă frecvențe între 100 și 150 bătăi pe minut.

Tahicardia AV cu reintrare nodală (TAVRN) este cea mai frecventă tahicardie cu reintrare. Este o tahicardie cu complex îngust regulat, care, de obicei, răspunde bine la manevra Valsalva sau la administrarea medicamentului adenosină.

Tahicardia AV cu reintrare (TAVR) necesită o cale accesorie pentru menținerea ei. TAVR poate include conducere ortodromică (în cazul în care impulsul se deplasează inferior nodului AV la ventricule și înapoi până la atrii prin calea accesorie) sau conducere antidromică (în care impulsul circulă pe calea accesorie și înapoi până la atrii prin nodul AV). Conducerea ortodromică, de obicei, rezultă cu o tahicardie cu complexe înguste și conducerea antidromică, de obicei, rezultă cu o tahicardie cu complexe largi, care imită deseori tahicardia ventriculară.

Tahicardia joncțională este o tahicardie de automatism provenind din joncțiuni AV. Aceasta tinde spre o tahicardie regulată, cu complexe înguste și poate fi un semn de toxicitate a preparatelor digitale administrate.

Tahicardiile reprezintă un ritm cardiac accelerat fie ca tahicardie sinusală, fie ca tahiaritmie anormală, cum ar fi de origine supraventriculară sau ventriculară. Primele simptome de tahicardie sinusală pot fi percepute ca palpitații. La persoanele susceptibile această senzație poate induce chiar anxietate. De obicei, simptomele de tahicardie sinusală sunt benigne, cu excepția cazurilor în care pacientul prezintă o patologie concomitentă, care este agravată de un ritm cardiac accelerat, de exemplu ischemia coronariană (angina pectorală), insuficiența cardiacă sau patologii ale valvelor

inimii. Acestea pot duce apoi la lipsă de aer sau la dureri toracice, sau în cazuri rare la infarct miocardic, sau la insuficiență cardiacă acută și cronică. Tahiaritmiile pot provoca vertije, sincope, pierderi de cunoștință etc.

5 Astfel, există necesitatea unor agenți eficienți de reducere a frecvenței cardiace pentru aplicare în tratamentul tulburărilor de ritm, cum ar fi tahicardiile.

Conform unui aspect al prezentei invenții, este prevăzută utilizarea unei compoziții farmaceutice cu conținut de glicopirolat sau de sare a acestuia farmaceutic acceptabilă pentru aplicare în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace.

10 Conform unui alt aspect al invenției, este prevăzută utilizarea unei compoziții farmaceutice inhalabile care conține glicopirolat sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru aplicare ca agent de reducere a frecvenței cardiace.

Conform unui alt aspect al invenției, este prevăzută o doză unică inhalabilă care conține compoziția farmaceutică definită anterior pentru aplicare în tratamentul sau profilaxia tahicardiei.

15 Conform unui alt aspect al invenției, este prevăzut un dispozitiv de inhalare care conține una sau mai multe doze unice, de asemenea definite anterior, pentru a fi utilizat în tratamentul sau în profilaxia tahicardiei.

Conform încă unui aspect al invenției, este prevăzută utilizarea unei compoziții farmaceutice cu conținut de glicopirolat sau de o sare a acestuia farmaceutic acceptabilă pentru aplicare ca agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace.

20 Glicopirolatul este un agent antimuscarinic util în tratamentul unor afecțiuni, cum ar fi boala cronică obstructivă (BPOC), astmul, fibroza chistică (FC) și bolile asociate ale căilor respiratorii. Sunt cunoscute formulări de glicopirolat furnizate în formă de compoziții de pulbere uscată pentru administrare cu folosirea inhalatoarelor pentru pulbere uscată. Frecvent sunt utilizate săruri de glicopirolat, cum ar fi bromura de glicopironiu.

25 Termenul "glicopirolat", așa cum este folosit în prezenta invenție, cuprinde forme de sare sau formulări contraion de glicopirolat, cum ar fi bromura de glicopirolat, precum și stereoisomeri separat sau amestecuri de stereoisomeri. Se mai conțin, de asemenea, derivați de glicopirolat.

30 Este cunoscut că antagoniștii muscarinici, cum ar fi bromura de glicopironiu, accelerează ritmul cardiac în limitele normei și cauzează tahicardie [1]. În plus, British National Formulary (BNF) menționează că bradicardia tranzitorie (urmată de tahicardie, palpitații și aritmii) este unul din efectele secundare ale medicamentelor antimuscarinice [2]. Antagoniștii muscarinici pot induce, de asemenea, tahiaritmii patologice, fie *de novo*, sau, mai frecvent, la pacienții cu predispunere la tahiaritmii.

35 În plus, rolul antagoniștilor muscarinici în apariția stărilor de tahicardie este atât de evident, încât una din indicațiile esențiale pentru bromura de glicopironiu este bradicardia intraoperatorie (adică tratamentul unui ritm cardiac lent) [3].

40 Astfel, surprinzător și în contrast cu cunoștințele din stadiul anterior și acceptate de literatura medicală, inventatorii au identificat că bromura de glicopironiu este capabilă să reducă frecvența cardiacă, fapt demonstrat de datele prezentate în continuare.

Conform unui alt aspect al invenției, este prevăzută utilizarea unei compoziții farmaceutice inhalabile care conține glicopirolat sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru aplicare în calitate de agent de reducere a ritmului cardiac.

45 Datele prezentate aici demonstrează surprinzător că bromura de glicopironiu administrată prin inhalare determină o reducere a ritmului cardiac, spre deosebire de alți antagoniști muscarinici, care sunt cunoscuți pentru accelerarea ritmului cardiac și drept cauză a unor stări, cum ar fi tahicardia. În plus, deși bromura de glicopironiu a fost deja dezvăluită pentru prevenirea bradicardiei intraoperatorii (de exemplu, accelerarea unui ritm cardiac lent), medicamentul era de obicei administrat pe cale intravenoasă [3].

50 Astfel, medicamentul, conform invenției, se folosește fiind administrat într-o modalitate diferită de cea descrisă în literatura de specialitate, dar și pe o cale alternativă. Fără a face legătură cu teoria, se crede că inhalarea bromurii de glicopironiu conduce la o reducere a frecvenței cardiace, proprietate remarcată din datele prezentate aici.

55 Într-o variantă de realizare compoziția se administrează în tratamentul unor stări sau tulburări caracterizate prin creșterea frecvenței contracțiilor cardiace și în cazul în care

este preferată reducerea ritmului cardiac, cum ar fi tahicardia, de preferință, prin inhalare.

Se consideră că invenția, în particular, este utilă în tratamentul unor stări sau a unor tulburări în cazul în care este preferată reducerea ritmului cardiac. În plus, invenția, în particular, este utilă în prevenirea accelerării ritmului cardiac. Astfel, într-una din variantele de realizare, compoziția se aplică ca agent de prevenire a accelerării frecvenței contracțiilor cardiace.

Astfel, în conformitate cu un alt aspect al invenției, este prevăzută o compoziție farmaceutică inhalabilă care conține glicopirilat sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru administrare în calitate de agent de reducere a ritmului cardiac (de exemplu, în condiții de repaus), comparativ cu administrarea intravenoasă a glicopirilatului sau comparativ cu placebo. Într-o altă variantă de realizare invenția se aplică la un pacient care suferă de o afecțiune respiratorie, cum ar fi o stare selectată dintre: bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO), astm, fibroză chistică (FC) și boli ale căilor respiratorii asociate. În una din realizări ritmul cardiac rămâne suprimat pentru o perioadă de cel puțin 0,75 ore, cel puțin 1,5 ore, cel puțin 5 ore, cel puțin 10 ore, cel puțin 20 ore sau cel puțin 30 ore. Într-o altă realizare ritmul cardiac rămâne suprimat pentru o perioadă de la 0,75 ore la 30 ore, de la 1,5 ore la 30 ore, de la 5 ore până la 30 ore, de la 10 ore la 30 ore, de la 20 ore până la 30 ore.

Glicopirilatul poate fi o sare, un izomer sau un derivat de glicopirilat, sau amestecuri ale acestora. Într-o variantă de realizare, glicopirilatul nu este R, R-glicopirilat.

Într-o altă realizare glicopirilatul sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia conține bromură de glicopiriniu.

Bromura de glicopiriniu (cunoscută sub denumirea de NVA-237) este un antagonist muscarinic cu acțiune de lungă durată care urmează să fie lansat în 2012.

Se consideră că invenția, în particular, este utilă în tratamentul pacienților care suferă de afecțiuni respiratorii, cum ar fi boala cronică obstructivă (BPOC), astmul, fibroza chistică (FC) și bolile căilor respiratorii asociate, care au fost identificați ca având un risc de tulburări cardiace sau au fost diagnosticați cu tulburări cardiace și care ar putea fi agravate de o aritmie caracterizată de un ritm cardiac accelerat, de exemplu de o tahicardie.

Tahicardia se referă la un ritm mai accelerat, decât ritmul cardiac normal în repaus, când ritmul cardiac al individului în repaus sau când doarme este mai rapid decât ar trebui să fie. La om pragul ritmului normal al inimii (pulsul) depinde, în general, de vârsta persoanei. Tahicardia poate fi periculoasă în funcție de sarcina suportată de cord. În general, inima unui adult în repaus bate între 60 și 100 de ori pe minut (unii medici plasează limita normei pentru un cord sănătos la nivel de 90 bătăi). În cazul în care o persoană are tahicardie, camerele superioare sau inferioare ale inimii se contractă mult mai frecvent - uneori acest lucru se întâmplă pentru ambele camere. Când inima se contractă prea repede, ea pompează mai puțin eficient și fluxul de sânge spre restul corpului, inclusiv inimă, este redus. O contractilitate mai frecventă, decât în mod normal, înseamnă o creștere a solicitării oxigenului de către miocard (mușchiul inimii) - dacă această stare persistă, se poate produce un infarct miocardic (atac de cord), cauzat de moartea celulelor miocardice în lipsa cantității necesare de oxigen. Unii pacienți cu tahicardie pot să nu prezinte simptome sau complicații. Tahiaritmiile, în general, pot fi asociate cu un risc major de accident vascular cerebral, stop cardiac brusc sau deces.

Mortalitatea în BPOC este de cele mai multe ori rezultatul unor cauze cardiace, decât respiratorii [4]. Coexistența bolii coronariene și BPOC este frecventă (33,6%) [5], dar rar este diagnosticată. Pentru ambele stări sunt caracteristice unele similitudini, inclusiv vârsta populației afectate, o comunitate a factorului de risc - fumatul și simptome de dispnee de efort. Ambele stări se caracterizează prin episoade de exacerbări acute ale simptomelor din timp în timp, când diferențierea acestor două stări este deosebit de dificilă. Deși coexistența acestor două patologii este frecventă, de obicei doar una din două este diagnosticată, ceea ce conduce la un tratament inefficient și la un răspuns nesatisfăcător. Astfel, tahicardia reprezintă un simptom obișnuit la pacienții care suferă de BPOC, palpitațiile fiind un simptom caracteristic de tahicardie la pacienții cu BPOC.

Se presupune că pacienții cu BPOC sunt predispuși la aritmii din cauza hipoxiei, infecțiilor asociate, hipertensiunii pulmonare și modificărilor structurale ale cordului, dilatării ventriculului drept și/sau dilatării atriale.

5 Incidența diferitor aritmii și a mortalității asociate variază foarte mult în diferite studii raportate privind pacienții cu BPOC, cum ar fi investigațiile următoare la pacienții cu boală stabilă și exacerbări acute.

10 Intr-un studiu au fost monitorizați 24 pacienți cu formă severă de BPOC, utilizând înregistrarea electrocardiografică continuă [6]. Aritmii au fost depistate la 84% dintre pacienții stabili în condiții de ambulator: 72% dintre pacienți prezentau aritmii de origine ventriculară, în timp ce 52% - aritmii de origine supraventriculară. Intr-un studiu separat, dar conex, s-a menționat că reducerea FEV1 (markerului obstrucției căilor respiratorii) reprezintă un indice independent de apariție a fibrilației atriale la pacienții cu BPOC stabilă [7].

