

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к комбинации известных действующих веществ, предназначенной для применения в терапевтических целях. Вещества, используемые в предлагаемой в изобретении комбинации, представляют собой известное действующее вещество, относящееся к классу ингибиторов PDE, и действующее вещество, относящееся к классу агонистов β_2 -адренорецепторов. Их комбинированное применение в предусмотренных изобретением терапевтических целях не было известно из уровня техники.

Уровень техники

В международной заявке WO 01/13953 (патент US 6624181) описана комбинация соединения из класса ингибиторов PDE и соединения из класса агонистов β_2 -адренорецепторов, предназначенная для лечения заболеваний респираторного тракта. В патенте US 6288118 описано лечение легочных заболеваний, таких как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) или астма, путем введения в организм ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа в сочетании с бета-адренергическим бронхолитическим средством. В статье, опубликованной в Current Opinion in Investigational Drugs, 2002, 3 (8), сс. 1165-1170, подробно описан ингибитор PDE4, рофлумиласт. В международной заявке WO 98/35683 описана композиция, содержащая легочный сурфактант и рофлумиласт. В обзоре, опубликованном в Expert Opin. Ther. Patents, (2002), 12 (1), сс. 53-63, проанализирована патентная литература, касающаяся бронхолитических средств, за период с января 1998 по август 2001 года и приведены примеры соединений для различных классов веществ, в том числе и ингибитор PDE4 рофлумиласт. В патенте US 5795564 описаны способ и композиция, в которых применяется чистый (R,R) изомер формотерола. В международных заявках WO 02/066422 и WO 02/076933 описаны некоторые новые агонисты β_2 -адренорецепторов и их применение при лечении заболеваний дыхательных путей. В международной заявке WO 02/67741 описан чистый (S,R) изомер формотерола и его применение. В международной заявке WO 02/088167 описаны некоторые производные андростана и их комбинации, в частности комбинации с агонистами β_2 -адренорецепторов.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям и способам для предотвращения или уменьшения появления симптомов легочных заболеваний или для лечения или снижения тяжести легочных заболеваний. В частности, оно относится к композициям и способам для лечения легочных заболеваний, опосредованных фосфодиэстеразой 4-го типа (PDE4), путем введения в организм ингибитора PDE4 вместе с другим фармакологически активным средством, влияющим на легочную функцию. В соответствии с этим в основу настоящего изобретения была положена задача предложить терапию дыхательных путей, которая удовлетворяла бы следующим условиям:

выраженное противовоспалительное действие;

явное расслабляющее и расширяющее действие на бронхи;

хорошая биодоступность при пероральном приеме, по крайней мере, в отношении ингибитора PDE4;

незначительные побочные эффекты;

хорошая пригодность для продолжительного лечения;

благоприятное воздействие на повышенную активность бронхов.

Согласно изобретению было обнаружено, что комбинированное применение ингибитора PDE4, рофлумиласта, и агониста β_2 -адренорецептора, R,R-формотерола, в полной мере удовлетворяет перечисленным выше условиям, в особенности благодаря тому, что комбинация двух указанных соединений действует синергетически, то есть воздействие указанной комбинации сильнее, чем суммарное воздействие отдельных соединений.

Первый объект согласно настоящему изобретению относится к способу предотвращения появления или уменьшения симптомов легочных заболеваний или лечения или уменьшения тяжести легочного заболевания путем введения в организм нуждающегося в таком лечении пациента эффективного количества рофлумиласта и R,R-формотерола либо в виде единой комбинированной лекарственной формы, либо раздельно, либо раздельно и последовательно, одно сразу за другим или через сравнительно продолжительный промежуток времени.

Настоящее изобретение также относится далее к композиции для предотвращения появления или уменьшения симптомов легочных заболеваний или для лечения или уменьшения тяжести легочного заболевания, включающей эффективное количество рофлумиласта, эффективное количество R,R-формотерола и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Дополнительно, изобретение относится к способу приготовления композиции, эффективной для предотвращения появления или уменьшения симптомов легочных заболеваний или для лечения или уменьшения тяжести легочного заболевания, причем этот способ включает смешивание эффективных количеств рофлумиласта и R,R-формотерола с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Подробное описание изобретения

Комбинированная терапия, которая является объектом настоящего изобретения, включает введение в организм рофлумиласта совместно с R,R-формотеролом с целью предотвращения приступов легочного

