



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021413

(51)⁷ **A61K 9/14, 31/46, 9/00, 9/72, 45/06**

(13) **B**

(21) 1-2010-02470

(22) 13.03.2009

(86) PCT/EP2009/001832 13.03.2009

(87) WO2009/112274A3 17.09.2009

(30) 08382010.0 13.03.2008 EP

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.07.2011 280

(73) ALMIRALL, S.A. (ES)

Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, Spain

(72) LAMARCA CASADO, Rosa (ES), DE MIQUEL SERRA, Gonzalo (ES)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) **DƯỢC PHẨM ĐỂ XÔNG CHỨA ACLIDINIUM Ở DẠNG BỘT KHÔ VÀ DỤNG CỤ XÔNG BỘT KHÔ ĐA LIỀU**

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng để xông chứa aclidinium dưới dạng bột khô của muối được dụng trộn lẫn với chất mang dạng bột khô được dụng, tạo ra liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với khoảng 400 microgam (μg) của aclidinium bromua.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều chứa aclidinium và dược phẩm để điều trị bệnh đường hô hấp, cụ thể là bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease – COPD), bằng cách sử dụng aclidinium.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Aclidinium bromua là 3(R)-(2-hydroxy-2,2-dithien-2-ylaxetoxy)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octan bromua, được đề cập trong tài liệu, ví dụ WO 0104118. Mặc dù hợp chất này đã được biết đến là chất chống tiết cholin có tác dụng kéo dài hữu ích trong điều trị các bệnh đường hô hấp, nhưng liều dùng tối ưu chưa được bộc lộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tình cờ phát hiện ra rằng, để điều trị các rối loạn đường hô hấp, đặc biệt là hen và COPD, ở người lớn, aclidinium là có hiệu quả nhất khi được dùng bằng cách xông với liều dùng là liều danh nghĩa định sẵn khoảng 400µg, cụ thể là liều dùng đơn là liều danh nghĩa định sẵn một ngày khoảng 400µg, (ví dụ, liều phân phối khoảng 360µg, và liều hạt mịn khoảng 120µg) (trọng lượng tương ứng với aclidinium bromua).

Do đó, theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để xông chứa aclidinium ở dạng bột khô của muối được dùng, ví dụ, aclidinium bromua, trộn lẫn với chất mang dạng bột khô được dùng, ví dụ, các hạt lactoza, (i) chứa liều danh nghĩa định sẵn đơn của aclidinium tương đương với khoảng 400µg aclidinium bromua, hoặc (ii) trong dụng cụ xông bột khô đa liều được định chuẩn để cấp liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với khoảng 400µg aclidinium bromua. Dược phẩm này có thể được cho dùng một hoặc nhiều lần một ngày. Tốt hơn là một lần hoặc hai lần một ngày.

Theo phương án thứ hai, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng hô hấp, ví dụ, được lựa chọn từ bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, ở bệnh nhân khi

cần điều trị, bao gồm cho dùng một liều, cụ thể là liều đơn một ngày hoặc liều hai lần một ngày, của aclidinium, ví dụ, aclidinium bromua, tương đương với khoảng 400µg liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium bromua, ví dụ, bao gồm bước sử dụng được phẩm theo phần mô tả trên đây. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng aclidinium trong sản xuất thuốc, ví dụ, như được mô tả trong phần mô tả trên đây, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh này.

Aclidinium có thể được cho dùng là liệu pháp đơn, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất chống viêm và/hoặc làm giãn phế quản bổ sung, ví dụ, các corticosteroid, các chất ức chế PDE IV và các chất chủ vận β_2 , ví dụ, formoterol, salmeterol, budesonid, và mometason, và do đó sáng chế còn mô tả phương pháp như được nêu ở trên mà còn bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả của chất này, cũng như các được phẩm như được nêu ở trên, mà còn chứa (các) chất bổ sung này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cụ thể là, aclidinium được cho dùng ở dạng muối với anion X, trong đó X là anion được dùng của axit một hóa trị hoặc đa hóa trị. Cụ thể hơn là, X là anion thu được từ axit vô cơ, như là axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulphuric và axit phosphoric, hoặc axit hữu cơ như là axit metansulphonic, axit axetic, axit fumaric, axit succinic, axit lactic, axit citric hoặc axit maleic. Tốt hơn là aclidinium ở dạng aclidinium bromua.

Aclidinium tốt hơn là được cho dùng ở dạng bột khô, trộn lẫn với chất mang thích hợp, ví dụ, bột lactoza, thích hợp để xông.

Ví dụ, theo một phương án, aclidinium là aclidinium bromua trộn lẫn với bột lactoza.

