

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036520

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.19

(21) Номер заявки
201892327

(22) Дата подачи заявки
2017.04.18

(51) Int. Cl. A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) ИНГАЛЯЦИОННЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

(31) 93027

(32) 2016.04.14

(33) LU

(43) 2019.04.30

(86) PCT/EP2017/059214

(87) WO 2017/178663 2017.10.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАЙОН ЮКей ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Петерсен Карл-Уве (DE), Саката
Дерек Джо (US), Штер Томас (BE),
Грэхем Джон, Купер Бретт (GB),
Беванз Татьяна, Рейлли Кристофер
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) PAMBIANCO DANIEL J. ET AL.:
"New horizons for sedation: The ultrashort acting
benzodiazepine remimazolam", TECHNIQUES
IN GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, W.B.
SAUNDERS, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no.
1, 17 February 2016 (2016-02-17), pages 22-28,
XP029553544, ISSN: 1096-2883, DOI: 10.1016/
J.TGIE.2016.02.004

(57) Изобретение относится к ингаляционному и назальному лекарственному продукту (OINDP), содержащему бензодиазепин, в частности ремимазолам.

B1

036520

036520

B1

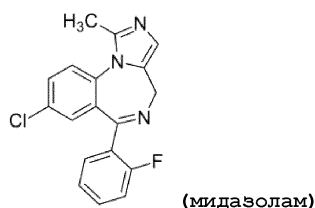
Изобретение относится к определенным бензодиазепинам или их фармацевтически приемлемым солям для применения в качестве ингаляционных и назальных лекарственных средств (OINDP).

Бензодиазепиновые соединения известны благодаря их способности связываться с сайтом ионного канала комплекса конкретный рецептор/хлорид, известного как рецептор GABA_A. Связывание бензодиазепаина усиливает связывание ингибиторного нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (GABA) в комплекс, приводя, таким образом, к ингибированию нормальной функции нейронов. Терапевтической целью лечения с применением бензодиазепиновых соединений является, в частности, проявление седативного или гипнотического действия, индуцирование анксиолитизиса, индуцирование мышечной релаксации, лечение судорог или индуцирование и/или поддержание анестезии у млекопитающих. См., Goodman и Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eighth Edition; Gilman, A. G.; Rail, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P., Eds.; Pergamon Press: New York, 1990; pp. 303-304, 346-358.

Бензодиазепины кратковременного действия, которые могут обеспечивать более быстрое профильное восстановление, были предметом клинических исследований (W. Hering et al., Anesthesiology 1996, 189, 85 (Suppl.); J. Dingemanse et al., Br. J. Anaesth 1997, 79, 567-574). Соединения, представляющие дополнительный интерес, описаны в WO 96/23790, WO 96/20941 и US 5665718. Другие публикации, в которых описаны бензодиазепиноны, включают E. Manghisi и A. Salimbemi, Boll. Chim. Farm. 1974, 113, 642-644, W. A. Khan и P. Singh, Org. Prep. Proc. Int. 1978, 10, 105-111 и J. B. Hester, Jr, et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 643-647. Бензодиазепины, такие как диазепам, лоразепам и мидазолам, все подвергаются метаболизму печенью-зависимыми процессами. Активные метаболиты, которые зачастую гораздо более медленно метаболизируются, чем родительские лекарственные средства, могут быть генерированы под воздействием печеночных механизмов в силу пролонгирующего продолжительность действия многих бензодиазепинов (T. M. Bauer et al, Lancet 1995, 346, 145-7). Случайная гиперседация была связана с использованием бензодиазепинов (A. Shafer, Crit Care Med 1998, 26, 947-956), особенно в отделениях интенсивной терапии, где часто используются бензодиазепины, такие как мидазолам.

Бензодиазепины традиционно вводят внутривенно (ВВ) или перорально. ВВ путь однако, имеет некоторые недостатки. Например, для введения лекарственного средства обычно требуется медицинский персонал, что нагружает систему здравоохранения. Самостоятельное введение пациентами может привести к несоблюдению пациентом инструкций. Требуется строгие гигиенические условия для проведения инъекций, и особое внимание должно быть уделено уничтожению используемых игл. Кроме того, молодые пациенты боятся боли, связанной с инъекциями. Поэтому, желательны пути, которые смогут преодолеть по меньшей мере один из недостатков ВВ введения.

Недавно было предложено вводить определенные бензодиазепины интраназально или внутрилегочно. Например, о мидазоламе (см. формулу ниже) сообщалось, что он эффективен при интраназальном введении (Wermeling et al. Epilepsy Research. 2009. 83:124-132). Внутрилегочный мидазолам описан в патентной заявке США 2013/0309306 A1. До сих пор, несмотря на это, существует некоммерческий продукт мидазолама, используемый для интраназального и внутрилегочного пути введения. О низкой переносимости интраназально вводимого мидазолама сообщалось в литературе (см., например, Veldhorst-Janssen et al. Clinical Therapeutics. 2011. 33(12):2022-2028; Ivaturi et al. Epilepsy Research. 2009. 84:120-126), что может быть одним из объяснений этого.

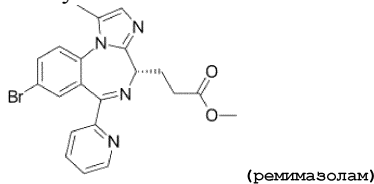


Помимо отсутствия переносимости имеются дальнейшие ограничения, связанные с внутрилегочным и интраназальным путями введения. Например, интраназальное применение часто приводит к нарушению вариабельности биодоступности от низкой до высокой, отмене препарата, мукоцилиарному клиренсу, неспецифической защите органов дыхания и ферментативной деградации. Активные ингредиенты могут метаболизироваться в полости носа во время их прохождения через эпителий благодаря присутствию широкого спектра ферментов, включая эстеразу ткани. Эти ограничения вызывают особое беспокойство, когда требуется быстро действующее лекарственное средство, такое как, например, бензодиазепины.

Таким образом, он является объектом настоящего изобретения для обеспечения лекарственного средства, содержащего бензодиазепин, который преодолевает по меньшей мере одну из проблем ВВ введения. Преимущественным является то, что он хорошо переносится и является эффективным. Такой путь введения должен вызывать преимущественное улучшение в соблюдении пациентом предписанного режима терапии.

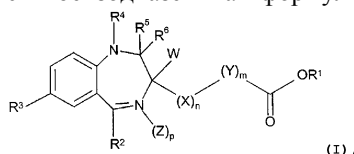
В противоположность интраназальному мидазоламу, авторы настоящего изобретения обнаружили, что интраназальная и внутрилегочная доставка известного бензодиазепаина, ремимазолама, хорошо переносится. Более того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что ремимазолам, вводимый таким

путем, является эффективным. Ремимазол (см. формулу ниже) принадлежит группе бензодиазепинов, которые составляют эфирную группу карбоновой кислоты, этот вывод был удивителен. Такие бензодиазепины для проникновения в слизистую ткань, как рекомендовалось в известном уровне техники (например, в WO 2013/174883 A1), должны инактивироваться эстеразой ткани. До того, как авторами настоящего изобретения был обнаружен ремимазол, не ожидалось, что он будет эффективен при введении интраназальным и внутрилегочным путем.



Эти результаты обеспечивают преимущества для простого и удобного введения. Данное предложение может быть осуществлено как безболезненный способ, который, таким образом, особенно подходит для младенцев (до 12 месяцев), детей (1-12 лет) и подростков (12-17 лет), в особенности, младенцев и детей. Он не требует стерильных условий и может легко контролироваться пациентом или другим медицинским неквалифицированным персоналом.

Настоящее изобретение относится к бензодиазепинам формулы (I)



где W представляет собой H;

X представляет собой CH₂; n равен 1;

Y представляет собой CH₂; m равен 1;

Z представляет собой O; p равен 0 или 1;

R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH(CH₃)₂;

R² представляет собой 2-фторфенил, 2-хлорфенил или 2-пиридил;

R³ представляет собой Cl или Br;

R⁴, R⁵ и R⁶ образуют группу -CR⁸=U-V=, где R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₃гидроксиалкил, U представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₃гидроксиалкил или C₁₋₄алкокси, V представляет собой N или CH, и p равен нулю, или их фармацевтически приемлемой соли.

Наиболее предпочтительным вариантом осуществления является ремимазол (и его соли, предпочтительно, бесилат ремимазола, эсилат ремимазола или тозилат ремимазола, в особенности, бесилат ремимазола). Если не указано иное, конкретно приводимый далее термин ремимазол всегда включает в себя его соли.

Согласно настоящему изобретению, бензодиазепины по настоящему изобретению применяют в качестве лекарственного средства, в частности, ингаляционного и назального лекарственного продукта (OINDP). OINDP определены Международным фармацевтическим аэрозольным Консорциумом по регулированию и науке (IPAC-RS) как предоставляющие терапевтический эффект путем доставки фармацевтических веществ в легкие или полость носа. Эти оба пути введения по OINDP имеют общие характеристики, в частности, такие как

доставка лекарственного средства в определенном диапазоне размера частиц, в котором могут быть только частицы лекарственного средства, или связанные с носителем (в частности, носителем твердых частиц), или растворенные или суспендированные в каплях жидкости;

направленное осаждение по направлению к конкретным мембранам (например, конкретным точкам легочных путей, конкретной слизистой оболочке носовой полости).

Соответственно, OINDP определен в данном описании как медицинский препарат, который предназначен для введения лекарственных веществ в дыхательные пути, в частности, в легкие и/или носовые структуры. Преимущественно, определение OINDP далее относится к дозированной форме (например, назальному спрею, назальному гелю, назальной мази, ингаляционным растворам, ингаляционным суспензиям, ингаляционным спреям, сухому порошку или аэрозолю), которая конкретно разработана или адаптирована для введения лекарственного вещества в дыхательные пути, в частности, в легкие и/или носовые структуры. Поэтому, в одном аспекте изобретение относится к бензодиазепину по настоящему изобретению для применения в терапевтическом способе, где лекарственное вещество вводят интраназально или внутрилегочно. Предпочтительно, количество бензодиазепина, поглощаемого структурами, не являющимися структурами дыхательных путей, по существу не способствует терапевтическому воздействию вводимого бензодиазепина.

Введение в дыхательные пути означает, что лекарственное вещество поглощается по существу структурами дыхательных путей для достижения терапевтического эффекта. Таким образом, после вве-

дения, фармацевтически эффективное количество лекарственного вещества поглощается дыхательными путями, не подвергаясь существенной метаболической дезактивации. Дыхательные пути в данном описании обозначают путь прохождения воздуха от носа к легочной системе (включая гортань, трахею, бронхи и/или альвеолы, но предпочтительно, за исключением глотки).

В наиболее предпочтительном варианте осуществления OINDP (или лекарственное вещество) вводят интраназальным или внутрилегочным путем. Интраназальное введение, как использовано в данном описании, определено как введение через назальные структуры, предпочтительно, через носовую полость, обеспечивая, таким образом, поглощение терапевтически эффективного количества лекарственного вещества через носовые структуры. Фармацевтически эффективные количества OINDP или лекарственного вещества тем самым доставляются в циркуляцию или непосредственно на место действия, т.е. центральную нервную систему через нос для накопления в мозге. Предпочтительно, количество бензодиаземина, поглощенное структурами, не являющимися назальными структурами, по существу не способствует терапевтическому воздействию вводимого бензодиаземина.

Внутрилегочное введение описано в данном описании как путь введения в легкие и, предпочтительно, означает поглощение в легких. Внутрилегочное введение означает, что терапевтически эффективное количество лекарственного вещества поглощается через структуры легочной системы. Предпочтительно, количество бензодиаземина, поглощенное структурами, не являющимися структурами легочной системы, по существу, не способствует терапевтическому эффекту вводимого бензодиаземина.

Доставка бензодиазепинов в легкие или назальные структуры может быть осуществлена, например, ингаляцией, распылением, втягиванием носом или нанесением бензодиаземина непосредственно в носовую полость, например, в виде крема.

Согласно настоящему изобретению бензодиазепины могут применяться в терапевтическом способе, включающем стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного бензодиаземина по настоящему изобретению в дыхательные пути, предпочтительно, интраназальным или внутрилегочным введением. Настоящее изобретение также относится к бензодиазепину по настоящему изобретению, в частности, ремимазолу или его соли, для применения при введении в дыхательные пути, предпочтительно, внутрилегочным и/или интраназальным введением бензодиаземина или его соли.

Следует понимать, что термин "бензодиазепин(ы)", как использовано в данном описании, относится к бензодиазепину(ам) формулы I или его/их фармацевтически приемлемой соли(ям), как определено в данном описании, если конкретно не указано иное.

Определение "фармацевтически приемлемый" предназначено для охвата любого вещества, которое неприемлемо (предпочтительно, никоим образом) не препятствует результативности биологической активности активного ингредиента, и не является неприемлемо (предпочтительно, никоим образом) токсичным для хозяина, которому его вводят.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к устройству, включающему бензодиазепин по настоящему изобретению, в частности, ремимазолу. Согласно настоящему изобретению устройство адаптировано для введения ингаляционного или назального лекарственного продукта. Устройство, следовательно, включает лекарственный продукт (например, гель или сухой порошок) или производит лекарственный продукт (например, спрей или аэрозоль) таким образом, чтобы он мог быть введен интраназальным или внутрилегочным путем введения.

Следующим аспектом настоящего изобретения является композиция, содержащая бензодиазепин по настоящему изобретению, в частности, ремимазолу, и по меньшей мере одно из веществ (a)-(c): (a) пропеллент, например, хлорфторуглерод, углеводород, гидрохлорфторуглерод, гидрофторуглерод или сжатый газ; (b) нано-или микрочастицы, как определено в данном описании, и/или (c) мукоадгезивное средство, как определено в данном описании. Композиция, содержащая полиэтиленгликоль (PEG), в частности, PEG 400, является предпочтительной.

Такие композиции подходят не только для интраназального или внутрилегочного пути введения. Они также подходят для восстановления твердого лекарственного вещества, поскольку они дают возможность быстрого воссоздания и в результате приводят к фармацевтической композиции, в которой лекарственное вещество остается растворенным. Это, в частности, относится к водной композиции, содержащей PEG 400, предпочтительно, при использовании от 10 до 20% (мас./мас.). См. пример 3 *infra*. Такие композиции также могут быть использованы для получения фармацевтической композиции для внутривенного введения бензодиазепинов по настоящему изобретению, в частности, ремимазола (включая его соли).

Еще в одном из аспектов настоящее изобретение относится к ингаляционному и назальному лекарственному продукту (OINDP), содержащему бензодиазепин по настоящему изобретению, в частности, ремимазолу.

Применение бензодиаземина, как определено в данном описании, или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, ремимазола, для производства OINDP, как определено в данном описании, является еще одним аспектом по настоящему изобретению.

Следующий аспект относится к способу индуцирования или поддержания седации, гипнотического

действия, анксиолитического, анестезии, мышечной релаксации или лечения судорог у пациента, включающему введение указанному пациенту эффективного количества бензодиазепа по настоящему изобретению интраназальным или внутрилегочным путем введения, индуцируя, таким образом, или поддерживая седацию, гипнотическое действие, анксиолитическое, анестезию, мышечную релаксацию или лечение судорог.

Варианты осуществления, описанные в последующем описании, следует понимать, как описывающие предпочтительные варианты осуществления бензодиазепинов, применяемых в качестве лекарственного препарата (OINDP), их применения путем введения в дыхательные пути и, в частности, их применения путем интраназального и/или внутрилегочного введения. Кроме того, описанные варианты осуществления, в частности, бензодиазепинов и препаратов, следует понимать как дополнительное определение бензодиазепинов, содержащихся в композициях по настоящему изобретению, в устройствах по настоящему изобретению или OINDP по настоящему изобретению. Следовательно, настоящее изобретение включает композиции, устройства и OINDP, которые содержат бензодиазепины, описанные в различных вариантах осуществления в данном описании, а также композиции, устройства и OINDP, которые содержат лекарственные препараты, согласно описанным в данном описании вариантам осуществления.

Интраназальное и внутрилегочное введение

Для оказания его терапевтического эффекта, бензодиазепин по настоящему изобретению должен попасть в центральную нервную систему (ЦНС). Он может быть транспортирован через циркуляцию крови в ЦНС. При введении данного соединения посредством интраназального или внутрилегочного пути, оно наносится на внутрилегочную или слизистую оболочку носа, где оно всасывается и затем переносится в системное кровообращение. Это имеет преимущество предупреждения первичного печеночного и кишечного метаболизма.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления бензодиазепины вводят пациенту, например, пациенту, нуждающемуся в лечении с бензодиазепином по настоящему изобретению, в частности, ремизолом, для получения системного эффекта у пациента. Системный эффект отличается от несистемного или локального эффекта и описывает Фармакологический эффект, который влияет не только на части тела (например, часть, где препарат нанесен при местном введении). Системный эффект передается через распределение лекарственного вещества в циркулирующую кровь по существу по всему организму.

Для того, чтобы получить системный эффект, по меньшей мере 10%, предпочтительно по меньшей мере 20%, более предпочтительно по меньшей мере 30%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 40%, в частности по меньшей мере 50, 60, 70, 80 или даже 90% вводимой дозы бензодиазепинов должна попасть в циркулирующую кровь.

Альтернативно, бензодиазепины могут быть доставлены непосредственно из носа в головной мозг. Передача от носа к головному мозгу, как полагают, осуществляется путем миграции лекарственного вещества вдоль обонятельных нервных клеток. Обонятельный эпителий расположен в верхней задней части носовой полости человека. Нервные клетки обонятельного эпителия переносятся в обонятельные луковицы головного мозга, которые обеспечивают прямую связь между головным мозгом и внешней средой.

Таким образом, в другом варианте осуществления бензодиазепины вводят указанному пациенту с целью получения несистемного эффекта у пациента. Несистемный эффект описывает медицинское лечение, которое затрагивает только часть организма, и предпочтительно, по существу воздействует только на головной мозг. Для получения несистемного эффекта менее чем 90%, предпочтительно менее чем 80%, более предпочтительно менее чем 70%, наиболее предпочтительно менее чем 60%, в особенности менее чем 50, 40, 30, 20% или даже 10% вводимой дозы бензодиазепинов должна попасть в циркулирующую кровь. Бензодиазепины могут мигрировать из головного мозга в систему кровообращения, откуда они удаляются печенью и/или почками. Такие бензодиазепины обычно не вызывают терапевтического эффекта. Таким образом, приведенные выше проценты следует понимать, как определение фракции бензодиазепинов, которые проникли в циркуляцию крови перед проникновением в головной мозг, например, бензодиазепины, обеспечивающие системный эффект.

Бензодиазепины могут быть введены в разовой дозе или во множественных дозах. В то время как разовая доза является особенно эффективной схемой введения, в определенных случаях, предпочтительными являются несколько доз (предпочтительно, 2 дозы, но также возможны 3, 4 или более доз). Например, первая доза может обеспечить определенную степень седации указанному пациенту, что облегчает введение последующей дозы или доз. Аналогичным образом, предпочтительным может быть введение пациенту с предварительной седацией (либо путем введения такого же бензодиазепа или другого седативного средства).

Интраназальные и внутрилегочные препараты

Настоящее изобретение, кроме того, относится к препаратам, содержащим бензодиазепин. Они могут применяться, например, в терапии, как описано в данном описании, в OINDP по настоящему изобретению и устройствах по настоящему изобретению. Препараты описываемых композиций согласно настоящему изобретению, содержащих бензодиазепин, подходят для интраназального и внутрилегочного введения, соответственно. Данные препараты могут быть в форме жидких растворов, жидких дисперсий, жидких эмульсий или твердых препаратов. Данные препараты, как описано в данном описании, кроме

того, следует понимать как дополнительный отличительный признак бензодиазепина для медицинского применения (например, бензодиазепин для применения при внутрилегочном и/или интраназальном введении бензодиазепина или его соли) и бензодиазепина, содержащегося в композиции, OINDP и/или устройстве по настоящему изобретению.