15 Rezultate similare au fost înregistrate într-un alt studiu pe un lot de 69 pacienți hipoxici cu BPOC severă, dar stabilă [8]. Tahicardie supraventriculară s-a înregistrat în 69%, în timp ce fibrilație atrială s-a dovedit a fi ritmul de bază în 8% din cazuri. Conracții premature ventriculare (în general multiforme) și tahicardie ventriculară nestabilă au fost prezente la 83% și, respectiv, 22% dintre pacienți. Edemul membrelor inferioare și hipercapnia, care sunt prezente frecvent într-un cord pulmonar, drept 20 complicație a BPOC severe, s-au asociat cu un risc crescut de aritmii ventriculare. Cu toate acestea, prezența unei aritmii nu s-a asociat cu o mortalitate sporită.

25 Intr-un al treilea studiu au fost evaluați 590 pacienți cu BPOC acută severă [9]. Fibrilația atrială și aritmia ventriculară s-au dovedit a fi factori de pronosticare independenți de deces (adițional la vârstă și la un gradient de oxigen alveolar-arterial înalt).

30 Intr-un studiu ulterior au fost evaluați 70 pacienți cu BPOC severă, luați în studiu cu insuficiență respiratorie acută [10]. Patruzeci și șapte procente dintre pacienți prezentau atât aritmii supraventriculare, cât și ventriculare. În cazul pacienților cu insuficiență respiratorie acută prezența aritmiei poate fi asociată cu o mortalitate sporită, deoarece nici un pacient cu aritmie ventriculară nu a supraviețuit după perioada de studiu.

Intr-un număr mare din 1429 de pacienți cu BPOC, la care s-au realizat 5226 înregistrări Holter, până la 40% dintre pacienți prezentau tahicardii atriale în lipsa unui tratament cu beta agonisti de lungă durată [11].

35 Este important faptul că cercetările au relevat că tahicardia de repaus este un factor cheie în reducerea supraviețuirii [12].

40 Astfel, într-o variantă de realizare glicopirrolatului s-a aplicat în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace la pacienții care sufereau de o afecțiune respiratorie. Intr-o variantă suplimentară de realizare glicopirrolatului s-a aplicat în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace la pacienții care sufereau de o afecțiune selectată dintre: bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), astmul, fibroza chistică (FC) și boli ale căilor respiratorii asociate. Într-o altă variantă de realizare glicopirrolatului s-a aplicat în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace la pacienții care sufereau de bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).

45 Astfel, conform unui alt aspect al invenției, se prevede utilizarea unei compoziții farmaceutice inhalabile cu conținut de glicopirrolat pentru aplicare în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace la pacienții care suferă de o afecțiune respiratorie, cum ar fi o afecțiune selectată dintre: bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), astmul, fibroza chistică (FC) și bolile căilor respiratorii asociate, în 50 special boala pulmonară obstructivă cronică.

55 Din datele prezentate aici se poate constata că efectele reducerii frecvenței contracțiilor cardiace au fost demonstrate la pacienții cu BPOC cu frecvențe medii ale contracțiilor cardiace de aproximativ 70 bpm. Prin urmare, invenția este utilă în reducerea probabilității dezvoltării oricăror dintre afecțiunile cardiace menționate la pacienții cu BPOC, care ar putea spori indicii de mortalitate, cum ar fi ischemia coronariană (stenocardia), insuficiența cardiacă sau afecțiunile valvelor cardiace. Astfel, într-o variantă de realizare compoziția farmaceutică este aplicată în tratamentul sau profilaxia tahicardiei.

Se consideră, de asemenea, că compozițiile, conform invenției, care reduc frecvența contracțiilor cardiace pot fi administrate pacientului cu BPOC care deja prezintă efectele cardiace menționate. Astfel, într-o variantă alternativă de realizare pacientul prezintă o frecvență a contracțiilor cardiace de repaus ce depășește 90 b.p.m., cum ar fi o frecvență cardiacă de repaus de peste 100 b.p.m., în special de peste 110 b.p.m., de exemplu, de peste 120 b.p.m.

În una dintre variantele de realizare glicopirolatul este prezent în compoziție într-o cantitate ce depășește 1 μ g, cum ar fi între 10 și 500 μ g. În cazul în care compoziția se administrează prin inhalare, se consideră că cantitățile menționate aici se referă la cantitatea de medicament în compoziție și nu la cantitatea livrată în plămânii pacientului. Într-o variantă suplimentară de realizare glicopirolatul este prezent în compoziție în cantitate de la 20 până la 400 μ g. Într-o altă variantă suplimentară de realizare glicopirolatul este prezent în compoziție în cantitate de la 50 până la 150 μ g, cum ar fi 50 μ g sau 100 μ g. Datele prezentate aici (în special în tabelul 3) atestă că diferența cea mai semnificativă în ceea ce privește reducerea frecvenței contracțiilor cardiace se înregistrează pentru doza de 400 μ g, efect care descrește timp de 30 ore. Astfel, într-un alt exemplu de realizare glicopirolatul este prezent în compoziție într-o cantitate de 400 μ g. Datele prezentate (în special în tabelul 3), de asemenea, arată că doza în cantitate de 20 μ g produce o reducere a frecvenței contracțiilor cardiace mai stabilă pe întreg parcursul studiului (adică timp de 30 ore), de exemplu, -3,4 b.p.m. la 10 ore, -3,6 b.p.m. la 20 ore și -2,7 b.p.m. la 30 ore. Astfel, într-un alt exemplu de realizare, glicopirolatul este prezent în compoziție în cantitate de 20 μ g.

Într-o altă variantă de realizare compoziția farmaceutică, conform invenției, se administrează o dată pe zi. Din datele prezentate (în special în tabelul 3) se poate remarca, că modificarea medie a frecvenței contracțiilor cardiace din momentul începutului administrării până la 20 ore (pentru toate dozele) și din momentul începutului administrării până la 30 ore (pentru toate dozele, cu excepția dozei de 125 μ g și 250 μ g) a depășit semnificativ modificarea înregistrată în urma administrării placebo. Aceste observații au confirmat că glicopirolatul inhalat exercită o bradicardie care se menține de la circa 1 până la 1,5 zile. Sunt cunoscute publicații în care se asociază glicopirolatul cu reducerea frecvenței cardiace [13], remarcând faptul că atunci când acesta se administrează intravenos poate cauza o încetinire tranzitorie paradoxală a frecvenței contracțiilor cardiace înainte de a produce efecte tahicardice declanșate în urma contrăcarării efectelor bradicardice ale altor agenți.

Datele relatate în prezenta descriere confirmă pentru compoziția propusă existența unui efect bradicardic mai mult decât „tranzitoriu” (deoarece efectul bradicardic a fost observat timp de peste 30 ore) și, spre deosebire de administrarea intravenoasă, efectul tahicardic ulterior nu s-a remarcat nici în una din dozele inhalate.

În una din variantele de realizare, compoziția farmaceutică conține unul sau mai mulți excipienți farmaceutici acceptabili.

Se consideră că glicopirolatul, de obicei, se administrează pentru tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice în formă de compoziție de pulbere uscată.

Când compoziția, conform invenției, este formulată ca o compoziție de pulbere uscată, într-o variantă de realizare mai conține suplimentar un agent de formulare.

Agentul de formulare este un agent care reduce coeziunea dintre particulele fine din formularea pulverulentă, prevenind astfel aglomerarea pulberii la distribuirea cu inhalatorul de pulbere uscată.

Se cunosc agenți de formulare adecvați [14, 15] care constau, de obicei, din substanțe fiziologic acceptabile, în pofida faptului că aceste substanțe nu întotdeauna ajung în plămâni.

Agentul de formulare poate conține sau constă din unul sau mai mulți compuși selectați dintre aminoacizi și derivați ai acestora, peptide și derivați ai acestora, peptidele având corespunzător o greutate moleculară de la 0,25 la 1000 kDa.

Aminoacizii, peptidele și derivații peptidelor sunt fiziologic acceptabili și produc o eliberare potrivită sau o dezaglomerare a particulelor de substanță activă la inhalare. În cazul în care agentul de formulare conține un aminoacid, acesta poate fi unul sau mai mulți din oricare din următorii aminoacizi: leucină, izoleucină, lizină, valină, metionină și fenilalanină. Agentul de formulare poate fi o sare sau un derivat al unui aminoacid, de

exemplu aspartam sau acesulfam K. Pot fi utilizate, de asemenea, formele D și DL de aminoacizi.

5 Agenții de formulare pot include una sau mai multe substanțe solubile în apă, care facilitează absorbția agentului de formulare în organism când acesta ajunge în lobii pulmonari inferiori.

10 Agenții de formulare pot include ioni dipolari, care pot fi amfoteri. De asemenea, este avantajoasă includerea unui agent de dispersare în calitate de agent de formulare pentru a facilita dispersarea compoziției în plămâni. Agenții de dispersare potriviți includ substanțe tensioactive, cum ar fi substanțele tensioactive pulmonare cunoscute (de exemplu, ALEC, marcă înregistrată) care conțin fosfolipide, de exemplu, amestecuri de DFFC (dipalmitoil fosfatidilcolină) și PG (fosfatidilglicerol). Alte substanțe tensioactive potrivite includ, de exemplu, dipalmitoil fosfatidiletanolamină (DFFE), dipalmitoil fosfatidilinozitol (DFFI).

15 Agenții de formulare pot conține stearați de metale sau derivați ai acestora, de exemplu, stearilfumarat de sodiu sau stearil lactilat de sodiu. În mod avantajos, aceștia conțin un stearat de metal, de exemplu, stearat de zinc, stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de sodiu sau stearat de litiu. Într-o variantă concretă de realizare, care poate fi menționată, agentul conține stearat de magneziu.

20 Agenții de formulare pot consta din una sau mai multe substanțe tensioactive, în special substanțe care sunt tensioactive în stare solidă, care pot fi solubile în apă sau dispersabile în apă, de exemplu lecitină, în special lecitină de soia, sau pot fi semnificativ insolubile în apă, de exemplu, acizi grași în stare solidă, cum ar fi acidul oleic, acidul lauric, acidul palmitic, acidul stearic, acidul erucic, acidul behenic sau derivați (cum ar fi esteri și săruri) ai acestora, cum ar fi gliceril behenat. Exemplele specifice de asemenea substanțe includ: fosfatidilcoline, fosfatidiletanolamine, fosfatidilgliceroli și alte exemple de substanțe tensioactive pulmonare naturale și sintetice; acidul lauric și sărurile acestuia, de exemplu, laurilsulfat de sodiu, laurilsulfat de magneziu; trigliceride, cum ar fi Dynsan 118 și Cutina HR, și esteri de zahăr. În mod alternativ, agent de formulare poate fi colesterolul.

30 Alți agenți de formulare posibili includ: benzoat de sodiu, uleiuri hidrogenate solide la temperatura camerei, talc, dioxid de titan, dioxid de aluminiu, bioxid de siliciu și amidon. De asemenea, utili în calitate de agenți de control de forță sunt agenții peliculogeni, acizii grași și derivații acestora, precum și lipidele și materialele similare lipidelor.

35 Agenții de formulare deosebit de potriviți pentru utilizare în prezenta invenție includ: stearat de magneziu, aminoacizi, inclusiv leucină, lizină, arginină, histidină, cisteină și derivați ai acestora, lecitină și fosfolipide. Se presupune că includerea acestor agenți de formulare ameliorează eficiența glicopirolatului în tratamentul tulburărilor respiratorii, cum ar fi BPOC, astmul sau fibroza chistică.

