

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490182** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.28

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.28

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ РАСПЫЛЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТИОТРОПИЙ, И СПОСОБ ЕЕ
ВВЕДЕНИЯ**

(31) **202121039037**

(32) **2021.08.28**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2022/058049**

(87) **WO 2023/031753 2023.03.09**

(71) Заявитель:

ГЛЕНМАРК СПЕШИАЛТИ С.А. (CH)

(72) Изобретатель:

**Раджуркар Суреш, Кулкарни Сушрут,
Касливал Алкеш, Тандон Моника,
Патель Йогеш, Чодхари Сунил (IN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) путем введения композиции тиотропия для распыления нуждающемуся в этом субъекту.

202490182

A2

A2

202490182

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ РАСПЫЛЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТИОТРОПИЙ, И СПОСОБ ЕЕ ВВЕДЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент Индии № 202121039037, поданной 28 августа 2021 года; которая полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

10 Настоящее изобретение относится к способу лечения от умеренной до тяжелой хронической обструктивной болезни легких путем введения композиции тиотропия для распыления нуждающемуся в этом субъекту.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 В настоящее время имеет место рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также бремени болезни и смертности от нее. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей по значимости причиной смерти во всем мире, в 2019 году от нее умерло 3,23 миллиона человек. Уровень смертности от ХОБЛ продолжает расти во всем мире. ХОБЛ можно в широком смысле разделить на
20 два состояния: эмфизему и хронический бронхит. Эмфизема характеризуется необратимым расширением воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол, что приводит к разрушению альвеолярной стенки. Признаки фиброза при эмфиземе отсутствуют. Хронический бронхит, с другой стороны, характеризуется стойким продуктивным кашлем при отсутствии какой-либо другой причины
25 чрезмерного образования мокроты. Все эти эффекты приводят к закупорке дыхательных путей, затрудняя дыхание пациента.

Тяжесть ХОБЛ можно оценить с помощью системы классификации GOLD (Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких). Система классификации GOLD позволяет установить стадию ХОБЛ, используя, в числе прочего, спирометрию -
30 анализ, который проверяет количество (объем) воздуха и скорость (потока) при выдохе пациента. Объем форсированного выдоха (ОФВ-1) показывает, сколько воздуха пациент может выдохнуть из легких за секунду. ОФВ1 часто указывают в процентах от прогнозируемого нормального значения.

Стадия 1 - легкая: значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - 80% или выше от прогнозируемого.

Стадия 2 - умеренная: значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - 50-79% от прогнозируемого.

5 Стадия 3 - тяжелая: значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - 30-49% от прогнозируемого.

Стадия 4 - очень тяжелая: значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - менее 30% от прогнозируемого (или ОФВ1 менее 50%, но при наличии хронической дыхательной недостаточности).

10

Моногидрат бромида тиотропия одобрен в США под товарным наименованием Spiriva Respimat® в качестве водной композиции для пероральной ингаляции с помощью дозирующего ингалятора. Рекомендуемая доза Spiriva Respimat® составляет две ингаляции раз в сутки, при этом общая суточная доза составляет 5 мкг тиотропия в сутки.

15 Инструкция по применению Spiriva Respimat® рекомендует пациентам не принимать более одной дозы (2 ингаляций) в течение 24 часов.

Устройство дозирующего ингалятора является сложным и требует, чтобы пациент координировал дыхание с устройством во время введения лекарственного средства. Состав для распыления удобен и прост в введении пациентам с хронической
20 обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) через небулайзер и обеспечивает лучшее соблюдение режима лечения у таких пациентов.

Таким образом, существует потребность в улучшенных способах лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ с использованием бромида тиотропия, вводимого в виде раствора для распыления.

25

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложен способ лечения от умеренной до тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта путем введения указанному субъекту композиции тиотропия для распыления или его
30 фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте реализации для лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ вводят терапевтически эффективное количество тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации указанную композицию для распыления вводят субъекту раз в сутки или два раза в сутки. В предпочтительном варианте реализации указанную композицию для распыления вводят субъекту раз в сутки.

5 В еще одном варианте реализации композицию для распыления вводят ежедневно в течение 12 недель.

В одном варианте реализации возраст субъекта составляет от 12 до 95 лет. В предпочтительном варианте реализации возраст субъекта составляет от 40 до 75 лет.

В одном варианте реализации отношение ОФВ1/ФЖЕЛ у субъекта составляет менее 80%.

10 В предпочтительном варианте реализации отношение ОФВ1/ФЖЕЛ у субъекта составляет менее 70%.

В еще одном варианте реализации ОФВ1 у субъекта составляет более 30% от прогнозируемых нормальных значений.