Согласно настоящему изобретению предпочтительные препараты являются водными и содержат носитель и/или по меньшей мере один эксципиент, в частности, по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы мукоадгезивного средства, усилителя проницаемости, сорастворителя, усилителя растворимости и усилителя проницаемости. Предпочтительные вещества дополнительно описаны ниже и предпочтительно включают полимер, предпочтительно полисахарид, простой полиэфир, декстрин и сераорганическое соединение. Наиболее предпочтительными полисахаридами являются полиаминополисахариды, в частности, хитозан. Наиболее предпочтительными полиэфирами являются полиэтиленгликоли (PEG), в частности, PEG, имеющий молекулярную массу от 200 до 2000, особенно PEG 400 (MM=380-420, в частности, 400 г/моль). Наиболее предпочтительными декстринами являются циклодекстрины, предпочтительно, простые сульфоалкиловые эфиры циклодекстринов, в частности, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина (т.е. каптизол). Наиболее предпочтительным сераорганическим соединением является диметилсульфоксид (ДМСО). Помимо этих веществ, дополнительными предпочтительными веществами согласно настоящему изобретению являются спирты, в частности, этанол и пропиленгликоль и гликофуrol. Эти вещества могут служить в качестве носителя и/или эксципиента и, следовательно, могут обладать свойствами, которым отдается предпочтение применительно к настоящему изобретению.

Когда пропиленгликоль содержится в данном препарате, его количество составляет, предпочтительно от 2 до 40%, предпочтительно от 5 до 30%, наиболее предпочтительно от 10 до 20%, из расчета на общее количество данного препарата (проценты в об./об.).

Когда гликофуrol содержится в данном препарате, его количество составляет предпочтительно от 2 до 40%, предпочтительно от 5 до 30%, наиболее предпочтительно от 10 до 20%, из расчета на общее количество данного препарата (проценты в об./об.).

Когда каптизол содержится в данном препарате, его количество составляет предпочтительно от 2 до 40%, предпочтительно от 5 до 30%, наиболее предпочтительно от 10 до 20%, из расчета на общее количество данного препарата (проценты в мас./об., в случае жидкого состава, и мас./мас., в случае твердого состава).

Когда хитозан содержится в данном препарате, его количество составляет предпочтительно 0,1-5%, предпочтительно 0,2-3%, наиболее предпочтительно 0,5-1,5%, в особенности примерно от 0,5 до примерно 1,0%, из расчета на общее количество данного препарата (проценты в мас./об. в случае жидкого состава и мас./мас. в случае твердого состава).

Когда PEG 400 (молекулярная масса примерно от 380 до 420 г/моль) содержится в данном препарате, его количество составляет предпочтительно 1-40%, предпочтительно от 5 до 30%, более предпочтительно от 8 до 25%, наиболее предпочтительно от 10 до 20%, в особенности 10%, из расчета на общее количество данного препарата (проценты в мас./об. в случае жидкого состава и мас./мас. в случае твердого состава).

Когда ДМСО содержится в данном препарате, его количество составляет предпочтительно от 10 до 100%, предпочтительно от 20 до 100%, более предпочтительно от 20 до 80%, в особенности от 20 до 50%. Такие количества особенно полезны для интраназальных препаратов. Для внутрилегочных препаратов предпочтительным является ДМСО в количествах от 2 до 20%, предпочтительно от 5 до 15%, более предпочтительно от 8 до 12%, наиболее предпочтительным является количество примерно 10% из расчета на общее количество данного препарата (проценты в об./об.).

Когда этанол содержится в данном препарате, его количество составляет предпочтительно от 0,5 до 30%, предпочтительно 1-20%, более предпочтительно от 5 до 15%, наиболее предпочтительно примерно 10%, из расчета на общее количество данного препарата (проценты в об./об.).

Наполнитель

Препараты, содержащие бензодиазепины согласно настоящему изобретению могут содержать наполнитель. Согласно настоящему изобретению термин "наполнитель" определен как вещество, добавляемое к лекарственному веществу в качестве среды для перемещения активного ингредиента. Указанный наполнитель предпочтительно не должен обладать какими-либо фармакологическими свойствами в используемом количестве.

Указанный наполнитель может быть газообразным или жидким. В случае если он является жидким, указанный наполнитель предпочтительно является водным. Особо предпочтительный наполнитель для интраназальных препаратов содержит или состоит из воды, комбинации воды и полиэтиленгликоля, или комбинации воды и хитозана, также описанных в последующем описании.

Применительно к внутрилегочным препаратам, указанный наполнитель может включать или состоять из пропеллента.

Носитель

Препараты, содержащие бензодиазепины согласно настоящему изобретению, могут содержать носитель. Носители представляют собой вещества, которые могут служить для доставки лекарственного

средства к цели. В предпочтительном варианте осуществления указанный носитель представлен в виде твердых частиц. Подходящими носителями применительно к настоящему изобретению являются микро-частицы и наночастицы, дендримеры, мицеллы, эмульсии, липосомы, мукоадгезивы, декстрины, полисахариды и полимеры. Настоящее изобретение не ограничивается какими-либо указанными носителями; однако, мукоадгезивы и декстрины являются особенно предпочтительными.

Мукоадгезивы описаны как вещество или система, которая прикрепляется к слизистой поверхности. Они могут улучшить поглощение лекарственного средства. Мукоадгезивом, например, является альгинат или целлюлоза. Предпочтительными мукоадгезивами применительно к настоящему изобретению являются полиполисахариды, предпочтительно, аминополиполисахариды, более предпочтительно, хитозан, гиалуроновая кислота или гепарин, наиболее предпочтительно, хитозан. Другими предпочтительными мукоадгезивами являются полиэферы, предпочтительно, полиэтиленгликоль.

В одном из вариантов осуществления липосомы включают в лекарственные препараты, содержащие бензодиазепин по настоящему изобретению. Липосомы представляют собой фосфолипидные везикулы, состоящие из липидных бислоев, включающих один или более водных компартментов, в которые включен бензодиазепин и, если присутствуют, другие вещества.

В предпочтительном варианте осуществления микрочастицы или наночастицы включают в лекарственные препараты, содержащие бензодиазепин по настоящему изобретению. Помимо доставки лекарственного средства к своей цели, они также могут обеспечить время длительного пребывания на слизистой оболочке носа и, таким образом, улучшить поглощение. Микрочастицы представляют собой твердые частицы с диаметром в интервале примерно от 1 до примерно 100 мкм. Наночастицы представляют собой твердые коллоидные частицы с диаметром в интервале примерно от 1 до примерно 1000 нм. Предпочтительным диаметром является 50-300 нм. Они включают макромолекулярные материалы, в которых бензодиазепин растворяется, улавливается, инкапсулируется, адсорбируется и/или химически присоединяется. Подходящие материалы включают циклодекстрины, такие как, бета-циклодекстрин, гамма-циклодекстрин и метилированные циклодекстрины. Предпочтительными материалами микро- и наночастиц являются полимеры, такие как полиэферы, полимолочная кислота, полиизобутилцианоакрилат, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, крахмал, альбумин, декстран, альгинат, геллан и желатин. Особо предпочтительными являются полиэферы, в частности, полиэтиленгликоль (PEG). Когда PEG используется, его молекулярная масса составляет предпочтительно 400 г/моль, и его количество предпочтительно является таким, как определено выше, т.е. 1-40%, предпочтительно от 5 до 30%, более предпочтительно 8-25%, наиболее предпочтительно от 10 до 20%, особенно 10% из расчета на общее количество данного препарата.

Другими предпочтительными материалами являются мукоадгезивные полимеры, в частности полиполисахариды, предпочтительно аминополиполисахариды, более предпочтительно хитозан, гиалуроновая кислота или гепарин, наиболее предпочтительно хитозан. Хитозан, наиболее предпочтительно выбранный для доставки бензодиазепинов, имеет среднюю молекулярную массу от 10 до 1000 кДа, предпочтительно от 50 до 500 кДа, наиболее предпочтительно примерно 200 кДа. Степень диацетилморфина составляет предпочтительно от 50 до 100%, в особенности от 80 до 90%. В данных препаратах хитозан используется, предпочтительно, в таких же количествах, как определено выше, т.е. 0,1-5%, предпочтительно от 0,2 до 3%, наиболее предпочтительно от 0,5 до 1,5%, в особенности примерно от 0,5 до примерно 1,0%, из расчета на общее количество данного препарата.

Экспципенты

Препараты, содержащие бензодиазепины согласно настоящему изобретению, могут содержать один или более экспципентов. Согласно настоящему изобретению термин "экспципент" определен как ингредиент, специально добавленный к лекарственному веществу, который не должен обладать фармакологическими свойствами в используемом количестве. Такие экспципенты могут обеспечить некоторые другие преимущественные цели, такие как помощь в обработке, растворении, доставке лекарственного средства через целевой путь введения или помощи в стабилизации. Подходящими экспципентами применительно к настоящему изобретению являются разбавители, солюбилизаторы, антиоксиданты, консерванты, буферирующие агенты, поверхностно-активные вещества, агенты, повышающие вязкость, ароматизаторы, увлажнители и усилители поглощения. Если добавляют один или более экспципентов, применяемое количество, предпочтительно, не должно раздражать слизистую оболочку носа или легкого после первого или повторного введения.

Разбавители

Разбавитель, подходящий для введения в слизистую носа, может быть включен в интраназальный препарат, если интраназальный препарат является жидкостью. Подходящие разбавители включают водные и неводные разбавители и их комбинации. Примерами водных разбавителей являются солевой раствор, вода или их комбинации. Неводные разбавители включают спирты, в частности полигидроксиспирты, такие как глицерин, и растительные или минеральные масла или их комбинации. В предпочтительном варианте осуществления в качестве разбавителя используют воду или водные растворы. Разбавители могут быть добавлены в различных концентрациях и комбинациях для формирования растворов, суспензий или эмульсий (масло-в-воде или вода-в-масле).

Солюбилизаторы

Водорастворимость бензодиаземина может быть ограниченной для доставки назального лекарственного средства в растворе. Для усиления растворимости к препарату могут быть добавлены растворители или сорастворители, такие как гликоли, спирты, транскутол (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля), глиceryды со средней цепью и лабразол (Labrasol, насыщенный полигликолизированный C₈-C₁₀ глицерид). Данный препарат также может содержать поверхностно-активные вещества или циклодекстрины, такие как HP-β-циклодекстрин, который также может служить в качестве биосовместимого солюбилизатора, стабилизатора и усилителя липофильной абсорбции.

Антиоксиданты

Для предотвращения окислирования лекарственного средства в препараты по настоящему изобретению может быть включен антиоксидант. Обычно используемыми антиоксидантами являются метабисульфит натрия, метабисульфит калия, бисульфит натрия, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол и токоферол.

Консерванты

Консервант может быть включен в данные препараты для предотвращения роста микробов, в особенности, когда они являются водными. Парабены, бензалкония хлорид, метил, этил, пропил или бутилпарабен, фенилэтиловый спирт, бензетоний, EDTA и бензоиловый спирт являются примерами консервантов в интраназальных препаратах по настоящему изобретению.

pH и буферирующие агенты

Если данные препараты являются водными, значение pH, предпочтительно, выбирают таким образом, чтобы (i) избежать раздражения слизистой оболочки носа или легкого; (ii) лекарственное средство было доступно в неионизированной форме для возможного поглощения; (iii) предотвратить рост патогенных бактерий в носовом проходе; (iv) поддерживать функциональность эксципиентов, таких как консерванты; и/или (v) поддерживать нормальное цилиарное движение. Применительно к интраназальному введению, предпочтительно, чтобы назальные препараты имели значение pH от 3 до 9, предпочтительно от 4 до 8, более предпочтительно от 5 до 8, наиболее предпочтительно от 6 до 8, в особенности от 6,5 до 7,5.

Из-за небольшого объема, который может быть введен интраназальным путем, в носовых выделениях может измениться pH вводимого лекарственного средства. В одном из вариантов осуществления в препарат может быть включен буфер, чтобы избежать изменения концентрации неионизированного лекарственного средства, доступного для поглощения. Активность буфера выбирают для поддержания предпочтительного pH или предпочтительного интервала pH, в особенности, pH от 6,5 до 7,5 in-situ. Подходящие буферирующие агенты включают цитратные, ацетатные или фосфатные соли, например, цитрат натрия, ацетат натрия, фосфат натрия и их комбинации. В другом варианте осуществления в препарат не добавляют специализированный буферирующий агент, и предпочтительным является препарат, не содержащий буфер. Если данный препарат не содержит буфер, изменение pH может произойти в месте введения (например, легочных, назальных структурах), что может привести к образованию твердого бензодиаземина. В предпочтительном варианте осуществления такое отверждение приводит к улучшению поглощения бензодиаземина, в особенности, ремимазолама.

Поверхностно-активное вещество

Для облегчения доставки капель или спрея может применяться поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой вещества, которые имеют низкое поверхностное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым веществом, и могут увеличивать растворимость. Поверхностно-активные вещества могут быть анионными (такими как лаурилсульфат натрия), катионными (такими как цетримид), неионными (такими как Tween 80, Span) или амфотерными (такими как, лецитин, N-додецилаланин).

Вязкость и загустители

На поглощение лекарственных средств влияет время пребывания лекарственного средства и эпителиальная ткань. Мукоцилиарный клиренс пропорционален времени пребывания и, следовательно, обратно пропорционален поглощению введенных лекарственных средств. Чтобы продлить время пребывания бензодиаземина в носовой полости, к препарату могут быть добавлены биоадгезивы, микрочастицы или хитозан, или может быть увеличена вязкость данного препарата. Вязкость жидких препаратов, содержащих бензодиаземины по настоящему изобретению, в особенности, жидкие препараты для интраназального введения, составляет предпочтительно от 2 до 50 мПа·с, более предпочтительно от 5 до 20 мПа·с и наиболее предпочтительно от 10 до 15 мПа·с.

Для регулирования вязкости данных препаратов может быть добавлен загуститель. Загуститель представляет собой вещество, которое увеличивает вязкость данного препарата. Подходящие загустители включают гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиполивиниловый полимер, каррагинан, карбопол и их комбинации.

Ароматизаторы

Ароматизатор может быть добавлен в препарат по настоящему изобретению для усиления вкусово-

го ощущения данного препарата, в особенности, препаратов, предназначенных для интраназального введения. Подходящие ароматизаторы включают ванильный (ванилин), мятный, малиновый, апельсиновый, лимонный, грейпфрутовый, карамельный, вишневый ароматизатор и их комбинации.

Увлажнители

Многие аллергические и хронические заболевания часто связаны с образованием корок и с сухостью слизистой мембраны. Таким образом, данные препараты могут включать увлажнитель для обеспечения достаточной влаги, в особенности, когда бензодиазепин вводят в виде геля. Примеры подходящих увлажнителей включают глицерин, сорбитол и маннитол.

Усилители поглощения

Данный препарат может содержать усилитель поглощения для повышения проницаемости мембран и/или уменьшения ферментной деградации аминокептидазами. Усилители поглощения могут быть физическими или химическими усилителями. Химические усилители разрушительно действуют на слизистую носа, очень часто необратимым способом. Физические усилители влияют на назальный клиренс обратимым способом, путем формирования геля. Примерами химических усилителей являются хелатирующие агенты, жирные кислоты, соли желчных кислот, поверхностно-активные вещества и консерванты. Предпочтительными усилителями поглощения применительно к настоящему изобретению являются полиполисахариды, предпочтительно, аминополлиполисахариды, более предпочтительно, хитозан.

Осмолярность

Поглощение лекарственного средства может быть нарушено тоничностью данного препарата. Во избежание уплотнения эпителиальных клеток и подавления или прекращения цилиарной активности, изотонические или гипотонические препараты являются предпочтительными.

Дозировка, концентрация лекарственного средства и объем

Данные препараты содержат бензодиазепины, предпочтительно, в количестве, которое является фармацевтически эффективным при интраназальном или внутрилегочном введении. Например, предпочтительными дозами ремимазола для интраназального и внутрилегочного введения предпочтительно слегка выше, чем дозы ремимазола для ВВ и составляют интервал от 5 до 250 мг, предпочтительно от 25 до 200 мг, более предпочтительно от 50 до 125 мг.

Дозировка для каждого субъекта может варьироваться, однако, предпочтительное количество или дозировка бензодиазепинов при интраназальном и внутрилегочном введении для получения седативного или гипнотического эффекта у млекопитающих составляет от 0,05 до 25,0 мг/кг массы тела и более предпочтительно 0,1-2,5 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,1-1,25 мг/кг массы тела из расчета на массу бензодиазепина. Предпочтительное количество или дозировка бензодиазепинов при интраназальном и внутрилегочном введении для получения анксиолитического эффекта у млекопитающих составляет от 0,05 до 25,0 мг/кг массы тела и более предпочтительно 0,1-2,5 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,1-1,25 мг/кг массы тела из расчета на массу бензодиазепина. Предпочтительное количество или дозировка бензодиазепинов при интраназальном и внутрилегочном введении для получения мышечной релаксации у млекопитающих составляет от 0,05 до 25,0 мг/кг массы тела и более предпочтительно 0,1-2,5 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,1-1,25 мг/кг массы тела из расчета на массу бензодиазепина. Предпочтительное количество или дозировка бензодиазепинов при интраназальном и внутрилегочном введении для лечения судорог у млекопитающих составляет от 0,05 до 25,0 мг/кг массы тела и более предпочтительно 0,1-2,5 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,1-1,25 мг/кг массы тела из расчета на массу бензодиазепина. Предпочтительная дозировка для человека, следовательно, составляет от 5 до 250 мг.

В случае, когда интраназальные препараты являются жидкостью, объем, который может поглощаться через слизистую носа, ограничен областью носовых проходов. Таким образом, для воспроизведения ответной реакции на дозу, объемы в идеале не должны превышать примерно 200 мкл (100 мкл в каждую ноздрю). Объемы жидких препаратов для интраназального введения, таким образом, составляют предпочтительно от 25 до 600 мкл, предпочтительно от 25 до 300 мкл, более предпочтительно от 50 до 150 мкл.

Предпочтительный жидкий препарат для интраназального введения содержит 1-1000 мг/мл, предпочтительно от 25 до 800 мг/мл, более предпочтительно от 50 до 500 мг/мл бензодиазепина по настоящему изобретению, в частности, ремимазола. Предпочтительный внутрилегочный препарат содержит от 5 до 250 мг, предпочтительно от 25 до 200 мг, более предпочтительно от 50 до 125 мг бензодиазепина, в частности ремимазола.

Наиболее предпочтительным препаратом является твердая композиция, предпочтительно, лиофилизированная твердая композиция, в частности, как описано в WO 2013/174883 A1. Предпочтительно, лиофилизированная твердая композиция содержит ремимазол и лактозу в массовом соотношении 1:13. Наиболее предпочтительно, ремимазол содержится в твердой композиции в количестве 26 мг. В предпочтительном варианте осуществления такая композиция содержит мукоадгезивное средство, как описано выше, и воссоздается перед введением или твердую композицию непосредственно используют в виде порошкового лекарственного продукта.

Получение данных препаратов

Препараты, содержащие бензодиазепин по настоящему изобретению, могут быть получены, напри-

мер, путем смешивания бензодиазефина, например, бензодиазефина, содержащегося в композиции, которая находится в твердом состоянии, предпочтительно, лиофилизированной твердой композиции, как описано в WO 2013/174883 A1 (см. также выше) и, если присутствует, с указанным наполнителем, носителем и/или одним или более эксципиентами, например, при комнатной температуре в асептических условиях для формирования смеси. В целях удобства, полученную смесь фильтруют, например, через 0,22 микронный фильтр. Следует понимать, что порядок смешивания не является важным. В предпочтительных вариантах осуществления полученные препараты стерилизуют.

