

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية و التجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27175 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/00; A61K 31/485**

(43) Date de publication :
03.01.2005

(21) N° Dépôt :
27817

(22) Date de Dépôt :
09.08.2004

(30) Données de Priorité :
01.03.2002 EP 02004786,6

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP03/02004 27.02.2003

(71) Demandeur(s) :
CHIESI FARMACEUTICI S.p.A, VIA PALERMO, 26/A, I-43100 PARMA (IT)

(72) Inventeur(s) :
GANDERTON, DAVID ; FERRARIS, ALESSANDRA ; BRAMBILLA, GAETANO ; MEAKIN, BRIAN, JOHN ; CHURCH, TANYA, KATHLEEN ; DAVIES, REBECCA, JAINE ; LEWIS, DAVID, ANDREW

(74) Mandataire :
TMP AGENTS

(54) Titre : **FORMULATIONS HFA DE BETA2-AGONISTES A ACTION PROLONGEE DE DERIVES DE 2(1H)-QUINOLINONE.**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UNE FORMULATION PHARMACEUTIQUE S'UTILISANT DANS LE CADRE DE L'ADMINISTRATION DE β_2 -AGONISTES À ACTION PROLONGÉE DE DÉRIVÉS DE 2-(1H)-QUINOLINONE, PAR INHALATION. L'INVENTION CONCERNE EN PARTICULIER UNE FORMULATION DE SOLUTION HFA TA 2005 HAUTEMENT EFFICACE, CHIMIQUEMENT STABLE, À ADMINISTRER PAR AÉROSOLS-DOSEURS PRESSURISÉS (PMDI), QUI SE CARACTÉRISE EN CE QU'ELLE PÉNÈTRE PROFONDÉMENT DANS LES POUMONS. L'INVENTION CONCERNE EN OUTRE DES PROCÉDÉS PERMETTANT DE PRÉPARER LADITE FORMULATION ET SON UTILISATION DANS DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES TELLES QUE L'ASTHME ET LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE (MPOC).

Formulations HFA De Beta2-agonistes à action prolongée de dérivés de 2(1H)-quinolinoneContexte de l'invention

L'asthme est devenu la maladie la plus courante et la plus répandue chez les enfants. Il peut être identifié par une respiration sifflante qui se reproduit souvent avec une limitation de flux d'air intermittent. Et malgré les nombreuses progrès dans sa compréhension, ladite pathologie reste mal comprise et souvent la maladie est mal traitée. Avant, la contraction des muscles lisses de la voie respiratoire a été considérée comme la plus importante caractéristique de l'asthme. Récemment, il a été marqué un changement comme l'asthme est géré, étant le résultat de fait que l'asthme est reconnu comme une maladie inflammatoire chronique. L'inflammation non contrôlée de la voie respiratoire peut produire un endommagement de la muqueuse et des changements structurels donnant de rétrécissement réversible de la voie respiratoire et des fibres de tissu pulmonaire. La thérapie doit cependant porter sur les symptômes déterminants pour que la vie normale soit possible et en même temps fournissant des bases pour traiter l'inflammation sous-jacente.

Une autre maladie respiratoire dont l'incidence est en croissance progressive à travers le monde est la maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD). La plus part des patients de COPD ont acquis la maladie de leurs poumons à travers les cigarettes. Et selon les tendances du tabagisme, il est prévu de devenir la 5^{ème} cause courante de d'infirmité, worldwide by 2020 (Leckie M et al Exp Opin Invest Drugs 2000, 9, 3-23).

La maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD) est définie comme un état de maladie caractérisé par la présence d'une obstruction aérodynamique à cause de la bronchite chronique ou de l'emphysème.

La bronchite chronique est caractérisée par une sécrétion excessive de la muqueuse bronchiale, alors que l'emphysème est dénoté anormale, l'extension permanente des espaces aérienne distale vers les bronchioles terminales avec une destruction de leurs parois sans de fibres évidentes (American Toracic Society). Chaque maladie est traitée comme étant une maladie particulière.

La bronchite obstructive chronique est due à l'obstruction des voies périphériques en tant que résultat d'inflammation des bronches.

L'agoniste β -Adrenocepteur a été l'élément principal de traitement de l'asthme pour plusieurs années étant donné leurs effets broncho-dilatateurs rapide. Les recherches précédentes ont aussi montré que les agonistes β_2 ont des capacités anti-inflammatoires puissantes, c-à-d, sont capables de supprimer la libération des cytokines pro-inflammatoire.

La première génération des médicaments tel que le salbutamole ou le fénotérole a été caractérisée par une durée relativement courte de l'action laquelle a été considérée comme un avantage particulièrement pour les patients avec un asthme nocturne. De plus, ils ont limité l'effet dans les COPD, depuis que cette maladie implique une obstruction de la voie respiratoire "irréversible". Le développement de l'effet allongé des agonistes β tel que le formotérol, le salmétérole et le TA 2005 a été donc annoncé un nouvel développement majeur dans le traitement de l'asthme. Et conformément à certains auteurs, les agonistes β_2 de long action (LABAs) peuvent avoir une activité anti-inflammatoire aigue in vivo (Johnson M Clin Exp Allergy 1992, 22, 177-181 ; Stelmach I et al Ann Allergy Asthma Immunol 2002, 89, 67-73). Ces médicaments ont une option thérapeutique intéressante nouvelle pour les patients

souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD) aussi depuis qu'ils ont été montrés d'améliorer significativement la fonction pulmonaire et le contrôle de symptôme.

Les agonistes adrénergiques β_2 peuvent également stimuler la clairance de fluide alvéolaire dans plusieurs espèces animales et chez le rat *in vivo* et dans les poumons humains. Vu ces conclusions, la thérapie par les agonistes adrénergiques β a été proposé comme le traitement possible pour l'accélération de la résolution d'œdème pulmonaire chez les patients connus de l'œdème pulmonaire aiguë (Sacuma T et al *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155, 506-512). Le traitement par les agonistes β_2 peut également accroître la sécrétion des surfactants et peut exercer un effet anti-inflammatoire, ainsi, en aidant à restaurer la perméabilité vasculaire de poumon (Ware L et al *New Eng. J Med* 2000, 342, 1334-1349).

