



(19) **UA** (11) **73 726** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/70, A 61P 11/06,**
11/08

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001042960, 13.10.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2005

(30) Приоритет: 30.10.1998 US 60/106,507
28.07.1999 US 09/362,540

(46) Дата публикации: 15.09.2005

(86) Заявка PCT:
PCT/US99/24034, 19991013

(72) Изобретатель:

Ахмед Тахир, US

(73) Патентовладелец:

БЕЙКЕР НОРТОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.,
US

(54) СПОСОБ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К БРОНХОРАСШИРЯЮЩИМ СРЕДСТВАМ, СПОСОБ И КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ И СВЯЗАННЫХ С НЕЙ ПАТОЛОГИЙ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к медицине, в частности к способу предотвращения толерантности к бронхорасширяющим средствам и способу лечения астмы путем введения бронхорасширяющего средства и сульфатированного полисахарида. Сульфатированный полисахарид представляет собой гепарин низкой молекулярной массы

(LMWH) или гепарин сверхнизкой молекулярной массы (ULMWH).

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **73 726** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/70, A 61P 11/06,**
11/08

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001042960, 13.10.1999

(24) Effective date for property rights: 15.09.2005

(30) Priority: 30.10.1998 US 60/106,507
28.07.1999 US 09/362,540

(46) Publication date: 15.09.2005

(86) PCT application:
PCT/US99/24034, 19991013

(72) Inventor:

Ahmed Tahir, US

(73) Proprietor:

BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC., US

(54) **METHODS FOR PREVENTING TOLERANCE TO BRONCHODILATORS, METHOD AND COMPOSITION FOR TREATING ASTHMA AND RELATED PATHOLOGIES**

(57) Abstract:

The present invention pertains to the identification of moieties and methods of using the same for preventing tolerance to bronchodilators. More specifically, the present invention pertains to the identification of compositions and methods which are capable of preventing tolerance to β_2 -adrenergic agonists.

The methods and compositions according to the

invention are also useful as analytical tools for functional studies and as combination therapeutic tools.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 9, 15.09.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 726** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/70, A 61P 11/06,**
11/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001042960, 13.10.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 30.10.1998 US 60/106,507
28.07.1999 US 09/362,540

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.09.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/US99/24034, 19991013

(72) Винахідник(и):
Ахмед Тахір , US

(73) Власник(и):
БЕЙКЕР НОРТОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ІНК., US

(54) СПОСІБ ЗАПОБІГАННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО БРОНХОРОЗШИРЮВАЧА, СПОСІБ ТА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ АСТМИ ТА ПОВ'ЯЗАНИХ З НЕЮ ПАТОЛОГІЙ

(57) Реферат:

Даний винахід відноситься до медицини і
стосується способу запобігання толерантності до
бронхорозширювача та способу лікування астми
шляхом введення бронхорозширювача та

сульфатованого полісахариду, де сульфатований
полісахарид являє собою гепарин низької
молекулярної маси (LMWH) або гепарин
наднизької молекулярної маси (ULMWH).

Опис винаходу

Даний винахід стосується способів та композицій для запобігання толерантності до лікарських засобів, таких як фармацевтичні агенти. Зокрема, даний винахід включає композиції та способи для запобігання толерантності до лікарських засобів, застосовуваних у лікуванні астми та пов'язаних з нею патологій.

Понад п'ятнадцять мільйонів осіб у Сполучених Штатах страждають від астми та пов'язаних з нею запальних легеневих захворювань. Кількість осіб, що хворіють на астму, зростає і у Сполучених Штатах, і в усьому світі. Захворюваність, пов'язана з астмою, робить її основною хворобою. Астма є найпоширенішою хронічною хворобою серед дітей і є основною причиною невідвідування занять у школі. Астма у людей є причиною приблизно 27 мільйонів відвідувань пацієнтів, 6 мільйонів втрачених робочих днів та 90,5 мільйонів днів зниження активності на рік. Крім захворюваності, в усьому світі зростає рівень смертності. До того ж, астматичні реакції стають дедалі більшою проблемою для тварин. Зокрема, індустрія кінних перегонів зазнає шкоди від коней, які страждають від астматичної реакції (загальний огляд щодо астми дається у роботі Sheffer et al., The National Asthma Education Program: Expert panel report guidelines for the diagnosis and management of asthma, Med. Care 3J:MS20 (1993)).