Tình trạng hoặc bệnh đường hô hấp cần được điều trị bằng các được phẩm và các phương pháp của sáng chế cụ thể là bệnh hen, bệnh viêm phế quản cấp tính hoặc mãn tính, khí thũng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), phản ứng quá mức của phế quản hoặc viêm mũi, đặc biệt là hen hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), cụ thể là COPD.

Trong phạm vi liều dùng của hoạt chất, thuật ngữ “khoảng” như được sử dụng ở đây nghĩa là trong phạm vi các giới hạn thông thường đối với những khoảng dao động chấp nhận được như được xác định bởi được điển châu Âu và Mỹ là +/- 35% hoặc tốt

hơn là những khoảng dao động chấp nhận được như được xác định bởi những yêu cầu nghiêm ngặt nhất hiện thời, dự thảo hướng dẫn của Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ đối với dụng cụ xông là $\pm 25\%$ hoặc cụ thể là trong phạm vi độ chính xác định liều đối với hệ thống pha chế, ví dụ $\pm 10\%$. Như vậy liều danh nghĩa định sẵn “khoảng 400 μg ” nghĩa là liều mục tiêu là 400 μg tùy thuộc vào khoảng dao động trong phạm vi các giới hạn thông thường chấp nhận được đối với hệ thống pha chế, ví dụ $\pm 35\%$ (những khoảng dao động chấp nhận được như được xác định bởi dược điển châu Âu và Mỹ) hoặc tốt hơn nằm trong khoảng từ 300 đến 500 μg (hoặc những khoảng dao động chấp nhận được như được xác định bởi những yêu cầu nghiêm ngặt nhất hiện thời, dự thảo hướng dẫn của Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ đối với dụng cụ xông) hoặc cụ thể nằm trong khoảng từ 340 đến 460 μg (hoặc trong phạm vi độ chính xác định liều của dụng cụ xông).

Liều phân phối và liều hạt mịn (liều hạt mịn = μg aclidinium bromua trong liều phân phối thấp hơn ngưỡng khí động lực giới hạn là 5 μm) được đưa ra cho khoảng dao động tương tự và tương đương với liều định lượng và do đó đối với liều phân phối ví dụ, liều danh nghĩa định sẵn là khoảng 400 μg ($\pm 35\%$) tương ứng với khoảng 360 μg liều phân phối ($\pm 35\%$), và khoảng 120 μg liều hạt mịn ($\pm 35\%$).

Việc bao gói dược phẩm có thể thích hợp đối với việc cấp phát liều đơn vị hoặc đa liều. Trong trường hợp là cấp phát đa liều, dược phẩm có thể định liều trước hoặc được định liều trong khi sử dụng. Như vậy các dụng cụ xông bột khô được phân loại thành ba nhóm: (a) liều đơn, (b) đa liều đơn vị và (c) các dụng cụ đa liều.

Các dược phẩm thường chứa hỗn hợp bột dùng để xông có các hợp chất của sáng chế và chất nền dạng bột thích hợp (chất mang) như là lactoza hoặc tinh bột. Việc sử dụng lactoza là được ưu tiên. Mỗi bao nang hoặc hộp chứa có thể thường chứa trong khoảng 2 μg và 400 μg mỗi hoạt chất điều trị. Theo cách khác, (các) hoạt chất có thể có mặt mà không cần các tá dược.

Đối với các dụng cụ xông liều đơn của dạng thứ nhất, các liều đơn được định lượng bởi nhà sản xuất trong các vật dụng chứa nhỏ, chúng phần lớn là các bao nang gelatin cứng. Bao nang được lấy ra từ hộp đựng hoặc vật dụng chứa và được đưa vào khu vực đặt đồ chứa của dụng cụ xông. Tiếp theo, bao nang được mở ra hoặc được khoét thủng bởi đường đục lỗ hoặc các tấm xé để cho phép một phần của luồng không khí hít vào đi qua bao nang để mang theo bột hoặc lấy bột từ bao nang qua các phần

khoét thủng nhờ lực ly tâm trong khi xông. Sau khi xông, bao nang rỗng lại được lấy ra khỏi dụng cụ xông. Việc tháo rời dụng cụ xông thường là cần thiết để đưa bao nang vào và lấy bao nang ra, đây là thao tác mà có thể là khó khăn và gây phiền phức đối với một số bệnh nhân. Các nhược điểm khác liên quan đến việc sử dụng các bao nang gelatin cứng dùng để xông bột là (a) độ bảo vệ chống lại việc hấp thụ ẩm từ không khí trong môi trường là kém, (b) có các vấn đề với việc mở hoặc khoét thủng sau khi các bao nang được để lộ từ trước đối với độ ẩm tương đối cao, điều này làm cho bao nang vỡ hoặc co lại, và (c) khả năng xông của các phần vỡ của bao nang. Hơn nữa, đối với một số dụng cụ xông dùng bao nang, sự giải phóng không đầy đủ đã được báo cáo.