40 În cazul în care compoziția, conform invenției, este formulată în formă de compoziție de pulbere uscată, într-o variantă de realizare ea conține suplimentar un purtător. Într-o altă variantă suplimentară de realizare purtătorul conține lactoză, cum ar fi lactoză monohidrat.

45 În anumite variante de realizări ale invenției compoziția va conține lactoză în calitate de agent de formulare în lipsa stearatului de magneziu. De exemplu, într-o variantă de realizare compoziția potrivită, conform prezentei invenții, conține bromură de glicopironiu și lactoză, și anume 1% (g/g) bromură de glicopironiu și 99% (g/g) lactoză. În anumite variante alternative de realizare a invenției compoziția conține glicopirolat, lactoză și stearat de magneziu. De exemplu, într-un exemplu de realizare compoziția potrivită, conform invenției, conține bromură de glicopironiu, lactoză și stearat de magneziu, și anume 1,05% (g/g) de bromură de glicopironiu, 98,8% (g/g) lactoză și 0,15% (g/g) stearat de magneziu sau 1% (g/g) bromură de glicopironiu, 98,8% (g/g) lactoză și 0,2% (g/g) stearat de magneziu. Se consideră că orice agent de formulare prezent în compoziție trebuie să se afle preponderent pe suprafața particulelor de glicopirolat și nu pe suprafața particulelor de purtător. S-a constatat că pentru atingerea acestui efect mai potrivit este un malaxor cu un efort mare de deplasare.

55 Adicional la reducerea coeziunii dintre particulele fine ale compoziției cu conținut de glicopirolat, substanțele aditive, inclusiv agenții de formulare menționați, pot prezenta avantaje suplimentare fiind aplicate în prezenta invenție. S-a constatat că unii agenți de

formulare, cum ar fi stearatul de magneziu, sunt capabili să reducă umiditatea compoziției de pulbere uscată.

Mai mult decât atât, mulți agenți de formulare acționează în calitate de substanțe tensioactive. Atunci când acești agenți ajung în plămâni, ei, de regulă, dispersează rapid pe suprafața plămânilor. Se presupune, că această dispersare rapidă a substanțelor tensioactive poate, de asemenea, contribui la dispersia glicopirrolatului din compoziție, astfel amplificând efectul terapeutic al acestuia.

Din cele relatate se poate constata că modificările dezirabile în fracțiunea de particule fine ale compozițiilor de pulbere uscată cu conținut de glicopirrolat care persistă o perioadă adecvată pentru compoziția de inhalare (de exemplu, 1, 2, 3 ani) pot fi obținute prin crearea unor condiții potrivite și/sau prin protecția compoziției de umiditate, și/sau prin încorporarea adecvată a unui aditiv, cum ar fi a unui agent de formulare.

Un avantaj foarte important al metodei de preparare a compozițiilor stabile cu conținut de glicopirrolat constă în aceea că aceasta permite administrarea unor doze mai mici, decât cele utilizate anterior. Reducerea dozei este posibilă grație administrării mai eficiente și previzibile a glicopirrolatului, de exemplu, în fracție de particule fine și în doză de particule fine ameliorate, comparativ cu cele care se folosesc în compozițiile tradiționale.

Astfel, în timp ce doza distribuită este mai mică, cantitatea de agent activ administrată este aceeași, înregistrând același efect terapeutic.

Compozițiile, conform prezentei invenții, pot include glicopirrolat în calitate de un singur agent farmaceutic activ. În mod alternativ, compozițiile pot include unul sau mai mulți agenți activi suplimentari, adițional la glicopirrolat. Agenții activi suplimentari pot include, de exemplu:

1) medicamente steroide, cum ar fi, de exemplu, alcometazon, beclometazon, beclometazon dipropionat, betametazon, budesonid, clobetazol, deflazacort, diflucortolon, dezoximetazon, dexametazon, fludrocortizon, flunizolid, fluocinolon, fluometolon, fluticazon, fluticazon proprionat, fluticazon furoat, mometazon furoat, hidrocortizon, triamcinolon, nandrolon decanoat, sulfat de neomicină, rimexolon, metilprednisolon și prednisolon;

2) antibiotice și agenți antibacterieni, cum ar fi, de exemplu, metronidazol, sulfadiazină, triclosan, neomicină, amoxicilină, amfotericină, clindamicină, aclarubicină, dactinomycină, nistatină, mupirocină și clorhexidin;

3) medicamente cu activitate sistemică, cum ar fi, de exemplu, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, apomorfina și nicotină;

4) antihistamine, cum ar fi, de exemplu, azelastină, clorfeniramină, astemizol, cetitizină, cinarizină, desloratadină, loratadină, hidroxizină, difenhidramină, fexofenadină, ketotifen, prometazină, trimeprazină și terfenadină;

5) agenți antiinflamatori, cum ar fi, de exemplu, piroxicam, benzidamină, diclofenac sodiu, ketoprofen, ibuprofen, heparinoid, nedocromil, cromoglicat de sodiu, fasafungină și iodoxamid;

6) agenți antimuscarinici/anticolinergici, cum ar fi, de exemplu, atropină, benzatropină, biperiden, ciclopentolat, oxibutinină, clorhidrat de orfenadină, prociclidină, propantelină, propiverină, tiotropium, tropicamid, trospium, bromură de ipratropiu, GSK573719 și bromură de oxitropium;

7) antiemetice, cum ar fi, de exemplu, bestahistină, dolasetron, nabilon, proclorperazină, ondansetron, trifluoperazină, tropisetron, domperidonă, hioscină, cinarizină, metoclopramid, ciclizină, dimenhidrinat și prometazină;

8) medicamente hormonale, cum ar fi, de exemplu, protirelin, tiroxină, salcotonină, somatropină, tetracosactid, vasopresină sau desmopresină;

9) bronhodilatatoare, cum ar fi salbutamol, fenoterol, formoterol, indacaterol, vilanterol și salmeterol;

10) medicamente simpatomimetice, cum ar fi adrenalină, noradrenalină, dexamfetamină, dipirefin, dobutamină, dopexamină, fenilefrină, izoprenalin, dopamină, pseudoefedrină, tramazolin și xilometazolin;

11) antimicotice, cum ar fi, de exemplu, amfotericină, caspofungină, clotrimazol, econazol nitrat, fluconazol, cetoconazol, nistatină, itraconazol, terbinafin, voriconazol și miconazol;

12) anestezice locale, cum ar fi, de exemplu, ametocain, bupivacain, hidroclorid, metilprednisolon, prilocain, proximetacain, ropivacain, tirotricin, benzocain și lidocain;

13) opioace, cum ar fi analgezice, de exemplu, buprenorfină, dextromoramid, diamorfină, fosfat de codeină, dextropropoxifen, dihidrocodeină, papaverină, folcodeină, loperamid, fentanil, metadonă, morfină, oxycodon, fenazocină, petidină și combinații ale acestora cu un antiemetic;

14) analgezice și medicamente pentru tratarea migrenei, cum ar fi clonidină, codină, coproxamol, dextropropoxifen, ergotamină, sumatriptan, tramadol și medicamente antiinflamatoare nesteroidice;

15) 15) agonști ai narcotelor analgezice și antidoturi ale opioaceelor, cum ar fi naloxonă și pentazocină;

16) inhibitori ai fosfodiesterazei de tipul 5, cum ar fi sildenafil; și

17) săruri farmaceutice acceptabile ale oricăror din remediile menționate.

15 Intr-o variantă de realizare agenții activi adiționali reprezintă agenți farmaceutici activi utili pentru tratamentul tulburărilor respiratorii, cum ar fi β_2 -agoniști, steroizii, preparatele antimuscarinice/anticolinergice, inhibitorii fosfodiesterazei 4 etc. În una din variantele de realizare compoziția, conform invenției, nu conține formoterol.

20 Intr-o variantă concretă de realizare, care poate fi menționată, agentul activ adițional include indacaterol. Indacaterolul reprezintă un agonist al beta-adrenoreceptorilor cu acțiune foarte îndelungată în prezent fiind aprobat în Europa cu denumirea Onbrez™ și comercializat de Novartis. El este indicat în tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) și este livrat în formă de compoziție aerosol într-un inhalator de pulbere uscată Breezhaler™. Un produs combinat de indacaterol și bromură de glicopiriniu (cunoscut sub denumirea de QVA-149) este în prezent în stadiul III de testări clinice pentru BPOC și urmează să fie lansat în 2013.

25 Intr-o variantă alternativă de realizare agentul adițional include formoterol fumarat. Un produs dublu combinat de formoterol fumarat și glicopirilat (cunoscut sub denumirea de PT003) este programat să intre în stadiul III de testare clinică pentru BPOC în 2012 și în prezent este în curs de elaborare în compania Pearl Therapeutics, Inc. Un produs triplu combinat de formoterol fumarat, glicopirilat și un corticosteroid inhalat (cunoscut sub denumirea de PT010) în prezent este în curs de elaborare de către Pearl Therapeutics, Inc.

30 Intr-o variantă alternativă de realizare, agentul adițional include un beta-agonist, cum ar fi β_2 -agonist. Este bine cunoscut faptul că acești beta-agoniști cauzează tahicardie [16]. Astfel, într-o variantă de realizare compoziția, conform invenției, este utilizată în tratamentul concomitent al pacienților care suferă de o afecțiune respiratorie și sunt tratați cu beta-agoniști.

35 Intr-o altă variantă de realizare compoziția farmaceutică cu conținut de glicopirilat sau de o sare farmaceutică acceptabilă a acestuia este administrată la un grup de pacienți care suferă de tahicardie indusă farmaceutic.

40 Compoziția farmaceutică cu conținut de glicopirilat sau de o sare farmaceutică acceptabilă a acestuia s-a administrat pacientului cu tahicardie indusă sau exacerbată de un medicament inhalabil, mai preferabil fiind un medicament inhalabil utilizat pentru tratarea afecțiunilor pulmonare, mai potrivit fiind salbutamol. Medicamentul poate fi în mod alternativ efedrină, amfetamină sau cocaină. Mai potrivită este administrarea compoziției farmaceutice cu conținut de glicopirilat sau de o sare farmaceutică acceptabilă a acestuia separat sau alternativ cu administrarea medicamentului care induce tahicardie. În cazul în care administrarea este separată sau consecutivă, este potrivită administrarea glicopirilatului sau a sării farmaceutice acceptabile a acestuia timp de 4 ore după administrarea medicamentului care induce tahicardie, este potrivită timp de 2 ore după administrarea medicamentului care induce tahicardie, este potrivită timp de 1 oră după administrarea medicamentului care induce tahicardie, este potrivită timp de 10 minute după administrarea medicamentului care induce tahicardie.

50 Intr-o altă variantă adițională de realizare compoziția farmaceutică cu conținut de glicopirilat sau de o sare farmaceutică acceptabilă a acestuia este administrată la un grup de pacienți care suferă de tahicardie care nu a fost indusă farmaceutic, cum ar fi tulburări endocrine, de exemplu feocromocitom sau hipertiroidism.

55 Este potrivită administrarea compoziției farmaceutice cu conținut de glicopirilat sau de o sare farmaceutică acceptabilă a acestuia la un grup de pacienți care suferă de o

formă de tahicardie selectată din grupa constând din: tahicardie ventriculară, tahicardie supraventriculară, fibrilație atrială, tahicardie AV nodală cu reintrare (TAVNR), tahicardie AV cu reintrare (TAVR) și tahicardie joncțională.

Se consideră că aceste compoziții din prezenta invenție pot fi formulate în conformitate cu metodele cunoscute. În special, este cunoscută din literatura de specialitate o descriere detaliată a modului de preparare a compozițiilor stabile cu conținut de glicopirolat. În particular, pot fi preparate compozițiile care persistă stabile timp de cel puțin 1 an, de exemplu, cel puțin 2 ani și, în particular, timp de cel puțin 3 ani.