Клінічно астма є хронічною обтураційною легеневою хворобою, що характеризується здебільшого реверсивною обструкцією дихальних шляхів, запаленням дихальних шляхів та підвищеною чутливістю дихальних шляхів до неспецифічних подразників (див. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Am. Rev. Respir. Dis 136:225-244 (1987)). Обструкція дихальних шляхів під час нападу астми відбувається через поєднання бронхоспазму (судомо гладеньких м'язів дихальних шляхів), збільшення виділення слизу, набряк слизової оболонки дихальних шляхів через підвищення проникності судин, інфільтрацію стінок клітин дихальних шляхів та пошкодження епітелію дихальних шляхів. У роботі Hargreave et al., J. Allergy Clinical Immunol. 83:1013-1026 (1986) вказується на те, що астма може бути викликана різними причинами, такими як алергічна реакція, вторинна реакція на інфекції, вплив промислових та професійних умов, приймання певних хімікатів та лікарських засобів, фізичні навантаження та васкуліт. У роботі Harrison's Principles of Internal Medicine (14th Edition Fauci et al. Eds., McGraw-Hill, New York (1998), pages 1419-1426), вказується на те, що у багатьох випадках існує дві фази нападу алергічної астми: рання фаза та пізня фаза, яка розпочинається через 4-6 годин після бронхіального стимулювання. Рання фаза включає безпосередню запальну реакцію, включаючи реакції, викликані вивільненням клітинного посередника з тучних клітин. Реакції пізньої фази тривають протягом кількох годин і гістологічно характеризуються спочатку припливом поліморфоядерних лейкоцитів та відкладенням фібрину з наступною інфільтрацією еозинофілів. Реакції пізньої фази та запалення дихальних шляхів ведуть до тривалої гіперреактивності дихальних шляхів та астматичного загострення, що може тривати від кількох днів до місяців у деяких осіб. У роботі Barnes et al, Am. Rev. Respir. Dis. 141:S70-S76 (1990) вказується на те, що надмірна чутливість дихальних шляхів до неспецифічних подразників є ознакою цієї хвороби. Отже, у даний час головною метою лікарської терапії при астмі є запобігання бронхоспазму та контроль надмірної активності або надмірної чутливості дихальних шляхів — показників запалення дихальних шляхів.

У традиційних способах лікування виходять з абсолютного уникнення усіх алергенів, яке важко успадкувати, та терапевтичних режимів, в основі яких лежать фармакологічні агенти, що мають несприятливі побічні ефекти та субоптимальні фармакокінетичні властивості. Таким чином, теофілін (метилксантин), наприклад, що характеризується суттєвою мінливістю оптичної густини та очищення теофіліну. У роботі Woolcock et al, Am. Respir. Crit Care Med. 153:1481-1488 (1996) вказується на застосування кортикостероїдів для лікування реакцій пізньої фази та надмірної активності дихальних шляхів. У роботі Volcheck et al, Postgrad Med. 104(3): 127-136 (1998) описано застосування кромоліну для запобігання і ранній, і пізній фазам астматичної запальної реакції. Однак кромолін є ефективним у запобіганні початковій астматичної реакції лише при застосуванні перед нападом астми.