Một số dụng cụ xông dùng bao nang có khoang từ đó các bao nang riêng biệt có thể được chuyển vào ngăn chứa, trong đó xảy ra việc khoét thủng và đổ ra, như được mô tả trong WO 92/03175. Dụng cụ xông dùng bao nang khác có các khoang xoay vòng có các ngăn chứa bao nang có thể được bố trí thẳng hàng với ống dẫn không khí để phóng ra liều này (ví dụ, WO91/02558 và GB 2242134). Chúng bao gồm loại các dụng cụ xông liều đơn vị cùng với các dụng cụ xông túi phòng, mà có số lượng giới hạn các liều đơn vị khi cấp trên đĩa hoặc trên vỉ.

Các dụng cụ xông túi phòng có sự bảo vệ thuốc đối với ẩm tốt hơn so với dụng cụ xông dùng bao nang. Đường xâm nhập vào bột thu được bằng cách khoét thủng nắp cũng như lớp bọc túi phòng, hoặc bằng cách bóc ra lớp bọc. Khi vỉ túi phòng được sử dụng thay cho đĩa, số lượng liều có thể được tăng lên, nhưng là bất tiện đối với bệnh nhân để thay thế vỉ rỗng. Do đó, các dụng cụ này thường là dùng một lần với hệ liều kết hợp, bao gồm kỹ thuật được sử dụng để vận chuyển vỉ và mở các túi chứa túi phòng.

Các dụng cụ xông đa liều không chứa lượng định trước được phẩm dạng bột. Chúng bao gồm vật dụng chứa tương đối lớn và cách thức đo lường được thao tác bởi bệnh nhân. Vật dụng chứa này mang nhiều liều được tách ra riêng biệt từ phần chính là bột bởi sự chiếm chỗ về thể tích. Các cách thức đo lường khác đã biết, bao gồm các màng quay (ví dụ, EP0069715) hoặc các đĩa (ví dụ, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 và EP 0674533), các hình trụ quay (ví dụ, EP 0166294; GB 2165159 và WO 92/09322) và các khối cút quay (ví dụ, WO 92/00771), tất cả có các khoang sẽ được nạp bột từ vật dụng chứa này. Các dụng cụ đa liều khác có các khe trượt đo lường (ví dụ, US 5201308 và WO 97/00703) hoặc các xy lanh đo lường có rãnh cục bộ hoặc trên

bề mặt bao quanh để chuyển chỗ thể tích bột nhất định từ vật dụng chứa này tới ngăn vận chuyển hoặc ống dẫn không khí, ví dụ, EP 0505321, WO 92/04068 và WO 92/04928.

Việc đo lường liều thực hiện lặp lại được là một trong những lợi ích chính đối với các phương tiện xông đa liều. Dược phẩm dạng bột phải thể hiện các đặc tính chảy tốt và ổn định, bởi vì việc lấp đầy các cốc hoặc các khoang đo lường liều lượng thường là dưới tác động của lực trọng trường. Đối với liều đơn và các dụng cụ xông liều đơn vị được nạp lại, độ chính xác đo lường liều lượng và khả năng thực hiện lại có thể được đảm bảo bởi nhà sản xuất. Mặt khác các dụng cụ xông đa liều, có thể chứa số lượng các liều cao hơn nhiều, ngược lại số lượng lần tiến hành nạp định liều thường là thấp hơn.

Bởi vì luồng không khí hít vào các dụng cụ đa liều thường là đi thẳng qua khoang đo lường liều lượng, và bởi vì các hệ đo lường liều lượng có quy mô lớn và cố định của các dụng cụ xông đa liều không bị khuấy động bởi luồng không khí hít vào này, nên khối bột được chuyển đi một cách đơn giản từ khoang này và sự khử kết tụ phần nào thu được trong khi phóng ra.

Do đó, dụng cụ làm rời riêng biệt là cần thiết. Tuy nhiên trong thực tế, chúng không luôn là một phần của thiết kế dụng cụ xông. Vì có số lượng lớn các liều trong các dụng cụ đa liều, nên sự bám dính của bột lên các thành bên trong của các ống dẫn không khí và dụng cụ khử kết tụ phải được tối thiểu hóa và/hoặc việc làm sạch các phần này có thể phải thực hiện, để không ảnh hưởng đến các liều còn lại trong dụng cụ. Một số dụng cụ xông đa liều có các vật dụng chứa thuốc dùng một lần mà có thể được thay thế sau khi một số lượng quy định các liều được lấy ra (ví dụ, WO 97/000703). Đối với các dụng cụ xông đa liều bán kéo dài có các vật dụng chứa thuốc dùng một lần này, các yêu cầu đối với việc ngăn chặn sự tích tụ thuốc thậm chí là giới hạn hơn.