Stabilitatea unei compoziții este definită ca o dispersabilitate constantă a pulberii pe parcursul acestei perioade, care poate fi, de exemplu, măsurată în baza stabilității fracției de particule fine sau a dozei de particule fine în funcție de timp. Într-o variantă de realizare a compoziției stabile, stabilitatea fracției de particule fine ($<5 \mu\text{m}$) constant depășește 30% timp de cel puțin 1 an, de cel puțin 2 ani sau cel puțin 3 ani când sunt păstrate la temperaturi și umidități normale pentru produsele farmaceutice. Într-un alt exemplu de realizare a invenției stabilitatea fracției de particule fine ($<5 \mu\text{m}$) constant depășește 40% timp de cel puțin 1 an, de cel puțin 2 ani sau de cel puțin 3 ani. Într-o altă variantă de realizare stabilitatea fracției de particule fine ($<5 \mu\text{m}$) constant depășește 30% sau 40% în cazul în care compozițiile sunt depozitate în condiții de testare standard, cum ar fi 25°C/60% UR, 30°C/60% UR, 40°C/70% UR sau 40°C/75% UR.

În unul din exemplele de realizare a compoziției stabile, stabilitatea fracției de particule fine din compozițiile de pulbere uscată constant depășește cel puțin circa 30%, cel puțin circa 40%, cel puțin circa 50%, cel puțin circa 60%, cel puțin circa 70% sau cel puțin circa 80%.

Într-o altă variantă de realizare a compoziției stabile, stabilitatea dozei de particule fine din compozițiile de pulbere uscată constant este de cel puțin circa 30%, de cel puțin circa 40%, de cel puțin circa 50%, de cel puțin circa 60%, de cel puțin circa 70% sau de cel puțin circa 80%.

Într-o altă variantă de realizare a compoziției stabile, compozițiile de pulbere uscată sunt ambalate pentru depozitare și/sau livrare în inhalatoare de pulbere uscată, compozițiile ambalate sunt stabile timp de cel puțin 1, 2 sau 3 ani în cazul în care sunt păstrate la temperaturi și umidități normale, adică compozițiile ambalate sau produsele care conțin compoziții nu necesită pentru depozitare un mediu controlat pentru asigurarea unei stabilități dezirabile.

Deoarece instabilitatea compozițiilor tradiționale cu conținut de glicopirolat este determinată de absorbția umidității, există o serie de activități propuse pentru a spori stabilitatea.

În primul rand, caracterul amorf al structurii glicopirolatului poate fi redus prin ameliorarea metodei de tratare a glicopirolatului. Când glicopirolatul este mărunțit, procesul de mărunțire poate fi ameliorat, de exemplu, prin ajustarea condițiilor în care se produce măcinarea, pentru a preveni formarea materialului amorf. Adicional sau alternativ produsul mărunțit poate fi „tratat” pentru eliminarea materialului amorf.

Alternativ, particulele de glicopirolat pot fi tratate astfel încât ele să conțină o cantitate redusă de material amorf sau să nu conțină asemenea material. Metode adecvate în acest sens sunt cunoscute specialiștilor în domeniu. De exemplu, pulberile de glicopirolat cu un conținut redus de material necristalin pot fi obținute prin așa metode, cum ar fi tratarea lichidului supercritic utilizând bioxid de carbon sau alte metode controlate de cristalizare sau de precipitare, cum ar fi precipitarea lentă, prin metode de emulsionare, de cristalizare cu ultrasunet etc.

Secund, este preferată evitarea influenței umidității asupra compoziției de pulbere uscată la depozitare. În acest context, deosebit de potrivită este reducerea influenței umidității asupra compoziției în cadrul depozitării în capsule sau blistere.

În final, includerea unor substanțe adiționale în compoziția de pulbere uscată poate spori dispersabilitatea pulberii și proteja compoziția de pătrunderea umidității.

Au fost obținute loturi de glicopirolat mărunțit, în care, după o depozitare sigilată timp de câteva săptămâni, s-au observat modificări fizice ale substanței de la pulbere fină vâscoasă până la aglomerate solide.

În capitolul următor sunt prezentate analizele efectuate pe loturile menționate de glicopirolat, obținute după mărunțire:

Lotul A:

Mărunțire la 0,5 kg/oră

Presiunea de injecție: 10 bar

Presiunea de mărunțire: 7 bar

5 Sortarea în Symapatec: d10 0,7 μm, d50 1,8 μm, d90 3,6 μm

Pierdere la uscare: 0,7%

Analiza DVS atestă prezența unei substanțe cristaline. La depozitare s-au detectat aglomerate moi, iar sortarea repetată a particulelor a asigurat valori pentru d50 variind de la 2,6 până la 3,5 μm.

10 Lotul B:

Mărunțire la 0,5 kg/oră

Presiunea de injecție: 10 bar

Presiunea de mărunțire: 7 bar

Sortarea în Symapatec: d10 1,0 μm, d50 2,4 μm, d90 4,8 μm

15 Pierdere la uscare: 0,6%

Activitatea apei: 54% UR

Analiza DVS a indicat prezența materialului amorf. La depozitare s-au detectat aglomerate solide de substanță, iar sortarea repetată a particulelor a asigurat valori pentru d50 variind de la 36 până la 160 μm.

20 Lotul C:

Mărunțire la 0,4 kg/oră

Presiunea de injecție: 10 bar

Presiunea de mărunțire: 9,8 bar

Sortarea în Symapatec: d10 0,8 μm, d50 2,3 μm, d90 4,8 μm

25 Pierdere la uscare: 0,4%

Analiza DVS a indicat prezența materialului amorf. La depozitare s-au detectat aglomerate solide de substanță, iar sortarea repetată a particulelor a asigurat valoarea pentru d50 de 51 μm.

Lotul C mărunțit repetat:

30 Mărunțire la 0,5 kg/oră

Presiunea de injecție: 10 bar

Presiunea de mărunțire: 9 bar

Sortarea în Symapatec: d10 1,0 μm, d50 2,4 μm, d90 4,5 μm

Pierdere la uscare: 0,5%

35 La depozitare în masa principală de pulbere s-au determinat doar aglomerate moi de substanță.

Datele prezentate atestă că în loturile selectate de glicopirilat mărunțit s-au format aglomerate solide și acest fenomen este determinat de prezența unei substanțe amorfe, deoarece primul lot, care nu conținea substanță amorfă detectabilă, a demonstrat proprietăți bune pentru pulberea depozitată. Astfel, se presupune că formarea aglomeratelor solide se produce într-o pulbere mărunțită care conține o substanță necristalină de suprafață, formată cu participarea unui excipient, unui agent de protecție împotriva umidității, unui agent de formulare sau în lipsa acestora.

Substanța amorfă, situată pe suprafață, exercită cel mai puternic efect de acest gen.

45 Cantitatea de substanță amorfă în raport cu cantitatea de masă totală poate fi nesemnificativă, cu condiția că aceasta este suficientă pentru a produce acest efect. Substanța necristalină va absorbi umiditatea din mediul extern. Sursele cu asemenea umiditate pot include: aer sau gaz extern, excipienți sau aditivi externi (cum ar fi lactoza sau agenții de formulare), ambalaje sau dispozitive, cum ar fi gelatina sau un alt material pentru capsule, sau material plastic.

Analizele relevă că aceste compoziții testate cu conținut de bromură de glicopiriniu mărunțită, obținute prin metode tradiționale, inclusiv cu conținut de aditivi (inclusiv stearat de magneziu), degradează sau își pierd proprietățile de dispersare timp de 6 luni. Această deteriorare s-a determinat la depozitare în condiții uscate. Deteriorarea proprietăților a fost estimată, constituind circa 30 până la 50% din performanțele inițiale. O asemenea deteriorare conduce la inutilizabilitatea compozițiilor pentru uz comercial.

S-a sugerat că realizarea mărunțirii utilizând aerul sau alt gaz umidificat poate contribui la reducerea formării de substanțe amorfe [17, 18]. Este dezvăluită mărunțirea

substanței la o temperatură joasă utilizând heliu sau un amestec de heliu cu un alt gaz în scopul de a reduce formarea de substanță amorfă [19]. Trebuie de remarcat faptul că nici unul dintre aceste documente nu dezvăluie avantajele mărunțirii glicopirolatului în aceste condiții speciale.

5 Cu toate acestea, condițiile de mărunțire, dezvăluite în stadiul anterior, nu sunt standarde în practica de mărunțire și controlul acestor metode se poate dovedi a fi dificil. De asemenea, se poate dovedi a fi dificilă și utilizarea acestor metode la scară comercială.

10 În cele din urmă, gradul în care aceste metode pot contribui la controlul formării de substanțe amorfe în cazul glicopirolatului, de asemenea, nu este cunoscut.

Cum s-a menționat, glicopirolatul prezintă anumite probleme specifice din cauza instabilității sale interne.

15 În conformitate cu o variantă de realizare a compoziției stabile de pulbere uscată cu conținut de glicopirolat aceasta se obține printr-o metodă, preponderent de mărunțire, care se realizează în condiții de reducere a formării de substanță amorfă. Exemplele de condiții de mărunțire adecvată includ o umiditate relativ sporită (de exemplu 30...70%) sau de mărunțire cu utilizarea heliului la temperaturi joase.

20 Intr-un alt exemplu de realizare compoziția de pulbere uscată cu conținut de glicopirolat se mărunțește, apoi se supune unei etape de „tratare” pentru eliminarea sau reducerea conținutului de substanță amorfă. Astfel de etape de tratare includ expunerea la umiditate pentru a contribui la recristalizarea substanței amorfe fără formare de aglomerate solide. Exemple de asemenea tratare sunt descrise detaliat în continuare.

25 Exemplele de compoziții de pulbere uscată potrivite, care pot fi utilizate în conformitate cu invenția, includ cele descrise deja [20], cum ar fi Exemplele 1 și 2 în continuare.

Exemplul 1

30 37 g de stearat de magneziu se amestecă cu 1 kg de bromură de glicopironiu cristalină într-un malaxor Turbula (R) timp de 5 ore. Amestecul obținut se mărunțește cu o moară cu jet opus în strat fluidizat Hosokawa Alpine (R) 100 AFG cu următorii parametri: viteză 13000 rpm; presiunea gazului la mărunțire 3,5 bar. Moara este utilată cu 3 duze cu diametrul de 1,9 mm.

Amestecul obținut are o dimensiune medie a particulelor de circa 3 microni ($x_{90} = 7$ microni, $x_{50} = 3$ microni, $x_{10} = 1$ micron). Stearatul de magneziu este distribuit uniform pe suprafața substanței medicamentoase.

35 Particulele purtătoare de lactoză (99,7% g/g din compoziția finală) se amestecă pentru a obține o pulbere uscată inhalabilă.

Exemplul 2

40 Substanța medicamentoasă 1:50 g de stearat de magneziu se amestecă cu 1 kg de bromură de glicopironiu cristalină în malaxorul Turbula (R) timp de 5 ore. Amestecul obținut se mărunțește cu o moară cu jet opus în strat fluidizat Hosokawa Alpine (R) 100 AFG (având 3 duze cu diametrul de 1,9 mm) cu următorii parametri: viteză 13000 rpm; presiunea gazului la mărunțire 3,5 bar, obținându-se particule cu dimensiunea medie de cel mult 5 microni.

45 Substanța medicamentoasă 2: 1 kg de bromură de glicopironiu cristalină este mărunțită cu o moară cu jet opus în strat fluidizat Hosokawa Alpine (R) 100 AFG (având 3 duze cu diametrul de 1,9 mm) cu următorii parametri: viteză 13000 rpm; presiunea gazului la mărunțire 3,5 bar, obținându-se particule cu dimensiunea medie de cel mult 5 microni.

50 Aceste substanțe medicamentoase se utilizează pentru a prepara următoarele compoziții.

Compoziția 1: particule purtătoare de lactoză (99% g/g din compoziția finală) se amestecă cu substanța medicamentoasă 2, se obține o pulbere uscată inhalabilă.