Альтернативні поширені підходи до лікування спираються на введення адренергічних агоністів, які імітують фізіологічний вплив надниркових медулярних гормонів та нейротрансмітерів симпатичної нервової системи. β_2 -адренергічні агоністи є важливими терапевтичними агентами у лікуванні астми. У роботі Palmer et al, New Engl J. Med. 331:1314-1319 (1994) вказується на те, що salmeterol є β_2 -адренергічним агоністом тривалої дії, який застосовують як додатковий засіб протизапальної терапії у лікуванні астми. Завдяки повільному початкові, але подовженій тривалості дії, рекомендується призначати salmeterol для регулярного застосування разом з salbutamol з метою послаблення симптомів. Було виявлено, що введення β_2 -адренергічних агоністів, таких, як salmeterol, регулює β_2 -адренергічні рецептори у бік зниження. У роботі Bhagat et al. Chest 108:1235-1238 (1995) вказується на те, що регулярне або тривале застосування β_2 -адренергічних агоністів пов'язане з низькою ефективністю проти астми, збільшенням надмірної чутливості дихальних шляхів до алергену та послаблення захисту від звуження бронхів, викликаного фізичним навантаженням, гістаміном, метахоліном та алергенами. Крім того, останні повідомлення вказують на те, що регулярне застосування β_2 -агоністів також може призвести до помірної толерантності до бронхорозширювальної реакції.

Існують також побічні ефекти, що виникають в результаті лікування адренергічними агоністами, оскільки адренергічні агоністи, як правило, не є селективними щодо лише β_2 -рецепторів, але також впливають на α -рецептори, викликаючи серцеве стимулювання. β_2 -адренергічні агоністи можуть бути застосовані для лікування бронхоспазму, але не мають впливу на запалення дихальних шляхів або бронхіальну надмірну

активність. Фактично, хронічне застосування самих β_2 -адренергічних агентів шляхом регулювання у напрямку зниження β_2 -рецепторів може погіршити становище з надмірною бронхіальною активністю.

Вироблення толерантності можна проілюструвати на прикладі лікування β_2 -агоністом тривалої дії salmeterol. Salmeterol є β_2 -агоністом тривалої дії, застосовуваним у лікуванні від легкої до помірної форм астми. Кілька дослідів показали, що регулярне лікування salmeterol в результаті призводить до втрати захисту бронхів від різних подразників, таких як фізичні навантаження, метахолін, гістамін. Останні досліді показують, що толерантність до бронхозахисного впливу salmeterol може траплятися вже після третьої дози salmeterol (див. Bhagat et al, Chest 108:1235-39 (1995)). Крім того, у роботі Lipworth, et al, Lancet 346:201-206 (1995) вказується на те, що хронічне застосування salmeterol в результаті призводить до зниження бронхорозширювальної реакції на salbutamol.

Останні досліді мали на меті пошуки засобів проти толерантності. Один з підходів полягав у комбінуванні бронхорозширювачів, пов'язаних зі швидким послабленням бронхозахисного впливу, таких як salmeterol або formoterol, з кортикостероїдами (див. Woolcock, Eur. Respir. Rev. 5(27):142-145 (1995) та Патенти США №№ 5,049,389, 5,192,548, 5,674,860, 5,709,884, 5,736,124, 5,817,293 та 5,874,063). Незважаючи на ентузіазм дослідників уданій галузі, про який можна судити з багатьох повідомлень у літературі, такі підходи виявлялися невдалими. Було показано, що вдихання кортикостероїдів не запобігає виробленню толерантності до бронхозахисного впливу salmeterol (див. Kalra et al. Chest 109:953-56 (1996)). На відміну від нього, високі дози системних глюкокортикостероїдів здатні запобігати толерантності до бронхорозширювального впливу β_2 -агоніста.

У спробах протистояти толерантності дослідники намагалися висвітлити механізм, що лежить в основі цього феномена. Було запропоновано кілька механізмів регулювання у напрямку зниження β_2 -адренергічних рецепторів. У роботі Hausdorff et al., FASEB J. 4:2881-2889 (1990) вказується на те, що толерантність виникає через молекулярні механізми, що лежать в основі швидкої десенсибілізації бета-адренергічного рецептора (далі — "PAR"), які, у свою чергу, зумовлюються зміною функціонування PAR, що від'єднує рецептори від стимулюючих G білкових Gs. Цей феномен розчеплення пов'язаний з фосфорилуванням PAR принаймні двома кіназами, білковою кіназою A (далі — "PKA"), та pAR кіназою (далі — "PARK"), які активізуються за різних десенсибілізуючих умов. Фосфорилування рецептора двома кіназами також веде до десенсибілізації реакції рецептора через окремі біохімічні механізми (див. також Liggett et al., J. Biol. Chem. 267:4740-4746 (1992); Schlicher et al., Proc Natl Acad. Sci. USA 90:1420-1424 (1993) та Turki et al., Am Physiol. 269(13):L709-L714 (1995)).