Theo một phương án ưu tiên, acclidinium được cho dùng qua dụng cụ xông bột khô, đa liều, có tác dụng qua đường thở, được định chuẩn cho phép việc định liều một ngày là liều danh nghĩa định sẵn của acclidinium là 400 μ g. Một dụng cụ xông đặc biệt ưu tiên cho mục đích này là Genuair®, (trước đây được biết là Novolizer SD2FL), hoặc như được mô tả trong các tài liệu WO 97/000703, WO 03/000325, hoặc WO 03/061742, nội dung của những tài liệu này được kết hợp ở đây để tham khảo.

Ngoài các ứng dụng nhờ các dụng cụ xông bột khô các dược phẩm của sáng chế có thể được cho dùng trong các thiết bị sol khí hoạt động nhờ các khí đẩy hoặc nhờ các máy phun hoặc các máy khí dung, qua đó các dung dịch hoặc các huyền phù các chất có hoạt tính được có thể được phun ở áp suất cao để thu được lớp sương mù của các hạt có thể xông được.

Các thuốc để cho dùng bằng cách xông mong muốn là có kích thước hạt được kiểm soát. Kích thước hạt tối ưu dùng để xông vào hệ thống phế quản thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 μ m, tốt hơn nằm trong khoảng từ 2 đến 5 μ m. Các hạt có kích thước lớn hơn 20 μ m thường là quá lớn khi được xông để tới được các đường khí nhỏ. Để đạt được các kích thước hạt này các hạt của hoạt chất này khi được sản xuất có thể kích thước được làm giảm bằng biện pháp thông thường, ví dụ bằng các kỹ thuật tạo micron hoặc kỹ thuật chất lỏng siêu tới hạn. Phần mong muốn có thể được tách ra bởi phân loại bằng khí hoặc rây. Ưu tiên là, các hạt là tinh thể.

Việc đạt được khả năng thực hiện lại liều lượng cao với bột được micron hóa là khó khăn vì khả năng chảy kém và xu hướng dễ kết tụ của chúng. Để cải thiện hiệu quả của dược phẩm dạng bột khô, các hạt nên là lớn trong khi nằm trong dụng cụ xông, nhưng là nhỏ khi phụt vào đường hô hấp. Như vậy, tá dược, ví dụ mono-, di- hoặc polysacarit hoặc rượu đường, ví dụ, như là lactoza, mannitol hoặc glucoza thường được sử dụng. Kích thước hạt của tá dược sẽ thường là lớn hơn nhiều thuốc được xông trong phạm vi sáng chế này. Khi tá dược là lactoza cụ thể là các hạt lactoza, thì tốt hơn là tinh thể alpha lactoza monohydrat, ví dụ, có khoảng kích thước hạt trung bình nằm trong khoảng từ 20 đến 1000 μ m, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 90 đến 150 μ m. Kích thước hạt ở khoảng giữa xấp xỉ tương ứng với giá trị trung bình và đường kính mà 50% khối lượng của các hạt có đường kính tương đương lớn hơn, và 50% khối lượng còn lại có đường kính tương đương nhỏ hơn. Vì vậy kích thước hạt trung bình thường được đề cập trong lĩnh vực kỹ thuật này là tương đương d50. Sự phân bố kích thước hạt có thể ảnh hưởng đến các đặc tính chảy, mật độ khối, v.v.. Vì vậy để đặc trưng cho đường kính kích thước hạt, các đường kính tương đương khác có thể được sử dụng ngoài d50, như là d10 và d90. D10 là đường kính tương đương mà 10% khối lượng của các hạt có đường kính nhỏ hơn (và vì vậy 90% còn lại là thô hơn). D90 là đường kính tương đương mà 90% khối lượng của các hạt có đường kính nhỏ hơn. Theo một phương án, các hạt lactoza để sử dụng trong các dược phẩm của sáng

chế có d10 nằm trong khoảng từ 90 đến 160 μ m, d50 nằm trong khoảng từ 170 đến 270 μ m, và d90 nằm trong khoảng từ 290 đến 400 μ m.