заболевания или лечения уже существующего состояния. Два этих соединения могут быть введены в организм в виде единой лекарственной формы, или же они могут быть введены в виде отдельных лекарственных форм. Они могут быть введены в организм одновременно. Или же они могут быть введены одно сразу за другим или через сравнительно продолжительный промежуток времени, например одно лекарственное вещество может быть введено в организм утром, а другое вечером. Комбинация в соответствии с настоящим изобретением может применяться профилактически или после того, как проявились симптомы заболевания. В некоторых случаях указанная комбинация может быть использована для предотвращения развития заболевания или для прекращения снижения какой-либо функции, например легочной функции.

Таким образом, изобретение относится к комбинированному применению рофлумиласта и R,R-формотерола для предотвращения появления симптомов заболеваний дыхательных путей или при лечении заболеваний дыхательных путей.

В контексте изобретения термин «рофлумиласт» включает фармакологически приемлемые соли и N-оксид рофлумиласта, которые могут в равной степени применяться в соответствии с настоящим изобретением.

Таким же образом, термин «R,R-формотерол» в контексте изобретения включает фармакологически приемлемые соли R,R-формотерола.

Подразумевается, что в соответствии с настоящим изобретением указанные действующие вещества могут быть представлены также, например, в форме их сольватов, в частности в форме их гидратов.

Соответствующими фармацевтически приемлемыми солями рофлумиласта или R,R-формотерола являются, в частности, водорастворимые и нерастворимые в воде кислотно-аддитивные соли, образованные, например, такими кислотами, как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, D-глюконовая кислота, бензойная кислота, 2-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, масляная кислота, сульфосалициловая кислота, малеиновая кислота, лауриновая кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, эмбоновая кислота, стеариновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или 1-гидрокси-2-нафтоиновая кислота, причем при приготовлении солей эти кислоты могут использоваться в эквимолярном или в ином количественном соотношении в зависимости от того, являются ли они одноосновными или многоосновными, а также в зависимости от того, какой тип соли требуется получить. Наиболее предпочтительной солью R,R-формотерола является фумарат.

В контексте изобретения в число заболеваний дыхательных путей, для лечения которых предназначена предлагаемая в изобретении комбинация, входят, в частности, заболевания бронхов, вызванные аллергенами или воспалительными процессами (например, бронхит, обструктивный бронхит, спастический бронхит, аллергический бронхит, аллергическая астма, бронхиальная астма, ХОЗЛ), причем предлагаемая в изобретении комбинация может быть использована и, в том числе, для долговременного лечения указанных заболеваний (при необходимости, включающего корректировку дозировки индивидуальных компонентов в соответствии с потребностями пациента в данный момент времени, например в соответствии с сезонными изменениями потребности).

Термины «комбинированное применение» или «комбинация» в контексте настоящего изобретения означают, что индивидуальные компоненты могут быть введены в организм известным и общепринятым способом одновременно (в виде комбинированного лекарственного средства), более или менее одновременно (из отдельных упаковок) или последовательно (одно сразу же после другого или через сравнительно продолжительный промежуток времени). Например, одно действующее вещество может введено в организм утром, другое позже в течение дня. Или же одно действующее вещество может приниматься 2 раза в день, а другое 1 раз в день, либо одновременно с одним из приемов вещества, принимаемого дважды в день, либо отдельно.

Термины «комбинированное применение» или «комбинация» в контексте настоящего изобретения, в частности, означают, что два компонента при совместном применении действуют синергетически.

R,R-Формотерол обычно вводят в организм в виде перорального или назального спрея или аэрозоля или в виде порошка для ингаляции. Как правило, формотерол не вводят в организм системно или в виде инъекций. Рофлумиласт вводится в организм перорально или в виде ингаляции (пероральной или назальной). Настоящее изобретение предполагает либо совместное введение в организм обоих действующих веществ в виде единой лекарственной формы, например ингаляции, то есть путем помещения обоих действующих веществ в один ингалятор, либо рофлумиласт может быть приготовлен в форме пилюль, входящих в состав упаковки готового лекарственного средства наряду с ингалятором, содержащим R,R-формотерол.