Les médicaments préconisés pour le traitement des maladies des poumons, tel que l'asthme et COPD, sont actuellement administrés dans la conduite pulmonaire lesquels dépendent de l'inhalation d'un aérosol à travers la bouche et la gorge pour que la substance médicamenteuse peut atteindre les poumons. Ils peuvent être administrés en formulation aqueuse ou hydro alcoolique à travers un nébuliseur, tel que les poudres sèches au moyen des inhalateurs à poudre sèche ou les propulseurs hydrocarbure halogénés. Le système à base de propulseur nécessite des inhalateurs de dose métrique pressurisés convenables (pMDI_s) qui libère une dose métrique de médicament sur chaque réaction. Les formulations utiles peuvent être en forme de solutions ou suspensions. Les formulations de solution, en ce qui concerne les solutions, ne présentent pas de problèmes de la stabilité physiologique des particules suspendues et peuvent donc garantir une uniformité et une reproductibilité de dose supérieure. Jusqu'à le type de propulseur concerné, les hydrofluoroalkanes {(HFA_s) connu également par hydro-fluoro-carbones (HFC_s)} doivent être des propulseurs obligatoires comme les chlorofluorocarbones (connu également par Fréons ou CFC_s), lesquels ont été pour plusieurs années des propulseurs préférés des aérosols pour l'utilisation pharmaceutique, ont été impliqués dans la destruction de la couche d'ozone, par conséquent, il est supprimé progressivement. En particulier, 1, 1, 1, 2, -tetrafluoroéthane (HFA 134a) et 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227) ont été connu les meilleurs candidats pour les propulseurs CFC-non et un nombre des formulations d'aérosols pharmaceutique utilisant tel système propulseur HFA a été révélé.

Dans le développement des aérosols thérapeutiques, la distribution de la taille aérodynamique des particules inhalées est la variable la plus importante dans la définition du site de gouttelette ou du dépôt des particules dans les poumons du patient ; bref, elle sera déterminée si l'objectif du médicament a réussi ou a échoué. Voir P. Byron, "Formulation d'aérosols, génération et la conduite utilisant des systèmes non dosés" (la conduite de médicament respiratoire, 144-151,144 (CRC Press, 1989).

Par conséquent, la condition préalable dans le développement d'aérosol thérapeutique est la taille de la particule préférentielle.

Quand la formulation est en forme de suspension, la taille de particule de nuage est dominée par la taille de particule de médicament suspendu, définie par le procédé de broyage/micronisation. Quand la formulation est en forme de solution, la distribution volumétrique des particules de médicament suspendu est absent et des nuages de gouttelettes liquide plus élevés, définis largement par la concentration de médicament dans la solution, sont générés.

Les particules solides et/ou les gouttelettes dans une formulation peuvent être caractérisées par leur diamètre aérodynamique moyen de masse (MMAD, le diamètre autour duquel les diamètres aérodynamiques de masse sont distribués en parts égales).

Le dépôt de particule dans les poumons dépend largement de trois mécanismes physiques :

- i) impaction, la fonction de l'inertie de particule ;
- ii) sédimentation à cause de la gravité, et
- iii) diffusion résultante du mouvement Brownien des particules fines et sub-micrométriques (<1 microns).

La masse des particules détermine laquelle des trois mécanismes principaux prédomine.

Pour la thérapie aérosol des médicaments qui agit sur les muscles de la bouche de la conduite des voies respiratoires, en particulier pour les agonistes β , il a été annoncé dans le temps que les particules auraient préférentiellement déposé dans la région pulmonaire supérieure et moyenne (région bronchiole), donc, ils devraient avoir un MMAD de 1.5(2.0) à 5.0 microns environ, et de préférence de 3 microns approximativement (Zanen P et al Int J Pharm 1994, 107, 211-217 ; Int J Pharm 1995, 114, 111-115 ; Thorax, 1996, 51, 977-980).

En fait, les particules ayant des diamètres aérodynamiques supérieurs à 5 microns environ n'atteint pas généralement les poumons puisque elles ont tendance d'avoir un impact le plus gros de la gorge et sont avalées et peut être absorbées oralement. Alors que les petites particules inférieures à 1.5 (2.0) microns, c.à.d de 0.5 à 2 microns environ, capable de d'atteindre la région alvéolaire, ont été considérées indésirables car elles peuvent être absorbées dans le sang et peuvent accroître les effets systémiques indésirables des médicaments. Les particules ayant des diamètres inférieures à 0.5 microns environ ont été généralement considérées comme thérapeutiquement inutiles comme elles peuvent être expirées.

En conséquence, les formulations pMDI de l'agoniste β_2 ont été traditionnellement des formulations capables de fournir des particules dont la fraction la plus grande est comprise entre 2 et 5 microns et la quantité de celles-ci dans le diamètre est inférieur à 1 micron sont très limitées puisque celles-ci sont suffisamment petites d'atteindre la région pulmonaire supérieure et médiane, mais elles sont aussi large d'atteindre les alvéoles. Il y a également une taille de particule inhérente de la formulation en forme de suspensions comme les micronisations conventionnelles (jet d'air dosé) de substance de médicament pure peuvent réduire la taille de particule de médicament à 2-3 microns environ.

D'autre part, il est connu que la densité des récepteurs adrénergiques β est élevée dans l'appareil distal de bronchioles (Barne P et al Am Rev Respir Dis 1983, 127, 758-762), la région qui est la plus atteinte par les particules petites. De plus, l'inflammation dans l'asthme n'est pas limitée simplement dans les voies respiratoires centrales larges, mais elle s'étend également aux petites voies respiratoires périphériques. Le processus d'inflammation eosinophilique qui a été vu d'être associé au souci de l'asthme dans les régions bronchiales et alvéolaires. (Wang S J Immunol 2001, 166, 2741-2749).