Các nguyên liệu lactoza thích hợp để sử dụng trong sáng chế là có bán sẵn trên thị trường, ví dụ, của DMW Internacional (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003); Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Capsulac 60 INH); và Borculo Domo (Lactohale 100-200, Lactohale 200-300, và Lactohale 100-300).

Tỷ lệ giữa các hạt lactoza và aclidinium theo trọng lượng sẽ phụ thuộc vào dụng cụ dụng cụ xông được sử dụng, nhưng cụ thể là, ví dụ, từ 5:1 đến 100:1, ví dụ từ 25:1 đến 75:1, ví dụ, 30 đến 35:1.

Theo một phương án ưu tiên, aclidinium được cho dùng ở dạng bột khô được phẩm của aclidinium bromua trộn lẫn với lactoza, với tỷ lệ theo trọng lượng của aclidinium so với lactoza nằm trong khoảng từ 1:50 đến 1:75, thích hợp để cho dùng qua dụng cụ xông bột khô, trong đó các hạt aclidinium có kích thước hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 5 μ m theo đường kính, ví dụ, nhỏ hơn 3 μ m theo đường kính, và các hạt lactoza có d10 nằm trong khoảng từ 90 đến 160 μ m, d50 nằm trong khoảng từ 170 đến 270 μ m, và d90 nằm trong khoảng từ 290 đến 400 μ m.

Các hoạt chất bổ sung như là các chất chủ vận β_2 , các chất ức chế PDE IV, các corticosteroid, các chất đối kháng leukotrien D4, các chất ức chế egfr-kinaza, các chất ức chế p38 kinaza hoặc các chất chủ vận thụ thể NK1 có thể được sử dụng trong các phương pháp và các dược phẩm của sáng chế. Ví dụ, sáng chế đề xuất các dược phẩm aclidinium như được mô tả ở đây còn chứa lượng có hiệu quả của một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung này, ví dụ còn chứa lượng có hiệu quả của chất chủ vận β_2 và/hoặc chất ức chế PDE IV và/hoặc corticosteroid. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị tình trạng hô hấp như được mô tả ở trên, ví dụ, hen hoặc COPD, bao gồm cho dùng dược phẩm aclidinium như được mô tả ở đây và còn bao gồm cho dùng đồng thời lượng có hiệu quả của một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung này, ví dụ còn chứa lượng có hiệu quả của chất chủ vận β_2 và/hoặc chất ức chế PDE IV và/hoặc corticosteroid.

Các chất chủ vận β_2 thích hợp để sử dụng với aclidinium trong sáng chế bao gồm, ví dụ, acfocmoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, cacbuterol, clenbuterol, dopexamin, fenoterol, focmoterol, hexoprenalin, ibuterol, isoetharin, isoprenalin, levosalbutamol, mabuterol, meluadrin, metaprotenerol, nolomirol, orxiprenalin,

pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrin, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalin, tiaramit, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, LAS100977 (5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl]-amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on), KUL-1248, carmoterol, indacaterol và 5-[2-(5,6-dietylindan-2-ylamino)-1-hydroxyetyl]-8-hydroxy-1*H*-quinolin-2-on, 4-hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenyletoxy)propyl]-sulfonyl} etyl]amino}etyl]-2(3*H*)-benzothiazolon, 1-(2-flo-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]-etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-*N,N*-dimetyl-aminophenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-metoxyphenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-*n*-butyloxyphenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2*H*-5-hydroxy-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-on, 1-(4-amino-3-clo-5-triflometylphenyl)-2-*tert*-butylamino)etanol và 1-(4-etoxy-cacbonylamino-3-xyano-5-flophenyl)-2-(*tert*-butylamino)etanol tùy ý ở dạng các raxemat của chúng, các đồng phân đối ảnh của chúng, các đồng phân không đối quang của chúng, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối cộng axit tương thích về mặt dược lý của chúng.

Các chất chủ vận β_2 được ưu tiên được sử dụng trong các dược phẩm của sáng chế là: acfocmoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, cacbuterol, clenbuterol, dopexamin, fenoterol, focmoterol, hexoprenalin, ibuterol, isoprenalin, levosalbutamol, mabuterol, meluadrin, nolomirol, orxiprenalin, pirbuterol, procaterol, (*R,R*)-focmoterol, reproterol, ritodrin, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalin, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, LAS100977 (5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl] amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on), KUL-1248, carmoterol và indacaterol tùy ý ở dạng các raxemat của chúng, các đồng phân đối ảnh của chúng, các đồng phân không đối quang của chúng, và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối cộng axit tương thích về mặt dược lý của chúng.