З практичної точки зору, регулювання у напрямку зниження β_2 -адренергічних рецепторів, а отже, і толерантності, в результаті часто призводить до необхідності призначення більших доз β_2 -адренергічних агоністів, піддаючи пацієнта з астмою більшим побічним ефектам. У деяких пацієнтів толерантність навіть може досягти рівня, коли пацієнт стає повністю несприйнятливим, змушуючи лікаря вдаватися до небажаних заходів.

В останніх повідомленнях вказуються режими лікування для викликаного антигеном астми на основі гепарину. Наприклад, у роботі Ahmed et al., Am. Rev. Respir. Dis. 145:566-570 (1992) вказується на те, що застосування глікозаміногліканового гепарину запобігає реакції звуження бронхів, викликаній подразниками, що створюють імунологічну дегрануляцію тучних клітин овець, не послабляючи викликаного агоністом звуження бронхів. Так само, у роботі Lucio et al, Amer. Physiol. Soc. 73(3): 1093-1101 (1992) вказується на те, що імунологічна реакція, опосередкована тучними клітинами, та вивільнення гістаміну послаблюються гепарином. Ще в одній роботі у даній галузі також вказується на запобігання викликаній фізичними навантаженнями астмі через вдихання гепарину (див. наприклад, Ahmed et al., N. Eng. J. Med. 329:90-95 (1993) та Ahmed, Respiratory Drug Delivery IV, 55-63).

Гепарин застосовують для різних цілей. У роботі Lane et al., Chemical and Biological Properties, Clinical Applications, Edward Arnold Ed. London (1989) вказується на те, що гепарин є високосульфатованим, нерозгалуженим глікозаміногліканом, застосовуваним у клінічній практиці як антикоагулюючий агент. Така його активність є результатом здатності гепарину до зв'язування деяких залишків антитромбіну III (AT-III), що прискорюють нейтралізацію AT-III активізованих коагулюючих факторів і запобігають перетворенню протромбіну на тромбін. Більші кількості гепарину можуть інактивувати тромбін та більш ранні коагулюючі фактори, запобігаючи перетворенню фібриногену на фібрин. Гепарин синтезується у тучних клітинах як протеоглікан і в особливо великих кількостях міститься у легенях різних тварин. Гепарин не є конкретною сполукою з незмінною молекулярною масою, а фактично є гетерогенною сумішшю різних чиним сульфатованих полісахаридних ланцюгів, що складаються з повторюваних блоків D-глюкозаміну та L-ідуранової кислоти. Незважаючи на те, що у літературі часто згадується призначення гепарину у певних випадках астми, на даний час застосування гепарину, спрямоване на викликану бронхорозширювачем толерантність залишається не дослідженим.

Таким чином, вже тривалий час відчувається потреба у способах та композиціях для лікування астми та пов'язаних з нею патологій. Такі способи мають бути спрямовані на подолання недоліків традиційних терапевтичних підходів. Тобто існує потреба у нових способах та композиціях, здатних запобігати толерантності, яка виробляється при застосуванні традиційних бронхорозширювачів. Такі нові підходи мають запобігати регулюванню у напрямку зниження β_2 -адренергічних рецепторів у відповідь на застосування β_2 -адренергічних агоністів. Крім того, існує потреба у способах та композиціях здатних запобігати толерантності, яка розвивається у відповідь на застосування β_2 -адренергічних агоністів для лікування астми, які легко вводяться і які зводять до мінімуму побічні ефекти порівняно з відомими протоколами. В ідеальному варіанті такі композиції повинні легко вводиться (наприклад, самостійно шляхом інгаляції).