Для получения препаратов в виде сухого порошка, данный препарат сушат, предпочтительно, путем сушки распылением. Сушкой распылением можно получать вдыхаемые коллоидные частицы в твердом состоянии. Согласно данному методу, подаваемый раствор поставляют при комнатной температуре и закачивают в сопло, где он распыляется при помощи соплового газа. Полученный дисперсный раствор затем сушат при помощи разогретого сушильного газа в специальной камере для удаления водяной влаги из системы, формируя, таким образом, сухие частицы. Этим методом обычно получают частицы размером выше 2 мкм, и преимущественно приводя к единой морфологии частиц.

Альтернативно, препараты в виде сухого порошка могут быть, предпочтительно, получены путем лиофильной сушки. Этот метод объединяет сушку распылением и сушку вымораживанием. Он включает в себя распыление раствора лекарственного средства в жидкий азот в качестве замораживающей среды с последующей лиофилизацией. Этим методом обычно получают легкие и пористые частицы и фракции сверх тонкодисперсных частиц.

Сверхкритическая жидкостная технология является другим предпочтительным способом получения препаратов в виде сухого порошка. Таким образом, мелкие частицы получают из дисперсии в сверхкритических жидкостях, таких как сверхкритический диоксид углерода, при контролируемой кристаллизации лекарственного средства. Этот метод может использоваться для производства микрочастиц, наночастиц и липосом.

Кроме того, подходящими способами получения твердых частиц являются осаждение из растворов, двойное эмульгирование/выпаривание растворителя и репликация частиц в несмачиваемых матрицах (PRINT).

Дозированные формы для интраназального и внутрилегочного введения

Дозированные формы медицинских препаратов, предназначенных для интраназального и внутрилегочного введения, представляют собой, предпочтительно, жидкость, суспензию или твердое вещество. Суспензией является жидкий препарат, содержащий твердые частицы, диспергированные в жидком наполнителе. Дозированные формы, предпочтительно, являются отмеряемыми. Например, отмеряемые капли/спреи означает, что распылитель, который включает капли/спрей, доставляет капли/спрей, содержащий отмеренную дозу (предопределенное количество) бензодиазефина.

Одна предпочтительная дозированная форма, применительно к интраназальному пути введения, включает назальные капли. Назальные капли являются простыми для самовведения и пользуются широким признанием среди пациентов, включая детей. Капли осаждаются главным образом в задней части носа и, таким образом, быстро перемещаются в носоглоточную полость. Зачастую, при применении капель возникает беспокойство относительно точного контроля дозы лекарственного средства, которая имеет особо важное значение при введении бензодиазепинов. В связи с этим должна быть обеспечена воспроизводимость расходуемой дозы.

Другой интраназальной дозированной формой, в которой бензодиазепины по настоящему изобретению могут быть введены, являются назальные спреи. Назальные спреи, как правило, содержат бензодиазепин, растворенный или суспендированный в растворе или смеси эксципиентов (например, консервантов, модификаторов вязкости, эмульгаторов, буферизирующих агентов) в распылителях не под давлением. Назальные спреи имеют несколько преимуществ, включая компактность устройства доставки, удобство, простота использования и точность доставки доз от 25 до 200 мкл. Они оседают в передней части носа и медленно перемещаются в носоглоточную полость при помощи мукоцилиарного клиренса. Назальный спрей, как использовано в данном описании, может быть жидкостью или суспензией.

Другой интраназальной дозированной формой является назальный аэрозоль. Назальные аэрозоли отличаются от назальных спреев способом диспергирования лекарственного средства: в аэрозолях лекарственное средство диспергируется благодаря избыточному давлению и прохождению через клапан. В спреях лекарственное средство диспергируется благодаря выдавливанию поршнем микронасоса, в то время как давление в сосуде равно атмосферному давлению. Аэрозоли имеют преимущества, аналогичные аэрозолям.

Альтернативно, бензодиазепины по настоящему изобретению могут быть предпочтительно введены при помощи назальных эмульсий, мазей, гелей, паст или кремов. Они представляют собой высоковязкие растворы или суспензии, наносимые на слизистую носа. Их эффективность поглощения лекарственного средства может быть лучше по сравнению с каплями, поскольку высокая вязкость может мешать бензодиазепину вытекать из носоглотки.

Из-за низкого объема лекарственного средства которое может эффективно доставляться в слизи-

стю носа, жидкие интраназальные дозированные формы обычно имеют повышенные концентрации, как соответствующие ВВ дозированные формы. Когда вещества становятся слаборастворимыми или нестабильными в жидкой форме, могут быть использованы порошки для введения бензодиазепинов по настоящему изобретению. Дополнительными преимуществами порошков является то, что они не требуют консервантов и обычно имеют высокую стабильность по сравнению с жидкими препаратами. Основное ограничение нанесения интраназального порошка связано с его раздражающим эффектом на слизистую носа.

Одной из дозированных форм, применительно к внутрилегочному введению, является ингаляционный аэрозоль. Ингаляционные аэрозоли обычно упаковывают под давлением и содержат бензодиазепин, который высвобождается после активации клапана системы в дыхательные пути, в частности, легкие. Выпущенный аэрозоль представляет собой коллоидные тонкодисперсные твердые частицы (суспензии) или капли жидкости (раствора) в воздухе или другом газе. Соответственно, аэрозоль может представлять собой аэрозоль раствора или суспензии. Капли жидкости или твердые частицы, предпочтительно, имеют диаметр менее чем 100 мкм, более предпочтительно менее чем 10 мкм, наиболее предпочтительно менее чем 1 мкм.

Другой дозированной формой, применительно к внутрилегочному введению, является ингаляционные спреи. Ингаляционные спреи обычно основаны на воде и не содержат какого-либо пропеллента. Они доставляют бензодиазепин в легкие при помощи пероральной ингаляции.

Для доставки бензодиазепина внутрилегочным путем также могут быть использованы небулизированные ингаляционные растворы и суспензии. Небулизированные ингаляционные растворы и суспензии, как правило, представляют собой препараты на водной основе, которые содержат бензодиазепин. Небулизированные ингаляционные растворы и суспензии доставляют бензодиазепин в легкие при помощи пероральной ингаляции для системного воздействия и с использованием небулайзера.

Ингаляция сухого порошка представляет собой альтернативу аэрозольной ингаляции. Лекарственный препарат обычно заключают в капсулу для ручной загрузки или в ингалятор. Сухие порошки обычно доставляются при помощи ингалятора в легкие пероральной ингаляцией. Сухие порошки, как использовано в данном описании, могут быть сформулированы в чистом виде как таковые. Чистые препараты содержат только лекарственное средство или квазипрепарат, например, в виде спрея сухого порошка. Сухие порошки, как использовано в данном описании, также могут быть сформулированы с носителем, таким как лактоза.

Внутрилегочные дозированные формы, предпочтительно, являются отмеренными, т.е. доставляются в легкие в predetermined количестве.

Устройства для интраназальной и внутрилегочной доставки

Устройства для интраназальной доставки применительно к настоящему изобретению включают насосные системы распыления, пипетки для доставки каплями, дозирующие насосные системы спрея, назальные компрессорные дозирующие ингаляторы, системы порошкового спрея, активируемые вдохом порошковые ингаляторы и назальные порошковые инсуффляторы. Устройства интраназальной доставки могут быть заполнены интраназальным препаратом в количестве разовой дозы или множественных доз.

При использовании внутрилегочного пути бензодиазепин может быть введен при помощи дозирующего ингалятора. Дозирующий ингалятор (MDI) обеспечивает мелкие капли тумана лекарственного препарата, как правило, с размером аэродинамических частиц менее чем 5 мкм.

Ингаляторы сухого порошка могут быть альтернативой использованию внутрилегочной доставки бензодиазепина. Ингаляторы сухого порошка предоставляют порошки в количестве разовой дозы или множественных доз.

Другим устройством для внутрилегочной доставки является небулайзер, включающий ультразвуковые и пульверизаторные небулайзеры. В ультразвуковых небулайзерах ультразвуковые волны формируются в камере ультразвукового небулайзера при помощи керамического пьезоэлектрического кристалла, который вибрирует при электрическом возбуждении. Это создает облако аэрозоля на поверхности раствора. Аэрозоль, производимый пульверизаторным небулайзером, генерируется при пропускании сжатого воздуха через отверстие. Жидкость может быть выведена из перпендикулярного сопла (эффект Бернулли) при смешивании с воздушной струей, которая отделена с помощью перегородок для облегчения формирования облака аэрозоля.

Совместное введение

Совместно с бензодиазепином может быть введен дополнительный активный ингредиент либо в едином препарате с бензодиазепином, либо в отдельных препаратах. Совместное введение может расширить фармацевтический эффект бензодиазепина или фармацевтический эффект совместно введенного активного ингредиента. Применительно к настоящему изобретению, предпочтительным для совместного введения (одновременно или последовательно, предпочтительно, последовательно) является анальгетик.

Анальгетиком, предпочтительно, является опиоид. Этот термин относится к соединениям, которые имеют тот же режим действия как составляющие опиума, сухая молочная жидкость семян мака, *Paraver somniferum*. Все опиоидные лекарственные средства взаимодействуют в биологических системах с тем же самым типом рецептора, так называемым опиоидным рецептором. Согласно анальгезии и профилю

побочных эффектов, известны пять типов опиоидных рецепторов, μ -рецептор (лиганд=морфин), κ [Каппа]-рецептор (лиганд=кетазонин), дельта-рецептор (лиганд=дельтофин II), σ [Сигма]-рецептор (лиганд=SKF 10081), а также позднее определенный ORL1-рецептор (лиганд=ноцицептин). Согласно другим рецепторным системам, связанные исследования, а также функциональные исследования указывают на то, что существуют подтипы опиоидных рецепторов.

Среди них описано по 2 подтипа μ - и δ -рецептор, μ -1 и μ -2 и δ -1 и δ -2. κ -Рецептор содержит дополнительный κ -3 подтип. Особенно в отношении μ -опиоидного рецептора, для целей настоящего изобретения включены эти два подтипа.

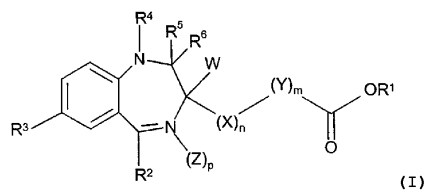
Опиод, предпочтительно, выбран из группы, включающей

морфин, кодеин, тебаин, папаверин, наркотин, дигидрокодеин, тебакон, анилизидин, пиминодин, феноперидин, фуретидин, [альфа]-продин, тримеперидин, профадол, метадон, левометадила ацетат, фенадоксон, дипипанон, темалон, н-метилморфинан, декстрометорфан, феназоцин, кетоциклозоцин, бремезоцин, карфентанил, фентанил, лофентанил, оксметентанил, питрамид, бензтриамид, лоперамид, U-50488, 1-бензил-4-(4-бромфенил)-4-диметиламиноциклогексанол; алфентанил, бупренорфин, буторфанол, декстроморамид, декстропропоксифен, дезоцин, диаморфин, дифеноксилат, этилморфин, эторфин, гидрокодон, гидроморфон, кетобемидон, левометадон, левометадил-ацетат, леворфанол, мептазинол, налбуфин, налорфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, петидин, пиритрамид, ремифентанил, суфентанил, тилидин, трамадол, тапентадол, мет-энкефалин, леу-энкефалин, ноцицептин, β -эндорфин, эндоморфин-1, эндоморфин-2, меторфамид, диноρφин-А, диноρφин-В и α -неоэндорфин.

Фентанилы, в частности, фентанил, алфентанил, суфентанил и ремифентанил являются особенно предпочтительными совместно вводимыми средствами.

Бензодиазепины по настоящему изобретению

Согласно настоящему изобретению бензодиазепин, как правило, представляет собой соединение формулы (I)



где W представляет собой H, C₁-C₄ разветвленный алкил или алкил с прямой цепью;

X представляет собой CH₂, NH или NCH₃; n равен 1 или 2;

Y представляет собой O или CH₂;

m равен 0 или 1;

Z представляет собой O;

R¹ представляет собой C₁-C₇-алкил с прямой цепью, C₃-C₇-алкил с разветвленной цепью, C₁-C₄-галогеналкил, C₃-C₇-циклоалкил, арил, гетероарил, аралкил или гетероаралкил;

R² представляет собой фенил, 2-галогенфенил или 2-пиридил;

R³ представляет собой H, Cl, Br, F, I, CF₃ или NO₂;

(1) R⁴ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или диалкиламиноалкил, и R⁵ и R⁶ вместе представляют собой отдельно атом кислорода или S, который присоединен к диазепиновому кольцу посредством двойной связи, и p равен нулю или 1; или

(2) R⁴ и R⁵ вместе образуют двойную связь в диазепиновом кольце, и R⁶ представляет собой группу NHR⁷, где R⁷ представляет собой H, C₁-алкил, C₁-гидроксиалкил, бензил или бензил, независимо моно или дизамещенный галогеновыми заместителями, C₁-алкилпиридил или C₁-алкилимидазоллил, и p равен нулю; или

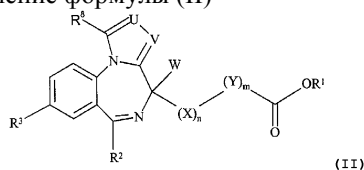
(3) R⁴, R⁵ и R⁶ образуют группу -CR⁸=U-V=, где R⁸ представляет собой водород, C₁-алкил или C₁-гидроксиалкил, U представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой H, C₁-алкил, C₁-гидроксиалкил или C₁-алкокси-C₁-алкил, V представляет собой N или CH, и p равен нулю.

Термин "арил", сам по себе или в комбинации, определен в данном описании как моноциклическая или полициклическая группа, предпочтительно, моноциклическая или бициклическая группа, например, фенил или нафтил, которая может быть незамещенной или замещена, например, одним или более и, в частности, одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, C₁-алкила с разветвленной или прямой цепью, C₁-алкокси, C₁-галогеналкила, гидрокси, нитро, amino и т.п. Термин "гетероарил" определен в данном описании как 5-членная или 6-членная гетероциклическая ароматическая группа, которая при необходимости может быть конденсирована с бензольным кольцом, и где указанная 5-членная или 6-членная гетероциклическая ароматическая группа может быть незамещенной или замещена, например, одним или более и, в частности, одним-тремя заместителями, выбранными из галогена, C₁-алкила с разветвленной или прямой цепью, C₁-алкокси, C₁-галогеналкила, гидрокси, нитро, amino и т.п. Термин "алкокси", сам по себе или в комбинации, определен в данном описании, как включающий алкильную группу, которая присоединена к основной части молекулы через атом кислорода. Примеры алкоксигрупп

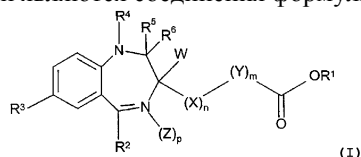
включают, но, не всегда ограничиваясь ими, метокси, этокси и изопропокси. Термин "аралкил" определен в данном описании как алкильная группа, в которой один из атомов водорода заменен арильной группой. Термин "гетероаралкил" определен в данном описании как алкильная группа, в которой один из атомов водорода заменен гетероарильной группой.

Примеры C₁₋₄алкильных групп с разветвленной или прямой цепью включают, но, не всегда ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил и н-бутил. Примеры C₁₋₄алкильных групп с прямой цепью включают, но, не всегда ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, н-бутил, н-гексил и н-гептил. Примеры C₃₋₇алкильных групп с разветвленной цепью включают, но, не всегда ограничиваясь ими, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил, трет-пентил и изогексил. Примеры C₃₋₇циклоалкильных групп включают, но, не всегда ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил. Примеры C₁₋₄галогеналкильных групп включают, но, не всегда ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил и н-бутил, независимо замещенный одним или более галогенами, например, фтором, хлором, бромом и йодом.

Соединения формулы (I), где группы R⁴ и R⁵ и R⁶ вместе образуют группу -CR⁸=U-V=, и p равен 0, представляют предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения и в целях удобства могут быть представлены как соединение формулы (II)



где R¹, R², R³, R⁸, U, V, W, X, Y, n и m имеют такие же значения, как указано для формулы (I). Кроме того, предпочтительными являются соединения формулы (I)



где W представляет собой H;

X представляет собой CH₂; n равен 1;

Y представляет собой CH₂; m равен 1;

Z представляет собой O; p равен 0 или 1;

R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH(CH₃)₂;

R² представляет собой 2-фторфенил, 2-хлорфенил или 2-пиридил;

R³ представляет собой Cl или Br;

(1) R⁴ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или диалкиламиноалкил, и R⁵ и R⁶ вместе представляют собой отдельно атом кислорода или S, который присоединен к диазепиновому кольцу посредством двойной связи, и p равен нулю или 1; или

(2) R⁴ и R⁵, вместе представляют двойную связь в диазепиновом кольце, и R⁶ представляет собой группу NHR⁷, где R⁷ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₄гидроксиалкил, бензил или бензил, независимо моно или дизамещенный галогеновыми заместителями, C₁₋₄алкилпиридил или C₁₋₄алкилимидазолил, и p равен нулю; или

(3) R⁴, R⁵ и R⁶ образуют группу -CR⁸=U-V=, где R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₃гидроксиалкил, U представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₃гидроксиалкил или C₁₋₄алкокси, V представляет собой N или CH, и p равен нулю.

Предпочтительно, в частности, в соединениях формулы (II), W представляет собой H, X представляет собой CH₂, n равен 1; Y представляет собой CH₂, m равен 1; R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH(CH₃)₂; R² представляет собой 2-фторфенил, 2-хлорфенил или 2-пиридил; R³ представляет собой Cl или Br; R⁸ представляет собой H, CH₃ или CH₂OH; R⁹ представляет собой H, CH₃, CH₂OH или CH₂O-трет-бутил; U представляет собой CR⁹ или N; и V представляет собой N или CH.

В частности, предпочтительными среди этих соединений являются соединения формулы (II), где в каждом соединении W представляет собой H, X представляет собой CH₂, n равен 1, Y представляет собой CH₂, m равен 1, и где R¹, R², R³, R⁸, U и V для каждого соединения имеют следующие значения:

R ¹	R ²	R ³	R ⁸	U	V
CH ₃	2-фторфенил	Cl	H	CH	N
CH ₃	2-фторфенил	Cl	CH ₃	CH	N
CH ₃	2-фторфенил	Cl	H	C-CH ₃	N
CH ₃	2-фторфенил	Cl	H	C-CH ₂ OH	N
CH ₃	2-фторфенил	Cl	CH ₂ OH	CH	N
CH ₃	2-пиридил	Cl	H	CH	N
CH ₃	2-пиридил	Cl	CH ₃	CH	N

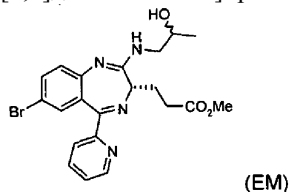
CH ₃	2-пиридил	Br	CH ₃	CH	N
CH ₃	2-пиридил	Br	H	C-CH ₃	N
CH ₃	2-пиридил	Cl	H	C-CH ₃	N
CH ₃	2-пиридил	Cl	H	C-CH ₂ OH	N
CH ₃	2-пиридил	Cl	CH ₂ OH	CH	N
CH ₃	2-пиридил	Cl	CH ₃	C-CH ₃	N
CH ₃	2-хлорфенил	Cl	CH ₃	N	N
CH ₃	2-фторфенил	Cl	CH ₃	N	N
CH ₃	2-фторфенил	Cl	CH ₃	N	N
CH ₃	2-фторфенил	Cl	H	N	CH
CH ₃	2-фторфенил	Cl	CH ₃	N	CH
CH ₃	2-фторфенил	Cl	H	C-CH ₂ O-трет-бутил	N
CH ₃	2-пиридил	Cl	CH ₃	C-CH ₂ OH	N

Среди этих соединений наиболее предпочтительным является ремимазолам (INN), где W представляет собой H, X представляет собой CH₂, n равен 1, Y представляет собой CH₂, m равен 1, R¹ представляет собой CH₃, R² представляет собой 2-пиридил, R³ представляет собой Br, R⁸ представляет собой CH₃, U представляет собой CH, и V представляет собой N. Согласно системе IUPAC ремимазолам представляет собой метил 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(пиридин-2-ил)-4Н-имидазола[1,2-а][1,4]бензодиазепин-4-ил]пропаноат. Он клинически разработан компанией PAION AG, Aachen под внутрифирменным обозначением "CNS7056". Бесплатная форма CNS7056 также обозначена как "CNS7056B".