55 Compoziția 2: particule purtătoare de lactoză (98,8% g/g din compoziția finală) și stearat de magneziu (0,15%) se amestecă cu substanța medicamentoasă 2, se obține o pulbere uscată inhalabilă.

Compoziția 3: particule purtătoare de lactoză (98,8% g/g din compoziția finală) și stearat de magneziu (0,15%) se amestecă cu substanța medicamentoasă 1, se obține o pulbere uscată inhalabilă.

Pulberile obținute sunt turnate în alicote de 25 mg cu obținerea capsulelor de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC), mărimea 3. Capsulele obținute au fost testate pentru distribuția aerodinamică a dimensiunilor particulelor (fracția de particule fine) imediat după obținerea lor sau după depozitare în condiții potrivite.

5 Fracția de particule fine (FPF) și doza emisă (DE) de pulbere în fiecare capsulă se măsoară utilizând Next Generation Impactor (NGI), un impactor în cascadă care clasifică particulele la o viteză a fluxului de 85 l/min.

Conform unui aspect adițional al invenției este prevăzută o doză unică inhalabilă, care conține compoziția farmaceutică definită anterior, pentru aplicare în tratamentul sau profilaxia tahicardiei. Intr-o variantă de realizare capsula conține o doză. Într-un alt exemplu de realizare capsula este opacă sau transparentă. Într-o altă variantă de realizare capsula este transparentă. O asemenea variantă de realizare oferă avantajul informării pacientului despre faptul că inhalarea dozei a fost reușită.

15 Intr-un exemplu de realizare capsula este confecționată din gelatină. Se știe că capsulele de gelatină conțin 10 până la 15% g/g de apă, în acest context este prevăzută o sursă suficientă de apă, care creează problema instabilității umidității.

S-a constatat că în capsulele de gelatină conținutul de umiditate scade pe măsură ce apa este absorbită de conținutul capsulei. Conținutul de apă în capsulele de gelatină acționează ca un plastifiant, drept consecință când apa este absorbită și conținutul de apă se reduce capsulele devin mai fragile, ceea ce duce la neuniformitatea perforării etc.

20 În lucrarea consacrată ameliorării proprietăților capsulelor de hipromeloză [21] sunt descrise problemele asociate cu capsulele de gelatină pentru utilizare în inhalatoarele de pulbere uscată. Aceste probleme includ modificări de fragilitate și, prin urmare, de perforație neuniformă, drept consecință are loc modificarea dispersării, care depinde de conținutul de umiditate în gelatină. Proprietatea gelatinei ca sursă de umiditate, care poate fi absorbită de conținutul pulverulent al capsulei, precum și modificările sarcinii electrostatice de asemenea se discută.

Intr-o variantă de realizare capsula este obținută folosind hipromeloză (HPMC) sau alte celuloze sau derivați de celuloză, care nu acționează ca plastifiant. Conținutul de umiditate în asemenea capsule poate fi sub nivelul de 10%, sau chiar sub 5%, sau 3 % g/g, grație cărui fapt asemenea capsule sunt mai potrivite pentru utilizare cu glicopirrolat.

30 Capsulele pot fi, de asemenea, din gelatina care conține unul sau mai mulți plastifianți, alții decât apa, cum ar fi PEG, glicerol, sorbitol, propilenglicol sau alți polimeri și copolimeri similari, fapt ce permite reducerea conținutului de umiditate până la 10%, sau chiar până la 5%, sau 3% g/g.

35 În mod alternativ, capsulele pot fi confecționate din materiale plastice sintetice sau termoplastice (polietilenă sau policarbonat, sau materiale plastice similare) cu un conținut redus de umiditate: sub 10%, sau chiar mai puțin de 5%, sau 3% g/g. Alte capsule alternative cu un conținut redus de umiditate se obțin din amidon sau din derivați de amidon sau chitosan.

40 În capsulele menționate problema fragilității a fost soluționată. În plus, s-a constatat că anume capsulele din celuloză se perforază mai uniform și fiabil, iar perforația este mai netedă și sferică, cu mai puțină vărsare de particule. S-a constatat o ameliorare a dispersiei pulberii, astfel devenind și mai uniformă.

45 Conform unui alt aspect al invenției, este prevăzut un dispozitiv de administrare prin inhalare care conține una sau mai multe doze de compoziție farmaceutică, conform prezentei invenții, pentru aplicare în tratamentul sau profilaxia tahicardiei. În una din variantele de realizare dispozitivul de administrare reprezintă un inhalator. Într-o variantă adițională de realizare dispozitivul de administrare este un inhalator cu doze măsurate cu pulverizare cu aer comprimat. Inhalatorul cu doză măsurată poate conține preponderent un dispozitiv cu rezervor în care se conțin câteva doze unice sau o singură doză unică. De asemenea, inhalatorul cu doze măsurate cu pulverizare cu aer comprimat este potrivit pentru cazurile când compoziția invenției conține suplimentar gaze substituitoare, cum ar fi hidrofluoroalcani (HFA) etc., sau orice alte gaze substituitoare utile pentru aplicare cu compozițiile, conform prezentei invenții. Exemplele de compoziții, conform invenției, care sunt potrivite pentru administrare cu inhalatoarele cu doze măsurate cu pulverizare cu aer comprimat (pMDI), includ cele elaborate de compania Pearl Therapeutics, Inc., cum ar fi PT001 (monoterapie pentru BPOC, reprezentând glicopirrolat HFA-MDI), PT003 (compoziție care reprezintă o asociere de

glicopirolat și formoterol fumarat HFA-MDI pentru tratamentul BPOC) și PT010 (combinare triplă de glicopirolat, formoterol fumarat și un corticosteroid inhalabil, compoziția HFA-MDI pentru tratamentul BPOC). Un alt exemplu include compoziția pMDI, care conține 100 μm de glicopirolat, care a fost testată clinic de Chiesi

5 Farmaceutici S.p.A.

Intr-un exemplu de realizare dispozitivul de administrare este un nebulizator.

Intr-o variantă adițională de realizare dispozitivul de administrare reprezintă un inhalator de pulbere uscată. Exemple de dispozitive adecvate includ, nefiind limitate, TURBUHALER (Astra Zeneca), CLICKHALER, DUOHALER (Innovata Biomed), EASYHALER (Orion), ACCUHALER, DISKUS, DISKHALER, ROTAHALER, GEMINI (GlaxoSmithKline), INHALATOR, AEROHALER (Boehringer Ingelheim), TWISTHALER (Schering Plough), AEROLIZER, BREEZHALER, SOLIS (Novartis), MONOHALER (Miat), AIRMAX, CYCLOHALER (Teva), GENUAIR (Almirall), NEXTDPI (Chiesi) și NOVOLIZER (ASTA Medica).

15 Intr-o variantă de realizare dispozitivul inhalator include un mijloc pentru protejarea compoziției contra umidității, de exemplu un blister sigilat, cum ar fi un blister din folie cu o izolare potrivită pentru a preveni pătrunderea umezelii. O asemenea variantă de realizare încearcă să rezolve problema absorbției umidității de către compozițiile de pulbere uscată cu conținut de glicopirolat. Asemenea dispozitive sunt, de exemplu, dispozitivele GYROHALER (Vectura) sau DISKUS (GlaxoSmithKline).

20 Se consideră deosebit de potrivită perforarea blisterului cu un dispozitiv simplu, cum ar fi cu GYROHALER. Acest dispozitiv și această metodă au fost elaborate de Vectura și se referă la un dispozitiv de inhalare pentru administrare orală sau nazală a medicamentelor în formă de pulbere. Medicamentul în formă de pulbere este depozitat în banda blisterelor, fiecare blister având un capac perforabil. Înainte de utilizarea inhalatorului capacul blisterului se perforază, permițând astfel trecerea unui flux de aer în interiorul blisterului, care învâluie doza conținută în blister și o direcționează în căile respiratorii ale pacientului prin ajutorul inhalatorului. Asemenea blistere cu capace perforabile asigură o izolare maximală. Și, dimpotrivă, în sistemele de blistere, cum ar fi Diskus, în care capacele blisterelor se separă, este mult mai dificilă menținerea unei izolări optime, datorită restricțiilor eferente din necesitatea separării capacului.

25 Intr-o altă variantă de realizare compoziția de pulbere uscată cu conținut de glicopirolat este depozitată în ambalaje produse dintr-o substanță cu un conținut de umiditate de cel mult 10%, de exemplu, de cel mult 5% și, în special, sub 3%.

35 Ambalajul trebuie, de asemenea, să prevină în mod corespunzător pătrunderea umezelii pentru ca pulberea să fie protejată de sursele de umiditate externe. Blisterele din folie sigilate sunt un exemplu de ambalaj, care previne pătrunderea umezelii.

40 În acest context, prevenirea pătrunderii umezelii din sursele externe poate fi realizată folosind un ambalaj adițional. De exemplu, capsulele HPMC pot fi păstrate într-un ambalaj închis etanș, cum ar fi un strat suplimentar de folie.

45 Intr-o variantă alternativă de realizare compoziția de pulbere uscată este pulverizată dintr-un dispozitiv inhalator de pulbere uscată cu doze multiple, în care pulberea este depozitată într-un rezervor, dar nu în ambalaje individuale. Intr-o asemenea variantă de realizare dispozitivul trebuie să asigure o protecție sporită de umiditate, în comparație cu dispozitivele tradiționale cu rezervoare. De exemplu, dispozitivul trebuie să includă una sau mai multe din următoarele mijloace: o cameră-rezervor sigilată (de exemplu, care conține o garnitură de etanșare pentru izolarea camerei-rezervor), materiale plastice care au o permeabilitate redusă pentru umiditate (pentru formarea pereților camerei-rezervor) și un dezumidificator.

50 Conform unui alt aspect al prezentei invenții, este prevăzută o compoziție farmaceutică, așa cum este definită aici, plasată într-un ambalaj care conține suplimentar instrucțiuni pentru administrarea acestei compoziții pacienților care au nevoie de un agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace sau pacienților care pot să aibă nevoie de un agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace. De preferință, instrucțiunile conțin indicații privind administrarea compoziției menționate pacienților care suferă de tahicardie sau care necesită profilaxia tahicardiei.

55 Conform unui aspect adițional al prezentei invenții, este prevăzută o doză unică inhalabilă, așa cum este definită aici, plasată într-un ambalaj care conține suplimentar instrucțiuni pentru administrarea acestei compoziții pacienților care au nevoie de un

agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace sau pacienților care pot să aibă nevoie de un agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace. De preferință, instrucțiunile conțin indicații privind administrarea compoziției menționate pacienților care suferă de tahicardie sau care necesită profilaxia tahicardiei.

5 Conform unui alt aspect al prezentei invenții, este prevăzut un dispozitiv de administrare prin inhalare, așa cum este definit aici, plasat într-un ambalaj care conține suplimentar instrucțiuni pentru administrarea acestei compoziții pacienților care au nevoie de un agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace sau pacienților care pot să aibă nevoie de un agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace. De preferință, instrucțiunile conțin indicații privind administrarea compoziției menționate pacienților care suferă de tahicardie sau care necesită profilaxia tahicardiei.

10 Conform unui aspect adițional al prezentei invenții, este prevăzută o metodă de tratament sau profilaxie a unei afecțiuni sau a unei tulburări caracterizate printr-o creștere a frecvenței contracțiilor cardiace, cum ar fi tahicardia, metoda menționată incluzând administrarea unei cantități eficiente de o compoziție farmaceutică inhalabilă cu conținut de glicopirilat sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pacienților care au nevoie de aceasta. Metoda de preferință include administrarea compoziției pacienților care suferă de o afecțiune respiratorie, cum ar fi o afecțiune selectată dintre: bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), astm, fibroză chistică (FC) și boli ale căilor respiratorii asociate.