15 Один вариант реализации относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту с помощью небулайзера суточной дозы, составляющей от приблизительно 10 до приблизительно 80 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). Тиотропий вводят в форме композиций для распыления, описанных в US 2016/0339003. Тиотропий вводят раз в сутки или в два раза
20 в сутки в виде разделенной дозы. В одном предпочтительном варианте реализации тиотропий вводят раз в сутки.

Еще один вариант реализации относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту суточной дозы тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью
25 небулайзера в количестве приблизительно 10 мкг (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). В предпочтительном варианте реализации тиотропий вводят раз в сутки.

Еще один вариант реализации относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту
30 суточной дозы тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера в количестве приблизительно 20 мкг (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). В предпочтительном варианте реализации тиотропий вводят раз в сутки.

Еще один вариант реализации относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту суточной дозы тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера в количестве приблизительно 40 мкг (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). В предпочтительном варианте реализации тиотропий вводят раз в сутки.

Еще один вариант реализации представляет собой способ доставки терапевтически эффективного количества тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту при минимизации нежелательных побочных эффектов, включающий введение терапевтически эффективного количества тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера, причем терапевтически эффективные дозы являются безопасными и хорошо переносятся.

Один вариант реализации представляет собой композицию для распыления, содержащую от 10 мкг до 80 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки.

Еще один вариант реализации представляет собой композицию для распыления, содержащую 10 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки.

Еще один вариант реализации представляет собой композицию для распыления, содержащую 20 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки.

Еще один вариант реализации представляет собой композицию для распыления, содержащую 40 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки.

В предпочтительном варианте реализации тиотропий присутствует в виде бромида тиотропия, например, безводного бромида тиотропия или моногидрата бромида тиотропия.

5 В одном варианте реализации композиция для распыления при введении дозы от приблизительно 10 мкг до 40 мкг тиотропия субъекту приводит к (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 25 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 150 ч*пг/мл или (с) любой комбинации любых вышеперечисленных показателей.

10 В еще одном варианте реализации композиция для распыления при введении дозы от приблизительно 20 мкг тиотропия субъекту приводит к (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 15 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 35 ч*пг/мл или (с) любой комбинации любых вышеперечисленных показателей.

15 Предпочтительный вариант реализации представляет собой способ лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, в возрасте от 40 до 75 лет, включающий введение указанному субъекту приблизительно 10 мкг, приблизительно 20 мкг или приблизительно 40 мкг бромида тиотропия (например, безводного бромида тиотропия или моногидрата бромида тиотропия) с помощью небулайзера раз в сутки. У указанных субъектов отношение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет
20 менее 70%, а ОФВ1 - более 30% от прогнозируемых нормальных значений.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни путем введения композиции тиотропия для
25 распыления нуждающемуся в этом субъекту раз в сутки.

А. Определение терминов

В настоящем документе термин «примерно» используется в качестве синонима термина «приблизительно». В качестве примера, использование термина «примерно» в отношении определенной терапевтически эффективной фармацевтической дозы
30 указывает на то, что значения немного выходят за пределы приведенных значений, например, плюс-минус от 0,1% до 10%, что также является эффективным и безопасным.

В настоящем документе термины «содержащий», «включающий», «такой как» и «например» используются в открытом, неограничивающем смысле.

В настоящем документе «мкг» означает микрограммы и является синонимом слова «микрограмм». Один микрограмм (мкг) составляет 0,001 мг или 0,000001 г.

В настоящем документе термин «биодоступность» относится к количеству неизмененного лекарственного средства, достигающему системного кровотока.

5 «Субъект» относится к животному (особенно млекопитающему) или человеку, получающему лечение.

В настоящем документе термин «небулайзер» относится к устройству, превращающему лекарственные средства, композиции, составы, суспензии и смеси и т. д. в мелкодисперсный аэрозоль для доставки в легкие. Небулайзеры также называют
10 распылителями.

Термин «лечение» и его грамматические варианты (например, «лечить») относятся к введению тиотропия пациенту с целью облегчения или снижения частоты возникновения одного или более симптомов состояния или заболевания у пациента. Такие симптомы могут быть хроническими или острыми; и такое улучшение может быть
15 частичным или полным.

В. Способы лечения

Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких путем введения композиции тиотропия или
20 его фармацевтически приемлемой соли для распыления.

Тяжесть ХОБЛ можно оценить с помощью системы классификации GOLD (Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких). Система классификации GOLD позволяет установить стадию ХОБЛ, используя, в числе прочего, спирометрию - анализ, который проверяет количество (объем) воздуха и скорость (потока) при выдохе
25 пациента. Объем форсированного выдоха (ОФВ-1) показывает, сколько воздуха пациент может выдохнуть из легких за секунду. ОФВ1 часто указывают в процентах от прогнозируемого нормального значения.