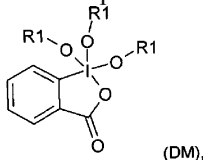
Бензодиазепины и, в частности, ремимазолам, предпочтительно, производят согласно способам, описанным в WO 00/69836 A1, в частности, согласно способу, включающему (а) получение метилового эфира 3-[(S)-7-бром-2-оксо-5-пиридин-2-ил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-3-ил]пропионовой кислоты путем взаимодействия (2-амино-5-бромфенил)пиридин-2-илметанона в хлороформе с альфа-Fmoc-защищенным хлорангидридом аминокислоты (полученным путем взаимодействия Fmoc-Glu(OMe)-OH и оксалилхлорида в дихлорметане), обработки полученного амида триэтиламино в дихлорметане, затем уксусной кислотой в 1,2-дихлорметане, выделением соединения формулы (D), и (b) взаимодействие соединения формулы (D) с суспензией гидроксида натрия в ТГФ, обработку реакционной смеси бис-морфолинофосфохлоридом (BPMC) в ТГФ, фильтрацию полученной реакционной смеси, взаимодействие фильтрата с DL-1-аминопропанолом, очистку полученного спиртового аддукта, обработку очищенного спиртового аддукта смесью ДМСО и оксалилхлорида в дихлорметане, обработку реакционной смеси триэтиламино, разбавление этилацетатом, промывку водными растворами и концентрирование, с получением пены, обработку полученной пены каталитическим количеством п-толуолсульфоновой кислоты, нейтрализацию полученного раствора гидрокарбонатом натрия и выделение ремимазола.

Альтернативно, бензодиазепины и, в частности, ремимазолам, предпочтительно, производят согласно способам, описанным в WO 2008/007071, а именно: путем добавления бензолсульфоновой кислоты к раствору полученного соединения в толуоле или этилацетате, перемешивания, фильтрования, промывки толуолом или этилацетатом и сушки в вакууме. Этим способом получают бензолсульфонат метилового эфира 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(2-пиридинил)-4Н-имидазола[1,2-а][1,4]бензодиазепин-4-ил]пропионовой кислоты.

Другой предпочтительный способ получения ремимазола описан в WO 2011/032692 A1. Данный способ включает взаимодействие метилового эфира 3-[(S)-7-бром-2-((R и/или S)-2-гидроксипропиламино)-5-пиридин-2-ил-3Н-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил]пропионовой кислоты формулы (EM):



с окисляющим агентом, которым является гипервалентное соединение йода формулы (DM):



где R1 представляет собой ацил, такой как 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензоидоксол-3(1H)-он (периодинан Десса-Мартина).

Другим предпочтительным способом, согласно которому может быть получен ремимазолам, описан в WO 2014/136730 A1. Данный способ включает подвергание реакции окисления соединения, выбранного из группы, состоящей из метилового эфира 3-[(S)-7-бром-2-(2-гидроксипропиламино)-5-пиридин-2-ил-3Н-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил]пропионовой кислоты, метилового эфира 3-[(S)-7-бром-2-((R)-2-гидроксипропиламино)-5-пиридин-2-ил-3Н-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил]пропионовой кислоты и метилового эфира

3-[(S)-7-бром-2-((S)-2-гидроксипропиламино)-5-пиридин-2-ил-3Н-бензо[е][1,4]дiazепин-3-ил]пропионо-вой кислоты в присутствии по меньшей мере одного катализатора окисления.

Соединения формулы (I) и (II) обладают стереоцентром. Согласно настоящему изобретению могут быть использованы энантимерно чистые формы, которые по существу свободны от другого энантиомера, а также могут быть использованы рацемические смеси.

Композиция согласно настоящему изобретению может содержать свободную форму бензодиазепина, но в предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения бензодиазепин используется в форме соли, в частности, в форме неорганической или органической соли. В наиболее предпочтительном варианте осуществления бензодиазепин используют в солевой катионной форме.

Противоион катионного бензодиазепина, предпочтительно, выбран из галогенидов, в частности, фторида, хлорида или бромида, сульфата, органических сульфатов, сульфоната, органических сульфонов, нитрата, фосфата, салицилата, тартрата, цитрата, малеата, формиата, малоната, сукцината, изэтионата, лактобионата и сульфамата.

Соли по настоящему изобретению получают путем взаимодействия бензодиазепина с подходящими кислотами, в частности, путем взаимодействия со следующими кислотами: хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной, фосфорной, салициловой, п-толуолсульфоновой, винной, лимонной, метансульфоновой, малеиновой, муравьиной, малоновой, янтарной, изэтиновой, лактобионовой, нафталин-2-сульфоновой, сульфаминовой, этансульфоновой и бензолсульфоновой.

В предпочтительном варианте осуществления противоион выбран из органических сульфатов и органических сульфонов, в частности, из ароматических сульфатов и ароматических сульфонов. В наиболее предпочтительном варианте осуществления органический сульфонат используют в виде противоиона, предпочтительно, ароматического сульфоната, в особенности, п-толуолсульфоновой кислоты (тозилата), нафталин-2-сульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты (эсилата) или бензолсульфоновой кислоты, где бензолсульфоновая кислота (бесилат) является наиболее предпочтительным противоионом.

Наиболее предпочтительной солью согласно настоящему изобретению является бесилатная соль (как описано в WO 2008/007071 A1) или эсилатная соль (как описано в WO 2008/007081 A1) ремимазола. Тозилат ремимазола также предпочтителен и является предметом WO 2013/029431 A1.

Настоящие препараты, в частности, препараты на порошковой основе согласно настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый гигроскопический эксципиент, как описано в WO 2013/174883, предпочтительно, дисахарид, в частности, который выбран среди декстрана, лактозы, мальтозы, сахарозы и трегалозы. Диполисахариды (предпочтительно, лактоза, особенно, моногидрат лактозы) могут быть комбинированы с декстраном (предпочтительно, декстраном 40), предпочтительно, в лиофилизированном препарате. Фармацевтически приемлемый гигроскопический эксципиент особенно подходит для получения стабильных твердых препаратов, например, композиций, подвергаемых сушке лиофилизацией или распылением, для бензодиазепинов, в частности, солей ремимазола, которые удачно восстанавливаются со временем. Препарат с указанной выше смесью дисахарид/декстран лучше лиофилизируется и, кроме того, предпочтительно, содержит ремимазолам в его бесилатной, эсилатной либо тозилатной солевой форме. Особенно предпочтительной является бесилатная соль.

Альтернативно, в определенных вариантах осуществления препарат, не содержащий гигроскопических эксципиентов, может быть предпочтительным, с точки зрения легкости обработки и применения данного препарата. Это может быть особенно предпочтительным при введении больших количеств, таких как больше, чем или равных 20, 25, 30, 35, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 200 или 250 мг.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соль бензодиазепина представляет собой бесилат ремимазола. Когда бесилат ремимазола представляет собой кристаллическое вещество, кристаллическим полиморфом, предпочтительно, является бесилатная форма 1, бесилатная форма 2, бесилатная форма 3 или бесилатная форма 4, как описано в WO 2013/174883. Бесилатные формы 1-4 могут быть получены и кристаллизованы при применении способов и растворителей, описанных в WO 2008/007071 A1. Предпочтительной солью является бесилатная форма 1 или форма 2 (форма 2 является особо предпочтительной), исходя из надежности их формирования, выхода, чистоты и химической стабильности твердой формы. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения композиция содержит смесь форм 1, 2, 3 и 4. Однако композиции только с одной из форм 1-4 являются предпочтительными.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения солью бензодиазепина является эсилат ремимазола. Когда эсилат ремимазола представляет собой кристаллическое вещество, кристаллическим полиморфом, предпочтительно, является эсилатная форма 1 или эсилатная форма 2, как описано в WO 2013/174883. Эсилатные формы 1 и 2 могут быть получены и кристаллизованы при применении способов и растворителей, описанных в WO 2008/007081 A1. Предпочтительной солью является эсилатная форма 1, исходя из надежности ее формирования, выхода, чистоты и химической стабильности твердой формы. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения композиция содержит смесь форм 1 и 2. Однако композиции только с одной из форм 1 или 2 являются предпочтительными.

Для хранения настоящие препараты могут быть подвергнуты сушке лиофилизацией или распылением, как описано в WO 2013/174883. Твердая форма настоящих композиций, в частности, твердые композиции, подвергнутые сушке лиофилизацией или распылением, показывают хорошую стабильность при хранении, в частности, в условиях хранения 40°C/75%RH.

Настоящее изобретение также предоставляет способ обеспечения седативного или гипнотического эффекта у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему эффективного седативного или гипнотического количества фармацевтического препарата настоящего изобретения, как описано выше в данном описании. Настоящее изобретение также предоставляет способ индуцирования анксиолитического количества фармацевтического препарата настоящего изобретения, как описано выше в данном описании. Настоящее изобретение также предоставляет способ индуцирования мышечной релаксации у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему эффективного для мышечной релаксации количества фармацевтического препарата настоящего изобретения, как описано выше в данном описании. Настоящее изобретение также предоставляет способ лечения судорог у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему эффективного противосудорожного количества фармацевтического препарата настоящего изобретения, как описано выше в данном описании. Настоящее изобретение также предоставляет способ индуцирования или поддержания анестезии у млекопитающих, включающий введение указанному млекопитающему эффективного анестезирующего количества фармацевтического препарата настоящего изобретения, как описано выше в данном описании.

Настоящее изобретение также предоставляет применение седативного или гипнотического количества композиции настоящего изобретения, как описано выше в данном описании, при производстве лекарственного средства для продуцирования седативного или гипнотического эффекта у млекопитающих, включая человека. Настоящее изобретение также предоставляет применение анксиолитического количества композиции настоящего изобретения, как описано выше в данном описании, при производстве лекарственного средства для продуцирования анксиолитического эффекта у млекопитающих, включая человека. Настоящее изобретение также предоставляет применение для мышечной релаксации количества композиции настоящего изобретения, как описано выше в данном описании, при производстве лекарственного средства для продуцирования мышечной релаксации у млекопитающих, включая человека. Настоящее изобретение также предоставляет применение противосудорожного количества композиции настоящего изобретения, как описано выше в данном описании, при производстве лекарственного средства для лечения судорог у млекопитающих, включая человека. Настоящее изобретение также предоставляет применение анестезирующего количества композиции настоящего изобретения, как описано выше в данном описании, при производстве лекарственного средства для индуцирования или поддержания анестезии у млекопитающих, включая человека.

Настоящее изобретение также предоставляет применение фармацевтического препарата согласно настоящему изобретению для продуцирования седативного или гипнотического эффекта и/или индуцирования анксиолитического, и/или индуцирования мышечной релаксации, и/или лечения судорог, и/или индуцирования или поддержания анестезии у млекопитающих.

Благодаря простоте и/или безболезненности, которая может быть достигнута, лекарственное средство по настоящему изобретению в особенности подходит для младенцев (в возрасте до 12 месяцев), детей (в возрасте 1-12 лет) и подростков (в возрасте от 12 до 17 лет). В частности, дети, которые часто боются инъекций, относятся к предпочтительным пациентам, которых следует подвергать лечению бензодиазепинами по настоящему изобретению, к ним относятся дети или младенцы, например, дети, проходящие диагностические или хирургические процедуры; дети перед получением внутривенной анестезии или ингаляционной анестезии. Представляющими особый интерес являются пациенты, для которых внутривенный доступ затруднен или невозможен; или пациенты, которые страдают приступами паники или эпилепсии. Более того, для введения настоящего лекарственного средства не требуется медицинский персонал. Не требуются особые гигиенические условия или беспокойство по утилизации игл. Настоящее изобретение, таким образом, дает возможность самостоятельного введения данного лекарственного средства неквалифицированным лицом без риска малого соблюдения пациентом установленных требований.

Особый вариант осуществления настоящего изобретения относится к ремимазоламу, в частности, бесилату ремимазолама, тозилату ремимазолама или эсилату ремимазолама, сформулированному в водную композицию, содержащую простой полиэфир, в частности, полиэтиленгликоль (PEG) (ММ=400 г/моль), который присутствует в количестве от 10 до 20% по массе, в особенности 10% по массе из расчета на общий объем данного препарата, и его применению для интраназального введения. Данный препарат имеет вязкость предпочтительно от 10 до 15 мПа·с и/или значение pH от 6 до 8.

Другой особый вариант осуществления настоящего изобретения относится к ремимазоламу, в частности, бесилату ремимазолама, тозилату ремимазолама или эсилату ремимазолама, сформулированному в водную композицию, содержащую простой полиэфир, в частности, полиэтиленгликоль (PEG) (ММ=400 г/моль), который присутствует в количестве от 10 до 20% по массе, в особенности 10% по массе из расчета на общий объем данного препарата, и его применению для внутривенного введения. Дан-

ный препарат имеет вязкость предпочтительно от 10 до 15 мПаз и/или значение pH от 6 до 8.

Кроме того, особый вариант осуществления настоящего изобретения относится к ремимазоламу, в частности, бесилату ремимазолама, тозилату ремимазолама или эсилату ремимазолама, сформулированному в водную композицию, содержащую полисахарид, предпочтительно, аминополисахарид, более предпочтительно, хитозан (ММ=50-500 кДа), который присутствует в количестве от 0,2 до 3% по массе, в особенности от 0,5 до 1,5% по массе из расчета на общий объем данного препарата, и его применению для интраназального введения. Данный препарат имеет вязкость предпочтительно от 10 до 15 мПаз и/или значение pH от 6 до 8.

Дополнительный особый вариант осуществления настоящего изобретения относится к ремимазоламу, в частности, бесилату ремимазолама, тозилату ремимазолама или эсилату ремимазолама, сформулированному в водную композицию, содержащую полисахарид, предпочтительно, аминополисахарид, более предпочтительно, хитозан (ММ=50-500 кДа), который присутствует в количестве от 0,2 до 3% по массе, в особенности от 0,5 до 1,5% по массе из расчета на общий объем данного препарата и его применению для внутрилежного введения. Данный препарат имеет вязкость предпочтительно от 10 до 15 мПаз и/или значение pH от 6 до 8.

Примеры

Пример 1. Интраназальный ремимазолам.

Целью данного исследования было определение максимальной переносимой или максимальной допустимой дозы (MTD) ремимазолама, седативного/анестетического кратковременного действия, при введении самцам крыс в различных наполнителях через интраназальный путь. Часть А: фаза эскалации дозы; четыре возрастающие дозы по достижению MTD (от дня 3-4 смыв между каждым уровнем дозы). Часть В: фаза фиксированной дозы; MTD определенную в части А, дозировали интраназальным и внутривенным путем в течение 3 дней. Во время части В, определяли токсикокинетические характеристики ремимазолама.

1. План эксперимента.

Таблица 1. План эксперимента

Часть А - MTD Фаза (Интраназальный путь - четыре дозы по возрастанию)

№ группы	Тестируемый препарат	Целевые уровни дозировки (мг/кг)	Объем дозирования (мл)	Концентрация дозировки (мг/мл)
6	Ремимазолам в воде для инъекций (WFI)	2, 4, 8, 16	0,1	5, 10, 20, 40
7	Ремимазолам в WFI с 1% хитозана	2, 4, 8, 16	0,1	5, 10, 20, 40
8	Ремимазолам в WFI с 20% PEG	2, 4, 8, 16	0,1	5, 10, 20, 40

Часть В - фаза фиксированной дозы (при MTD фаза максимальной дозы)

№ группы	Тестируемый препарат	Путь дозирования	Целевой уровень дозирования (мг/кг)	Объем дозирования (мл)	Концентрация дозировки (мг/мл)
1	Наполнитель (WFI)	Интраназальный	0	0,1	0
2	Ремимазолам в WFI	Интраназальный	16	0,1	40
3	Ремимазолам в WFI с 1% хитозана	Интраназальный	16	0,1	40
4	Ремимазолам в WFI с 20% PEG	Интраназальный	16	0,1	40
5	Ремимазолам в WFI	ВВ инъекция	16	0,1	40

Тестируемые препараты и контрольный препарат вводили животным (группам 6-8, часть А, и группам 1-4 часть В, только) один раз в день интраназальной инстилляцией. Дозы давали при использовании микропипетки с присоединенным по размеру пластиковым наконечником. Все контрольные и дозируемые животные получали 2 инстилляций (25 мкл) в каждую ноздрю (контрольный наполнитель или тестируемые препараты) на каждый день обработки (общий объем 0,1 мл). В ходе дозирования головы крыс держали в вертикальном положении. Микропипетку удерживали приблизительно на 0,5 мм в первый ноздре, и вливали каплю препарата (25 мкл). Сразу после этого вливали во вторую ноздрю. Животных удерживали вертикально на несколько секунд, чтобы дать возможность препарату проникнуть в нос, и затем процедуру повторяли для обеих ноздрей, после завершения дозирования, животное обратно воз-

вращали в свою клетку. Первый день дозирования был обозначен как день 1. Каждый дозирующий препарат контейнер инвертировали перед началом дозирования.

В части В группа животных 5 получала внутривенную инъекцию один раз в день в течение 3 дней. Внутривенную (болюс) инъекцию (через боковую хвостовую вену) доставляли при использовании стерильной иглы и одноразового шприца. Место введения дозы очищали стерильной салфеткой перед введением дозы.

2. Методики, наблюдения и измерения.

Фаза восходящей дозы (часть А) заключалась только в восстановлении клинических наблюдений и без воздействия на массу тела при высокой растворимости каждого наполнителя.

Фаза фиксированной дозы (часть В) поэтапно начиналась через два дня подряд (для проведения наблюдений согласно тесту Ирвина). В первый из этих двух дней 3 животных из групп 1-4 подвергали дозированию и затем обследовали, и на второй день оставшихся животных подвергали дозированию и в заключение обследовали по возможности в одно и то же время, как они подвергались дозированию в первый день.

Сбор данных по массе тела всех животных проводили ежедневно, и стандартные клинические наблюдения записывали через соответствующие промежутки времени перед проведением теста Ирвина, как описано ниже.

Животных обследовали в ходе проведения теста Ирвина в следующих временных точках: перед дозированием, +15 мин, +30 мин обследование в слепом режиме обработанных животных.

Данные обследования включали следующие параметры.

Возникновение вокализации, стереотипы, агрессивность, ненормальная походка, хвост Штрауба, тремор, дерганье, судороги, позы тела, седативный эффект, каталепсия, птоз, экзофтальм, слюнотечение, слезотечение, пилоаррекция, ненормальное дыхание, дефекация мочеиспускания и смерть.

Увеличение или уменьшение спонтанной активности, ответа на прикосновение и тонуса тела. Увеличение обнюхивания, чистки шерсти, почесывания и подъема на задние лапы.

Измерение размера зрачка с использованием руководства по оценке размера в миллиметрах.