Vì các chất đối kháng M3 của sáng chế có khoảng thời gian tác dụng dài, tốt hơn là chúng được kết hợp với các chất chủ vận β_2 tác dụng kéo dài (cũng được biết là

LABA). Như vậy các thuốc kết hợp có thể được cho dùng một lần hoặc hai lần một ngày.

Đặc biệt là các LABA được tốt hơn là focmoterol, salmeterol và GSK-597901, milveterol, LAS100977 (5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl] amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on), KUL-1248, carmoterol và indacaterol tùy ý ở dạng các raxemat của chúng, các đồng phân đối ảnh của chúng, các đồng phân không đối quang của chúng và các hỗn hợp của chúng, và tùy ý các muối cộng axit tương thích về mặt dược lý của chúng. Ưu tiên hơn là salmeterol, focmoterol, LAS100977 (5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl] amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on), và indacaterol. Ưu tiên hơn nữa là salmeterol, focmoterol và LAS100977 (5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl] amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxy-quinolin-2(1*H*)-on), đặc biệt là salmeterol xinafoate, focmoterol fumarat và LAS100977 (5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl] amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on).

Ví dụ, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để xông chứa aclidinium ở dạng bột khô của muối được dụng, ví dụ, bromua, trộn lẫn với chất mang được dụng, ví dụ, các hạt lactoza, cùng với focmoterol fumarat, (i) chứa liều danh nghĩa định sẵn đơn của aclidinium tương đương với khoảng 400µg aclidinium bromua cùng với liều danh nghĩa định sẵn đơn của khoảng từ 5 đến 25µg (ví dụ 6, 8,5, 12, 18 hoặc 24µg, ví dụ 12µg) focmoterol fumarat hoặc (ii) trong dụng cụ xông bột khô đa liều được định chuẩn để cấp liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với khoảng 400µg aclidinium bromua cùng với liều danh nghĩa định sẵn của khoảng từ 5 đến 25µg (ví dụ 6, 8,5, 12, 18 hoặc 24µg, ví dụ 12µg) focmotrol fumarat.

Dược phẩm dùng để xông chứa aclidinium và chất chủ vận β_2 , ví dụ, focmoterol hoặc LAS100977 (5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl] amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on), có thể được cho dùng một hoặc nhiều lần một ngày. Tốt hơn là một lần hoặc hai lần một ngày.

Các ví dụ về các chất ức chế PDE4 thích hợp có thể được kết hợp với aclidinium trong sáng chế là benafentrin dimaleat, etazolat, denbufyllin, rolipram, xipamfyllin, zardaverin, arofyllin, filaminast, tipelukast, tofimilast, piclamilast, tolafentrin, mesopram, drotaverin hydroclorua, lirimilast, roflumilast, xilomilast, oglemilast, apremilast, axit 6-[2-(3,4-Dietoxyphenyl) thiazol-4-yl]pyridin-2-

cacboxylic (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Xyclopentyloxy-4-metoxyphenyl)-2-phenyletyl]pyridin (CDP-840), N-(3,5-Diclo-4-pyridinyl)-2-[1-(4-flobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoaxetamit (GSK-842470), 9-(2-Flobenzyl)-N6-metyl-2-(triflometyl) adenin (NCS-613), N-(3,5-Diclo-4-pyridinyl)-8-metoxo-quinolin-5-cacboxamit (D-4418), N-[9-Metyl-4-oxo-1-phenyl-3,4,6,7-tetra-hydropyrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-yl]pyridin-4-cacboxamit, 3-[3-(Xyclopentyloxy)-4-metoxybenzyl]-6-(etylamino)-8-isopropyl-3H-purin hydroclorua (V-11294A), 6-[3-(N,N-Dimetylacbamoyl) phenylsulfonyl]-4-(3-metoxyphenylamino)-8-metylquinolin-3-cacboxamit hydroclorua (GSK-256066), 4-[6,7-Dietoxy-2,3-bis(hydroxymetyl) naphthalen-1-yl]-1-(2-metoxyetyl)pyridin-2(1H)-on (T-440), axit (-)-trans-2-[3'-[3-(N-Xyclopropyl-cacbamoyl)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1-yl]-3-flobiphenyl-4-yl]xyclo-propancacboxylic (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-cacbo-metoxo-4-xyano-4-(3-xyclopropylmetoxo-4-difluorometoxyphenyl)xyclo-hexan-1-on, *cis* [4-xyano-4-(3-xyclopropylmetoxo-4-difluorometoxyphenyl)xyclo-hexan-1-ol, 5(S)-[3-(Xyclopentyloxy)-4-metoxyphenyl]-3(S)-(3-metylbenzyl)-piperidin-2-on (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) và các hợp chất được yêu cầu bảo hộ trong các công bố đơn PCT số WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 và WO 2005/123692.