Таким образом, в контексте настоящего изобретения термин «применение» в отношении рофлумиласта означает, прежде всего, пероральное введение в организм. Учитывая синергетический эффект комбинированного применения в соответствии с настоящим изобретением, становится возможным снижение дозировки принимаемого перорально R,R-формотерола, что позволяет избежать известных побочных эффектов, вызываемых формотеролом при пероральном введении в высоких дозировках. В контексте настоящего изобретения, как следует из вышеизложенного, термин «применение» в отношении R,R-фор-

мотерола означает, прежде всего, пероральное введение в организм, но также означает местное применение в форме ингаляции. При ингаляции R,R-формотерол предпочтительно вводится в форме аэрозоля, состоящего из частиц твердой, жидкой или смешанной фармацевтической композиции с диаметром от 0,5 до 10 мкм, предпочтительно с диаметром частиц от 2 до 6 мкм.

Для образования аэрозоля могут, например, применяться работающие под давлением струйные распылители или ультразвуковые распылители, но предпочтительно применение для этой цели дозированных аэрозолей с пропеллентом либо системы введения микронизированных действующих веществ из капсул для ингаляции без пропеллента.

Дозировка, в которой вводятся действующие вещества, соответствует порядку величин, обычному для дозировки каждого действующего вещества в отдельности, но, учитывая взаимное положительное влияние и усиление терапевтического воздействия каждого из индивидуальных действующих веществ друг на друга, при комбинированном введении действующих веществ возможно снижение их дозировок по сравнению с обычными дозировками. При применении в форме ингаляции суммарная суточная дозировка R,R-формотерола предпочтительно составляет от 10 до 50 мкг и может вводиться в организм за 1 прием или дробиться на 2 или 3 приема в течение суток.

В зависимости от используемой ингаляционной системы, помимо собственно действующего вещества лекарственные формы могут дополнительно содержать необходимые вспомогательные вещества, такие как, например, пропелленты (например, в случае дозированных аэрозолей, хладон), поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, стабилизаторы, консерванты, корригенты, наполнители (например, лактозу в случае порошковых ингаляторов) или, при необходимости, другие действующие вещества.

Для введения в организм действующих веществ путем ингаляции существует большое число различных устройств, которые позволяют получать и вводить в организм аэрозоли с оптимальным размером частиц и применять наиболее подходящий для конкретного пациента способ ингаляции. Помимо адаптеров (распорок, раширителей), емкостей грушевидной формы (например, Nebulator®, Volumatic®), автоматических устройств, выпускающих струю спрея (Autohaler®), имеется целый ряд технических решений для применения дозированных аэрозолей (например, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® или ингалятор, описанный в заявке ЕР 0505321), используя которые, можно добиться оптимального введения действующего вещества в организм.

В случае перорального введения R,R-формотерола, что является предпочтительным способом введения при комбинированном применении в соответствии с настоящим изобретением, суточная дозировка составляет от 20 до 120 мкг и вводится в организм перорально за 1 прием или же дробится на 2 или 3 приема в течение суток.

В случае перорального введения рофлумиласта, что является предпочтительным способом введения, суточная дозировка составляет от 100 мг до 500 мкг, эта дозировка предпочтительно вводится в организм перорально за 1 прием.

В случае лекарственных средств, предназначенных для перорального введения, действующие вещества рофлумиласт и/или R,R-формотерол приготавливают для получения лекарственных средств в соответствии с обычными, известными специалистам в данной области способами. Действующие вещества применяют в виде лекарственных средств, предпочтительно в комбинации с приемлемыми вспомогательными веществами или наполнителями, в виде таких лекарственных форм, как таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, эмульсии, суспензии или растворы, с предпочтительным содержанием действующего вещества от 0,1 до 95%; путем правильного подбора вспомогательных веществ и наполнителей возможно получить фармацевтическую лекарственную форму, оптимально соответствующую применяемому действующему веществу (веществам) и/или требуемому времени действия (например, лекарственные формы с пролонгированным действием или кишечно-растворимые лекарственные формы). В случае однократного (в течение суток) приема рофлумиласта и R,R-формотерола в виде единой лекарственной формы для перорального введения R,R-формотерол предпочтительно приготавливают таким образом, чтобы обеспечить его пролонгированное высвобождение.