20 Următorul studiu ilustrează invenția

METODOLOGIA STUDIULUI

(a) Proiectul și planul de studiu

25 Cercetarea reprezintă un studiu multicentrat, randomizat, dublu orb, placebo controlat, în faza a II-a, având drept scop determinarea dozei optime cu utilizarea a patru niveluri de doză de bromură de glicopiriniu la pacienții cu BPOC. Pentru realizarea studiului a fost necesar un număr total de 40 pacienți.

Persoanele au fost randomizate pentru administrarea unei doze unice de 20, 125, 250 și 400 μ g de bromură de glicopiriniu în ordine ascendentă, cu o doză de placebo randomizată în 5 vizite programate. Persoanele au fost randomizate pentru a administra tratament în prima zi de studiu înainte de dozare. Toate dozele, inclusiv placebo, au fost administrate cu Miat Monohaler.

30 Studiul a constat dintr-o perioadă de screening, perioada de tratament constând din cinci vizite programate (separate printr-o perioadă de eliminare de 5...14 zile) și o vizită de control peste 7...14 zile după tratamentul final și înainte de finalizarea studiului.

(b) Cronometrajul studiului

Persoanele au făcut o vizită inițială de pre-screening pentru a semna un Formular de Consimțământ Informat (FCI), urmat de o vizită de screening pentru a confirma eligibilitatea. Vizita de pre-screening și vizita de screening ar putea fi combinate în cazul în care persoana a semnat FCI și nu a luat nici un bronhodilatator în perioada interzisă înainte de proba funcțională pulmonară (PFP). După vizita de screening, pacienții au fost apoi randomizați în prima zi de cercetare înainte de dozare.

40 Perioada de tratament a constat apoi din cinci vizite programate (separate printr-o perioadă de anulare de 5...14 zile), în timpul căreia persoanele au fost tratate cu o doză unică inhalată de bromură de glicopiriniu utilizând Monohaler Miat, în ordine ascendentă (20, 125, 250 sau 400 μ g). Placebo a fost administrat incidental (utilizând Miat Monohaler) în una din vizitele programate; în vizitele ulterioare s-a continuat cu următoarea doză, din succesiune, de bromură de glicopiriniu, comparativ cu cea administrată înainte de placebo.

50 La sfârșitul studiului pacienții au fost invitați la o vizită de control peste 7...14 zile după tratamentul final. Apoi pacienții au suspendat participarea în studiu. Fiecare pacient a fost implicat în studiu timp de 8...10 săptămâni.

(c) Lotul de studiu

55 Lotul de studiu a fost alcătuit din bărbați și femei în vârstă de 40 ani cu diagnostic de BPOC de la formă ușoară până la moderată, receptivi la terapia anticolinergică. Receptivitatea la terapia anticolinergică era definită prin o creștere a VEF₁ de >12% și, cel puțin, de 150 ml în urma administrării a 80 μ g de bromură de ipratropiu.

(i) Numărul de pacienți

Au fost triate până la 140 persoane, dintre care 40 persoane au finalizat studiul.

Estimarea numărului de persoane triate s-a bazat pe datele investigațiilor anterioare, în care persoanele trebuiau să demonstreze reversibilitatea pentru a fi eligibile de a participa în studiu. Această informație atestă că pentru a avea un pacient eligibil era necesar de a tria de la 2 până la 4 persoane. Numărul maxim de persoane eligibile, înregistrate pentru a participa în studiu, nu a fost specificat, deoarece nu se știa câte persoane vor intrerupe prematur studiul.

(ii) Criteriile de selecție

Criteriile de includere

Persoanele au fost incluse în studiu cu condiția că acestea satisfac criteriile următoare:

1. bărbat sau femeie, vârsta de 40 ani sau mai mult;
2. cu diagnostic de BPOC (tuse, eliminare de spută, dispnee și/sau un istoric de expunere la factorii de risc de boală);
3. fumători sau foști fumători cu un istoric de fumat de cel puțin 10 ani fără intrerupere;
4. cu VEF1 până la inhalarea unui remediu bronholitic de la 40% până la 80% din valoarea normală calculată;
5. cu raportul VEF1/CVF până la inhalarea unui remediu bronholitic constituind <70%;
6. demonstrează ameliorarea VEF1 cu 12% sau cu mai mult și cu cel puțin 150 ml după administrarea a 80 μm de Atrovent (bromură de ipratropiu) prin spacer;
7. doresc și pot administra tratament cu remedii anticolinergice de lungă durată în timpul studiului;
8. sunt abili să înțeleagă sensul studiului și să semneze formularul de consimțământ informat.

Criteriile de excludere

Persoanele erau excluse din studiu pentru oricare din următoarele motive:

1. erau gravide sau alăptau. Femeile cu potențial de graviditate trebuiau să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul studiului și să demonstreze un test de sarcină negativ până la administrarea medicamentului care urma să fie testat;
2. aveau un istoric de glaucom cu unghi închis, hiperplazie a prostatei sau contractură a colului vezicii urinare;
3. aveau boli cardiace, renale, hepatice concomitente severe sau tulburări metabolice;
4. aveau alergii, rinită alergică confirmată sau, în opinia investigatorului, sufereau de astm și nu de BPOC;
5. numărul de eozinofile în sânge constituia $>600 \text{ mm}^3$;
6. au fost tratate cu steroizi pe cale orală cu opt săptămâni înainte de screening sau timp de 4 sau mai multe săptămâni cu 12 luni înainte de screening;
7. au administrat corticosteroizi inhalatori sau teofilină pe cale orală dar nu au menținut o doză stabilă timp de 4 săptămâni înainte de screening și nu puteau să mențină doza stabilă în perioada de tratament;
8. prezintă sensibilitate la remedii antimuscarinice;
9. prezintă necesitate în oxigenoterapie;
10. au avut infecție a căilor respiratorii superioare sau exacerbări ale BPOC pentru care a fost necesar tratamentul cu antibiotice cu 6 săptămâni înainte de screening;
11. participă la oricare alte testări clinice care presupune administrarea unui medicament experimental timp de 3 luni înainte de începerea dozării.

(d) Tratamentul studiat

(i) Tratamente administrate

Toate persoanele administrau tratamentul de la orele 08:00 până la 10:00. Unii pacienți administrau preparatul în aceeași perioadă a zilei (± 30 minute). În cadrul fiecărei vizite pacienților le era administrată doza unică de bromură de glicopiriniu sau placebo cu ajutorul Miat Monohaler. Fiecare din dozele aplicate (20, 125, 250 sau 400 μg) se conținea într-o capsulă. Locul unde s-a realizat studiul a fost asigurat cu un număr suficient de Miat Monohaler. Pentru administrarea uneia dintre doze în cadrul fiecărei vizite se folosea un nou Miat Monohaler.

În salon sora medicală plasa fiecare capsulă indicată pacientului în Miat Monohaler. Aceasta se făcea nemijlocit înainte de inhalare. Pacienții erau rugați să inspire de două ori din fiecare capsulă prin Monohaler Miat.

(ii) Descrierea produsului investigat

- 5 Bromura de glicopiróniu era livrată în capsule gelatinoase solide de culoare albă, opace, de mărimea 3, în ambalaje de aluminiu. Capsulele erau prezentate în patru doze, conținând 20, 125, 250 sau 400 µg de bromură de glicopiróniu. Adicional la bromura de glicopiróniu, excipientul, prezent în compoziția din capsulă, consta din amestec de lactoză și stearat de magneziu PowderHale™.

10

Tabelul 1

Formularea produsului investigat

	Descrierea produsului			
	20 µg	125 µg	250 µg	400 µg
Bromura de glicopiróniu/ PowderHale™ (% g/g)	0,08	0,50	1,60	1,60
Masa conținutului capsulei (mg)	25,0	25,0	15,6	25,0

- 15 De asemenea era livrat și produsul-placebo, care reprezenta capsule de gelatină solidă de culoare albă, opace, de mărimea 3, care conțineau doar compoziție neactivă PowderHale™.

Capsulele de bromură de glicopiróniu pentru inhalare au fost depozitate la temperatură sub 25°C într-un loc uscat.

(iii) Selectarea și intervalele de administrare a dozelor pentru pacienți

- 20 Fiecare pacient a primit 20, 125, 250 și 400 µm bromură de glicopiróniu în ordine ascendentă, cu o doză de placebo randomizat succesiv în cinci vizite (adică, o doză la fiecare vizită).

- 25 La toți pacienții medicamentul testat s-a administrat între orele 08:00 și 10:00. Medicamentul testat a fost administrat fiecărui pacient în aproximativ una și aceeași perioadă de timp (în limita a 30 minute) în fiecare zi de studiu.

(e) Analizele în cadrul cercetărilor

- 30 În fiecare zi au fost măsurate toți indicatorii vitali principali, inclusiv frecvența contracțiilor cardiace (timp de 5 minute, până la măsurări pacientul se afla în poziție semisupinată), tensiunea arterială, frecvența respirației și temperatura în cadrul fiecărei vizite și până la administrarea preparatului testat, dacă era cazul. Tensiunea arterială și frecvența contracțiilor cardiace, de asemenea, au fost măsurate peste 45, 90 minute și 5, 10, 20 și 30 ore după tratament în zilele de studiu.

(f) Planul analizei statistice

- 35 Rezultatele analizei statistice sunt prezentate în tabele de sinteză și în liste de date. Testele statistice pentru estimare s-au realizat cu nivelul concludenței de 0,05, utilizând criteriul bilateral.

- 40 Toate analizele și clasificarea datelor s-a realizat folosind SAS® Version 6.12 pe platformă de CP. Variabilele continue sunt prezentate cu valoarea selecției (n), valoarea medie, devierea standard (DS), valoarea minimă, medie și maximă. Valorile medii, minime și maxime au fost aduse la același număr de semne zecimale, la fel și pentru rezultatele obținute în cadrul înregistrării. Valoarea medie a fost prezentată cu un semn zecimal suplimentar, iar devierea standard - cu două semne zecimale suplimentare. Variabilele absolute se sumau cu numărul și procentul pacienților.

REZULTATE

Rezultatele prezentului studiu sunt prezentate în tabelele 2-4.

5 Toți pacienții în perioada screeningului au demonstrat o frecvență normală a contracțiilor cardiace. După finalizarea studiului s-a relevat o reducere dependentă de doză a frecvenței medii a contracțiilor cardiace peste 5 ore după administrarea dozei, comparativ cu nivelul test.

Peste 10 ore reducerea frecvenței medii a contracțiilor cardiace, comparativ cu nivelul test a fost intermitentă, cea mai mare reducere fiind înregistrată în grupul la care s-au administrat 400 µg, constituind - 6,4 bpm.

10 Peste 20 ore reducerea frecvenței medii a contracțiilor cardiace, comparativ cu nivelul test, de asemenea, a fost intermitentă, cea mai mare reducere fiind înregistrată în grupul la care s-au administrat 400 µg, constituind - 5,6 bpm.

15 Semnificația statistică a fost atinsă în intervalul de timp de la 45 minute până la 10 ore, inclusiv semnificațiile interne, comparativ cu placebo ($p < 0,05$) pentru doza de 400 µg.

