

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 519 086⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012124038/15, 12.11.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2009 GB 0919889.6

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2013 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 10.06.2014 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2008002514 A2, 03.01.2008. US 5834479 A, 10.11.1998. WO 9842322 A2, 01.10.1998. RU 2194700 C2, 20.12.2002. Brian M. Levine, MD «A NOVEL TREATMENT OF CHRONIC UNEXPLAINED COUGH (CUC)», CHEST. 2008;134 (4_MeetingAbstracts):s17003-s17003, реферат, найдено в Интернет на сайте: (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.06.2012

(86) Заявка РСТ:
GB 2010/051895 (12.11.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/058373 (19.05.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БРЮ Джон (GB),
БАННИСТЕР Робин Марк (GB)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙОКОУПИ ЛИМИТЕД (GB)

2 519 086 C2

R U

R
U

2 5 1 9 0 8 6

C
2

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОМБИНАЦИЯ С ТЕОБРОМИНОМ И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой средство, состоящее из теобромина и неопиатного противокашлевого средства, которое представляет собой NMDA антагонист, в виде

комбинированного препарата для лечения кашля. Изобретение обеспечивает синергетический эффект на подавление кашля и улучшенную эффективность в лечении кашля. 4 н. и 16 з.п. ф-лы, 1 ил.

(56) (продолжение):

<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1095053>. Dicpinigaitis PV. "Currently available antitussives.", Pulm Pharmacol Ther. 2009 Apr;22(2):148-51. Epub 2008 Aug 19., найдено в

R U 2 5 1 9 0 8 6 C 2

R U 2 5 1 9 0 8 6 C 2

R U
2 5 1 9 0 8 6
C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012124038/15, 12.11.2010

(24) Effective date for property rights:
12.11.2010

Priority:

(30) Convention priority:
13.11.2009 GB 0919889.6

(43) Application published: 20.12.2013 Bull. № 35

(45) Date of publication: 10.06.2014 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 13.06.2012

(86) PCT application:
GB 2010/051895 (12.11.2010)

(87) PCT publication:
WO 2011/058373 (19.05.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(19) RU (11) 2 519 086⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01)

R
U
2
5
1
9
0
8
6
C
2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Это изобретение относится к лекарственной комбинации, ее составу и ее использованию в лечении кашля.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Кашель является защитным рефлексом. Постоянный кашель может быть утомительным. Отпускаемые без рецепта лекарственные средства являются общедоступными, но их эффективность является сомнительной.

10 WO98/42322 раскрывает использование теобромина в пероральной форме для лечения кашля. Usmani et al., FASEB J. express article 10.1096, раскрывает, что теобромин подавляет возбуждение чувствительного нерва и кашель. Представлены данные, демонстрирующие 15 эффекты после перорального приема в индуцированном лимонной кислотой кашле у морской свинки, и вызванном капсаицином кашле у людей, и после отмывания препаратов изолированного блуждающего нерва морской свинки.

15 Множество неопиатных противокашлевых средств было разработано для лечения кашля. Некоторые из этих противокашлевых препаратов являются NMDA-антагонистами. Декстрометорфан является одним из таких лекарственных препаратов, который был разработан специально для применения в противокашлевой терапии. Однако его эффективность и пригодность для лечения кашля, была поставлена под 20 сомнение. В J. Ramsey et al., British Journal of Clinical Pharmacology, авторы сообщают, что бесспорный успех декстрометорфана в клиническом лечении кашля является на самом деле просто эффектом плацебо, и что он не эффективен в отношении кашля.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 Изобретение основано, по крайней мере частично, на данных, показывающих синергетический противокашлевой эффект теобромина в комбинации с неопиатным противокашлевым средством, декстрометорфаном в индуцированной лимонной кислотой модели кашля. Данные показывают, что когда теобромин комбинируется с декстрометорфаном, эффект становится неожиданно более сильным и продолжительным, чем сумма отдельных лекарственных средств, показывая, что комбинация имеет существенно улучшенный эффект.

30 Следовательно, для предоставления эффекта, эквивалентного отдельным лекарственным средствам, доза обоих лекарственных средств может быть значительно снижена, таким образом уменьшая побочные эффекты лекарственных средств и осложнения. Одним из таких побочных эффектов декстрометорфана и многих других неопиатных противокашлевых средств является седативный эффект. Неожиданно было 35 обнаружено, что теобромин противодействует седативным свойствам таких лекарственных средств.

40 Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, лекарственное средство содержит теобромин и другое неопиатное противокашлевое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, последовательного или раздельного применения в терапии.