Снижение рефлекса Пинна, ответное сокращение мышц и силы захвата лапы. Также необходимо отметить обследование любых дополнительных симптомов, таких как ненормальное дыхание, дефекация и мочеиспускание.

Запись частоты проявляемых у животных симптомов. Симптомы оценивают в баллах от 0 до 3, где 0 обозначает не найдено, и 3 высокий балл.

Измерение температуры тела с использованием вводимого приблизительного датчика.

Конечные точки и выбор фазы остаточной дозы описаны в таблицах ниже. "День" в каждой таблице относится ко дню дозирования, с перерывами, как описано выше.

Таблица 2. Расписание сбора образцов крови для фармакокинетического анализа

№ группы	Число самцов	Временные точки отбора образцов (Время после дозирования) в день 3				
		1 мин	3 мин	5 мин	15 мин	30 мин
1	3	X	-	-	-	-
	3	-	X	-	-	-
2	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X
3	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X
4	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X
5	3	-	X	-	X	-
	3	X	-	X	-	X

x=отбор образца; -не применяли.

Таблица 3. Конечные процедуры

Номер группы	Число животных	День запланированной эвтаназии	Процедуры некропсии			Гистология	Гистопатология
	M		Некропсия	Отбор ткани ^a	Взвешивание органа ^a		
1	6 ^b	4	X	X	-	X	X
2	6 ^b					X	X
3	6 ^b					X	X
4	6 ^b					X	X
5	6 ^b					-	-

X= проведенные процедуры; -= не применяли.

^a См. ниже более подробную информацию по отбору образцов.

Таблица 4. Отбор ткани дыхательных путей и консервирование

Ткани	Взвешивание	Сбор	Микроскопическая оценка	Примечание
Идентификация животных	-	X	-	-
Полость носа (фиг. 6)	-	X	X	После вскрытия тушки, носовую полость осторожно промывали нейтрально забуференным 10% формалином для того, чтобы обеспечить удаление воздушных пузырей из носовой полости. Проводили декальцинацию. Подготовили четыре поперечные секции носовой полости и оценивали. Секции отбирали следующим образом (см. фиг.6): Секция I - заштрихованная накрест 2-3 мм задняя часть верхних резцов. Секция II - заштрихованная накрест через первый палатальный гребень. Секция III - заштрихованная накрест до середины первого верхнечелюстного моляра, проходящая через переднюю (медиальную) часть обеих глазниц. Секция IV - заштрихованная накрест через третий верхнечелюстной моляр. Один уровень включает the носоглоточный проток и назально-ассоциированную лимфоидную ткань (NALT).

3. Результаты.

а) Смертность.

Данные исследования прошли без внеплановых смертей.

б) Клинические наблюдения.

Наблюдению подвергались признаки, включающие походку вразвалку, подавленное поведение, затрудненное дыхание, снижение активности и иногда потерю рефлекса переворачивания, а также признаки, относящиеся к процедуре дозирования (чихание и красные выделения из носа). В части А наблюдения проводили более часто на каждый последующий день дозирования, в ответ на увеличивающуюся дозу. В части В не было существенных различий между интраназальными группами, дозированными ремимазолам.

В табл. 5 показаны и на фиг. 1 проиллюстрированы результаты наблюдений с учетом походки вразвалку, подавленного поведения и снижения активности. "Remi" обозначает ремимазолам. Число животных, участвующих в каждом клиническом обследовании, указано для каждой группы.

Таблица 5. Клинические наблюдения

	Группа	IPD	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин
походка вразвалку	Remi/вода	2	6	4	1	0
	Remi/хитозан	3	3	0	0	0
	Remi/PEG	1	6	5	1	0
	Remi BB	0	2	5	5	1
снижение активности	Remi/вода	0	2	1	0	0
	Remi/хитозан	0	1	2	1	0
	Remi/PEG	0	0	1	0	0
	Remi BB	6	6	3	1	1
подавленное поведение	Remi/вода	1	5	6	6	0
	Remi/хитозан	1	4	5	4	0
	Remi/PEG	0	2	3	3	0
	Remi BB	6	6	6	6	3
потеря рефлекса переворачивания	Remi/вода	0	0	0	0	0
	Remi/хитозан	0	0	0	0	0
	Remi/PEG	0	0	0	0	0
	Remi BB	6	0	0	0	0

IPD=непосредственно после дозирования.

с) Масса тела и изменения массы тела.

На массу тела не влиял какой-либо из препаратов в процессе возрастания разовых доз или в ходе фазы повторных доз при возможно максимальной дозе.

d) Наблюдение согласно тесту Ирвина.

Не было каких-либо существенных различий во временных точках 15 и 30 мин между животными, обработанными через интраназальный путь различными препаратами.

e) Температура тела.

На температуру тела не влиял какой-либо из препаратов во временных точках 15 и 30 мин в ходе скринирования согласно тесту Ирвина.

f) Воздействие ремимазола на размер зрачка (мм).

На размер зрачка не влиял какой-либо из препаратов во временных точках 15 и 30 мин в ходе скринирования согласно тесту Ирвина.

g) Макропатология.

Не было отмечено связи тестируемого препарата с основными изменениями. Основные наблюдаемые изменения были рассмотрены как случайные, обычно наблюдаемые в природе у этой породы и связанные с возрастом крыс, и, следовательно, были рассмотрены как несвязанные с введением ремимазола.

h) Гистопатология.

Минимальную переходную эпителиальную метаплазию наблюдали в вентральном слуховом проходе передней носовой полости одного самца, обработанного ремимазолом в воде (группа 2). Одно животное имело минимальное воспаление обонятельного эпителия.

Минимальная или мягкая переходная эпителиальная метаплазия, иногда ограниченная вентральным слуховым проходом, наблюдалась в передней носовой полости у всех самцов, обработанных ремимазолом в воде с 1% хитозаном (группа 3). У двух животных также имелась небольшая корка обонятельного эпителия.

Отсутствовали микроскопические изменения, связанные с введением ремимазола в воде с 20% PEG (группа 4).

Связь тестируемого препарата с микроскопическими изменениями суммированы в табл. 6.

Таблица 6. Обобщение микроскопических изменений - запланированная эвтаназия животных (день 4)

Группа	Самцы крыс			
	1	2	3	4
Доза (мг/кг)	0	16	16	16
Число экспериментальных животных	6	6	6	6
Полость носа (№ обследуемого)	(6)	(6)	(6)	(6)
Метаплазия, переходный эпителий	0	1	6	0
минимальный	0	1	4	0
Мягкий	0	0	2	0
Воспаление обонятельного эпителия минимальное	0	1	0	0
Корка обонятельного эпителия минимальная	0	0	2	0

Другие микроскопические изменения не наблюдались в носовой полости.

i) Фармакокинетический анализ: уровни ремимазола в плазме и его основной метаболит

CNS7054.

Таблица 7. Фармакокинетика для CNS7054 (карбоновокислотный метаболит CNS7056) и ремимазолама

Группа	1 мин	3 мин	5 мин	15 мин	30 мин
CNS7054 [нг/мл]					
2 (Remi Вода)	1270	6680	8757	1301	1358
3 (Remi Хитозан)	2273	1627	4296	6360	1124
4 (Remi PEG)	3703	3274	1203	524	562
5 (Remi BB)	26210	15045	20952	10962	7387
Ремимазолам [нг/мл]					
2 (Remi Вода)	41,6	49,7	219,4	0	0
3 (Remi Хитозан)	52,6	10,1	36,4	0	0
4 (Remi PEG)	268,7	53,0	0	0	0
5 (Remi BB)	31,4	0	0	0	0

Приведенные результаты показывают, что при последующем интраназальном введении крысы соматически подвергаются воздействию ремимазолама и его основного метаболита CNS7054.

4. Обсуждение.

Препарат для группы 3 (с хитозаном) имеет pH ниже, чем у других препаратов (так хлористоводородную кислоту включают в препарат для того, чтобы дать возможность хитозану полностью раствориться), и такой низкий pH, как считается, скорее всего, частично отвечает за увеличение тяжести гистопатологических изменений и образование корки, по сравнению с группой 2 (только с водой).

Все препараты были вязкими. Препарат для группы 4 (с PEG) был особенно наиболее вязким.

Все клинические изменения, как считается, объясняемые интраназальным дозированием с ремимазоламом (походка вразвалку, подавленное поведение, затрудненное дыхание, снижение активности и иногда потеря рефлекса переворачивания) наблюдались до 15 мин после дозирования, в какой-то момент времени уровни ремимазолама в плазме вернулись к 0 у всех групп дозирования, включая внутривенное введение.

5. Заключение.

В заключение, интраназальное введение ремимазолама хорошо переносится крысами, животные показали хорошее восстановление после каждой сессии дозирования, и представлено в качестве клинически полезного в преддверии некропсии.

По сравнению с внутривенным путем, интраназальный путь был эффективным, но не эффективным при выявлении клинических изменений, соответствующих фармакологическому эффекту для такого же количества тестируемого препарата.

Гистопатологические изменения в группе 3 считаются нежелательными с точки зрения повторного введения.

Пример 2. Внутривенный ремимазолам.

Этот эксперимент подтверждает целесообразность доставки ремимазолама в качестве вспомогательного вещества к ремифентанилу через ингаляцию.

1. Способы.

Крыс подвергали обработке аэрозолем ремимазолама и ремифентанила по отдельности и в комбинации. Аналгезию количественно определяли с использованием теста отдергивания хвоста, и повреждение легких травм оценивали с помощью механического измерения.

Исследование скорости отдергивания хвоста выполняли с использованием самцов крыс Sprague-Dawley, массой 200-300 г. Измерение легочной механики проводили при использовании 8-недельных самок мышей C57B1/6 массой 19-25 г и инструмента Flexivent FX-1 (Scireq, Montreal, Qc, Canada).

Ингаляционная камера.

Все пространство ингаляционной камеры использовали, как описано Bevens et al. (в Bevens T, Deering-Rice CE, Stockmann C, Light AR, Reilly CA, Sakata D. Inhaled remifentanyl in Rodents. Anesthesia & Analgesia: In Press.), но с дополнительно встроенным аэрогенным ультразвуковым небулайзером, массово поставляемым фирмой Aerogen Ltd. (Galway, Ireland). Аэрогенный небулайзер производит аэрозольные частицы среднего диаметра 2,5-4,0 объема, и используется для распыления ремимазолама.

Аналгетическое тестирование.

Аналгезию оценивали, как описано у Bevens et al (см. выше). Кратко, время отдергивания хвоста измеряли с помощью ИТС аналгетического теста отдергивания хвоста. Хвосты тестировали на расстоянии 2 см от кончика с использованием света 50% интенсивности и запрограммированного времени 20 с для предотвращения повреждения тканей или поверхности ожога у крыс.

Исследование времени отдергивания хвоста.

Данное исследование проводили на 25 крысах в дополнение к исследованию ответа на дозу у 53 крыс, уже проведенному с использованием ингаляционного ремифентанила (см. Беванс и др. выше). Время отдергивания хвоста в подвергшихся воздействию лекарственного средства группах сравнивали со временем отдергивания хвоста в предварительно протестированных базовых и контрольных группах с введенным ингаляцией солевым раствором. Для этого исследования ремимазолам тестировали при 10 и 25 мг/мл, и в комбинации с ремифентанилом 100 или 250 мкг/мл.

Легочная механика: 30 мышей ($n=5$ /группа) использовали для оценки функции легких после кратковременного воздействия аэрозольного ремимазола и кратковременного и повторного воздействия комбинированной ингаляции ремимазолом и ремифентанилом с использованием Flexi-Vent FX-1 вентиллятора для мелких животных (Scireq, Montreal, Qc, Canada). Особому измерению подвергали сопротивление легких к изменениям (R_{rs}), сопротивление верхних дыхательных путей (R_n), сопротивление тканей (G), растяжимость легких (C_{rs}), эластичность легких (E_{rs}) и эластичность тканей (H). Эти признаки определяли с использованием мышинной модели константной фазы, которая широко используется для оценки механики легких (например, Irvin CG, Bates JHT. Measuring the lung function in the mouse: the challenge of size. *Respir Res* 2003; 4:4). Также применяли способы, как ранее описано у Bevans et al. (см. выше).

При кратковременном воздействии ремимазола, контрольных мышей подвергали воздействию наполнителем (10% ДМСО/90% нормальный солевой раствор) 5 обработками с последующим введением провокационной дозы метахолина 25 мг/мл. Обработанных мышей подвергали воздействию одной дозы наполнителя с последующими четырьмя обработками ремимазолом с увеличивающимися концентрациями (5, 10, 15, 20 мг/мл), затем вводили провокационную дозу метахолина (25 мг/мл). При комбинированном воздействии, мышей подвергали воздействию контрольным наполнителем, с последующими четырьмя обработками 200 мкг/мл ремифентанила в комбинации с 20 мг/мл ремимазола, затем вводили провокационную дозу метахолина (25 мг/мл). Этих мышей сравнивали с мышами, подвергнутыми 5-разовому воздействию наполнителя с последующим введением провокационной дозы метахолина. Для повторения суб-кратковременного воздействия, мышей подвергали воздействию комбинации 250 мкг/мл ремифентанила и 20 мг/мл ремимазола каждый день с 3 обработками всего пространства камеры содержания. Спустя сорок восемь часов после третьего воздействия, измеряли легочную механику, как указано выше.

Статистический анализ: Статистический анализ проводили, как описано у Bevans et al (см. выше). Эксперименты, рекомендуемые в этом исследовании, снабжали энергией для достижения 80% мощности с учетом одностороннего ANOVA и t-критерия Стьюдента двух выборок. Тест Шапиро-Уилка использовали для оценки нормальности распределения данных и/или остатков в преддверии выполнения любых статистических сравнений. Данные выражали как медианы (межквартильный диапазон [IQR]), и сравнение между группами в одной временной точке проводили при использовании t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна-Уитни, при необходимости.

Тест на время отдергивания хвоста проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Эксперименты на кратковременную легочную механику проводили при использовании одностороннего ANOVA. Для всех сравнений, $p < 0,001$ считается статистически значимым. Все статистические сравнения были двухсторонними. Для выполнения статистического анализа и расчетов мощности использовали программное обеспечение R 3.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и Graphpad Prism (La Jolla, CA, USA).

2. Результаты.

Время отдергивания хвоста: Ингаляционный ремимазол не смог продуцировать аналгезию. Концентрации >25 мг/мл не могли быть протестированы из-за отсутствия растворимости в подходящем наполнителе. Когда ремимазол (10 или 25 мг/мл) вводили в комбинации с 250 мкг/мл ремифентанила, наблюдалась значительная разница во времени отдергивания хвоста ($P < 0,0001$), сопоставимая аналгезия достигается при использовании только 1000 мкг/мл ремифентанила ($P < 0,0001$) (фиг. 2).

Легочная механика.

Кратковременная ингаляционная доставка ремимазола до 20 мг/мл не изменяет легочной механики у мышей (фиг. 3). Аналогичным образом, воздействие на мышей кратко- (фиг. 4) или суб-кратковременно (фиг. 5) комбинацией ремифентанила и ремимазола показало легочную механику без изменений, за исключением, сравнительного воздействия провокационной дозы метахолина на сопротивление верхних дыхательных путей, где суб-кратковременное воздействие на мышей показало уменьшение сопротивления легких к изменениям по сравнению с мышами, подвергнутыми воздействию наполнителя ($P < 0,0007$). Эти данные показывают, что ремимазол сам по себе или в комбинации с ремифентанилом не вызывает раздражения легких, бронхоспазма или других неблагоприятных событий в легких. Уменьшение сопротивления легких объясняется ремифентанилом.

3. Обсуждение.

Данное исследование показало, что ремимазол, при введении в сочетании с ремифентанилом, обладает синергическим эффектом на аналгезию, разделяя также желаемую фармакокинетику, фармакодинамику и профиль безопасности кратко-действующих агентов на основе сложного эфира. Следовательно, считается, что ремимазол проникает в системную циркуляцию крови в терапевтически активной конфигурации.

Пример 3. Скрининг растворимости.

Для тестирования солубилизации лекарственного продукта ремимазола (лиофилизированная твердая композиция, содержащая 20 мг ремимазола и лактозу в массовом соотношении 1:13) использовали различные наполнители. Указанные наполнители включают WFI (вода для инъекций), 1%

масс./об. хитозан в WFI и 20% масс./об. PEG 400 в WFI.

Указанные наполнители получали следующим образом.

WFI как получена; 1% масс./об. хитозан: хитозан отвешивали (1 г для 100 мл объема) и добавляли к WFI до примерно 80% конечного объема, затем перемешивали при помощи магнитной мешалки. pH регулировали добавлением 1M HCl до тех пор, пока хитозан не растворится; это требовало примерно 5 мл для общего объема 100 мл. После полного растворения, раствор переносили в 100-мл объемную колбу и доводили до нужного объема при помощи WFI. Полученный раствор возвращали в стакан и перемешивали для смешивания.

20% масс./об. PEG 400 в WFI: 20 г PEG 400 взвешивали непосредственно в стеклянном стакане, в который добавляли WFI до объема примерно 60% (т.е. примерно 60 мл WFI). Полученный раствор перемешивали при помощи магнитной мешалки до полного растворения и затем переносили в 100-мл объемную колбу и доводили до нужного объема при помощи WFI (100 мл). Полученный раствор возвращали в стакан и перемешивали для смешивания.

Указанные наполнители тестировали относительно их способности к растворению 20 мг ремимазола в 0,4 мл наполнителя и стабильности раствора.

Результаты были следующими.

В объеме 0,4 мл всех трех наполнителей успешно растворялся лекарственный продукт ремимазола. 20% масс./об. раствор PEG 400 был стабильным по меньшей мере в течение 6 часов (при растворении в 0,4 мл) и по меньшей мере 24 ч (при растворении в 0,5 мл) по сравнению с менее чем 2 ч для WFI и 1% масс./об. хитозана в WFI.

Пример 4. Исследование CNS7056 (ремимазолам) после одного интраназального введения Геттингенским минисвинкам.

Целью исследования было получение информации, касающейся поглощения и фармакокинетики, седативного профиля и местной переносимости (оцениваемой при помощи риноскопии) ремимазола минисвинками после одного интраназального введения из невосстановленного сформулированного лекарственного продукта, который представляет собой лиофилизат, содержащий бесилатную соль ремимазола в качестве активного ингредиента, и декстран 40 и моногидрат лактозы в качестве эксципиентов. Минисвинки были выбраны из-за схожести анатомических состояний носа с человеческими.

Проведение исследования.

Тестируемый препарат: ремимазолам (CNS7056), Batch no. TT284.

Сформулированный лекарственный продукт: 33,2% моногидрат лактозы, 49,7% декстран 40, 17,1% бесилат ремимазола.

Один флакон содержит: 50 мг ремимазола (активный ингредиент) или 69,37 мг бесилата ремимазола.

Наполнитель: не применялся.

Вид и линия: геттингенские минисвинки, ненативные.

Поставщик: Ellegaard Gottingen Minipigs A/S, Denmark.

Число и пол животных: 3 самки животных, число животных 1-3.

Масса тела (при дозировании): от 20,2 до 25,0 кг.

Возраст (при дозировании): 1-2 года.

Период адаптации: 2 недели.

Диета: животных кормили подходящим количеством в соответствии с их возрастом и массой тела (как рекомендовано заводчиком Ellegaard, DK).

Питьевая вода: неограниченно.

Уровень дозы: 25 мг ремимазола (активный ингредиент) на животное.

Путь введения: интраназальное введение при помощи шпателя в левую ноздрю, правая ноздря оставалась необработанной и служила в качестве контроля.

Частота и продолжительность введения: единичное введение на день тестирования 1 с последующими 3 днями без дозирования.