Стадия 1 - легкая: Значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - 80% или выше от прогнозируемого.

30 Стадия 2 - умеренная: Значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - 50-79% от прогнозируемого.

Стадия 3 - тяжелая: Значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - 30-49% от прогнозируемого.

Стадия 4 - очень тяжелая: Значение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, ОФВ1 - менее 30% от прогнозируемого (или ОФВ1 менее 50%, но при наличии хронической дыхательной недостаточности).

5 В настоящем изобретении предложен способ лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ путем введения композиции тиотропия для распыления с помощью небулайзера.

С. Способы введения

Используемые термины включают:

10 «ОФВ1»: объем форсированного выдоха представляет собой объем воздуха, принудительно выдыхаемого за одну секунду, измеренный спирометром.

15 «Изменение ОФВ1»: изменение ОФВ1 рассчитывают как разность между значением ОФВ1, измеренным после введения дозы, и ОФВ1, измеренным непосредственно перед введением дозы. Изменение ОФВ1 также измеряют в отношении плацебо. Эти значения можно выражать в абсолютных единицах или в процентах изменения по сравнению с исходным уровнем или с плацебо.

«ФЖЕЛ»: форсированная жизненная емкость легких представляет собой количество воздуха, которое можно принудительно выдохнуть из легких после максимально глубокого вдоха.

20 «ОФВ1/ФЖЕЛ»: частное ОФВ1 и ФЖЕЛ представляет собой долю жизненной емкости легких субъекта, которую указанный субъект может выдохнуть в первую секунду принудительного выдоха.

«Смакс»: пиковая концентрация в течение интервала между введениями лекарственного средства.

25 «СмаксSS»: пиковая концентрация в течение интервала между введениями лекарственного средства в равновесном состоянии.

«СминSS»: минимальная концентрация в течение интервала между введениями лекарственного средства в равновесном состоянии.

30 «СсрSS»: средняя концентрация в течение интервала между введениями лекарственного средства в равновесном состоянии.

«tмакс»: время достижения пиковой концентрации лекарственного средства в течение интервала между введениями средства.

«ППК»: площадь под кривой «концентрация-время».

«ППК0-tau»: площадь под профилем «концентрация-время» в течение интервала между введениями лекарственного средства.

«ППК0-tauSS»: площадь под профилем «концентрация-время» в течение интервала между введениями лекарственного средства в равновесном состоянии.

5 «Aetau»: совокупное количество неизмененного лекарственного средства, выводимого с мочой в течение интервала между введениями лекарственного средства.

«Fe»: фракция лекарственного средства, выводимая с мочой.

«Рас»: коэффициент накопления.

10 В настоящем изобретении предложен способ лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта путем введения указанному субъекту композиции тиотропия для распыления или его фармацевтически приемлемой соли. Терапевтически эффективное количество тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли вводят с целью лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ.

15 Композицию для распыления вводят субъекту раз в сутки или два раза в сутки. Указанную композицию для распыления предпочтительно вводят субъекту раз в сутки.

Возраст субъекта составляет от 12 до 95 лет, предпочтительно возраст субъекта составляет от 40 до 75 лет. Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ у субъекта составляет менее 70%.

20 ОФВ1 у субъекта составляет более 30% от прогнозируемых нормальных значений.

Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту суточной дозы тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 80 мкг (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). Тиотропий вводят в форме композиций для распыления, описанных в US 2016/0339003. Тиотропий вводят раз в сутки или в два раза в сутки в виде разделенной дозы. Тиотропий предпочтительно вводят раз в сутки.

30 Настоящее изобретение также относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту суточной дозы тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера в количестве приблизительно 10 мкг (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). Тиотропий предпочтительно вводят раз в сутки.

Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту

суточной дозы тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера в количестве приблизительно 20 мкг (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). Тиотропий предпочтительно вводят раз в сутки.

5 Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту суточной дозы тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера в количестве приблизительно 40 мкг (в пересчете на массу свободного основания тиотропия). Тиотропий предпочтительно вводят раз в сутки.

10 Настоящее изобретение включает способ доставки терапевтически эффективного количества тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту при минимизации неблагоприятных побочных эффектов, включающий введение терапевтически эффективного количества тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли с помощью небулайзера, причем терапевтически эффективные дозы являются безопасными и хорошо переносятся.

15 Тиотропий предпочтительно представлен в виде бромида тиотропия, например, безводного бромида тиотропия или моногидрата бромида тиотропия.

Способы согласно настоящему изобретению включают введение композиции для распыления в течение 12 недель.

20 Терапевтически эффективные дозы тиотропия, вводимые способом согласно настоящему изобретению, являются безопасными и хорошо переносятся.