45 Считается, что такое синергетическое взаимодействие будет продемонстрировано всеми неопиатными противокашлевыми средствами. Не желая быть связанными теорией, это может быть связано с тем, что неопиатные противокашлевые средства действуют по сходному механизму, который может быть NMDA-антагонизмом.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг.1 показан результат влияния теобромина, а также комбинации теобромина и декстрометорфана, на индуцированный лимонной кислотой кашель у морской свинки.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Может быть выбрана любая подходящая форма теобромина. К ним относятся соли, пролекарства и активные метаболиты. Теобромин также может быть в виде какао или шоколада. Подходящий диапазон доз для теобромина известен в данной области техники, однако синергетический эффект комбинации означает, что эффективная доза

5 может быть уменьшена.

Дополнительные лекарственные средства (различные неопиатные противокашлевые средства, т.е. не теобромин) могут быть использованы в количестве, которое уже известно благодаря их использованию, хотя комбинация в соответствии с настоящим изобретением означает то, что снижение дозы может быть эффективным.

10 Предпочтительно, доза неопиатных противокашлевых средств, которые вводятся с теобромином равна более чем 0,1, например более чем 5 и, как правило, до 30 мг/кг/сут.

Неопиатные противокашлевые средства предпочтительно выбирают из декстрометорфана, изоаминила, бензоната, зипепрола, морклофона, преноксдиазина, 15 дропропизина, пиперициона, пентоксиверина, оксоламина, окселадина, непиналона, мепротиксола, индантадола, димеморфана, дибуната, клоперастина, клофеданола, бутамирата, бибензониума, бенпроперина и федрилата. Декстрометорфан является наиболее предпочтительным противокашлевым средством, например, в дозе от 0,1 до 6 мг/кг/сут.

20 Неопиатное противокашлевое средство является предпочтительно NMDA-антагонистом.

Соединения по изобретению могут быть введены любым доступным способом, таким как пероральный, ингаляционный, интраназальный, сублингвальный, внутривенный, ректальный и вагинальный способы. Пероральный способ является наиболее 25 предпочтительным способом введения.

Соединения по изобретению представлены предпочтительно как комбинации для перорального введения, например, в виде таблеток, пастилок, леденцов, водных или пероральных супспензий, растворимых порошков или гранул. Предпочтительные фармацевтические композиции по изобретению представлены таблетками и капсулами. 30 Жидкими дисперсиями для перорального введения могут быть сиропы, эмульсии и супспензии. Более предпочтительно фармацевтические композиции данной комбинации представлены прессованными таблетками или капсулами с общепринятыми вспомогательными веществами, примеры которых приведены ниже.

Композиции данной комбинации, предназначенные для перорального применения, 35 могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько веществ, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов для получения фармацевтически элегантных и приятных на вкус препаратов. Таблетки содержат комбинированные активные 40 ингредиенты в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые пригодны для производства таблеток. Эти вспомогательные вещества могут быть, например, инертными разбавителями, такими как кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат или натрия фосфат; гранулирующими и дезинтегрирующими веществами, например кукурузным крахмалом 45 или альгиновой кислотой, связующими веществами, например желатинизированным крахмалом, акацией, микрокристаллической целлюлозой или поливинилпирролидоном, и смазывающими веществами, например стеаратом магния, стеариновой кислотой или тальком. Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты известными

способами, чтобы замедлить распад и поглощение в желудочно-кишечном тракте, и тем самым обеспечить непрерывное воздействие в течение более длительного промежутка времени. Например, могут быть использованы такие замедляющие вещества как глицерил моностеарат или глицерил дистеарат.

- 5 Водные суспензии содержат комбинированные активные вещества в смеси со вспомогательными веществами, пригодными для изготовления водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются супендирующие вещества, например натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь;
- 10 диспергирующими или смачивающими веществами могут быть фосфатиды природного происхождения, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с частичными
- 15 сложными эфирами производных жирных кислот, например полиоксиэтиленсорбитанаmonoолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например этил или н-пропил-*p*-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или более ароматизаторов, а также один или более подслащающих веществ, таких как сахароза или сахарин.
- 20 Масляные суспензии могут быть получены путем супензирования активного ингредиента в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, полиоксиэтилен гидрогенизированном касторовом масле, жирных кислотах, таких как олеиновая кислота, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин или в других поверхностно-активных веществах или
- 25 детергентах. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подслащающие вещества, такие как указано выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для того, чтобы сделать пероральный препарат приятным на вкус. Эти композиции могут быть защищены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.
- 30 Растворимые порошки и гранулы, пригодные для получения водной суспензии путем добавления воды, представляют собой комбинированные активные ингредиенты в смеси с диспергирующим или смачивающим веществом, супендирующим веществом и одним или несколькими консервантами. Подходящие подсластители, ароматизаторы и красители могут также присутствовать.
- 35 Комбинированные фармацевтические композиции данного изобретения также могут быть в виде эмульсий типа «масло в воде». Масляной фазой может быть растительное масло, например оливковое масло или арахисовое масло или минеральное масло, например жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгирующими веществами могут быть камеди природного происхождения, например аравийская камедь или
- 40 камедь трагаканта, фосфатиды природного происхождения, например соевых бобов, лецитин, а также сложные эфиры или частичные сложные эфиры производных жирных кислот и ангидридов гекситола, например сорбитан monoолеат и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтиленсорбитан monoолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители
- 45 и ароматизаторы.