Récemment, Martin R in J Allergy Clin Immunol 2002, 109 (Suppl 2), 447-460 annonce que les maladies des poumons distales apparaître d'accroître le risque d'exacerbation de l'asthme qui se reproduit souvent, alors que les maladies qui se rapport aux changements anatomiques dans les petites voies respiratoires des poumons distaux sont importantes dans l'asthme fatale.

A cet égard, dans son avis, l'administration de médicament avec des particules d'un diamètre de 1 microns environ (comme des aérosols extrafines) peuvent être avantageuses. La signification clinique des maladies de poumon distal donne à cette région un objectif thérapeutique important si que des particules capables d'atteindre et de se déposer dans telle région, peut contribuer plus dans la gestion de la maladie. Il a été annoncé également que parmi les particules inférieur de 0.5 microns, celles qui ont un diamètre inférieur ou égale à

0.3 microns, de préférence entre 5 et 300 nm, peuvent être déposées dans la région alvéolaire du poumon par sédimentation. Cette gamme de particules s'en réfère dans la littérature comme de particules fines.

Les particules fines générées à partir de di-2-éthylhexyl sebacate (DEHS) comme modèle, a été également annoncé d'avoir une bonne pénétration dans les voies aériennes (Anderson P et al Chest 1990, 97, 1115-1120). Amirav I et al in J Nucl Med 2002, 43, 487-491 insiste sur la nécessité de l'amélioration dans le débit d'aérosol en visant les voies respiratoires périphériques rétrécis par les aérosols super fines au traitement des maladies des voies respiratoires d'inflammation et particulièrement dans les bronchites aiguës.

Par conséquent, les particules d'aérosols médicinales ayant un diamètre $< 0.1 \mu\text{m}$ peuvent être particulièrement efficaces dans le cas où l'obstruction de la voie respiratoire chez les sujets asthmatiques où la pathologie est associée avec des hypersécrétions muqueuses qui gênent la diffusion du médicament ou les patients infectés par les maladies de poumon obstructive telles que COPD. Intuitivement certain, celui pourrait s'attendre à la réduction dans le canal intérieur des voies respiratoires par la muqueuse et la constriction permanente pourra nécessiter des nuages très fines pour la perfusion.

Néanmoins, les formulations d'aérosol sub-microns (y compris les formulations HFA) ont été uniquement annoncées jusqu'à aujourd'hui comme des microémulsions contenant des agents actifs de surface tels que la lécithine (WO 01/78689, WO 00/27363 ; Dickinson P et al J Drug Target 2001, 9, 295-302).

En raison des propriétés anti-inflammatoires inhérentes de LABA_s les formulations importantes capable de délivrer une fraction significative des particules fines sera entendue d'être un grand avantage pour les patients affectés par les maladies broncho-pulmonaire obstructive.

Le 2 (1H)-quinolinone et les dérivés d'agoniste β_2 ont été décrits comme des composés puissants et de longue action (EP 147 719, WO 00/75114).

Particulièrement, 8-Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl] amino] éthyle] -2(1H)-quinolinone a été rapporté comme agoniste β fortement puissant, caractérisé également par un début rapide d'action, que grâce à sa longue durée particulière, il peut être administré une fois par jour. Son sel chlorhydrique est connu sous le code expérimental TA2005.

Les formulations de solution HFA des agonistes β_2 pour la délivrance d'aérosol à travers les inhalateurs des doseurs pressurisées sont connues.

WO 94/13262, au nom de Boehringer Ingelheim, fourni des formulations de solution d'aérosol comprenant un médicament, un propulseurs HFC, un co-solvant, et un acide organique et inorganique comme équilibreur pour prévenir contre la dégradation chimique de l'élément actif. Plusieurs exemples se rapportent au bromure ipratropium, un médicament anti-cholinergique. En ce qui concerne les agonistes β_2 , uniquement les formulations contenant le fénotérole, un dérivé de courte action ne se rapporte pas chimiquement aux composés de l'invention sont illustrées.

De plus, sauf le Bromure Ipratropium, le brevet WO 94/13262 ne fourni pas de conseils quant à la quantité de l'acide lequel doit être ajouté pour stabiliser les médicaments sans compromettant la stabilité de l'ensemble de la composition dans la boîte. Le seul conseil peut être trouvé à la 5^{ème} page, lignes 15 à 16 qui indique que la quantité de l'acide inorganique doit être ajoutée pour obtenir un pH d'une valeur de 1 à 7, donc une très large et générique gamme. Concernant la teneur en eau, il est précisé dans l'application qu'une faible quantité d'eau (jusqu'à 5% par poids environ) peut être également présentée dans le système

propulseur/co-solvant. Dans le cas de bromure ipratropium, il est signalé que l'ajout de 1% d'eau réduit la décomposition à cause de déshydratation.

WO 98/34596, au nom de 3M, concerne les formulations de solution contenant un propulseur et un polymère physiologiquement acceptable qui peut aider la solubilisation et la stabilité aussi bien que les éléments actifs.

Dans WO 98/56349, la demande décrit la solution des composition pour l'usage d'un inhalateur d'aérosol. Comprenant un matériel actif, un propulseur contenant l'hydrofluoroalkane (HFA), un co-solvant, et comprend en plus un composé de faible volatilité pour accroître le diamètre aérodynamique moyen de masse (MMAD) des particules d'aérosols de la mise en action de l'inhalateur. Dans d'autres cas, une petite quantité d'eau peut être ajoutée à la composition pour améliorer la solution du matériel actif et/ou le composé de faible volatilité dans le co-solvant.