25 Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, в возрасте от 40 до 75 лет, включающему введение указанному субъекту приблизительно 10 мкг, приблизительно 20 мкг или приблизительно 40 мкг бромида тиотропия (например, безводного бромида тиотропия или моногидрата бромида тиотропия) с помощью небулайзера раз в сутки. У указанных субъектов отношение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, а ОФВ1 - более 30% от прогнозируемых нормальных значений.

30 Настоящее изобретение относится к способу лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ у субъекта, нуждающегося в этом, в возрасте от 40 до 75 лет, включающему введение указанному субъекту композиции для распыления, содержащей приблизительно 10 мкг, приблизительно 20 мкг или приблизительно 40 мкг бромида тиотропия (например, безводного бромида тиотропия или моногидрата бромида тиотропия), с помощью небулайзера раз в сутки. У указанных субъектов отношение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет менее 70%, а ОФВ1 - более 30% от прогнозируемых нормальных значений.

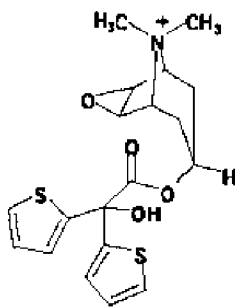
Настоящее изобретение относится к композиции для распыления, которая при введении дозы от приблизительно 10 мкг до 40 мкг тиотропия субъекту приводит к (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 25 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 150 ч*пг/мл или (c) любой комбинации любых вышеперечисленных показателей.

Настоящее изобретение также относится к композиции для распыления, которая при введении дозы 20 мкг тиотропия субъекту приводит к (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 15 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 35 ч*пг/мл или (c) любой комбинации любых вышеперечисленных показателей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к композиции для распыления, которая при введении дозы 20 мкг тиотропия субъекту приводит к (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 10 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 25 ч*пг/мл или (c) любой комбинации любых вышеперечисленных показателей.

D. Тиотропий

Тиотропий является антихолинергическим агентом, специфичным по отношению к мускариновым рецепторам. Химически он описывается как (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан. Он представляет собой синтетическое нехиральное четвертичное соединение аммония. Тиотропий характеризуется молекулярной формулой C₁₉H₂₂NO₄S₂ и следующей структурой:



В настоящем документе термин «тиотропий», если не указано иное, включает тиотропий в любой физической форме, например, аморфной форме и кристаллических формах (например, безводной, гидратной и других сольватных формах), но не ограничивается ими. 2-гидрокси-2,2-дитиофен-2-илуксусная кислота представляет

собой примесь в тиотропии, называемую в настоящем документе примесью А. Соли тиотропия включают соли присоединения кислот и оснований, но не ограничиваются ими. Подходящие соли тиотропия включают галогениды, например, бромиды, хлориды и иодиды, но не ограничиваются ими. Эти и другие соли описаны, например, в патенте
5 США № RE 39820, полностью включенном в настоящую заявку посредством ссылки. Получение моногидрата бромида тиотропия описано в патенте США № 6777423, полностью включенном в настоящую заявку посредством ссылки. Одна предпочтительная соль тиотропия для композиции для распыления представляет собой бромид тиотропия, например, в безводной форме, аморфной форме или форме его
10 моногидрата (моногидрата бромида тиотропия), в виде безводной соли, аморфной соли или безводной аморфной соли.

Е. Композиции для распыления

Композиции для распыления могут, например, содержать любой из составов,
15 описанных в международной патентной заявке № PCT/IB2016/000783, поданной 17 мая 2016 года (опубликованной как WO 2016/185282) или заявке на патент США с серийным номером 15/157143, поданной 17 мая 2016 года (опубликованной как US 2016/0339003), обе из которых включены в настоящий документ посредством ссылок.

Настоящее изобретение относится к композиции для распыления, содержащей от
20 10 мкг до 80 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки. Кроме того, настоящее изобретение относится к композиции для распыления, содержащей 10 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли,
25 для лечения умеренной или тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки. Кроме того, аспектом настоящего изобретения является композиция для распыления, содержащая 20 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения умеренной или тяжелой хронической обструктивной
30 болезни легких (ХОБЛ) у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки. Настоящее изобретение также относится к композиции для распыления, содержащей 40 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной

болезни легких (ХОБЛ) у нуждающегося в этом субъекта, причем указанную композицию для распыления вводят раз в сутки.

Композиции тиотропия для распыления содержат тиотропий, воду, причем указанная композиция по существу не содержит комплексообразующих агентов, например, эдетата натрия, и консерванта, например, хлорида бензалкония. Термин «по существу не содержит» в настоящем документе означает содержание менее чем приблизительно 0,1 мас. % комплексообразующего агента или консерванта. Композиция для распыления необязательно содержит другие вспомогательные вещества, например, буферные агенты, агенты для регулировки pH и другие вспомогательные вещества, широко известные в данной области техники.