Сиропы и эликсиры могут иметь в своем составе подслащающие вещества, например глицерин, пропиленгликоль, сорбитол или сахарозу. Такие составы могут также содержать смягчающее средство, консервант, ароматизаторы и красители.

Суспензии и эмульсии могут содержать носитель, например природную камедь, агар, натрия альгинат, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

В предпочтительном варианте теобромин в комбинации с противокашлевым

5 лекарственным средством вводится пероральным путем. Комбинированные композиции согласно изобретению могут быть получены с использованием традиционных методов изготовления. В частности, может быть использован метод распылительной сушки для получения микрочастиц, содержащих активное вещество, диспергированное или суспендированное в материале, который обеспечивает контролируемое высвобождение.

10 Процесс измельчения, например струйное измельчение, может быть использован для создания терапевтической композиции. Получение мелких частиц методом измельчения может быть достигнуто с помощью обычных методов. Термин "измельчение" используется здесь для обозначения любого механического процесса, который применяется с достаточной силой направленной на частицы активного

15 вещества, чтобы раздробить или размолоть эти частицы до превращения их в мелкие частицы. Различные измельчающие устройства и условия являются пригодными для изготовления композиций настоящего изобретения. Для обеспечения необходимой степени воздействия специалист способен подобрать соответствующие условия измельчения, например интенсивность и продолжительность измельчения. Шаровое

20 измельчение является предпочтительным методом. В соответствии с другим вариантом может быть использован гомогенизатор высокого давления, в котором жидкость, содержащая частицы, пропускается через клапан под высоким давлением, что обеспечивает высокую скорость сдвига и турбулентность. Сила сдвига, приложенная к частицам, ударные воздействия между частицами и поверхностью машины или другими

25 частицами, и кавитация, обусловленная ускорением жидкости, все это может способствовать разрушению частиц. Подходящие гомогенизаторы включают EmulsiFlex гомогенизатор высокого давления, Niro Soavi гомогенизатор высокого давления и Microfluidics Microfluidiser. Процесс измельчения может быть использован для получения микрочастиц со средним аэродинамическим диаметром массы, как указано выше. Если

30 активное вещество гигроскопично, оно может быть измельчено с гидрофобным материалом, как указано выше.

Если необходимо, микрочастицы, полученные на этапе измельчения, потом могут быть скомбинированы с дополнительными вспомогательными веществами. Это может быть достигнуто методом распылительной сушки, например совместной распылительной 35 сушки. В этом варианте частицы суспендированы в растворителе и высушены распылительной сушкой совместно с раствором или суспензией дополнительного вспомогательного вещества. Предпочтительные дополнительные вспомогательные вещества включают полисахариды. Также могут быть использованы дополнительные фармацевтически эффективные вспомогательные вещества.

40 Композиции заявленных комбинаций, предназначенные для ингаляционного, местного, интраназального, внутривенного, сублингвального, ректального и вагинального использования могут быть получены любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций.

Лечение в соответствии с изобретением может быть проведено общизвестным 45 образом, зависящим от различных факторов, таких как пол, возраст или состояние пациента, а также от наличия или отсутствия одной или нескольких сопутствующих терапий. Состав пациентов может быть важен.

Настоящее изобретение основано, по крайней мере, частично на следующем

исследований.

ИССЛЕДОВАНИЕ

Кашель у морских свинок был вызван с помощью лимонной кислоты. Одной группе морских свинок было введено 10 мг/кг теобромина, а второй группе было введено 10 мг/кг теобромина в комбинации с 30 мг/кг декстрометорфана. Третья группа была использована как контроль, получая только носитель. Введение было осуществлено пероральным путем.

Полученные результаты представлены на Фиг.1. Данные показывают, что комбинация теобромина и декстрометорфана имеет улучшенную эффективность в лечении кашля по сравнению с монотерапией теобромина (показано на Фиг.1) и монотерапией декстрометорфана (который, как недавно сообщалось, не эффективен при кашле).

Формула изобретения

1. Средство, состоящее из теобромина и неопиатного противокашлевого средства, которое представляет собой NMDA антагонист, в виде комбинированного препарата для лечения кашля.