Tabelul 2
Indicatorii vitali principali – Frecvența contracțiilor cardiace (bpm)

Perioada de timp	20 µg (N=45)	125 µg (N=43)	250 µg (N=41)	400 µg (N=40)	Placebo (N=42)
Până la administrarea dozei					
n	45	42	41	40	41
Medie	72,8	69,3	70,8	72,7	70,6
DS	11,73	10,58	12,16	11,01	10,62
Min	48	50	50	54	52
Medie	72,0	68,0	68,0	72,0	70,0
Max	105	93	115	100	100
Peste 45 min după administrarea dozei					
n	45	42	40	40	41
Medie	70,3	65,5	65,1	65,4	68,0
DS	11,65	9,94	9,44	9,09	9,82
Min	49	50	48	52	52
Medie	68,0	63,5	64,0	65,0	67,0
Max	113	88	90	91	87
Peste 90 min după administrarea dozei					
n	45	42	39	40	41
Medie	72,5	67,6	68,2	67,1	71,6
DS	13,61	10,29	9,65	10,19	10,68
Min	51	47	51	50	50
Medie	71,0	69,0	69,0	67,5	70,0
Max	126	87	92	89	98
Peste 5 ore după administrarea dozei					
n	45	40	40	39	41
Medie	72,8	70,6	68,4	69,71	72,2
DS	11,89	10,89	10,96	9,61	11,46
Min	48	48	53	49	53
Medie	74,0	73,0	68,5	69,0	72,0
Max	95	96	97	87	109
Peste 10 ore după administrarea dozei					
n	43	39	39	38	39
Medie	69,1	67,0	66,3	65,7	68,5

DS	10,27	10,47	10,62	8,96	10,03
Min	50	48	49	49	49
Medie	68,0	67,0	65,0	65,5	68,0
Max	88	90	97	84	97
Peste 20 ore după administrarea dozei					
n	44	40	39	36	40
Medie	68,8	66,4	66,6	66,7	68,16
DS	9,76	9,36	10,04	8,67	8,71
Min	48	51	50	52	51
Medie	69,5	66,0	65,0	66,0	67,5
Max	95	90	100	83	98
Peste 30 ore după administrarea dozei					
n	43	38	38	36	39
Medie	69,8	72,1	70,7	70,9	71,1
DS	10,69	10,46	11,38	10,52	9,22
Min	42	55	47	42	42
Medie	70,0	72,0	71,5	70,0	71,0
Max	93	103	95	96	100

Tabelul 3

**Indicatorii vitali principali – Frecvența contracțiilor cardiace (bpm) –
Modificări comparativ cu nivelul test**

5

Perioada de timp	20 µg (N=45)	125 µg (N=43)	250 µg (N=41)	400 µg (N=40)	Placebo (N=42)
Până la administrarea dozei					
n	45	42	41	40	41
Medie	72,8	69,3	70,8	72,7	70,6
DS	11,73	10,58	12,16	11,01	10,62
Min	48	50	50	54	52
Medie	72,0	68,0	68,0	72,0	70,0
Max	105	93	115	100	100
Modificări din momentul administrării dozei până peste 45 min după administrarea dozei					
n	45	42	40	40	41
Medie	-2,5	-3,8	-4,6	-7,4	-2,7
DS	8,61	5,74	6,05	7,23	5,72
Min	-16	-17	-20	-22	-15
Medie	-2,0	-4,0	-4,5	-6,5	-3,0
Max	37	10	10	4	11
Modificări din momentul administrării dozei până peste 90 min după administrarea dozei					
n	45	42	39	40	41
Medie	-0,2	-1,8	-1,7	-5,7	0,9
DS	11,82	6,84	8,12	9,29	7,35
Min	-20	15	-24	-27	-16
Medie	0	-2,0	-1,0	-4,5	0
Max	50	19	20	12	16

Modificări din momentul administrării dozei până peste 5 ore după administrarea dozei	45	40	40	39	41
n	-0,0	1,2	-1,4	-3,1	1,6
Medie	9,35	7,97	7,31	9,74	8,39
DS	-20	-13	-22	-23	-18
Min	1,0	0,5	0	-4,0	2,0
Medie	19	22	13	22	19
Max					
Modificări din momentul administrării dozei până peste 10 ore după administrarea dozei	43	39	39	38	39
n	-3,4	-2,1	-3,6	-6,4	-2,1
Medie	9,27	10,03	8,48	8,46	7,26
DS	-26	-21	-26	-26	-18
Min	-1,0	-3,0	-4,0	-5,5	-3,0
Medie	11	37	17	10	12
Max					
Modificări din momentul administrării dozei până peste 20 ore după administrarea dozei	44	40	39	36	40
n	-3,6	-2,5	-3,4	-5,6	-2,4
Medie	9,23	8,91	7,87	11,04	9,40
DS	-29	-25	-22	-29	-20
Min	-3,0	-1,5	-4,0	-4,5	-2,0
Medie	17	23	12	18	23
Max					
Modificări din momentul administrării dozei până peste 30 ore după administrarea dozei	43	38	38	36	39
n	-2,7	2,8	1,0	-1,4	0,3
Medie	8,56	9,31	8,45	10,19	8,275
DS	-24	-18	-21	-29	-20
Min	-2,0	1,0	2,5	0	1,0
Medie	13	28	19	16	11
Max					

Tabelul 4

Indicatorii vitali principali – Valorile medii ajustate pentru modificarea medie a frecvenței contracțiilor cardiace (bpm), comparativ cu nivelul test

5

Placebo	20 µg	125 µg	250 µg	400 µg
Devierile de la nivelul test până la 45 min după administrarea dozei				
n 41	45	42	40	40
Valoarea medie ajustată -2,328	-2,323	-2,854	-3,693	-7,052
95% IC (-4,09422, -0,56267)	(-4,91033, 0,26356)	(-5,07662, -0,63184)	(-5,90752, -1,47803)	(-9,88041, -4,22321)
Doza v placebo				
-----	0,005	-0,526	-1,364	-4,723
Diferența	(-3,07363, 3,08375)	(-3,33005, 2,27848)	(-4,09076, 1,36209)	(-8,02112, -1,42561)
95% IC				
Valoarea-p	0,997	0,712	0,324	0,005
Devierile de la nivelul test până la 90 min după administrarea dozei				
n 41	45	42	39	40
Valoarea medie ajustată 1,272	0,033	-0,650	-0,763	-4,315
95% IC (-0,74950, 3,29304)	(-2,92902, 2,99540)	(-3,20085, 1,90171)	(-3,32741, 1,80079)	(-7,55658, -1,07293)
Doza v placebo				

Diferența	-1,239	-1,921	-2,035	-5,587
95% IC	(-4,76442, 2,28726)	(-5,13729, 1,29462)	(-5,17883, 1,10867)	(-9,36612, -1,80692)
Valoarea-p	0,489	0,240	0,203	0,004
Devierile de la nivelul test până la 5 ore după administrarea dozei				
n 41	45	40	40	39
Media ajustată 2,047	1,933	2,382	-0,586	-3,455
95% IC (0,19190, 3,90181)	(-0,79314, 4,65850)	(-0,02094, 4,78474)	(-2,91632, 1,74388)	(-6,43492, -0,47462)
Doza v placebo				

Diferența	-0,114	-0,335	-2,633	-5,502
95% IC	(-3,35614, 3,12779)	(-2,66650, 3,33659)	(-5,49990, 0,23375)	(-8,97358, -2,02968)
Valoarea-p	0,945	0,826	0,072	0,002

Devierile de la nivelul test până la 10 ore după administrarea dozei					
n	39	43	39	39	38
Media ajustată	-1,824	-0,126	-0,186	-4,657	-6,919
95% IC	(-3.86270, 0.21448)	(-3,13166, 2,87986)	(-2,84168, 2,49664)	(-7,20022, -2,11286)	(-10,1839, -3,65480)
Doza v placebo					

Diferența		-1,698	-1,638	-2,832	-5,095
95% IC		(-1,87535, 5,27177)	(-1,73715, 5,01331)	(-5,98176, 0,31690)	(-8,842742, -1,34775)
Valoarea-p		0,349	0,339	0,078	0,008
Devierile de la nivelul test până la 20 ore după administrarea dozei					
n	40	44	40	39	36
Media ajustată	-1,4687	-4,339	-1,590	-1,858	-2,371
95% IC	(-3,20697, 0,27186)	(-6,94011, -1,73828)	(-3,83515, 0,65493)	(-4,05201, 0,33697)	(-5,208112, 0,46674)
Doza v placebo					

Diferența		-2,872	-0,123	-0,3903	-0,903
95% c		(-5,958844, 0,21556)	(-2,96521, 2,72010)	(-3,05829, 2,27836)	(-4,15040, 2,34414)
Valoarea-p		0,068	0,932	0,773	0,583
Devierile de la nivelul test până la 30 ore după administrarea dozei					
n	39	43	38	38	36
Media ajustată	0,6194	-0,8806	2,796	1,436	0,475
95% IC	(-1.260840, 2.49824)	(-3,74493, 1,984376)	(0.299378, 5.29187)	(-0,930382, 3,80168)	(-2,55383, 3,50427)
Doza v placebo					

Diferența		-1,499	2,177	0,817	-0,143
95% IC		(-4,85467, 1,856727)	(-0,92921, 5,28305)	(-2,099466, 3,73337)	(-3,62665, 3,33970)
Valoarea-p		0,379	0,168	0,581	0,935

Notă: Valorile medii ajustate și IC au fost calculate utilizând ANOVA

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Markos and Snow. An investigation into the physiological relevance of the vagal tachycardia in the anaesthetized dog. *Acta Physiol(Oxf)*, 2006, 186(3), p. 179-184
2. BNF 62, Sept 2011, section 1.2
3. BNF 62, Sept 2011, section 15.1.3
4. Chabra et Gupta. *Indian J Piept Dis Allied Sci* , 52, p. 225-238
5. Falk et al. Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2008, 5(4), p. 543-548
6. Kleiger RE, Senior RM. *Piept*, 1974, 65, 483
7. Buch P., Friberg J., Scharling H. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.*, 2003, 21(6), p. 1012-1016
8. Shih HT, Webb CR, Conway WA. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. 1988, 94(1), p. 44-48
9. Hudson LD, Kurt TL, Petty TL, Genton E. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. *Chest*, 1973, 63(5), p. 661-665
10. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine(Baltimore)*, 2008, 87, 319-328
11. Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1969, 99, p. 865-871
12. <http://www.ld99.com/reference/notes/text/anticholinergicdrugs.html>
13. WO 96/23485 A2 2001.10.25
14. WO 2005/105043 A3 2006.05.04
15. The Merck Manuals Online Medical Dictionary- Chronic Obstructive Pulmonary Disease
16. WO 99/54048 A2 1999.10.28
17. WO 00/32165 A1 2000.06.08
18. WO 00/32313 A1 2000.06.01
19. Jones B.E. Drug delivery technology, 2003, vol. 3, nr. 6, p. 2
20. WO 2008/000482 A1 2008.01.03

(57) Revendicări:

1. Utilizarea compoziției farmaceutice inhalabile cu conținut de glicopirolat sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace.
2. Utilizare conform revendicării 1, în calitate de agent de prevenire a creșterii frecvenței contracțiilor cardiace.
3. Utilizare, conform revendicării 1 sau 2, la pacienți care suferă de o afecțiune respiratorie, cum ar fi: bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), astmul, fibroza chistică (FC) și boli ale căilor respiratorii asociate.
4. Utilizare, conform revendicărilor 1-3, pentru pacienți care suferă de bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC).
5. Utilizare, conform uneia din revendicările 1-4, care se aplică în tratamentul sau profilaxia unei stări sau tulburări caracterizate prin creșterea frecvenței contracțiilor cardiace, cum ar fi tahicardia.
6. Utilizare, conform revendicărilor 1-5, pentru administrare la un grup de pacienți care suferă de tahicardie indusă farmaceutic.
7. Utilizare, conform revendicării 6, în care tahicardia a fost indusă prin administrarea salbutamolului.
8. Utilizare, conform revendicărilor 1-5, pentru administrare la un grup de pacienți care suferă de tahicardie care nu a fost indusă farmaceutic.
9. Utilizare, conform revendicării 8, în care tahicardia este indusă de o tulburare endocrină.

10. Utilizare, conform revendicărilor 1-9, pentru administrare la un grup de pacienți care suferă de o formă de tahicardie selectată din: tahicardie ventriculară, tahicardie supraventriculară, fibrilație atrială, tahicardie AV nodală cu reintrare (TAVNR), tahicardie AV cu reintrare (TAVR) și tahicardie joncțională.