Композиция тиотропия для распыления содержит:

- (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли
- (ii) воду

причем указанная композиция не содержит консерванта и комплексообразующего агента.

Композиция для распыления содержит тиотропий в количествах от приблизительно 0,0001 масс.% до приблизительно 0,030 масс.% тиотропия или его соли (например, бромида тиотропия).

Композиции тиотропия для распыления характеризуются pH от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0, предпочтительно от приблизительно 2,7 до приблизительно 3,2, более предпочтительно менее 3. Значение pH корректируют путем добавления одной или более фармацевтически приемлемых кислот. Примеры подходящих фармацевтически приемлемых кислот включают неорганические кислоты, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту и их комбинации. Примеры других подходящих фармакологически приемлемых кислот включают органические кислоты, например, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, винную кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и/или пропионовую кислоту.

Используемые необязательные подходящие осмотические агенты включают хлорид натрия, хлорид калия, хлорид цинка, хлорид кальция и их смеси, но не ограничиваются ими. Другие осмотические агенты также включают маннит, глицерин, декстрозу и их смеси, но не ограничиваются ими.

Настоящее изобретение также относится к композиции тиотропия для распыления, содержащей:

- (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли
- (ii) осмотический агент
- 5 (iii) воду

причем указанная композиция не содержит консерванта и комплексообразующего агента.

Настоящее изобретение также относится к композиции тиотропия для распыления, содержащей:

- 10 (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли
- (ii) осмотический агент
- (iii) воду

причем указанная композиция не содержит консерванта.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции тиотропия для распыления, содержащей:

- 15 (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли
- (ii) осмотический агент
- (iii) комплексообразующий агент
- (iv) воду

20 причем указанная композиция не содержит консерванта.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции тиотропия для распыления, содержащей:

- (i) тиотропий или его фармацевтически приемлемые соли
- (ii) осмотический агент
- 25 (iii) комплексообразующий агент
- (iv) агент для регулировки pH
- (v) воду

причем указанная композиция не содержит консерванта.

Композиция для распыления содержит:

- 30 (a) от приблизительно 0,0005% до приблизительно 0,008% (масс./масс.) тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли,
- (b) от приблизительно 0% до приблизительно 0,1% эдетата натрия;
- (c) от приблизительно 0% до приблизительно 0,9% хлорида натрия; и
- (d) воду,

из расчета 100% общей массы композиции для распыления, причем рН указанной фармацевтической композиции составляет от приблизительно 2 до приблизительно 4.

Пример а: Композиция для распыления, содержащая 0,01% эдетата натрия

Ингредиенты	80 мкг/2 мл	40 мкг/2 мл	20 мкг/2 мл	10 мкг/2 мл
Бромид тиотропия	0,005%	0,002%	0,001%	0,0006%
Хлорид натрия	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%
Эдетат натрия	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%
Соляная кислота	в достаточном количестве для регулировки рН			
Вода для инъекций, фарм. США	в достаточном количестве до 2 мл	в достаточном количестве до 2 мл	в достаточном количестве до 2 мл	в достаточном количестве до 2 мл

5

Пример b: Композиция для распыления, содержащая 0,02% эдетата натрия

Ингредиенты	80 мкг/2 мл	40 мкг/2 мл	20 мкг/2 мл	10 мкг/2 мл
Бромид тиотропия	0,005%	0,002%	0,001%	0,0006%
Хлорид натрия	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%
Эдетат натрия	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%
Соляная кислота	в достаточном количестве для регулировки рН			
Вода для инъекций, фарм. США	в достаточном количестве до 2 мл	в достаточном количестве до 2 мл	в достаточном количестве до 2 мл	в достаточном количестве до 2 мл

Композиции для распыления можно вводить с помощью любого подходящего устройства-небулайзера. Подходящие небулайзеры для применения с указанной композицией для распыления включают струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры, сетчатые небулайзеры и небулайзеры, активируемые вдохом, предпочтительно сетчатые небулайзеры, более предпочтительно небулайзер с вибрирующей сеткой. Композиция для распыления, вводимая с помощью небулайзера с вибрирующей сеткой, может позволять получать аэрозоль с геометрическим стандартным отклонением распределения капель композиции для распыления по размеру.

10

Г. Примеры

Приведенные ниже примеры представляют собой некоторые варианты реализации способа введения композиций тиотропия для распыления раз в сутки для лечения умеренной и тяжелой ХОБЛ. Другие аспекты, не описанные в следующих примерах непосредственно, входят в рамки настоящего изобретения и очевидны для специалистов в данной области техники с учетом настоящего изобретения.