Dans EP 1157689 le demandeur révèle les compositions pharmaceutiques aérosols comprenant l'agoniste β_2 appartenant à la classe des dérivés phénylalkylamine en solution dans le propulseur HFA, un co-solvant dont le pH apparent a été adapté entre 2.5 et 5.0 afin de garantir une durée de conservation adéquate. Dans une représentation particulière de l'invention, le myristate isopropyle (IPM) comme faible volatilité, est ajouté afin d'augmenter à la fois le MMAD des particules aérosols, outre que la stabilité de la formulation. Concernant le rôle de l'eau, il est uniquement signalé que l'humidité, dans le cas de certains éléments actifs peuvent être nuisibles à la stabilité chimique durant le stockage. Dans EP 157 689 il est généralement indiqué que les formulations TA 2005 seront convenables avantageusement pour la délivrance de 2-10 μg , de préférence une dose de 3-5 μg . la formulation de 3.5 μg /dose HFA 134a contenant 12% w/w d'éthanol et de 1.0% de IPM pour augmenter le MMAD des particules délivrées et pour améliorer la stabilité de la formulation est rapportée dans l'exemple 7.

Vu les considérations précitées, il est extrêmement avantageux de fournir les dérivés de quinolinone 2(1H) extrêmement efficace des formulations d'agoniste B2 à action prolongée pour être administrées par pMDI caractérisé par la pénétration approfondie dans le poumon et l'exposition systémique faible.

Description de l'invention

L'objet de la présente invention est de fournir une formulation de solution aérosol pharmaceutique à être administrée par pMDI, ayant une durée de conservation pour l'usage pharmaceutique, comprenant un ingrédient actif choisi à partir des agonistes β à action prolongée de dérivés de quinolinone-2(1H) de la formule (I)

Quand R1 est un méthyle et R2 est un hydrogène, ou R1 et R2 forment un pont méthylénique (CH₂)_n

N est 1 ou 2

R3, R4, R5, et R6, sont chacun de façon indépendante hydrogène, hydroxy, chaîne droite C1-C4 ou alkyle branché substituent par un ou plusieurs halogène et/ou hydroxy, halogène, chaîne droite C1-C4 ou alkyle branché, énantiomères, sels et leurs solvants ;

Un propulseur HFA et une quantité convenable de co-solvant où l'ingrédient actif est complètement dissous dans le système de co-solvant- propulseur.

Ladite solution fournie dans la actionneur de la formulation une fraction de particules égale ou moins de 1.1 microns du moins 30% comme il est défini par le contenu des phases S6-AF d'un Compacteur en Cascade Andersen relatif à la quantité totale de la dose de particule fine dans les phases S3-AF du Compacteur.

La formulation de l'invention est capable de délivrer une fraction importante de particules ayant un diamètre égal ou inférieur à 1.1 microns, comprenant à la fois des particules extra-fines, conformément à la définition de Martin R in J Allergy Clin Immunol 2002, 109 (Suppl 2), 447-460 et les particules ayant un diamètre égal ou inférieur à 0.3 microns (particules ultrafines, conformément à la définition d'autres auteurs). En vertu de ces caractéristiques, la formulation de l'invention sera ci-après reportée comme formulation superfine.

Et comme aspect particulier de la présente invention, nous fournissons une formulation d'aérosol pharmaceutique comprenant 0.005-0.016% w/v 8-hydroxy-5-{(1R)-1-Hydroxy-2-{{1R)-2-(4-méthoxyphényle)-1-méthyléthyl}amino}éthyle}-2(1H)-quinolinone ou l'un de ces sels pharmaceutiquement acceptables ou solvants comme ingrédient actif dans la solution dans un propulseur HFA liquéfié et un co-solvant sélectionné de préférence à partir d'un alcool pharmaceutiquement acceptable, caractérisé par le fait que la fraction de particule égale ou inférieure à 1.1 microns est supérieure ou égale à 30% comme il est défini par le contenu des phases S6-AF d'Impacteur en Cascade Andersen relatif à la quantité totale de la dose de particule fine collectée dans les phases S3-AF du compacteur. L'ingrédient actif préféré est le {(1R)-1-Hydroxy-2-{{1R)-2-(4-méthoxyphényle)-1-méthyléthyl}amino}éthyle}-2(1H)-quinolinone hydrochloride dorénavant est défini comme TA 2005. Dans certaines formulations, la quantité première supérieur à 5% w/w du poids total de la formulation peut être ajouté. Privilégiement, le pH de la formulation est entre 2.5 et 5.0 comme il est démontré dans le système du milieu de modèle déclaré dans EP 1157689.

Les formulations de l'invention peuvent comprendre également un ingrédient actif supplémentaire. Notamment, l'ajout de corticostéroïdes d'agoniste β_2 d'action prolongée donne un contrôle optimal de l'asthme chez plusieurs patients et les combinaisons fixées pertinentes sont utilisées de plus en plus comme régulateur convenable chez les patients atteints d'asthme persistant. Il a été reporté également que certaine catégorie de médicament favorise les actions utiles de l'autre. En fait, les corticostéroïdes augmentent l'expression des récepteurs β_2 et les protègent contre les régulations en bas en réponse à l'exposition au agoniste β_2 d'action prolongée, considérant que l'agoniste β_2 peut favoriser les actions anti-inflammatoires des corticostéroïdes (Barnes P et al. Eur Respir J 2002, 19, 182-191).

Par conséquent, un autre objet de la présente invention est de fournir des formulations d'efficacité supérieure contenant l'agoniste β_2 dérivé de 2(1H)-quinolinone comme ingrédient actif, comprenant davantage un stéroïde. La fraction supérieure des particules superfines de la formulation de l'invention peut admettre les médicaments à la fois pour atteindre la région des voies aérienne périphériques petites dans telle voie pour mieux exercer leurs effets synergiques au niveau du poumon distal. D'ailleurs, et conformément aux caractéristiques précitées, il pourra être possible de développer des formulations comprenant des combinaisons fixées d'agoniste β_2 et un stéroïde où ce dernier peut être présenté en faible dose, par le maintient de même effet.