Вводимое количество: 25 мг/животное/день. Общее количество 25 мг ремимазола (активный ингредиент) на животное разделяли на 4 порции по 3×5 мг и 1×10 мг. 4 порции на животное взвешивали непосредственно перед введением и вводили в левую ноздрю в пределах 3-5 мин. Первая порция составляла приблизительно 5 мг ремимазола. Тестируемый препарат вводили в виде высушенного сформулированного клинического пробного материала (лиофилизата), т.е. без проведения растворения. Перед введением лиофилизат размалывали в порошок. Консистенция тестируемого препарата становилась пастообразной после контакта с влагой слизистой носа. Следовательно, процедура нанесения требует особого внимания.

Обоснование для подбора дозы.

Для обоснования, уровни доз выбирали на основе токсикологических данных и имеющихся данных, полученных от внутреннего экспериментального исследования Геттингенских минисвинок. Это аналитическое исследование показало, что количество лекарственного продукта, наносимого в виде порошка, ограничен его сильной гигроскопичностью (подтверждено в настоящем исследовании). Следовательно,

ради контролируемой обработки и проведения коротковременной процедуры введения, было решено вводить 25 мг лекарственного продукта.

Ремимазолам (лиофилизат) наносили с помощью шпателя небольшими порциями в короткие промежутки времени (общее время нанесения 25 мг ремимазолама каждому животному: составляло от 3 до 5 мин).

Нанесение большого количества лекарственного продукта в виде порошка стало возможным после введения первой фракции общей дозы, хотя она была под угрозой частичного выброса при фырканье. После введения первой фракции, однако, интраназальная локализация остальных фракций лучше переносилась. Риск отфыркивания у животных, подвергнутых воздействию седативных препаратов, был только минимальным (также у двух минисвинок, которые позже показали нормальную реакцию на раздражители, как представляется, чувствовался некоторый уровень релаксации после первой порции). Однако, вводимый материал, как правило, удерживался в носовых отверстиях, частично перекрывая входное отверстие.

Выводы.

Клинические признаки: не связанные с тестируемым препаратом изменения в поведении (за исключением седации, см. ниже) или внешнем виде обследовали после интраназального введения 25 мг ремимазолама/животное.

Смертность: ни одно из животных не погибло в ходе исследования.

Масса тела: не наблюдалось влияний на массу тела, связанных с тестируемым препаратом.

Потребление продуктов питания и питьевая вода: было отмечено отсутствие влияния, связанного с тестируемым препаратом.

Оценка седативного эффекта: у одного из трех животных (животное № 2) проявился умеренный (3) и выраженный (4) седативные эффекты, не показавшие какой-либо реакции на акустический и световой раздражители, соответственно, (симптом 1), и умеренный (3) седативный эффект на механический раздражитель (симптом 2). Оценки седативного эффекта после интраназального введения приведены в следующей таблице.

Общий седативный эффект при помещении животных в сетчатую клетку		Оценка
Симптом 1 ^{a)}	Симптом 2 ^{b)}	
Нормальный	Нормальный	0 (нет)
Небольшая задержка в ответ на акустический раздражитель	Небольшая задержка в ответ на механический раздражитель	1 (минимальный)
Выраженный задержка в ответ на акустический раздражитель	Умеренная задержка в ответ на механический раздражитель	2 (легкий)
Нет ответа на акустический раздражитель	Выраженная задержка в ответ на механический раздражитель	3 (умеренный)
Нет ответа на направленный раздражитель (свет) [#]	Нет ответа на механический раздражитель	4 (выраженный)

^{a)} Ответ на звук, который был произведен путем постукивания со стороны сетчатой клетки в сторону от хвостовой части к голове животного.

^{b)} Ответ на сдавливание задних или передних лап конечностей.

[#] Если животное не реагирует на фоновый раздражитель (звук), проверяли мигательный рефлекс.

Влияние тестируемого препарата на седативный эффект (симптомы 1 и 2) отмечено у животного № 2 после интраназального введения 25 мг ремимазолам/животное, начиная с 5 мин после введения с продолжительностью до 30 мин, максимум с 10 мин п.в.

Максимальная оценка седативного эффекта составляла 3 и 4 не показавшего реакции на акустический и световой раздражители, соответственно (симптом 1), и 3 на механический раздражитель (симптом 2).

У животных № 1 и 3 эффект отсутствовал (была зарегистрирована нулевая оценка).

Результаты представлены графически на фиг. 7a (симптом 1) и фиг. 7b (симптом 2) и показаны в следующей таблице.

Оценка седативного эффекта CNS7056 (ремимазолам)								
№ Животного	Перед дозир.	Минуты п.в.						
		5	10	20	30	35	60	90
		Симптом 1						
1 f	0	0	0	0	0	0	0	0
2 f	0	1	3, 4	2	1	1	0	0
3 f	0	0	0	0	0	0	0	0
		Симптом 2						
1 f	0	0	0	0	0	0	0	0
2 f	0	1	3	2	0	1	0	0
3 f	0	0	0	0	0	0	0	0

Риноскопия.

Любое животное обследовали после назального введения 25 мг ремимазолама/животное на отсутст-

вие влияния тестируемого препарата на изменения в слизистой носа в форме эритемы, язвы или появления отека.

Анализ плазмы крови.

Уровни ремимазолама (CNS7056) и метаболита CNS7054 в плазме крови были ниже нижнего предела определенных количественных показателей, подтвержденных биоаналитическим методом GLP (20 нг/мл CNS7056, 100 нг/мл CNS7054) во всех пробах, за исключением образца, полученного от животного № 2 на 0,25 часа п.в., в котором был обнаружен ремимазол при 50,4 нг/мл. Концентрации ремимазолама и CNS7054 ниже LLOQ по методу GLP были определены с использованием научно обоснованного и надежного экстраполяционного подхода.

Фармакокинетика.

Оценить фармакокинетику ремимазолама (CNS7056) и его метаболита CNS7054 на основе значений, измеренных в пределах биоаналитического метода GLP, не представляется возможным, поскольку почти все значения в плазме были ниже нижнего предела определенных количественных показателей. Была проведена оценка абсорбции на основе концентрации в плазме, определенной при помощи количественного показателя в диапазоне низких концентраций, с использованием не подтвержденного, хотя надежного, научно обоснованного широко распространенного валидированного метода.

Забор крови для токсикокинетики.

С целью получения по меньшей мере 500 мкл EDTA/NaF плазмы крови, содержащей ингибитор параоксон-эстеразы на животное, и времени отбора проб, кровь забирали из яремной вены всех животных в последующих временных точках. Использовали предварительно охлажденные пробирки с максимально возможным объемом 1200 мкл и доверху заполняли кровью:

Получение и доверенности на проведение:			
Забор проб крови на день тестирования	№ Животного	Время отбора проб	Число образцов плазмы
1	1-3	- 3 мин п.в. - 15 мин п.в. - 30 мин п.в. - 60 мин п.в. - 90 мин п.в.	5х3
		После этого в интервале от 30 минут до 1 часа после ослабления последнего седативного симптома - 2,0 ч п.в. - 2,5 ч п.в. Наблюдения не проводили после того, как проявлялся последний из симптомов седации спустя 35 минут после введения	2х3
		Общее число образцов: 21	

п.в.: после введения дозы, относится ко времени после интраназального введения последней порции.

Получение образца плазмы.

Разведение параоксона: 100 мкл параоксона (параоксон-этил, Sigmar-Aldrich, партия №. SZBD172XV) добавляли к 400 мкл ацетонитрила (ACN) и смешивали при взбалтывании. Все образцы крови собирали в предварительно охлажденные пробирки с максимально возможным объемом 1200 мкл, содержащие EDTA/NaF плюс 1 мкл раствора параоксон/ACN на 100 мкл крови, т.е. 12 мкл раствора параоксон/ACN на пробирку. Образцы крови охлаждали с использованием системы Cooling-Rack (Nalgene!!! Labtop cooler) перед центрифугированием. После центрифугирования, образцы плазмы немедленно замораживали и хранили при $\leq -15^{\circ}\text{C}$.

Оценке фармакокинетики ремимазолама (CNS7056) и его метаболита CNS7054 препятствовал тот факт, что почти все значения плазмы были ниже нижнего предела определенных количественных показателей (LLOQ_{CNS7056}: 20 нг/мл; LLOQ_{CNS7054}: 100 нг/мл).

Характеристики поглощения оценивали на основании биоаналитических данных, полученных путем экстраполяции GLP-подтверждающего метода в пределах LOQ диапазона.

Площадь под кривой концентрации ремимазолама в плазме от 3 мин до 2,5 ч после интраназального введения оценивали для обозначения профиля плазмы с помощью линейного метода трапеций.

Оценку поглощения проводили, основываясь на концентрациях в плазме, определенных при помощи определенных количественных показателей в диапазоне низких концентраций, с использованием не подтвержденного, хотя надежного, распространенного валидированного метода.

Обоснование для рассмотрения суб-LLQ значений.

Суб-LLOQ значения указывали на то, что присутствовало окончательное поглощение ремимазолама после интраназального введения лекарственного продукта в виде порошка. Оно было охарактеризова-

но на основании данных по концентрациям в плазме, полученных при помощи ВЭЖХ-МС в ответ на экстраполяцию значений в нулевой точке, найденных ниже нижнего предела по валидированному методу. Данная экстраполяция расценивалась как поставяющая достоверную оценку концентраций фактического анализата из-за минимальных фоновых помех (как показано профилями ВЭЖХ-МС) и близкое сходство алгоритмов, применяемых для обоснования концентраций в проверенном и непроверенном диапазоне.

РК параметры.

C_{max} Ремимазолама, достигнутая у животного № 2, составляла 50,4 нг/мл, т.е. только одно значение, найденное в утвержденном GLP диапазоне. Несколько иной результат был получен при оценке данного образца, используя отличный алгоритм, подходящий для оценки диапазона концентраций ниже нижнего предела количественного определения по биоаналитическому методу GLP. C_{max} у животного № 1 составляла 17,4 нг/мл. C_{max} у животное № 3 не превышала 8,6 нг/мл и проявилась сравнительно поздно, после введения.

t_{max} Ремимазолама в плазме составило 15 мин после интраназального введения у двух из трех животных; для метаболита оно составило 15 мин у животного № 2 и 60 мин у животных № 1 и 3.

$AUC_{0 \rightarrow last}$ метаболита была одинакова у трех минисвинок, составляя диапазон от 38 и 51 нг*ч/мл, тогда как $AUC_{0 \rightarrow last}$ ремимазолама показала более широкий диапазон, от 7 (животное № 3) до ~20 нг*ч/мл (животное № 2).

Обсуждение.

Соотношения AUC (CNS7054/Ремимазолам) составляли 3,7, 1,9, и 6,6 у животных №№ 1-3, указывая на менее экстенсивный метаболизм у животного № 2. Это согласуется кроме того с фармакокинетическими подробностями. В целом, очевидно (и, вероятно, с учетом анатомических параметров), что крупные порции (животное № 1) или среди всех (животное № 3) интраназальные дозы вдыхались и поглощались вскоре после введения, так что наблюдаемый профиль вероятно отражает совокупность кишечного и интраназального поглощения. У животного № 3 задержка C_{max} метаболита и низкий профиль концентрации ремимазолама у животного № 3 предполагает, что пероральное поглощение с последующим печеночным метаболизмом был преобладающим путем интраназального введения дозы у этого животного. Животное № 1 показало аналогичную картину (хотя концентрации ремимазолама в плазме были несколько выше), так что животное № 2, вероятно, подходит ближе к отображению фармакокинетики после интраназального поглощения.

Биодоступность ремимазолама при интраназальном введении у животного № 2 составляла 10%, как оценено путем перекрестного связывания для обозначения профилей ремимазолама в плазме самок минисвинок, наблюдаемых во время и после внутривенного введения 120 мг/кг свыше 6 часов в других исследованиях (исследование LPT 32236 и связанный Биоаналитический доклад Aptuit VNG3585). Аналогичные оценки эволюционирует при сравнении с внутривенным болюсом и вливанием при исследовании микросвинок (исследование Y08AG004) (см. таблицу ниже).

Таблица. Оценка биодоступности при использовании предшествующих исследований* в качестве ссылок

Исследование	Доза (мг/кг)	$AUC_{0 \rightarrow last}$ (нг*ч/мл)	$AUC_{0 \rightarrow last}/Доза$ (нг*ч*кг/мл/мг)	Биодоступность ¹ (0- t_{last}) (%)
Настоящее (33659)	1,25 ¹	19,92 ¹	15,94 ¹	10,5 (32236) 5,43 (Y08AG004 болюс) 5,63 (Y08AG004 инфузия)
32236	120	18215,23	151,79	n.a
Y08AG004 болюс	1	293,3 ²	293,3 ²	n.a
Y08AG004 инфузия	2,4	676,7 ²	282,9 ²	n.a

* Исследование 32236 (14-День DRF Исследование CNS7056 на геттингенских минисвинках с последующим повтором внутривенной 4-часовой инфузии) и исследование Y08AG004 (концентрации ONO-2745 и ONO-IN-252 в плазме после разового внутривенного болюсного введения или инфузии ONO-2745BS микросвинкам).

¹ Значения вычисляют для минисвинки № 2 (масса 20 кг).

² Данные 0 $\rightarrow\infty$. Сравнение $AUC_{0 \rightarrow last}$ и $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ мало оправдано, как для ремимазолама, смоделированной части в 0 $\rightarrow\infty$, так и для части, не включенной в 0 $\rightarrow last$.

Заключение.

В то время как у одного из трех обработанных животных проявились признаки переходного седативного эффекта, не наблюдалось неблагоприятных системных реакций (в клинических наблюдениях смертности, потребления корма и воды, и массе тела) после интраназального введения лекарственного продукта ремимазолама при одной дозе на массу тела 1,25 мг/кг. Таким образом, в данном исследовании он может быть определен как системный NOAEL для интраназального введения сухого лекарственного продукта в виде порошка в количестве, составляющем $\geq$ 25 мг/кг. Прямой интенсивный контакт 25 мг

порошка сухого лекарственного продукта ремимазола со слизистой носа одной ноздри хорошо переносится без проявления каких-либо изменений во внешнем виде поверхностей слизистой оболочки, включая области, которые находились в прямом контакте с порошком сухого лекарственного средства. Следовательно, можно сделать вывод, что NOAEL для местной переносимости составляет > 25 мг/животное. Уровни ремимазола (CNS7056) в плазме и метаболита CNS7054 ниже нижнего предела, предусмотренного биоаналитическим валидным методом GLP (20 нг/мл CNS7056, 100 нг/мл CNS7054) во всех образцах, за исключением образца, полученного от животного № 2 через 0,25 ч п.в., в котором ремимазол обнаружен в количестве 50,4 нг/мл.

В целом можно сделать вывод, что минисвинки могут быть подвергнуты седативному воздействию путем интраназального введения лиофилизата порошка ремимазола и считается фактором применимости его лиофилизата с высокой гидроскопичностью.

Условные обозначения к фигурам

Фиг. 1: клинические наблюдения у крыс при введении ремимазола. Фиг. 1a: походка вразвалку. Фиг. 1b: подавленное поведение. Фиг. 1c: снижение активности. В каждой фигуре на x-оси указано время наблюдения (временной интервал 1-5 соответствует IPD, 5 мин, 10 мин, 15 мин и 30 мин), и на y-оси указано число животных, подвергнутых частичному клиническому наблюдению.

Фиг. 2: время отдергивания хвоста. Анальгетический ответ на увеличение концентрации ремифентанила в дыхательных путях и/или ремимазола за 5 мин, как измерено по времени отдергивания хвоста, Максимальная продолжительность теста 20 с. $n=5$ /группа, если не указано иное. Показан как средний межквартильный диапазон. $\times$ указывает существенное отличие от исходных данных предварительного тестирования ($p<0,0001$) и ингаляционного солевого раствора $p=0,0002$. $\times^*$ указывает существенное отличие от исходных данных и контрольного солевого раствора ($p<0,0001$).

Фиг. 3: измерения легочной механики после воздействия увеличивающейся концентрации ингаляционного ремимазола с последующим воздействием провокационной дозы метахолина у C57B1/6 мышей, подвергнутых кратковременному воздействию увеличивающейся концентрации ингаляционного ремимазола (мг/мл RM), в сравнении с воздействием ингалируемого наполнителя (10% ДМСО/90% солевой раствор), с последующей провокационной дозой 25 мг/мл метахолина (MeCH). $n=5$. Фиг. 3a: доза-ответ легочное сопротивление (Rrs). Фиг. 3b: доза-ответ сопротивление верхних дыхательных путей (Rn). Фиг. 3c: доза-ответ на растяжимость легких (Crs). Фиг. 3d: Доза-ответ на ослабление или сопротивление тканей (G). Фиг. 3e: Доза-ответ на эластичность легких (Ers). Фиг. 3f: Доза-ответ на эластичность тканей (H). В каждой фигуре на x-оси указана обработка, и на y-оси указана измеренная легочная механика. Серые полосы указывают мышей, которым 5 раз введен наполнитель с последующим введением провокационной дозы метахолина. Черные полосы указывают мышей, подвергнутых воздействию наполнителя, затем увеличивающейся концентрации ремимазола с последующим введением провокационной дозы метахолина.

Фиг. 4: измерение легочной механики после кратковременного воздействия комбинацией ингаляционного ремимазола и ремифентанила с последующим введением провокационной дозы метахолина у C57B1/6 мышей, подвергнутых кратковременному воздействию 200 мкг/мл ремифентанила (RF), комбинированного с 20 мг/мл ремимазола (RM), путем ингаляции (серые полосы) в сравнении с воздействием ингалируемого наполнителя (10% ДМСО/90% солевой раствор), с последующим введением провокационной дозы метахолина (MeOH) (черные полосы). $n=5$. Фиг. 4a: сопротивление легких (Rrs). Фиг. 4b: растяжимость легких (Crs). Фиг. 4c: Эластичность легких (Ers). Фиг. 4d: сопротивление верхних дыхательных путей (Rn). Фиг. 4e: ослабление или сопротивление тканей (G). Фиг. 4f: эластичность тканей (H). На каждой фигуре на x-оси указана обработка, и на x-оси указана измеренная легочная механика.

Фиг. 5: измерение легочной механики с последующим субкратковременным воздействием комбинации ингаляционного ремимазола и ремифентанила, с последующим введением провокационной дозы метахолина у C57B1/6 мышей после повторного воздействия на легкие 200 мкг/мл ремифентанила (RF) и 20 мг/мл ремимазола (RM) с повторным предыдущим воздействием ингаляционным RF и RM (серые полосы), в сравнении с мышами при повторном воздействии ингаляционным наполнителем, с последующим введением провокационной дозы метахолина (MeCH) (черные полосы). $n=5$, $\times=P<0,0007$. Фиг. 5a: сопротивление легких (Rrs). Фиг. 5b: растяжимость легких (Crs). Фиг. 5c: Эластичность легких (Ers). Фиг. 5d: сопротивление верхних дыхательных путей (Rn). Фиг. 5e: ослабление или сопротивление тканей (G). Фиг. 5f: эластичность тканей (H). На каждой фигуре на x-оси указана обработка, и на y-оси указана измеренная легочная механика.

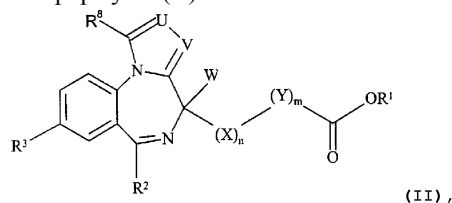
Фиг. 6: разделенные секции I-IV взяты из носовой полости крыс. Секция I - заштрихованная накрест 2-3 мм задняя часть верхних резцов. Секция II - заштрихованная накрест через первый палатальный гребень. Секция III - заштрихованная накрест до середины первого верхнечелюстного моляра, проходящая через переднюю (медиальную) часть обоих глазниц. Секция IV - заштрихованная накрест через третий верхнечелюстной моляр.