15

Композиции тиотропия для распыления и способы их введения, описанные в настоящем документе, будут подвергаться оценке в клиническом исследовании 3 фазы, подробная информация о котором приведена ниже:

20

Пример 1:

Исследование фармакодинамического и фармакокинетического диапазона доз раствора тиотропия бромид, вводимого путем ингаляции, у пациентов с умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

25

Ключевые цели:

Основная(ые) цель(и):

Основной целью исследования являлась оценка эффективности РАСТВОРА БРОМИДА ТИОТРОПИЯ ДЛЯ РАСПЫЛЕНИЯ (20 мкг), вводимого с помощью небулайзера раз в сутки, по сравнению со Spiriva® Respimat® у субъектов с умеренной и тяжелой ХОБЛ.

30

Дополнительная(ые) цель(и):

Дополнительными целями исследования являлись:

Оценка безопасности раствора бромида тиотропия (20 мкг) для распыления, вводимого с помощью небулайзера раз в сутки, у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ по сравнению со Spiriva® Respimat®

5 Сравнение раствора бромида тиотропия (20 мкг) для распыления, вводимого с помощью небулайзера раз в сутки, с препаратом Spiriva® Respimat® у субъектов с умеренной и тяжелой ХОБЛ в отношении:

о Изменения минимальной форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) по сравнению с исходным уровнем

10 о Среднего еженедельного использования лекарственного средства для неотложной помощи

о Влияния на состояние здоровья, согласно измерениям SGRQ

Популяция пациентов:

15 Исследуемая популяция состояла из субъектов мужского и женского пола в возрасте от ≥ 40 до ≤ 75 лет с клиническим диагнозом умеренной и тяжелой ХОБЛ (согласно определению в руководстве GOLD Guidelines, 2020), ОФВ1/ ФЖЕЛ $< 0,70$ после введения бронходилататора и ОФВ1 $\geq 30\%$ от прогнозируемого значения и $< 80\%$ от прогнозируемого значения после введения бронходилататора при скрининговом визите и хронических курильщиков сигарет/биди в настоящее время или в прошлом с 20 историей курения не менее 10 пачко-лет.

Планируемая продолжительность участия в исследовании:

25 Ожидаемая максимальная общая продолжительность исследования для каждого пациента составляла приблизительно 17 недель. Сюда входил скрининговый период продолжительностью до 7 суток, вводный период продолжительностью 14 суток, период открытого лечения продолжительностью 12 недель и 2-недельный период последующего наблюдения с целью оценки безопасности.

Ключевые критерии отбора субъектов:

30 Каждый субъект должен был соответствовать всем следующим критериям для рандомизации в исследовании:

1. Предоставлено письменное информированное согласие.
2. Возраст от ≥ 40 лет до ≤ 75 лет на момент скрининга.

3. Мужской или женский пол, первичный диагноз умеренной или тяжелой ХОБЛ, определяемый как соотношение $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} < 0,70$ и $30\% \geq \text{ОФВ1} < 80\%$ от прогнозируемого нормального значения после введения бронходилататора при скрининге.
- 5 4. Готовность и способность соблюдать все аспекты протокола и демонстрация способности использовать ингаляционное устройство надлежащим образом.
5. Согласие со следующими требованиями на время исследования:
- а. При наличии у мужчины партнерши, способной к деторождению, он должен быть готов использовать презервативы в сочетании со вторым эффективным способом контрацепции, т.е. спермицидом. Каждого мужчину считали способным к половому акту, если он не был стерилизован хирургическим путем (с соответствующим документированным подтверждением отсутствия сперматозоидов в эякуляте после вазэктомии).
- 10 б. Субъекты мужского пола должны были дать согласие не сдавать сперму в течение 180
- 15 суток после введения исследуемого лекарственного средства.
- в. Субъекты женского пола детородного возраста, определяемые как все женщины, физиологически способные забеременеть, имели право на участие в исследовании при условии использования высокоэффективных способов контрацепции во время приема исследуемого лекарственного средства, наличия отрицательного результата теста на
- 20 беременность по сыворотке крови за 7 суток до первого введения дозы и отрицательного результата теста на беременность по сыворотке крови при скрининге. Женщина должна была быть готова использовать высокоэффективную форму контрацепции на протяжении всего исследования и в течение не менее чем 3 месяцев после введения
- 25 последней дозы исследуемого лекарственного средства. Высокоэффективные способы контрацепции включают:
- Использование пероральных (эстроген и прогестерон), инъекционных или имплантированных гормональных контрацептивов или других форм гормональной контрацепции, которые
- обладают сопоставимой эффективностью (показатель неэффективности $< 1\%$)
- 30 – В случае использования пероральных контрацептивов женщина должна была стабильно принимать одинаковые таблетки в течение как минимум 3 месяцев до приема исследуемого лекарственного средства.
- Внутриматочная спираль (ВМС)