2. Средство по п.1, в котором неопиатное противокашлевое средство выбрано из декстрометорфана, изоаминила, зипепрола, морклофона, преноксдиазина, дропропизина, пиперициона, оксоламина, непиналона, индантадола, димеморфана, бутамирата.

3. Средство по п.1, в котором неопиатным противокашлевым средством является декстрометорфан.

4. Средство по п.1 или 2, в котором неопиатное противокашлевое средство вводится в дозе от 0,1 до 30 мг/кг/сут.

5. Средство по п.3, в котором декстрометорфан вводится в дозе от 0,1 до 6 мг/кг/сут.

6. Средство по любому из пп.1-5, изготовленное для перорального введения.

7. Средство по любому из пп.1-5, изготовленное в виде таблетки, капсулы, пастилки, леденца, порошка, гранулы, суспензии, сиропа или эмульсии.

8. Фармацевтическая композиция, состоящая из средства по пп.1-5, одного или более вспомогательных веществ, необязательно одного или более подслащающих веществ, ароматизаторов, красителей, и/или консервантов для лечения кашля.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, изготовленная для перорального введения.

10. Фармацевтическая композиция по п.8 или 9, изготовленная в виде таблетки, капсулы, пастилки, леденца, порошка, гранулы, суспензии, сиропа или эмульсии.

11. Применение теобромина в сочетании с неопиатным противокашлевым средством, которое представляет собой NMDA антагонист, для лечения кашля.

12. Применение по п.11, где неопиатное противокашлевое средство выбрано из декстрометорфана, изоаминила, зипепрола, морклофона, преноксдиазина, дропропизина, пиперициона, оксоламина, непиналона, индантадола, димеморфана, бутамирата.

13. Применение по п.11, где неопиатным противокашлевым средством является декстрометорфан.

14. Применение по п.11, где неопиатное противокашлевое средство вводится в дозе от 0,1 до 30 мг/кг/сут.

15. Применение по п.13, где декстрометорфан вводится в дозе от 0,1 до 6 мг/кг/сут.

16. Применение теобромина в сочетании с неопиатным противокашлевым средством, которое представляет собой NMDA антагонист, для получения средства для лечения кашля.

17. Применение по п.16, где неопиатное противокашлевое средство выбрано из декстрометорфана, изоаминила, зипепрола, морклофона, преноксдиазина, дропропизина,

пиперициона, оксоламина, непиналона, индантадола, димеморфана, бутамирата.

18. Применение по п.16, где неопиатным противокашлевым средством является декстрометорфан.

19. Применение по п.16, где средство изготовлено для перорального введения.

5 20. Применение по п.16, где средство изготовлено в виде таблетки, капсулы, пастилки, леденца, порошка, гранулы, суппозитории, сиропа или эмульсии.

10

15

20

25

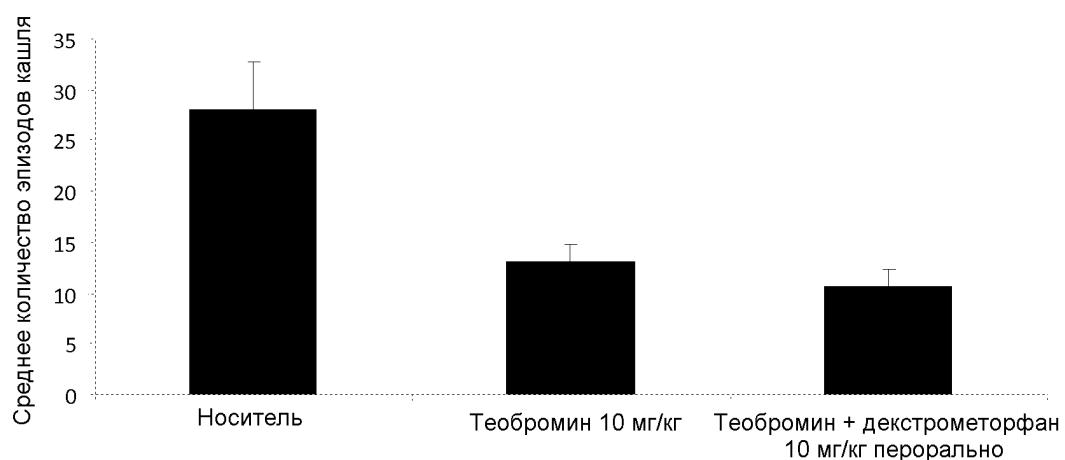
30

35

40

45

Эффект теобромина в комбинации с декстрометорфаном на
индуцированный лимонной кислотой кашель у морской свинки



ФИГ. 1