Фиг. 7: седативная оценка животного 2. Фиг. 7a: симптом 1 (акустический или световой раздражитель). Фиг. 7b: симптом 2 (механический раздражитель).

Фиг. 8: данные профиля фармакокинетики (линейная экстраполяция к нулю, не-GLP) животного. Даны концентрации ремимазола в плазме и ЦНС 7054. Фиг. 8a: среднее. Фиг. 8b-d: животные 1, 2 и 3, соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение бензодиазепина формулы (II)



где W представляет собой H;

X представляет собой CH₂; n равен 1;

Y представляет собой CH₂; m равен 1;

R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH(CH₃)₂;

R² представляет собой 2-фторфенил, 2-хлорфенил или 2-пиридил;

R³ представляет собой Cl или Br;

R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₃гидроксиалкил, U представляет собой N или CR⁹,

где R⁹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₃гидроксиалкил или C₁₋₄алкокси, и V представляет собой N или CH,

или его фармацевтически приемлемой соли,

для получения лекарственного препарата для обеспечения седации, гипнотического действия, анксиолитического, анестезии, мышечной релаксации или при лечении судорог для применения для введения (i) в виде ингаляционного и назального лекарственного продукта (OINDP) или (ii) интрапульмонарно и/или интраназально.

2. Применение по п.1, где данный лекарственный препарат вводят интраназально.

3. Применение по п.1 или 2, где данный лекарственный препарат вводят в виде назальных капель, назального спрея, назального аэрозоля, назальной эмульсии, мази, геля, пасты, крема или в виде порошка.

4. Применение по п.1, где данный лекарственный препарат вводят внутрилегочно.

5. Применение по п.4, где данный лекарственный препарат вводят в виде ингаляционного аэрозоля, ингаляционного спрея, небулизированного ингаляционного раствора или суспензии, или сухого порошка.

6. Применение по любому из пп.1-5, где данный лекарственный препарат содержит дополнительный активный ингредиент или совместно вводится с дополнительным активным ингредиентом, где дополнительный активный ингредиент представляет собой болеутоляющее средство.

7. Применение по любому из пп.1-6, где данный лекарственный препарат включает препарат, который содержит наполнитель, носитель и/или один или более эксципиентов.

8. Применение по п.7, где указанный носитель или один или более эксципиентов включают полимер, представляющий собой полисахарид или простой полиэфир.

9. Применение по п.8, где полисахарид представляет собой хитозан или полиэфир представляет собой полиэтиленгликоль.

10. Применение по п.9, где количество хитозана составляет 0,1-5% по массе из расчета на общее количество данного лекарственного препарата или где количество полиэтиленгликоля составляет 1-40% по массе из расчета на общее количество данного лекарственного препарата.

11. Применение по любому из пп.7-10, где указанный наполнитель является водным или газообразным и/или где указанный носитель представлен в виде твердых частиц и включает микрочастицы или наночастицы, где материал микрочастиц и наночастиц выбирают из полимеров, выбранных из полиэфиров, полимолочной кислоты, полиизобутилцианоакрилата, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, альбумина, декстрана, альгината, желатина и геллана.

12. Применение по любому из пп.1-11, который содержится в водном препарате, имеющем значение pH от 3 до 9.

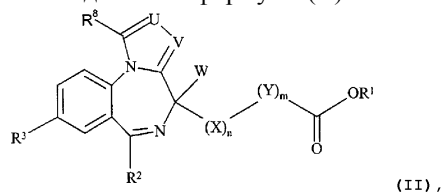
13. Применение по любому из пп.1-12, который содержится в жидком препарате, имеющем вязкость от 2 до 50 мПа·с.

14. Применение по любому из пп.1-13, где данный лекарственный препарат вводят для получения системного эффекта.

15. Применение по любому из пп.1-14, где данный лекарственный препарат применяют для оказания седативного или успокоительного действия на пациента, выбранного из группы, состоящей из детей или младенцев, проходящих диагностические или хирургические процедуры; детей или младенцев перед получением внутривенной анестезии или ингаляционной анестезии;

пациентов, для которых внутривенный доступ затруднен или невозможен; и пациентов, которые страдают приступами паники или эпилепсии.

16. Устройство, включающее бензодиазепин формулы (II)



где W представляет собой H;

X представляет собой CH₂; n равен 1;

Y представляет собой CH₂; m равен 1;

R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH(CH₃)₂;

R² представляет собой 2-фторфенил, 2-хлорфенил или 2-пиридил;

R³ представляет собой Cl или Br;

R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₃гидроксиалкил, U представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₃гидроксиалкил или C₁₋₄алкокси, и V представляет собой N или CH,

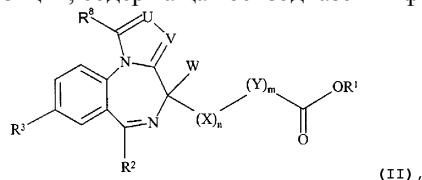
или его фармацевтически приемлемую соль, где данное устройство адаптировано для введения ингаляционного или назального лекарственного продукта (OINDP), содержащего бензодиазепин или его соль.

17. Устройство по п.16, которое представляет собой устройство для интраназальной доставки, выбранное из группы, состоящей из насосов системы спрея, пипеток для доставки каплями, дозирующих насосов системы спрея, назальных компрессорных дозирующих ингаляторов, систем порошкового спрея, активируемых вдохом порошковых ингаляторов и назальных порошковых инсuffляторов, или устройства для внутрилегочной доставки, выбранного из группы, состоящей из дозирующего ингалятора, сухого порошкового ингалятора и небулайзера.

18. Устройство по п.16 или 17, которое является дозирующим.

19. Устройство по п.18, где дозатор высвобождает бензодиазепин или его фармацевтически приемлемую соль в индивидуальных дозах от 5 до 250 мг.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая бензодиазепин формулы (II)



где W представляет собой H;

X представляет собой CH₂; n равен 1;

Y представляет собой CH₂; m равен 1;

R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH(CH₃)₂;

R² представляет собой 2-фторфенил, 2-хлорфенил или 2-пиридил;

R³ представляет собой Cl или Br;

R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₃гидроксиалкил, U представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₃гидроксиалкил или C₁₋₄алкокси, и V представляет собой N или CH,

или его фармацевтически приемлемую соль,

и по меньшей мере одно из

(a) пропеллента,

(b) микрочастиц или наночастиц, где материал микрочастиц или наночастиц представляет собой полимер, выбранный из полиэфиров, полимолочной кислоты, полиизобутилцианоакрилата, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, крахмала, альбумина, декстрана, альгината, желатина, и

(c) мукоадгезивного средства.

21. Композиция по п.20, где мукоадгезивное средство представляет собой полиэфир или полисахарид.

22. Композиция по п.21, где полиэфир представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ) или полисахарид представляет собой хитозан.

23. Композиция по п.22, где полиэтиленгликоль (ПЭГ) представляет собой ПЭГ 400.

24. Композиция по любому из пп.20-23, которая представляет собой интраназальный или внутрилегочный препарат.

25. Применение по любому из пп.1-15, где бензодиазепином является метил 3-[(4S)-8-бром-1-

метил-6-(пиридин-2-ил)-4Н-имидазо[1,2-а][1,4]бензодиазепин-4-ил]пропаноат (ремимазолам) или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Применение по п.25, где фармацевтически приемлемая соль бензодиаземина присутствует в катионной форме, и противоион выбран из группы, состоящей из галогенидов, сульфата, сульфоната, нитрата, фосфата, салицилата, тартрата, цитрата, малеата, формиата, малоната, сукцината, изэтионата, лактобионата и сульфамата.

27. Применение по п.26, где противоион выбран из сульфонатов.

28. Применение по п.27, где противоионом является бензолсульфонат (бесилат).

29. Применение по п.28, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является бесилат ремимазолама.

30. Применение по п.27, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является тозилат.

31. Применение по п.27, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является эсилат.

32. Устройство по любому из пп.16-19, где бензодиазепином является метил 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(пиридин-2-ил)-4Н-имидазо[1,2-а][1,4]бензодиазепин-4-ил]пропаноат (ремимазолам) или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Устройство по п.32, где фармацевтически приемлемая соль бензодиаземина присутствует в катионной форме, и противоион выбран из группы, состоящей из галогенидов, сульфата, сульфоната, нитрата, фосфата, салицилата, тартрата, цитрата, малеата, формиата, малоната, сукцината, изэтионата, лактобионата и сульфамата.

34. Устройство по п.33, где противоион выбран из сульфоната.

35. Устройство по п.34, где противоионом является бензолсульфонат (бесилат).

36. Устройство по п.35, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является бесилат ремимазолама.

37. Устройство по п.34, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является тозилат.

38. Устройство по п.34, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является эсилат.

39. Композиция по любому из пп.20-24, где бензодиазепином является метил 3-[(4S)-8-бром-1-метил-6-(пиридин-2-ил)-4Н-имидазо[1,2-а][1,4]бензодиазепин-4-ил]пропаноат (ремимазолам) или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Композиция по п.39, где фармацевтически приемлемая соль бензодиаземина присутствует в катионной форме и противоион выбран из группы, состоящей из галогенидов, сульфата, сульфоната, нитрата, фосфата, салицилата, тартрата, цитрата, малеата, формиата, малоната, сукцината, изэтионата, лактобионата и сульфамата.

41. Композиция по п.40, где противоион выбран из сульфонатов.

42. Композиция по п.41, где противоионом является бензолсульфонат (бесилат).

43. Композиция по п.42, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является бесилат ремимазолама.

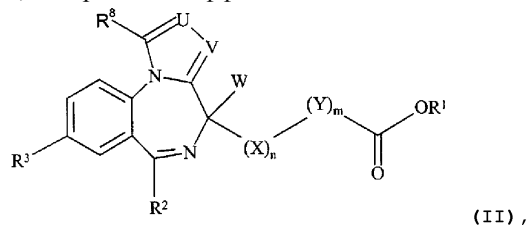
44. Композиция по п.41, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является тозилат.

45. Композиция по п.41, где фармацевтически приемлемой солью бензодиаземина является эсилат.

46. Применение по любому из пп.1-15, где данный лекарственный препарат вводят в разовой дозе или во множественных дозах.

47. Применение по п.46, где бензодиазепин вводят в разовой дозе или во множественных дозах.

48. Способ индуцирования или поддержания седации, гипнотического действия, анксиолитизиса, анестезии, мышечной релаксации или лечения судорог у пациента, включающий введение указанному пациенту лекарственного препарата, содержащего эффективное количество бензодиаземина формулы (II)



где W представляет собой H;

X представляет собой CH₂; n равен 1;

Y представляет собой CH₂; m равен 1;

R¹ представляет собой CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ или CH₂CH(CH₃)₂;

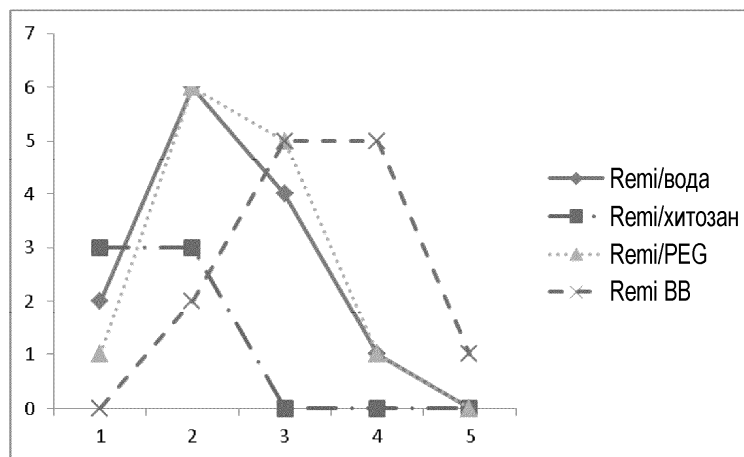
R² представляет собой 2-фторфенил, 2-хлорфенил или 2-пиридил;

R³ представляет собой Cl или Br;

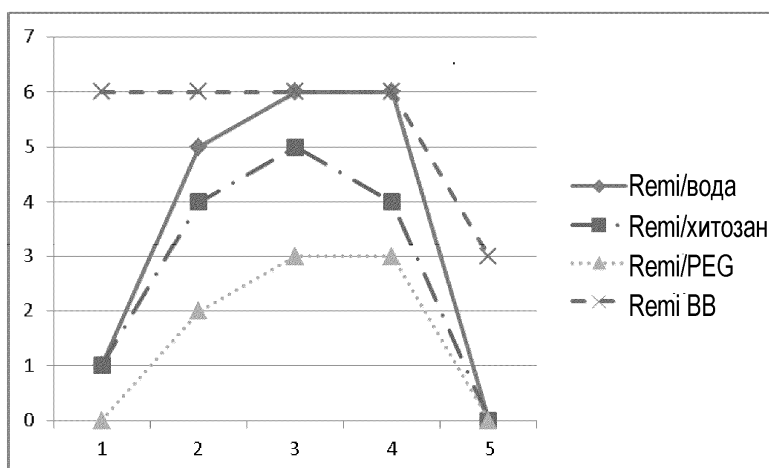
R⁸ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или C₁₋₃гидроксиалкил, U представляет собой N или CR⁹, где R⁹ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₁₋₃гидроксиалкил или C₁₋₄алкокси, и V представляет собой N или CH,

или его фармацевтически приемлемой соли,

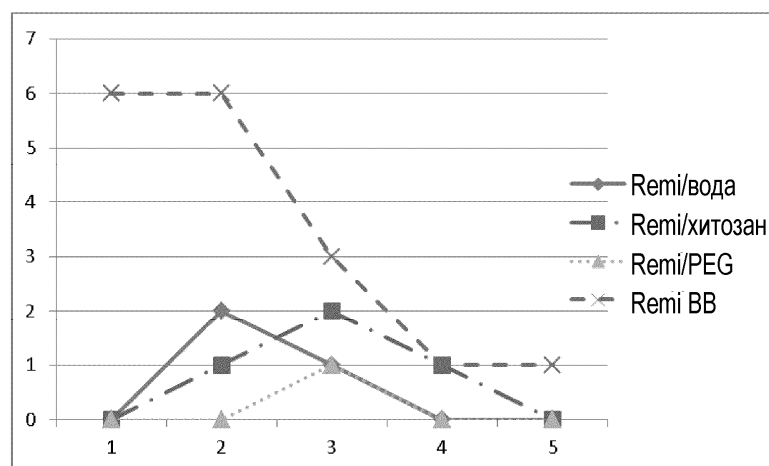
где лекарственный препарат представляет собой (i) ингаляционный и назальный лекарственный продукт (OINDP) или (ii) предназначен для введения интрапульмонарно и/или интраназально.