Автором було розроблено нові композиції та способи, ефективні у запобіганні виробленню толерантності до

фармакологічних агентів. Несподівано було виявлено, що ці підходи є практично ефективними у запобіганні виробленню толерантності при застосуванні Рг-адренергічних агоністів, а також можуть бути легко введені. Отже, такі способи та композиції представляють довгоочікувані підходи до лікування астми та пов'язаних з нею патологій, спрямовані на подолання недоліків традиційних способів.

У першому аспекті винахід забезпечує нові вдосконалені способи, які можуть бути застосовані для запобігання толерантності до лікарських засобів, таких як бронхорозширювачі, застосовувані у лікуванні астми та пов'язаних з нею патологій. Цей аспект винаходу, таким чином, також пропонує поліпшені способи, які можуть бути застосовані для лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавців, включаючи введення бронхорозширювачів разом з описаними нижче ефекторами.

У другому аспекті винахід забезпечує аналітичні засоби з'ясування активізації та інгібування активності адренергічних рецепторів. Винахід пропонує нові засоби визначення ролі, яку відіграють поліаніони та їх взаємодія з бронхорозширювачами у модулюванні активності PARK. Тобто винахід пропонує композиції та способи, які можуть бути застосовані для визначення здатності мукополісахаридів, таких як гепарин, до інгібування фосфорилування адренергічного рецептора з боку PARK. Такі засоби можуть бути застосовані як "зонди" фізіологічної функції PARK та взаємодії зі специфічною до агоністів десенсибілізацією зв'язаної рецептором системи аденілілциклази.

У третьому аспекті винахід забезпечує нові композиції, які можуть бути застосовані для запобігання толерантності до лікарських засобів, таких як бронхорозширювачі, застосовувані у лікуванні астми та пов'язаних з нею патологій. Цей аспект винаходу також забезпечує нові композиції, які можуть бути застосовані для лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавців, включаючи введення бронхорозширювачів разом з описаними нижче ефекторами.

Фігура 1 є графічним зображенням, на якому показано здатність бронхорозширювача, представленого як приклад, який не обмежує обсягу винаходу (salmeterol), застосовуваного разом з ефектором, представленим як приклад, який не обмежує обсягу винаходу (гепарином), згідно з винаходом, для запобігання толерантності до бронхорозширювачів. Дані показано як сукупну стимулюючу дозу метахоліну в одиницях, отримуваних за один вдих, яка викликала 20% зниження FEV₁ (PD₂₀). PD₂₀ визначали на день початку (BSL) і після 1-ї, 3-ї, 5-ї та 7-ї доз salmeterol (42 мкг BID), після попереднього лікування через вдихання гепарину (80000 одиниць BID) або плацебо. Перша доза salmeterol викликала помітне підвищення β₂-метахоліну у 1-й день, що свідчило про захист бронхів. Зниження захисту бронхів спостерігали після 3-7 доз salmeterol (2-4 дні), що свідчило про вироблення толерантності. Як видно, толерантності перешкоджало вдихання гепарину. Символ (+) застосовували для позначення показників, які значною мірою відрізнялися від показників 1 дня (P < 0,05), і символ (*) застосовували для позначення показників, які значною мірою відрізнялися від показників для плацебо (P < 0,05).

Фігура 2 є графічним зображенням, на якому показано здатність бронхорозширювача, представленого як приклад, який не обмежує обсягу

винаходу (salmeterol), застосовуваного разом з ефекторами, представленими як приклад, який не обмежує обсягу винаходу (композиції гепарину низької молекулярної маси), згідно з винаходом для запобігання толерантності до бронхорозширювачів у пацієнтів, несприйнятливих до гепарину. Дані показано як сукупну стимулюючу дозу метахоліну в одиницях, отримуваних за один вдих, яка викликала 20% зниження FEV₁ (PD₂₀). PD₂₀ визначали на день початку (BSL) і після 1-ї, 3-ї, 5-ї та 7-ї доз salmeterol (42мкг BID), після попереднього лікування через вдихання гепарину (80 000 одиниць BID), гепарину низької молекулярної маси еноксаприну, 30 мг або 90 мг, або плацебо. Перша доза salmeterol викликала помітне підвищення PO₂-метахоліну у 1-й день, що свідчило про захист бронхів. Зниження захисту бронхів спостерігали після 3-7 доз salmeterol (2-4 дні), що свідчило про вироблення толерантності. Як видно, толерантності перешкоджало вдихання гепарину низької молекулярної маси.