L'aspect supplémentaire de la présente invention est de fournir des formulations d'agoniste β_2 à action prolongée de dérivés de 2 (1H)-quinolinone d'efficacité supérieure en combinaison avec un anticholinergique comme l'atropine dérivé du bromure d'ipratropium, bromure d'oxitropium et bromure de tiotropium à fin de fournir un médicament particulièrement efficace pour le traitement de COPD.

Il est aussi prévu une méthode de chargement d'un inhalateur d'aérosol avec une composition de l'invention, la méthode comprenant :

- (a) une préparation d'une solution d'un ou plusieurs ingrédients actifs dans un ou plusieurs co-solvants.
- (b) l'addition supplémentaire d'une quantité prédéterminée d'eau et/ou l'ajustage du pH de la solution ;
- (c) chargement du dispositif avec ladite solution ;
- (d) sertissage avec valves et gazage ;
- (e) ajout de propulseur contenant un hydrofluoroalkane (HFA).

Un autre aspect supplémentaire de l'invention comprend l'utilisation d'agoniste β_2 entièrement dissous dans le système propulseur/co-solvant qu'est capable de fournir un actionneur d'une fraction de moins de 30% de particules émises avec un diamètre aérodynamique égal ou inférieur à 1.1 microns, pour la préparation d'un médicament du traitement des désordres respiratoires tel que l'asthme et le COPD.

Etant donné sa caractéristique technique de fournir un actionneur de fraction de particules avec un diamètre aérodynamique de moins de 1.1 microns, d'où moins 30%, la formulation de l'invention peut être particulièrement efficace pour le traitement de l'asthme, COPD et généralement les états d'obstruction des voies aériennes où la pathologie est associée avec l'hypersécrétion muqueuse qui empêche la diffusion du médicament.

De plus, il peut être cliniquement utile comme traitement qui accélère la résolution d'œdème alvéolaire et les maladies connexes de la déficience surfactant telle que l'intoxication pulmonaire aigue (IPA) et le syndrome de douleur respiratoire aigue (SDRA).

Description détaillée de l'invention

Les formulations d'aérosol de l'invention comprennent l'agoniste β_2 d'action prolongée dérivé de 2(1H)-quinolinone de la formule (1) comme ingrédient actif, un propulseur HFA et un co-solvant où l'ingrédient actif est entièrement dissous de telle manière que les formulations sont capables de fournir un actionneur de fraction des particules émises égale ou inférieure à 1.1 microns supérieure ou égale à 30% comme défini par le contenu des phases S6-AF d'Impacteur en Cascade d'Andersen relatif à la quantité totale de la dose de particule fine collectées dans les phases S3-AF du Compacteur, d'avantage supérieur à 40%, et de préférence supérieur à 50%, et de préférence plus supérieur à 60%, et de préférence encore plus à 70%. D'avantage, les formulations de l'invention sont libres d'autres excipients tel que les surfactants par rapport à l'agent de solubilisation, le propulseur et l'eau facultativement.

Les formulations peuvent comporter jusqu'à 5% w/v d'ingrédient actif, par exemple 0.0001% à 5%, 0/0005% à 3%, 0.001% à 1%, 0.001 à 0.005% w/v.

Exemples des propulseurs HFA incluent 1,1,1,2-tétrafluoroéthane (HFA134a) et 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane (HFA227) et de leurs mélanges. Le propulseur préféré est le 1,1,1,2-tétrafluoroéthane (HFA134a). Un propulseur alternatif d'intérêt est le 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane (HFA227).

Le co-solvant est sélectionné à partir du groupe d'alcools alkyle (C1-C4) faible, polyols, glycols polyalkylènes et leurs combinaisons. Les autre co-solvant convenables sont les dérivés de (poly)alkoxy, y compris les alcools polyalkoxy, {tel que 2-(2-éthoxyéthoxy) éthanol disponible sous la marque de fabrique Transcutol}.

L'alcool est le co-solvant de préférence, et l'éthanol est le préféré. La concentration de co-solvant (c.à.d l'éthanol) variera suivant la concentration finale des ingrédients actifs dans la formulation et dans le propulseur. La quantité de l'éthanol ne doit pas excéder 40% w/w environ du poids total de la formulation. Il est d'avantage compris entre 5 et 30% w/w, de préférence entre 10 et 20% w/w, et de préférence encore plus entre 12 et 15w/w.

Les ingrédients actifs qui doivent être utilisés dans les compositions des aérosols de l'invention sont les agonistes adrénergiques β_2 d'action prolongée de dérivés de 2(1H)-quinolinone de la formule (1), les isomères stériques, les sels physiologiquement acceptables et de leurs solvants.

L'ingrédient actif préféré est le 8-hydroxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-{{(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl}amino}éthyle}-2(1H)-quinolinone, dans la forme de sel chlorhydrate (TA 2005).

Les ingrédients actifs précités peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec des stéroïdes tel que les dipropionate de béclométazone (BDP), flunisolide, fluorate de mométasone, propionate de fluticasone, ciclésonide, budésonide et ces 22R-épimère, avec des dérivés de type atropine anticholinergique tel que le bromure d'ipratropium, le bromure d'oxsotripium, le bromure de tiotropium ou avec les médicaments utiles pour la gestion des maladies respiratoires telles que les méthylxanthines, anti-leukotrienes et les inhibiteurs phosphodiesterases.

La concentration de l'ingrédient actif dans la formulation de HFA dépendra de la quantité thérapeutique à être délivrée de préférence en une ou deux actionneurs.

Dans les formulations susvisées prévues pour TA 2005 et les concentrations de médicament sont donnés comme w/v. le pourcentage correspondant comme (w/w) peut être calculé par détermination de densité du milieu.

Les formulations doivent être remplies dans un absorbeur équipé de valve doseuse convenable. Nous préférons que la formulation est à actionneur par valve doseuse capable de délivrer un volume entre 25 μ l et 100 μ l, c.à.d. 50 μ l ou 60 μ l, 100 μ l est également convenable.