Các ví dụ về các cocticosteroid và các glucocorticoid thích hợp mà có thể được kết hợp với acilidinium trong sáng chế là prednisolon, metylprednisolon, dexamethason, dexamethason xipexilat, naflocort, deflazacort, halopredone axetat, budesonid, beclomethason dipropionat, hydrocortison, triamxinolon axetonit, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, clocortolon pivalat, metylprednisolon axeponat, dexamethason palmitoat, tipredan, hydrocortison axeponat, prednicacbat, alclometason dipropionat, Butixocort propionat, RPR-106541, halometason, metylprednisolon suleptanat, mometason furoat, rimexolon, prednisolon farnesylat, xiclesonit, deprodon propionat, fluticason propionat, fluticason furoat, halobetasol propionat, loteprednol etabonat, betamethason butyrat propionat, flunisolit, prednison, dexamethason natri phosphat, triamxinolon, betamethason 17-valerat, betamethason, betamethason dipropionat, 21-Clo-11beta-hydroxy-17alpha-[2-(metylsulfany)axetoxyl]-4-pregnen-3,20-dion, Desisobutyrylxiclesonit, hydrocortison axetat, hydrocortison natri succinat,

NS-126, prednisolon natri phosphat, hydrocortison probutat, prednisolon natri metasulfobenzoat và clobetasol propionat, cụ thể là budesonid hoặc mometason.

Ví dụ, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để xông chứa aclidinium ở dạng bột khô của muối được dùng, ví dụ, bromua, trộn lẫn với chất mang được dùng, ví dụ, các hạt lactoza, cùng với mometason furoat, (i) chứa liều danh nghĩa định sẵn đơn của aclidinium tương đương với khoảng 400µg aclidinium bromua cùng với liều danh nghĩa định sẵn đơn là khoảng từ 100 đến 900µg (ví dụ, 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 hoặc 880µg, ví dụ từ 200 đến 450, ví dụ 220 hoặc 440µg) mometason furoat, hoặc (ii) trong dụng cụ xông bột khô đa liều được định chuẩn để cấp liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với khoảng 400µg aclidinium bromua cùng với liều danh nghĩa định sẵn là khoảng từ 100 đến 900µg (ví dụ 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 hoặc 880µg, ví dụ từ 200 đến 450, ví dụ 220 hoặc 440µg) mometason furoat.

Dược phẩm dùng để xông chứa aclidinium và cocticosteroid, ví dụ mometason furoat, có thể được cho dùng một hoặc nhiều lần một ngày. Tốt hơn là một lần hoặc hai lần một ngày.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa aclidinium, chất chủ vận β_2 như được xác định ở trên và cocticosteroid, như được xác định ở trên. Các chất chủ vận β_2 ưu tiên nhất được lựa chọn từ LAS100977 ((5-(2-{[6-(2,2-diflo-2-phenyletoxy)hexyl]amino}-1(*R*)-hydroxyetyl)-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-on) và focmoterol. Cocticosteroid ưu tiên nhất là mometason furoat. Các cách kết hợp bộ ba này là thích hợp để cho dùng một lần hoặc hai lần một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Các phương pháp: Các bệnh nhân với mức độ COPD vừa phải được chọn ngẫu nhiên để thực hiện điều trị theo phương pháp mù đôi (double-blind), điều trị một lần một ngày bằng aclidinium (25, 50, 100, 200, hoặc 400µg), thuốc trấn an (giả dược), hoặc tiotropium 18µg theo phương pháp không mù (open-label) trong 4 tuần. Các phép đo phế dung được thực hiện ở từ 22 đến 24 giờ sau liều đầu tiên và tiếp theo là ở khoảng cách theo tuần, và từ 0,5 đến 6 giờ sau khi cho dùng ở ngày 1 và ở Tuần 4 (Ngày 29).

Các kết quả: Quy mô ITT bao gồm 460 bệnh nhân. Vùng lõm FEV₁ gia tăng phụ thuộc liều lượng aclidinium ở ngày 29 (bảng).

Thay đổi trung bình so với đường cơ sở ở vùng lõm FEV₁ ở ngày 29

		Aclidinium (mù đôi)					Tiotropium (không mù)
		25µg	50µg	100µg	200µg	400µg	18µg
	n	65	65	69	66	67	64
Δ	trung bình, ml	39	36	83	148*	128*	161*

*p<0,05 vs thuốc trấn an (giả dược)

Không giống như tiotropium, hiệu quả làm giãn phế quản của aclidinium trong khi liều sau 6 giờ đầu tiên ở ngày 29 được so sánh với hiệu quả ở ngày 1 (tất cả các liều). Thời gian tới đỉnh FEV₁ đạt được ở liều sau 3 giờ đối với aclidinium từ 100 đến 400µg. Aclidinium là tương thích tốt với hiệu quả không phụ thuộc liều trên ECG, các thông số của phòng thí nghiệm hoặc các hiện tượng bất lợi.