– Внутриматочная гормоновыделяющая система (ВМС) или другие формы гормональной контрацепции, обладающие сопоставимой эффективностью (показатель неэффективности <1%), например, гормональное вагинальное кольцо или трансдермальная гормональная контрацепция

- 5 d. Субъекты женского пола имели право на участие при отсутствии у них детородного потенциала, определяемого как пременопауза с задокументированной перевязкой маточных труб или гистерэктомией; или постменопауза, определяемая как спонтанная аменорея в течение 12 месяцев (в сомнительных случаях подтверждающим являлось одновременное содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >40 ММЕ/мл и эстрадиола >141 пмоль/л в образце крови (в качестве меры предосторожности перед введением дозы выполняли тест на беременность, причем положительный результат теста приводил к исключению). Субъекты женского пола, подвергавшиеся стерилизации (например, хирургической двусторонней овариэктомии с гистерэктомией или без нее),
- 10 тотальной гистерэктомии или двусторонней перевязке маточных труб по меньшей мере за шесть недель до приема исследуемого препарата, допускались до участия в исследовании. В случае только овариэктомии субъектов женского пола допускали до участия только при подтверждении репродуктивного статуса посредством оценки уровня гормонов при последующем наблюдении)
- 15 6. Курильщик (сигарет/биди) в настоящее время или в прошлом с историей курения ≥ 10 пачко-лет (количество пачко-лет = (количество сигарет/биди в сутки/20) x стаж курения в годах (например, 20 сигарет в сутки в течение 10 лет или 10 сигарет в сутки в течение 20 лет).

Исследуемое лекарственное средство, доза и способ введения

25 Исследуемый продукт:

Название исследуемого продукта: GSP304 (бромид тиотропия), раствор для распыления

Лекарственная форма: раствор для ингаляции

Доза: 20 мкг раз в сутки

Частота введения: раз в сутки

30 Способ применения: раствор для пероральной ингаляции вместе с устройством-небулайзером

Условия хранения: хранить при температуре 25°C (77°F); допускаются отклонения от 15°C до 30°C (59°F до 86°F), избегать замерзания.

Препарат сравнения:

Название: Spiriva Respimat

Лекарственная форма: спрей для ингаляции

Дозировка: две ингаляции раз в сутки (5 мкг)

Частота введения: раз в сутки

5 Способ введения: пероральная ингаляция с использованием устройства Respimat

Условия хранения: хранить при температуре 25°C (77°F); допускаются отклонения от 15°C до 30°C (59°F до 86°F), избегать замерзания.

Ключевые критерии оценки (клинические результаты)

10

Основной(ые) конечный(е) показатель(и) эффективности:

Изменение минимального ОФВ1 на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем.

Вспомогательный(е) конечный(е) показатель(и) эффективности:

15 а) Доля субъектов, реагирующих на лекарственное средство, согласно респираторному опроснику больницы Святого Георгия (SGRQ), на 4 неделе и 12 неделе (улучшение на >4 балла)

б) Изменение балльного показателя SGRQ на 4 неделе и 12 неделе по сравнению с исходным уровнем

20 в) Изменение еженедельного среднего количества ингаляций лекарственного средства для неотложной помощи на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем (средним количеством ингаляций в течение недели до рандомизации)

д) Изменение минимальной ФЖЕЛ на 12 неделе по сравнению с исходным уровнем

25 Конечный(е) показатель(и) безопасности:

Количество и процент нежелательных явлений, возникших во время лечения (НЯВЛ), показатели жизненно важных функций, лабораторные параметры, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, медицинский осмотр.

30 Композицию для распыления согласно настоящему изобретению, содержащую бромид тиотропия, вводили с помощью небулайзера субъекту, выбранному на основании ключевых критериев отбора субъектов. Затем обрабатывали параметры, например, Смакс SS и ППК SS. Композиция для распыления, содержащая дозу от приблизительно 10 мкг до 40 мкг тиотропия, при введении пациенту, страдающему от умеренной или

тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обеспечивала (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 25 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 150 ч*пг/мл или (c) любую комбинацию любых вышеперечисленных показателей.

5 Композиция для распыления, содержащая дозу 20 мкг тиотропия, при введении пациенту, страдающему от умеренной или тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обеспечивала (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 15 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 35 ч*пг/мл или (c) любую комбинацию любых вышеперечисленных показателей.