La concentration TA 2005 variera entre 0.0005% et 0.024%w/v en vue de délivrer 0.5-6 μ g par actionneur, de préférence entre 0.001% et 0.016% w/v, en vue de délivrer 1-4 μ g par actionneur, de préférence de plus entre 0.001% et 0.008% w/v en vue de délivrer 1 ou 2 μ g par actionneur. Si nécessaire, un surdosage de médicament peut être donné. Par exemple, pour 1 ou 2 μ g/dose, quand un volume compté de 63 μ l est utilisé, les concentrations finales de chlorhydrate TA 2005 délivrées par actionneur doivent être 0.0016% et 0.0032% w/v, respectivement.

Le régime de dose destiné pour TA 2005 est deux ou trois fois par jour, de préférence une fois par jour, où la dose quotidienne convenable peut varier jusqu'à 8 μ g et varie d'avantage de 0.5 μ g à 6 μ g, et de préférence entre 1 et 6 μ g, et de préférence encore de 2 à 4 μ g.

La variation de pH apparente est d'avantage entre 2.5 et 5.0, de préférence entre 2.8 et 4.0. les acides minéraux forts choisis de préférence à partir du groupe de chlorhydrique, nitrique et acide phosphorique sont utilisés pour ajuster le pH apparent, et plus préférablement l'acide chlorhydrique.

La quantité d'acide à ajouter pour atteindre le pH apparent désiré doit être prédéterminée dans le milieu modèle rapporté dans EP 1157689 et il dépendra de type et de concentration de l'ingrédient actif et de la quantité de co-solvant.

Pour 0.001-0.008% w/v TA 2005 dans HFA 134a et 15% w/w éthanol, il est préférable d'ajouter une concentration entre 0.01% et 0.05%, de préférence entre 0.01% et 0.03% du poids total de la formulation de 0.1M d'acide chlorhydrique.

La présence de l'eau peut être spécialement avantageuse quand la formulation supplémentaire contient un autre ingrédient actif tel que les stéroïdes.

Dans ces cas, une quantité d'eau jusqu'à 5.0% w/w du poids total de la formulation peut être présente, de préférence entre 0.05% et 3% w/w, et de préférence encore plus de 1% à 2% w/w.

Les formulations de l'invention seront chargées dans des absorbeurs convenables pour délivrer les formulations aérosols pharmaceutiques tel que les plastiques, les flacons de verre de fils synthétiques, ou de préférence un métal, l'aluminium par exemple. Les formulations

peuvent également être chargées dans des absorbeurs ayant une partie de tout les surfaces internes faite d'aluminium, l'acier inoxydable, ou doublée avec un enduit organique inerte. Exemples des enduits préférés sont les résines d'époxy-phénole, les polymères perfluorés tel que le poly-tétrafluoroéthylène (Téflon), l'éthylène-propylène fluoré, le sulfone polyéthère et un copolymère de sulfone polyéthère propylène éthyléno fluoré. D'autres couches convenables peuvent être de polyamide, polyamide, polyamideimide, sulfure polyphénolène ou de leurs combinaisons.

Les absorbeurs ayant la surface interne doublée avec le Téflon pourrait être préférable pour les formulations TA 2005.

Pour améliorer de plus la stabilité, les boîtes ayant un bord avec une tranche arrondi, de préférence un goulot roulé ou bord afflué, le bord rotatif peut être utiliser partiellement ou en totalité conformément à l'enseignement de WO02/72448.

L'absorbeur est fermé par une valve doseuse. Les valves doseuses sont désignées pour délivrer une quantité dosée de la formulation par actionneur et d'incorporer un joint d'étanchéité pour empêcher la fuite de propulseur à travers la valve.

Le joint d'étanchéité peut comprend tout matériel élastomérique convenable tel que par exemple le polyéthylène de faible densité, le chlorobutylles, les caoutchoucs butadièneacrylonitrile noir et blanc, le caoutchouc butyle, le néoprène, le EPDM (un polymère de monomère éthylèneprpylène diène) et TPE (élastomère thermoplastique). Les caoutchoucs EPDM et TPE sont préférés. Les caoutchoucs EPDM sont particulièrement préférés. Les valves convenables sont commercialement disponible dans les fabrications bien connues dans l'industrie d'aérosol. Par exemple de VALOIS, France (eg. DG10, DF30, DF60), Bepak Plc, UK (eg. BK300, BK356, BK357) et 3M-Neotechnic Ltd. UK (eg. Spraymiser).

La valve DF31 de Valois, France est convenable aussi. Les joints d'étanchéité, spécialement le joint d'étanchéité et aussi les joints autour de la cellule de comptage, seront fabriqués de préférence par une matière qui inerte et résiste au extraction dans le contenu de la formulation, spécialement quand les contenus renferme l'éthanol.

Les matières de valve, spécialement la matière pour la fabrication de la cellule de comptage, seront fabriqués de préférence du matériel qui inerte et résiste au distorsion des contenus de la formulation, spécialement quant les contenus renferme l'éthanol. Les matières particulièrement convenable pour l'utilisation dans la fabrication de la cellule de comptage qui renferme les polyesters, c-à-d. le polybutylène téréphtalate (PBT) et les acétals, spécialement le PBT.

Les matières de fabrication de la cellule de comptage et/ou tubulure de valve peuvent être fluorées, partiellement fluorées ou imprégnées avec les substances contenant de la fluorine afin de résister au dépôt de médicament.

Les méthodes de fabrication de volume conventionnel et le mécanisme bien connus chez les ceux qualifiés dans l'art de fabrication d'aérosol pharmaceutique peuvent être employés pour préparer des lots à grande échelle pour la production commerciale des boîtes remplies. Ainsi, par exemple, dans la méthode de fabrication d'un volume, la valve doseuse est sertie sur une boîte en aluminium pour former un absorbeur vide. Le médicament est ajouté au récipient de la charge et à la préparation d'éthanol, optionnellement l'eau et le propulseur liquéfié est rempli de pression à travers le récipient de charge dans un récipient fabriqué. Ensuite, une partie aliquote de la formulation est rempli à travers la valve doseuse dans l'absorbeur.