Kết luận: Aclidinium tạo ra sự giãn phế quản được duy trì liên tục trong 24 giờ và là tương thích tốt. Aclidinium 200 và 400µg có hiệu quả làm giãn phế quản so sánh được đối với tiotropium 18µg theo phương pháp không mù (open-label). Dựa trên dữ liệu về hiệu quả và khả năng tương thích, aclidinium 400µg được lựa chọn làm liều lượng nghiên cứu đối với thử nghiệm lâm sàng phạm vi dài trong tương lai đối với COPD.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa aclidinium ở dạng bột khô của muối được dụng trộn lẫn với chất mang dạng bột khô được dụng, trong đó dược phẩm này là dược phẩm dạng liều mà tạo ra: a) liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với $400\mu\text{g} \pm 10\%$ aclidinium bromua, b) liều phân phối của aclidinium tương đương với $360\mu\text{g} \pm 35\%$ aclidinium bromua, hoặc c) liều hạt mịn của aclidinium tương đương với $120\mu\text{g} \pm 35\%$ aclidinium bromua, trong đó dược phẩm này được dùng để xông.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm ở dạng dược phẩm bột khô liều đơn chứa: a) liều đơn danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với $400\mu\text{g} \pm 10\%$ aclidinium bromua, b) liều phân phối đơn của aclidinium tương đương với $360\mu\text{g} \pm 35\%$ aclidinium bromua, hoặc c) liều hạt mịn đơn của aclidinium tương đương với $120\mu\text{g} \pm 35\%$ aclidinium bromua.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm ở dạng dược phẩm bột khô đa liều dùng trong dụng cụ xông bột khô đa liều được định chuẩn để tạo ra: a) liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với $400\mu\text{g} \pm 10\%$ aclidinium bromua, b) liều phân phối của aclidinium tương đương với $360\mu\text{g} \pm 35\%$ aclidinium bromua, hoặc c) liều hạt mịn của aclidinium tương đương với $120\mu\text{g} \pm 35\%$ aclidinium bromua.
4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó muối được dụng của aclidinium là aclidinium bromua.
5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất mang được dụng là các hạt lactoza.
6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ trọng lượng của aclidinium so với chất mang nằm trong khoảng từ 1:25 đến 1:75.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó tỷ lệ trọng lượng của aclidinium so với chất mang nằm trong khoảng từ 1:50 đến 1:75.
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó đường kính hạt trung bình của aclidinium nằm trong khoảng từ 2 đến $5\mu\text{m}$.
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó các hạt chất mang có d_{10} nằm trong khoảng từ 90 đến $160\mu\text{m}$, d_{50} nằm trong khoảng từ 170 đến $270\mu\text{m}$, và d_{90} nằm trong khoảng từ 290 đến $400\mu\text{m}$.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dược phẩm còn chứa lượng có hiệu quả của ít nhất một hoạt chất bổ sung được chọn từ các chất chủ vận β_2 , các chất ức chế PDE IV, và các corticosteroid.
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó ít nhất một hoạt chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm formoterol, salmeterol, budesonid, và mometasone, trong đó ít nhất một hoạt chất bổ sung ở dạng tự do hoặc muối được dụng.
12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó ít nhất một hoạt chất bổ sung là formoterol fumarat với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 25 μg ở mỗi liều danh nghĩa định sẵn.
13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó formoterol fumarat có mặt với lượng khoảng 6 μg mỗi liều danh nghĩa định sẵn.
14. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó formoterol fumarat có mặt với lượng khoảng 12 μg mỗi liều danh nghĩa định sẵn.
15. Dụng cụ xông bột khô đa liều bao gồm dược phẩm chứa aclidinium ở dạng bột khô của muối được dụng trộn lẫn với chất mang dạng bột khô được dụng, trong đó dược phẩm ở dạng liều tạo ra, và dụng cụ được định chuẩn để cấp phát khi phát động: a) liều danh nghĩa định sẵn của aclidinium tương đương với 400 μg $\pm$ 10% aclidinium bromua, b) liều phân phối của aclidinium tương đương với 360 μg $\pm$ 35% aclidinium bromua, hoặc c) liều hạt mịn của aclidinium tương đương với 120 μg $\pm$ 35% aclidinium bromua.