11. Utilizare, conform revendicărilor 1-10, în care pacientul are o frecvență cardiacă de repaus ce depășește 90 bătăi pe minut, cum ar fi o frecvență cardiacă de repaus ce depășește 100 bătăi pe minut, în special ce depășește 110 bătăi pe minut, de exemplu ce depășește 120 bătăi pe minut.

12. Utilizare, conform uneia din revendicările 1-11, în care glicopirolatul sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia mai conține bromură de glicopiriniu.

13. Utilizare, conform uneia din revendicările 1-12, în care glicopirolatul se conține în cantitate de la 10 până la 500 μg , de preferință de la 20 până la 400 μg .

14. Utilizare, conform revendicării 13, în care glicopirolatul se conține în cantitate de 20 μg .

15. Utilizare, conform revendicării 13, în care glicopirolatul se conține în cantitate de 400 μg .

16. Utilizare, conform revendicărilor 1-15, care se administrează o dată pe zi.

17. Utilizare, conform revendicărilor 1-11, care conține unul sau câțiva excipienți farmaceutic acceptabili.

18. Utilizare, conform revendicărilor 1-16, care este formulată ca o compoziție de pulbere uscată.

19. Utilizare, conform revendicării 18, care conține suplimentar un agent de formulare.

20. Utilizare, conform revendicării 19, în care agentul de formulare mai conține stearat de un metal sau un derivat al acestuia, de exemplu stearilfumarat de sodiu sau stearillactat de sodiu.

21. Utilizare, conform revendicării 15, în care agentul de formulare mai conține stearat de un metal, cum ar fi stearat de zinc, stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de sodiu sau stearat de litiu.

22. Utilizare, conform revendicării 16, în care agentul de formulare mai conține stearat de magneziu.

23. Utilizare, conform revendicărilor 18-22, care conține suplimentar un purtător.

24. Utilizare, conform revendicării 23, în care purtătorul conține lactoză, cum ar fi lactoză monohidrat.

25. Utilizare, conform revendicării 24, care mai conține bromură de glicopiriniu și lactoză, de ex.: 1% de bromură de glicopiriniu și 99% de lactoză.

26. Utilizare, conform revendicării 25, care mai conține bromură de glicopiriniu, lactoză și stearat de magneziu, de ex.: 1,05% de bromură de glicopiriniu, 98,8% de lactoză și 0,15% de stearat de magneziu, sau 1% de bromură de glicopiriniu, 98,8% de lactoză și 0,2% de stearat de magneziu.

27. Utilizare, conform revendicărilor 1-26, care conține suplimentar unul sau mai mulți agenți activi adiționali.

28. Utilizare, conform revendicării 27, în care agentul activ suplimentar include indacaterol.

29. Utilizare, conform revendicării 27, în care agentul suplimentar include un beta-agonist, de exemplu un β_2 -agonist, cum ar fi formoterol fumarat.

30. Utilizare, conform revendicărilor 1-26, în tratamentul asociat cu un beta-agonist, cum ar fi un β_2 -agonist, al unui pacient care suferă de o afecțiune respiratorie.

31. Doză unică inhalabilă care conține compoziția farmaceutică, definită în revendicările 1-30, în tratamentul sau profilaxia tahicardiei.

32. Doză unică, conform revendicării 31, inclusă într-o capsulă, cum ar fi o capsulă transparentă.

33. Doză unică, conform revendicării 31 sau revendicării 32, în care capsula se obține cu hipromeloză (CHPM) sau alte celuloze sau derivați de celuloză.

34. Doză unică inhalabilă, conform revendicărilor 31-33, plasată într-un ambalaj care conține suplimentar instrucțiuni pentru administrarea acestei compoziții la un pacient care are nevoie de un agent de reducere a frecvenței cardiace sau pentru profilaxia tahicardiei.

35. Doză unică inhalabilă, conform revendicării 34, la care instrucțiunile prevăd administrarea acestei compoziții la un pacient care suferă de tahicardie sau pentru profilaxia tahicardiei.

36. Dispozitiv de livrare prin inhalare, care conține una sau mai multe doze unice, definite în revendicările 31- 33, pentru tratamentul sau profilaxia tahicardiei.

37. Dispozitiv de livrare, conform revendicării 36, care reprezintă un inhalator.

38. Dispozitiv de livrare, conform revendicării 37, care reprezintă un inhalator de pulbere uscată.

39. Dispozitiv de livrare, conform revendicării 37, care reprezintă un inhalator dozator sub presiune.

40. Dispozitiv de livrare, conform revendicării 37, care reprezintă un nebulizator.

41. Dispozitiv de livrare, conform revendicărilor 36-37, care mai conține dispozitive pentru protejarea compoziției contra umidității, cum ar fi un blister din folie.

42. Dispozitiv de livrare prin inhalare, conform revendicărilor 36-41, plasat într-un ambalaj care conține suplimentar instrucțiuni pentru administrarea acestei compoziții la un pacient care are nevoie de un agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace sau pentru anticiparea necesității unui agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace.

43. Dispozitiv de livrare prin inhalare, conform revendicării 42, la care instrucțiunile prevăd pentru administrarea acestei compoziții la un pacient care suferă de tahicardie sau care are nevoie de profilaxia tahicardiei.

44. Utilizarea compoziției farmaceutice inhalabile care mai conține glicopirilat sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia pentru aplicare în calitate de agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace în condiții de repaus.

45. Utilizare, conform revendicării 44, care se aplică la pacienți care suferă de o afecțiune respiratorie, cum ar fi o afecțiune selectată dintre: bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), astm, fibroză chistică (FC) și boli ale căilor respiratorii asociate.

46. Utilizare, conform revendicării 44 sau 45, în care frecvența contracțiilor cardiace rămâne redusă timp de cel puțin 0,75 oră, cel puțin 1,5 ore, cel puțin 5 ore, cel puțin 10 ore, cel puțin 20 ore sau cel puțin 30 ore.

47. Utilizare, conform revendicărilor 1-26, conținută într-un ambalaj, care adițional conține instrucțiuni pentru administrarea acestei compoziții la un pacient care are nevoie de un agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace sau pentru anticiparea necesității unui agent de reducere a frecvenței contracțiilor cardiace.

48. Utilizare, conform revendicării 47, la care instrucțiunile prevăd administrarea acestei compoziții la un pacient care suferă de tahicardie sau care are nevoie de profilaxia tahicardiei.

49. Metodă de tratament sau profilaxie a unei stări sau tulburări caracterizate prin creșterea frecvenței contracțiilor cardiace, cum ar fi tahicardia, incluzând administrarea unei cantități eficiente de o compoziție farmaceutică inhalabilă cu conținut de glicopirilat sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia la un pacient care are nevoie de aceasta.

50. Metodă, conform revendicării 49, în care compoziția se administrează unui pacient care suferă de o afecțiune respiratorie, cum ar fi o afecțiune selectată dintre: bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC), astm, fibroză chistică (FC) și boli asociate ale căilor respiratorii.

Șef adjunct Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

LUPAȘCU Lucian

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2013 0069

(32) Date de prioritate recunoscute: 04.03.2011; 2012.02.09

(22) Data depozit: 2012.03.05 Raport de documentare internațională: ☒ da

(71) Solicitant: **SOSEI R&D LTD, GB**

(54) **Titlul: Utilizarea glicopirolatului pentru tratarea tahicardiei, doză unică, dispozitiv de administrare, metodă de tratament și profilaxie a tahicardiei**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 31/40* (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61M 15/00* (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): “glicopirolat tahicardie”

Int. Cl: *A61K 31/40, A61K 9/14, A61K 31/167, A61M 15/00, A61K 31/4704, A61K 9/00, A61K 45/06*

"Worldwide" (Espacenet): “glycopyrrolate”, “glycopyrrolate tachycardia treatment”

Int. Cl: *A61K 31/40, A61K 9/14, A61K 31/167, A61M 15/00, A61K 31/4704, A61K 9/00, A61K 45/06*

EA, CIS (Eapatis): “гликопиролат”, “гликопиролат лечение тахикардии”

Int. Cl: *A61K 31/40, A61K 9/14, A61K 31/167, A61M 15/00, A61K 31/4704, A61K 9/00, A61K 45/06*

SU (nonpublic): “гликопиролат”, “гликопиролат лечение тахикардии”

Int. Cl: *A61K 31/40, A61K 9/14, A61K 31/167, A61M 15/00, A61K 31/4704, A61K 9/00, A61K 45/06*

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

http://en.wikipedia.org/wiki/Glycopyrronium_bromide

http://www.ansvsa.ro/documente/admin/Reg.%201950-2006_38681ro.pdf

<http://www.veterinarul.ro/legislatie/legislatie-eu/regulamentul-ue-nr-122-2013-al-comisiei-privind-regulamentului-ce-nr-1950-2006-de-stabilire-instituire-a-unui-cod-comunitar-cu-privire-la-produsele-medicamentoase-veterinare-a.html>

http://issuu.com/maravet/docs/regulamentul_122-2013

http://www.sfatmedical.ro/Dictionar_medical/Glicopirolat

<http://www.adhti.edu.az/articles/mix/11.%D0%9C-%D1%85%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%8B.pdf>

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	KR 20050005406 A 2005.01.13	1-50
A	NZ 550909 A 2011.02.25	1-50
A	NZ 550911 A 2010.10.29	1-50
A	NZ 548302 A 2010.04.30	1-50
A	US 2008260□23 A1 2008.10.23	1-50
A	WO 9800109 A1 1998.01.08	1-50
A	KR 20000013487 A 2000.03.06	1-50
A	GB 1217256 A 1970.12.31	1-50
A	WO 03011340 A1 2003.02.13	1-50
A	WO 2008104776 A1 2008.09.04	1-50
A	EP 0052074 A2 1982.05.19	1-50
A, D	Markos and Snow. An investigation into the physiological relevance of the vagal tachycardia in the anaesthetized dog. <i>Acta Physiol(Oxf)</i> , 2006, 186(3), p. 179-184	1-50
A, D	BNF 62, Sept 2011, section 1.2	1-50
A, D	BNF 62, Sept 2011, section 15.1.3	1-50
A, D	Chabra et Gupta. <i>Indian J piept dis Allied Sci</i> 52, p. 225-238	1-50
A, D	Falk et al. Cardiac Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Proc. Am. Thorac. Soc.</i> , 2008, 5(4), p. 543-548	1-50
A, D	Kleiger, RE, Senior, RM piept 1974, 65, 483	1-50
A, D	Buch P., Friberg J., Scharling H. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. <i>Eur. Respir. J.</i> , 2003, 21(6), p. 1012-1016	1-50
A, D	Shih HT, Webb CR, Conway WA. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. 1988, 94(1), p. 44-48	1-50
A, D	Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R et colab. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Med</i> , 1995, 98(3), p. 272-277	1-50
A, D	Hudson LD, Kurt TL, Petty TL, Genton E. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction. <i>Chest</i> , 1973, 63(5), p. 661-665	1-50
A, D	Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. <i>Medicine(Baltimore)</i> , 2008, 87, 319-328	1-50
A, D	Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. <i>Am. Rev. Respir. Dis.</i> , 1969, 99, p. 865-871	1-50
A, D	http://www.ld99.com/reference/notes/text/anticholinergicdrugs.html	1-50

A, D	WO 96/23485 A2 2001.10.25	1-50
A, D	WO 2005/105043 A3 2006.05.04	1-50
A, D	The Merck Manuals Online Medical Dictionary- Chronic Obstructive Pulmonary Disease	1-50
A, D	WO 99/54048 A2 1999.10.28	1-50
A, D	WO 00/32165 A1 2000.06.08	1-50
A, D	WO 00/32313 A1 2000.06.01	1-50
A, D	Jones B.E. Drug delivery technology, 2003, vol. 3, nr. 6, p. 2	1-50
A, D, C	WO 2008/000482 A1 2008.01.03	1-50
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării		30.03.2015
Examinator		LUPAȘCU Lucian