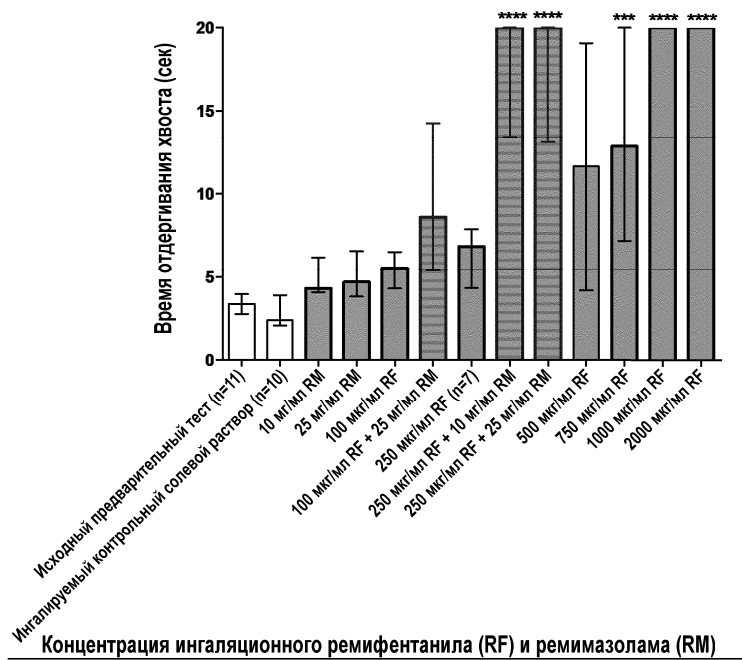
Фиг. 1a



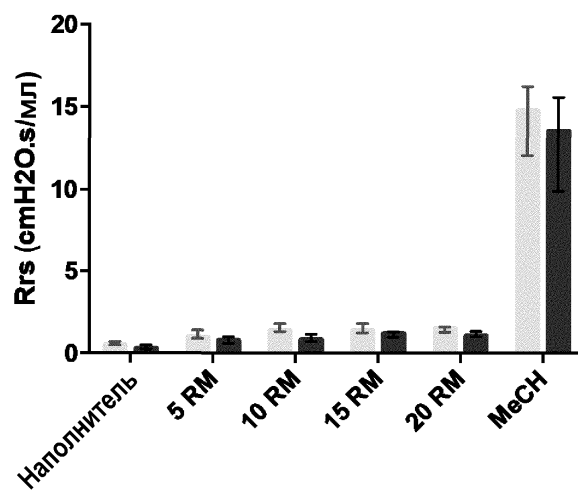
Фиг. 1b



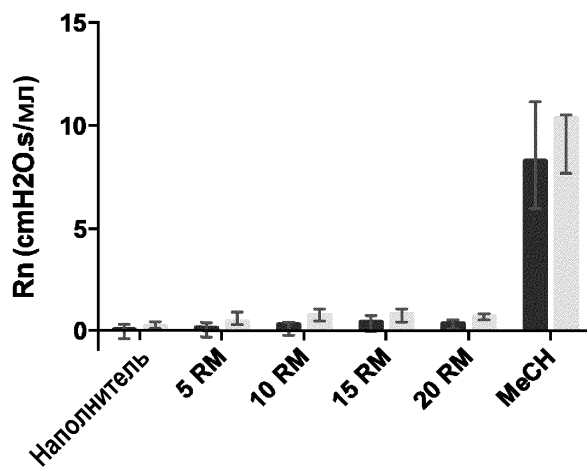
Фиг. 1c



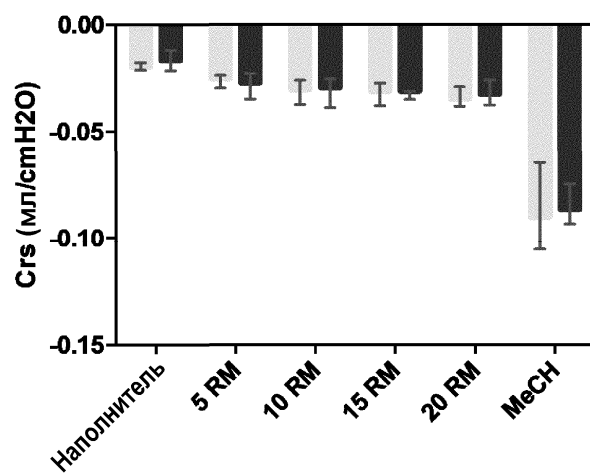
Фиг. 2



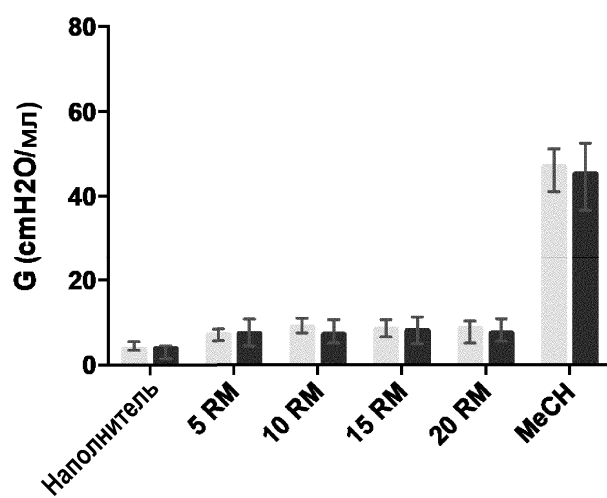
Фиг. 3а



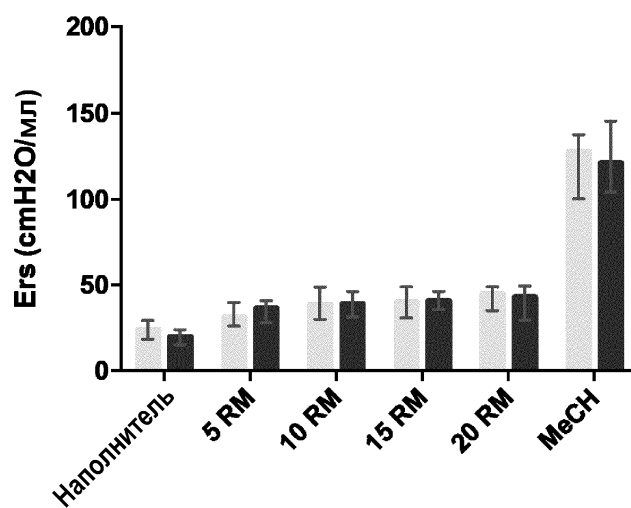
Фиг. 3б



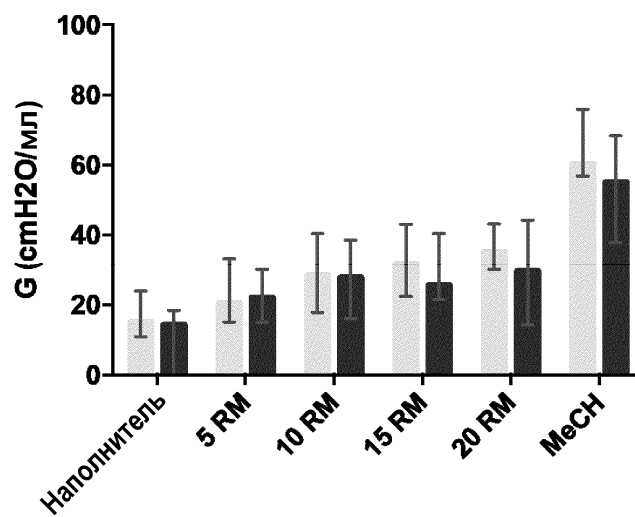
Фиг. 3с



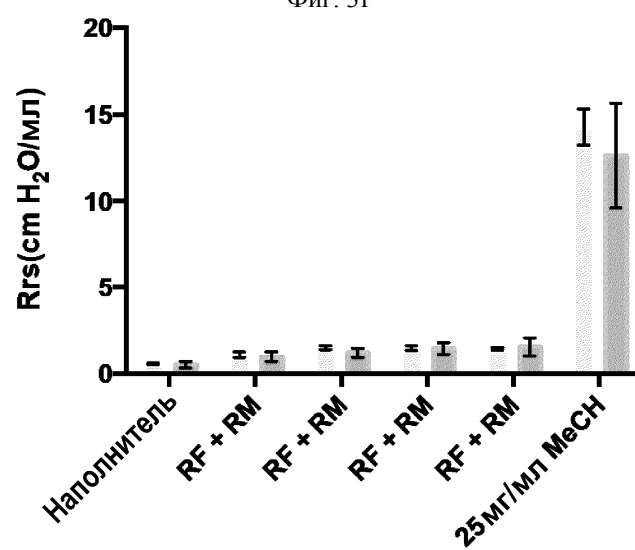
Фиг. 3d



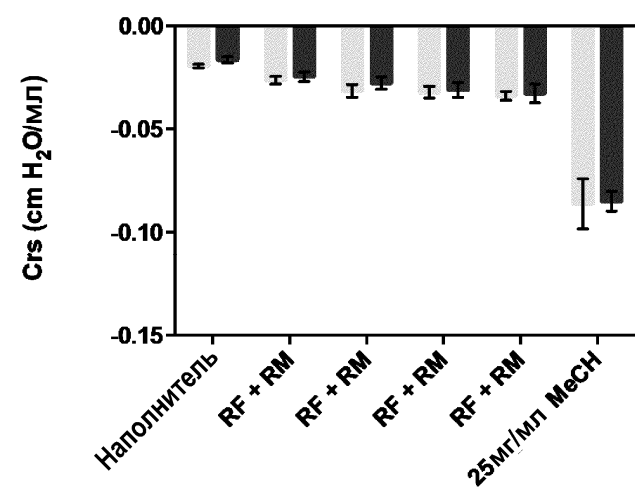
Фиг. 3е



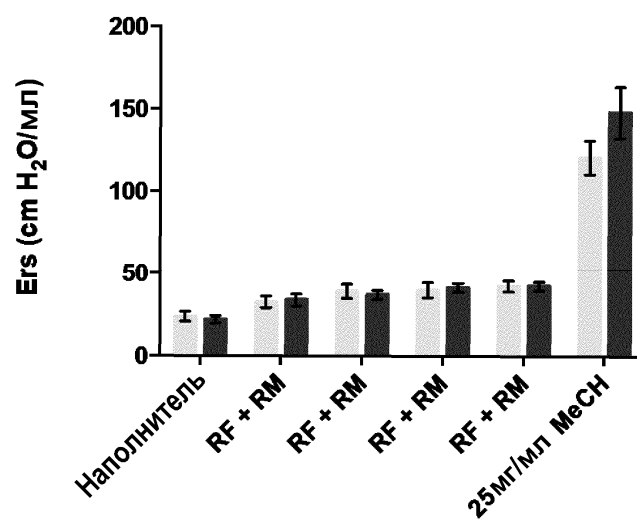
Фиг. 3f



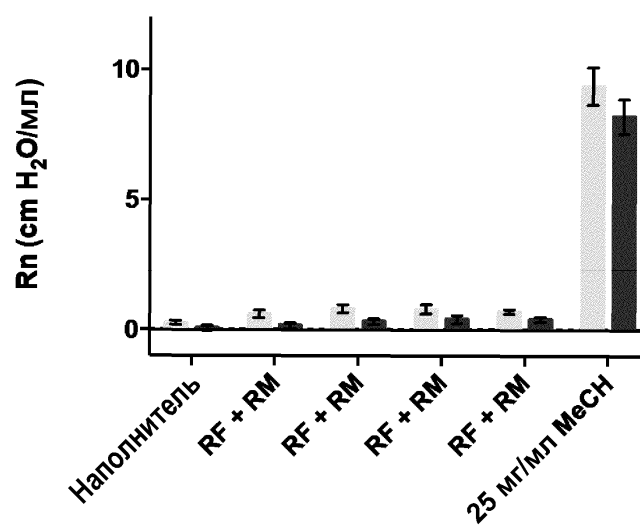
Фиг. 4a



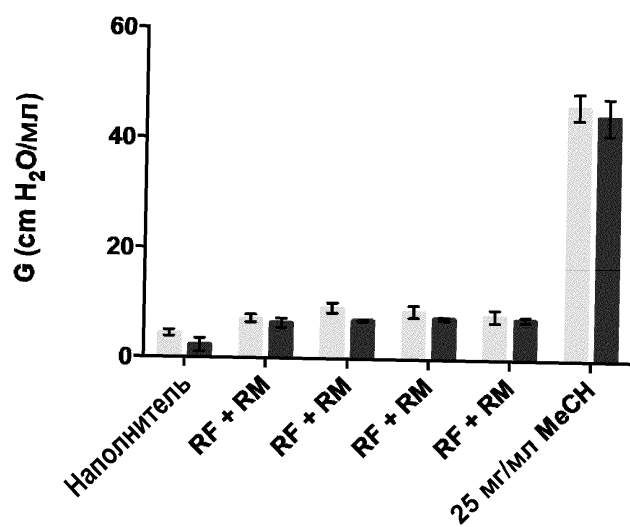
Фиг. 4b



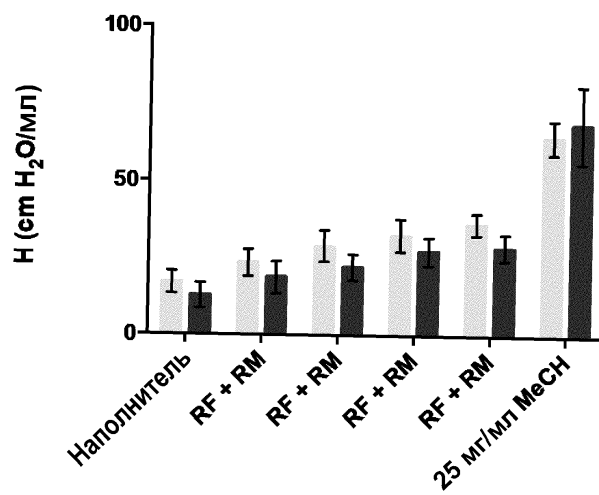
Фиг. 4с



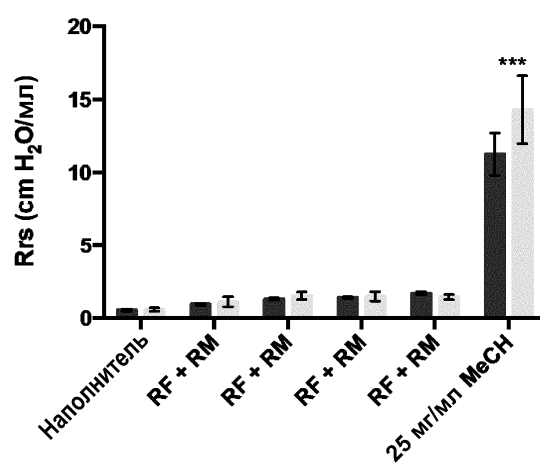
Фиг. 4d



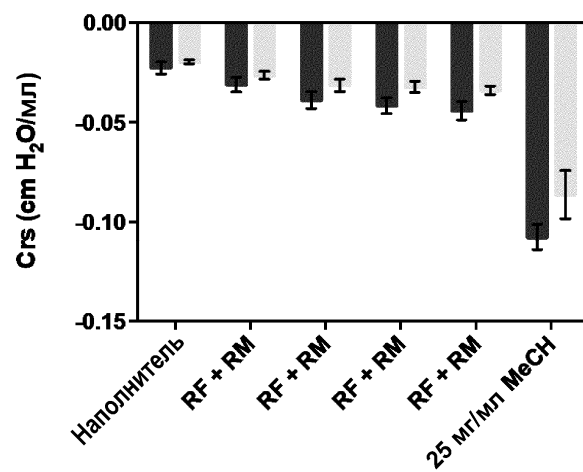
Фиг. 4е



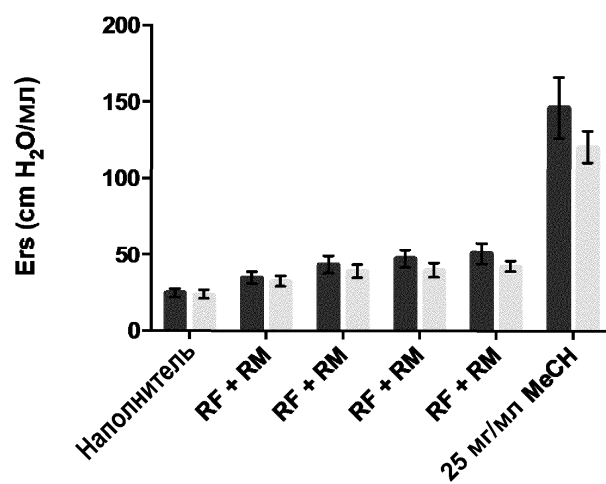
Фиг. 4f



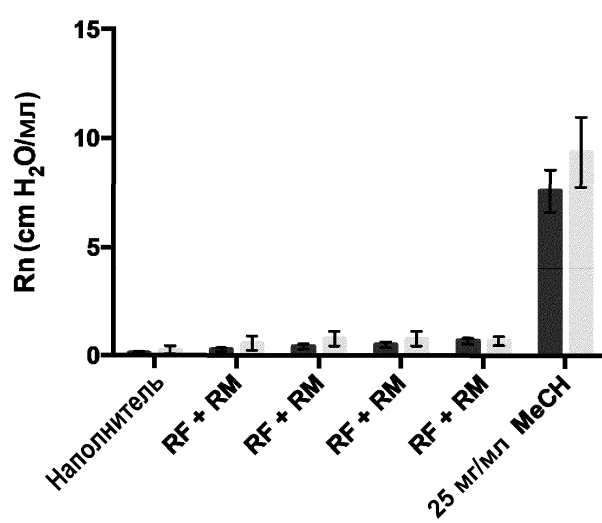
Фиг. 5a



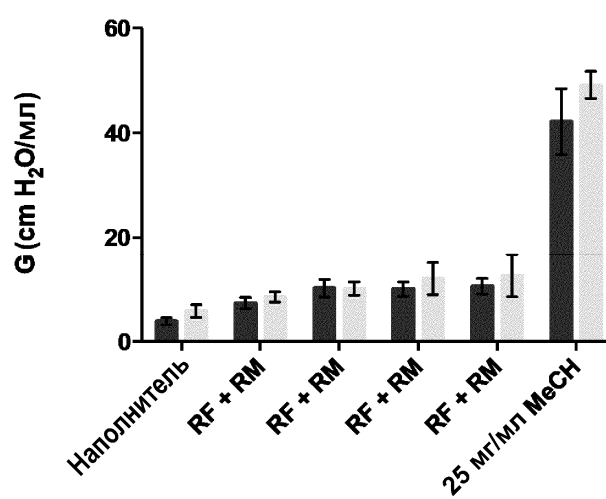
Фиг. 5b



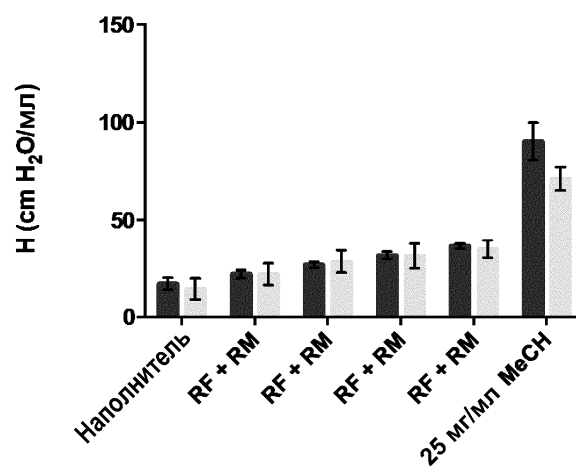
Фиг. 5с



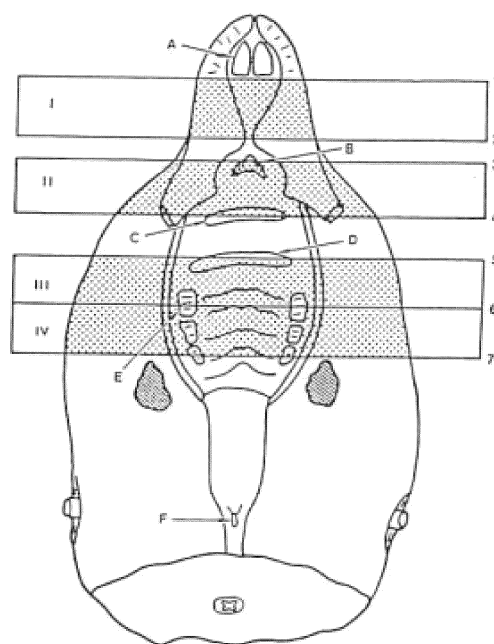
Фиг. 5d



Фиг. 5е



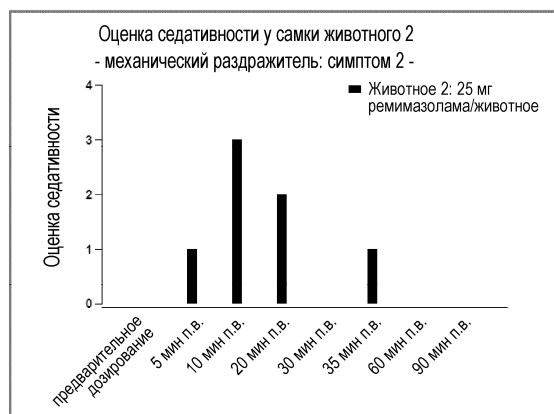
Фиг. 5f



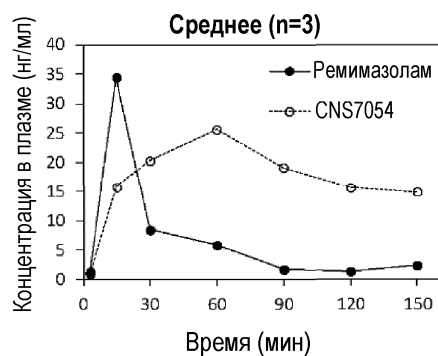
Фиг. 6



Фиг. 7a

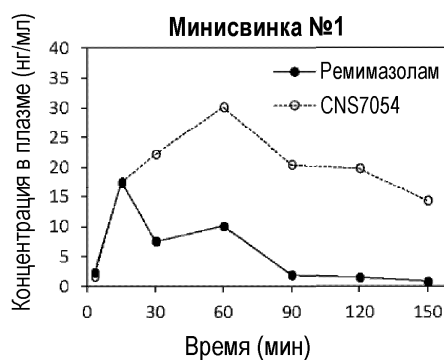


Фиг. 7b



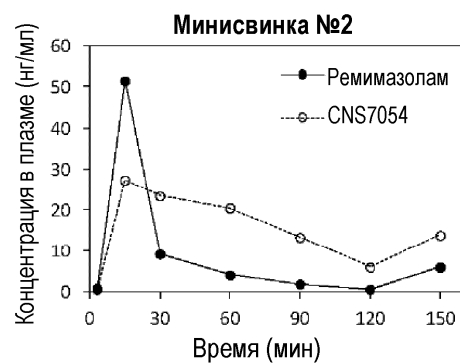
Фиг. 8a

МИН	Среднее	
	CNS7056 нг/мл	CNS7054 нг/мл
3	1.3	1.0
15	34.5	15.8
30	8.4	20.3
60	5.9	25.6
90	1.7	19.2
120	1.4	15.7
150	2.4	14.9



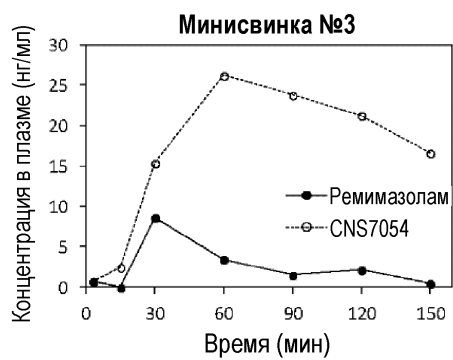
Фиг. 8b

МИН	Минисвинка №1	
	CNS7056 нг/мл	CNS7054 нг/мл
3	2.3	1.7
15	17.4	17.5
30	7.5	22.2
60	10.0	30.2
90	1.9	20.4
120	1.5	19.8
150	0.8	14.3



Фиг. 8c

МИН	Минисвинка №2	
	CNS7056 нг/мл	CNS7054 нг/мл
3	0.9	0.6
15	51.6	27.5
30	9.2	23.4
60	4.1	20.5
90	1.9	13.4
120	0.6	6.0
150	6.0	13.9



Минисвинка №3

	CNS7056	CNS7054
МИН	НГ/МЛ	НГ/МЛ
3	0.7	0.7
15	0*	2.5
30	8.6	15.4
60	3.5	26.2
90	1.5	23.8
120	2.1	21.3
150	0.5	16.6

*не детектируемый пик на хроматограмме

Фиг. 8d