10 Композиция для распыления, содержащая дозу 20 мкг тиотропия, при введении пациенту, страдающему от умеренной или тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обеспечивала (а) Смакс SS от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 10 пг/мл, (b) ППК SS от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 25 ч*пг/мл или (c) любую комбинацию любых вышеперечисленных показателей.

15

Оценка эффективности:

Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) (спирометрия). ОФВ1 и ФЖЕЛ оценивали в 1, 15, 29, 57, 85 и 86 сутки. ОФВ1 и ФЖЕЛ регистрировали с помощью спирометрии в следующие моменты времени относительно утреннего введения дозы: 45 мин \pm 5 мин и 15 мин \pm 5 мин до утреннего введения дозы во время исходного визита (визита 1); и 5 мин, 15 \pm 1 мин, 30 \pm 2 мин, 60 \pm 5 мин, 90 \pm 5 мин и 120 \pm 5 мин после утреннего введения дозы во время исходного визита (визита 1) и во время визита в конце лечения на 12 неделе (визит 5, день 1). Окно для оценки спирометрии в момент времени, соответствовавший 5 минутам, отсутствовало. ОФВ1 и ФЖЕЛ также оценивали с помощью спирометрии через 23 ч 15 мин \pm 1 час и через 23 ч 45 мин \pm 1 час после введения дозы в предыдущие 20 сутки во время визита 2, визита 3, визита 4 и визита 5 - день 2. Спирометрию, соответствовавшую 23 ч 45 мин, выполняли через 30 \pm 5 минут после спирометрии, соответствовавшей 23 ч 15 мин.

30 Минимальный ОФВ1: Этот параметр определяли как среднее значение ОФВ1, полученное через 23 часа 15 мин \pm 1 час и через 23 часа 45 мин \pm 1 час после утреннего введения дозы в предыдущие сутки до расчета указанного среднего значения, причем к этим 2 измерениям применяли временное окно от 22 до 25 часов после утреннего введения дозы. Записи за пределами данного временного окна считали отсутствующими.

Максимальный ОФВ1: Этот параметр определяли как максимальный ОФВ1 в период от 5 минут до 2 часов после утреннего введения дозы. Исходный ОФВ1: Этот параметр определяли как среднее значение ОФВ1 до введения дозы, измеренное в моменты времени -45 мин и -15 мин до исходного момента.

- 5 Исходная ФЖЕЛ: Этот параметр определяли как среднее значение ФЖЕЛ до введения дозы, измеренное в моменты времени -45 мин и -15 мин в 1 сутки.

Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ), показатель для измерения и количественной оценки состояния здоровья субъекта с хроническим ограничением воздушного потока (Jones and Forde, 2012).

- 10 Среднее еженедельное количество ингаляций при использовании лекарственного средства для неотложной помощи

Формула изобретения

1. Способ лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта путем введения композиции для распыления, содержащей 10-40 мкг
5 тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанную композицию для распыления вводят субъекту раз в сутки, и указанную композицию для распыления вводят с помощью небулайзера.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что отношение ОФВ1/ФЖЕЛ у указанного
10 субъекта составляет менее 70%.
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная композиция для распыления содержит 10 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли.
- 15 4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная композиция для распыления содержит 20 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли.
5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная композиция для распыления
20 содержит 40 мкг тиотропия или его фармацевтически приемлемой соли.
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная композиция для распыления содержит бромид тиотропия.
7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная композиция для распыления
25 представляет собой раствор.
8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная композиция для распыления дополнительно содержит осмотический агент и воду, причем указанная композиция по
30 существу не содержит консерванта.
9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что рН указанной композиции для распыления составляет от 2,0 до 6,0, предпочтительно от 2,7 до 3,2.

10. Способ лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта путем введения композиции для распыления, содержащей от 10 мкг до 40 мкг бромида тиотропия, что приводит к

5 (a) Смакс_{SS} от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 25 пг/мл или (b) ППК_{SS} от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 150 ч*пг/мл или (c) любой их комбинации.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что введение композиции бромида тиотропия для распыления осуществляют раз в сутки в течение 12 недель.

10

12. Способ лечения умеренной и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у субъекта путем введения композиции для распыления, содержащей 20 мкг бромида тиотропия, что приводит к

15 (a) Смакс_{SS} от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 15 пг/мл или (b) ППК_{SS} от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 35 ч*пг/мл или (c) любой их комбинации.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что введение композиции для распыления, содержащей 20 мкг бромида тиотропия, приводит к

20 (a) Смакс_{SS} от приблизительно 1 пг/мл до приблизительно 10 пг/мл или (b) ППК_{SS} от приблизительно 15 ч*пг/мл до приблизительно 25 ч*пг/мл или (c) любой их комбинации.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что введение композиции бромида тиотропия для распыления осуществляют раз в сутки в течение 12 недель.

25