Dans un processus alternatif, une partie aliquote de formulation liquide est ajoutée à un absorbeur ouvert sous des conditions suffisamment froides pour que la formulation ne vapeur pas, et puis, la valve doseuse est sertie dans l'absorbeur.

Dans un processus alternatif, une partie aliquote de médicament dissoute dans l'agent solubilisant est administré dans un absorbeur vide, la valve doseuse est sertie et puis le propulseur est rempli dans l'absorbeur à travers la valve. Les processus peuvent être effectués

une atmosphère inerte, par exemple par l'azote insufflé, afin d'éviter le saisissement d'humidité de l'aire.

Chaque absorbeur rempli est entré commodément dans un appareil de répartition de voies convenable avant l'utilisation pour former un **metered dose inhaler** pour l'administration du médicament dans les poumons du patient. Les appareils de répartition de voies convenables comprennent, par exemple un actionneur de valve et un passage cylindrique ou conique à travers de laquelle le médicament pourra délivré à partir d'absorbeur rempli via la valve dosé vers la bouche du patient, c-à-d un actionneur d'emboucheur.

Dans un dispositif caractéristique, la tubulure de valve est placée dans une porte buse qui a un orifice menant à la cellule d'expansion. La cellule d'expansion a un orifice de sortie qui s'étend dans l'emboucheur. Les diamètres d'orifice d'Actionneur (de sortie) entre 0.15 et 0.45 mm spécialement de 0.2 à 0.45 mm sont généralement convenable, c-à-d- 0.25, 0.30, 0.33 ou 0.42 mm. 0.22 mm est aussi convenable. Pour certaines formulations il pourra être utile d'utiliser des orifices actionneur par perçage au laser ayant un diamètre de 0.10 à 0.22 mm, particulièrement de 0.12 à 0.18 mm comme ceux décrit dans la demande en attente No. EP 1130521.6.

L'utilisation de tels orifices fins augmente aussi la durée de turbidité de production et abaisse sa vélocité. Ces changements facilitent la coordination de turbidité avec l'inspiration lente du patient.

La distribution de taille de particule aérodynamique de chaque formulation essayée de l'invention peut être caractérisée en utilisant l'Impacteur en Cascade conformément à la procédure décrite dans European Pharmacopoeia, 2^{ème} édition, 1995, partie V.5.9.1, pages 15-17. Dans ce cas spécifique, l'Impacteur en Cascade d'Andersen (ACT) a été utilisé en opérant un débit de 28.31/min. Le dépôt dans chaque plaque ACI est calculé à partir du dépôt cumulé dans ACI. La dose respirable moyenne (dose en particule fine) a été obtenu du dépôt dans les stades 3 (S3) du filtre (AF) correspondant aux particules ≤ 4.7 microns, divisées par le nombre d'actionneur par expérience, alors que la dose "superfine" moyenne a été obtenue du dépôt dans les stades 6 du filtre correspondant aux particules ≤ 1.1 microns.

L'administration des formulations de l'invention peut être indiquée pour le traitement des symptômes bénignes, modérées ou graves, aigue ou chronique ou le traitement prophylactique des maladies respiratoires telle que l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD). D'autres désordres respiratoires caractérisés par l'obstruction des voies aériennes périphériques comme résultat d'inflammation et de présence de la muqueuse tel que la bronchite obstructive chronique et la bronchite chronique peuvent également profiter de ce genre de formulation.

L'invention est illustrée dans la référence des exemples suivantes :

Exemple 1 formulations de TA 2005 HFA superfines.

Une formulation de délivrance d'une dose nominale de 1 μ g par commande d'un ingrédient actif a été préparé avec les compositions comme suit :

Composant	Quantités		
	Par unité		Dose nominale
	Mg	%	μ g
TA 2005	0.15	0.0016w/v	1
Ethanol	1650	15 w/w	-
HCL 0.1 M	2.0*	0.018w/w	-
HFA 134a q.s. à 9.45 ml	9347.85	-	-

* équivalent à 2.0 μ l.

La formulation (120 commandes/absorbeur, moyenne de 30 commandes) était remplie dans des absorbeurs ayant la surface interne recouvert de Téflon (garniture de deux phases de pression) et équipés de valve doseuse de 63 µl de chambre doseuse. Il a été utilisé un actionneur de diamètre d'orifice de 0.22 mm. Les résultats ont été obtenus comme moyenne de 2 boites.

Analogiquement, les formulations capables de délivrer une dose nominale de 2.3 ou 4µg par commande d'ingrédient actif peuvent être préparées. La distribution de taille de particule aérodynamique par ACT, conformément à la page 16, lignes 10 à 18 et les caractéristiques de délivrance de chaque formulation ont été déterminées sur le plan des paramètres suivants i) dose nominale : la dose théorique pour une seule commande ; ii) dose délivrée : quantité de particules actives déposées dans les étapes ACI ; iii) dose respiratoire (dose de particule fine) : quantité de particules actives de taille de moins de 4.7 microns (S3-AF) ; iv) fraction respiratoire (fraction de particule fine) : le rapport entre la dose respirable et la dose délivrée ; v) dose "superfine" : quantité de particules actives égale ou moins de 1.1 microns (S6-AF) ; iv) fraction "superfine" : rapport entre la dose "superfine" et la dose respirable.

La formulation de l'invention s'élève après commande d'un pourcentage élevé de particules d'un diamètre inférieur à 1.1 microns. Pour certaines formulations qui dépendent de pourcentage d'ingrédient actif et de la quantité de co-solvant, des fractions superfines de plus de 80% peuvent être atteintes.

Malgré la présence de telle fraction élevée de particules ayant un diamètre égal ou moins de 1.1 microns dans la formulation, le médicament dans les doses thérapeutiques a été bien toléré.