Специалисту в данной области хорошо известно на основе его/ее опыта, какие именно вспомогательные вещества или наполнители необходимы для получения требуемых фармацевтических композиций. В дополнение к растворителям, гелеобразователям, вспомогательным веществам для таблеток и другим носителям действующего вещества, возможно применение, например, антиоксидантов, диспергаторов, эмульгаторов, антиспазматиков, корригентов, консервантов, солюбилизаторов, красителей или способствующих проникновению средств и комплексообразователей (например, циклодекстринов).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Лекарственное средство в виде фиксированной или свободной комбинации, включающее рофлумиласт, фармакологически приемлемую соль рофлумиласта или N-оксид рофлумиласта и R,R-формотерол или фармакологически приемлемую соль R,R-формотерола.
- Лекарственное средство по п.1, включающее рофлумиласт и R,R-формотерол или фармакологически приемлемую соль R,R-формотерола.

3. Лекарственное средство по любому из пп.1 или 2, которое представляет собой фиксированную комбинацию действующих веществ.
4. Лекарственное средство по п.3, которое представляет собой фиксированную комбинацию действующих веществ, предназначенную для перорального применения.
5. Лекарственное средство по п.3, которое представляет собой фиксированную комбинацию, предназначенную для введения путем ингаляции.
6. Лекарственное средство по любому из пп.1 или 2, которое представляет собой свободную комбинацию.
7. Лекарственное средство по п.4, которое представляет собой фиксированную комбинацию действующих веществ, предназначенную для перорального применения и содержащую рофлумиласт в суточной дозировке от 100 до 500 мкг и R,R-формотерол или фармакологически приемлемую соль R,R-формотерола в суточной дозировке от 10 до 120 мкг.
8. Лекарственное средство по п.6, которое представляет собой свободную комбинацию действующих веществ, включающую рофлумиласт в виде препарата, предназначенного для перорального применения, и R,R-формотерол или фармакологически приемлемую соль R,R-формотерола в виде препарата, предназначенного для ингаляции.
9. Лекарственное средство по п.6, которое представляет собой свободную комбинацию действующих веществ, включающую рофлумиласт в виде препарата, предназначенного для перорального применения, в суточной дозировке от 100 до 500 мкг и R,R-формотерол или фармакологически приемлемую соль R,R-формотерола в виде препарата, предназначенного для ингаляции, в суточной дозировке от 10 до 50 мкг.
10. Лекарственное средство по п.1, которое представляет собой упаковку готового для применения лекарственного средства, состоящую из двух отдельных частей, одна из которых содержит рофлумиласт, фармакологически приемлемую соль рофлумиласта или N-оксид рофлумиласта в виде препарата, предназначенного для перорального применения, а другая содержит R,R-формотерол или фармакологически приемлемую соль R,R-формотерола в виде препарата, предназначенного для ингаляции.
11. Лекарственное средство по п.1, которое представляет собой упаковку готового для применения лекарственного средства, состоящую из двух отдельных частей, одна из которых содержит рофлумиласт в виде препарата, предназначенного для перорального применения, а другая содержит R,R-формотерол или фармакологически приемлемую соль R,R-формотерола в виде препарата, предназначенного для ингаляции.
12. Применение рофлумиласта, фармакологически приемлемой соли рофлумиласта или N-оксида рофлумиласта и R,R-формотерола или фармакологически приемлемой соли R,R-формотерола для приготовления лекарственного средства в виде фиксированной или свободной комбинации для предотвращения или уменьшения появления симптомов легочных заболеваний или лечения или уменьшения тяжести легочных заболеваний.
13. Применение рофлумиласта и R,R-формотерола или фармакологически приемлемой соли R,R-формотерола для приготовления лекарственного средства в виде фиксированной или свободной комбинации для предотвращения или уменьшения появления симптомов легочных заболеваний или лечения или уменьшения тяжести легочных заболеваний.
14. Применение по любому из пп.12 или 13, где лекарственное средство представляет собой фиксированную комбинацию действующих веществ.
15. Применение по любому из пп.12 или 13, где лекарственное средство представляет собой свободную комбинацию действующих веществ.
16. Применение по п.12, где лекарственное средство представляет собой лекарственное средство, описанное в любом из пп.1-11.
17. Применение по любому из пп.12-16, где легочное заболевание выбрано из бронхита, обструктивного бронхита, спастического бронхита, аллергического бронхита, аллергической астмы, бронхиальной астмы и ХОЗЛ.
18. Применение по п.17, где легочное заболевание представляет собой бронхиальную астму.
19. Применение по п.17, где легочное заболевание представляет собой ХОЗЛ.