Une étude de stabilité de formulation capable de délivrer 4 µg par commande a été initiée en stockant les boites droit à 5°C.

Après neuf mois, l'essai de TA 2005 est supérieur de 95% et par conséquent, il répond aux demandes de Q1A directive ICH concernant "stabilité éprouvant des nouvelles substances actives (et des produits médicinaux)".

Exemple 2 : formulation HFA comprenant TA 2005 ET 22R-budésonide

Une formulation pour délivrance, respectivement, une dose nominale de 1 µg de TA 205 ET 80 µg de 22R-budésonide par commande a été préparé avec la composition comme suit :

Composants	Quantités		
	Par unité		Dose nominale
	Mg	%	µg
TA 2005	0.15	0.0016w/w	1
22R-budésonide	12.00	0.127w/v	80
Ethanol	1650	15w/w	-
HCL 0.1M	3.3*	0.03w/w	-
Eau	220.05	2w/w	-
HFA 134a q.s. pour 9.45ml	9114.5	-	-

* équivalent à 3.3 µl

la formulation (120 commandes/absorbeurs, moyenne de 30 commandes) a été remplie dans des absorbeurs en aluminium ayant la surface interne recouvert de Téflon (garniture de deux phases de pression) et équipés de valve doseuse de 63 µl de chambre doseuse.

REVENDEICATIONS

1. une formulation d'aérosol pharmaceutique d'être administrée par des doseurs inhalateurs qui comprennent un ingrédient actif choisi de 2(1H)-quinolinone dérivé d'agoniste β_2 à action prolongée de la formule :

Où R1 est un méthyle et R2 est un hydrogène ou R1 et R2 du pont (CH₂)_a

N est 1 ou 2

R1, R4, R5 et R6 sont chacun indépendamment un hydrogène, hydroxy, une chaîne droite C1-C4 ou un alkyle branché, la chaîne droite C1-C4 ou l'alkyle branché substitué par un ou plusieurs halogène et/ou un hydroxy, un hydrogène, une chaîne droite C1-C4 ou un alkoxy branché, un stéréo-isomère, de sel physiologiquement acceptable et son solvant, dans une solution de propulseur HFA liquéfié, un co-solvant et facultativement une quantité d'eau supérieur à 5% du poids totale de la formulation.

2. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 1 où la fraction de particules est égale ou inférieure à 1.1 μ g délivrée par commande de l'inhalateur est supérieure ou égale à 30% comme il est défini par la teneur des phases S6-AF de l'Impacteur en Cascade d'Andersen, relativement à la teneur des phases S3-AF, conformément à la méthode visée dans la description dans la page 16, lignes 10 à 18.

3. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 1-2 où la fraction superfine est supérieure à 50%.

4. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 1-3 où l'ingrédient actif est 8- Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl] amino] éthyle] -2(1H)-quinolinone, un sel ou son solvant physiologiquement acceptable.

5. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 1-3 où l'ingrédient actif est 8- Hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(1R)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl] amino] éthyle] -2(1H)-quinolinone hydrochloride.

6. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 5 où l'ingrédient actif est dans une concentration comprise entre 0.0005 et 0.024% w/v.

7. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 5 où l'ingrédient actif est dans une concentration comprise entre 0.0001 et 0.008% w/v.

8. Une formulation pharmaceutique conformément à toute demande précédente où le pH est compris entre 2.5 et 5.0.

9. Une formulation pharmaceutique conformément à toute demande précédente où le pH est compris entre 2.8 et 4.0.

10. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 8 et 9 où le pH est ajusté par addition de l'acide chlorhydrique.

11. Une formulation pharmaceutique conformément à toute demande précédente où le propulseur renferme un ou plusieurs hydrofluoroalkanes -[HFAs] choisi di groupe comprenant le HFA 134a et HFA 227.

12. Une formulation pharmaceutique conformément à toute demande précédente où le co-solvant est choisi du groupe des alcool d'alkyl (C1-C4) inférieur, polyols, glycols polyalkylènes, dérivés de (poly)alkoxy et leur combinaisons.

13. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 12 où le co-solvant est l'éthanol.

14. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 6 supplémentaire comprenant l'éthanol 15% w/w, de 0.01% à 0.05% w/w, HCL 0.1 M et HFA 134a.

15. Une formulation pharmaceutique conformément à toute demande remplie dans un absorbeur ayant une partie ou tous ses surfaces métallique internes doublées avec un enduit organique inerte.
16. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 15, où l'absorbeur est doublé avec un enduit organique inerte choisi des résines d'époxy -phénol, perfluoroalkoxyalkane, perfluoroalkoxyalkyne, perfluoroalkylènes tels que polytétrafluoroéthylène, propylène d'éthylène fluoré, polyéther sulfone et à sulfone d'éthylène propylène polyéther fluoré copolymère.
17. Une formulation pharmaceutique conformément à la demande 16 où l'enduit organique inerte est le polytétrafluoroéthylène (Téflon).
18. Une formulation pharmaceutique conformément à toute demande qui comprend de plus d'un ingrédient actif supplémentaire choisi dans la classe des stéroïdes tels que béclométhasone dipropionate, fluticasone propionate, cyclésonide, budésonide et ses épimère-22R ou les dérivés des anticholinergiques comme l'atropine tel que le bromure ipratropium, bromure oxitropium et bromure tiotropium.
19. Une méthode de préparation des formulations de la demande 1-18, la méthode comprend :
 - (a) préparation d'une solution d'un ou plusieurs ingrédients dans un ou plusieurs co-solvants ;
 - (b) l'ajout facultatif d'une quantité prédéterminée d'eau et/ou ajustement de pH de la solution ;
 - (c) remplissage de l'équipement avec la solution précitée ;
 - (d) sertissage avec les valves et gazage
 - (e) ajout d'un propulseur contenant l'hydrofluoroalkane (HFA).