Даний винахід стосується виявлення компонентів та способів їх застосування для запобігання толерантності до бронхорозширювачів. Тобто даний винахід стосується виявлення композицій та способів, здатних до запобігання толерантності до β₂-адренергічних агоністів. Способи та композиції згідно з винаходом також можуть бути застосовані як аналітичні засоби для функціональних досліджень та як терапевтичні засоби. Несподівано було виявлено, що ці підходи є особливо ефективними у запобіганні толерантності при застосуванні р₂-адренергічних агоністів, а також відзначаються особливою легкістю введення. Описані у даній роботі композиції та способи також забезпечують довгоочікувані терапевтичні підходи до лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавців.

Тобто даний винахід включає композиції які запобігають втраті або зниженню бронхозахисної дії з боку β₂-адренергічних агоністів. Винахід також пропонує нові комбіновані підходи, які забезпечують нові вдосконалені фармакологічні властивості для лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавців. Згадані у даній роботі патенти та наукові статті розраховано на спеціалістів у даній галузі, і на них у даній роботі робиться посилання у їх повному обсязі.

У першому аспекті винахід забезпечує нові вдосконалені способи, які можуть бути застосовані для запобігання толерантності до лікарських засобів, таких як бронхорозширювачі, застосовувані у лікуванні астми та пов'язаних з нею патологій. Цей аспект винаходу, таким чином, також пропонує поліпшені способи, які можуть бути застосовані для лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавців, включаючи введення бронхорозширювачів разом з ефекторами.

Отже, винахід забезпечує спосіб запобігання толерантності ссавців до лікарських засобів, таких як бронхорозширювачі, застосовувані у лікуванні астми та пов'язаних з нею патологій, включаючи етап введення

терапевтично ефективної кількості бронхорозширювача та ефектора протягом терапевтично ефективного періоду часу.

Застосовані у даній роботі технічні та наукові терміни мають традиційне значення для спеціалістів у галузі, якої стосується винахід, якщо окремо не зазначено іншого. У даній роботі зроблено посилання на різні відомі спеціалістам методології та матеріали. До робіт, на які у даній роботі робиться посилання і у яких викладено загальні принципи фармакології, належить робота Goodman and Oilman The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (1996).

У здійсненні даного винаходу можуть бути застосовані будь-які придатні матеріали та/або способи, відомі спеціалістам. У даній роботі описано оптимальні матеріали та способи. Матеріали, реактиви та ін., на які далі в описі та прикладах робиться посилання, можуть бути отримані через торговельну мережу, якщо спеціально не зазначено іншого.

Способи даного винаходу розраховані на застосування з будь-якими ссавцями, здатними відчувати переваги способів винаходу. Насамперед, до цих ссавців належить людина, хоча винахід може бути застосований і у ветеринарії.

Термін "запобігати" та будь-які його форми застосовано для позначення часткового, а також повного інгібування. Практично, "запобігання" згідно з винаходом може означати позитивну зміну ефективності бронхорозширювача, який вводять разом з ефектором згідно з винаходом, порівняно з застосуванням бронхорозширювача без ефектора. Застосований у даній роботі термін "бронхорозширювач" означає активну частку, здатну викликати збільшення діаметра бронха або бронхіальної трубки. Застосування бронхорозширювачів у лікуванні астми та пов'язаних з нею патологій є добре відомим спеціалістам, і ці відомі сполуки включено до обсягу даного винаходу (див. вище, наприклад, Harrison, стор. 1167-1176).

Таким чином, до оптимальних прикладів бронхорозширювачів згідно з винаходом належать, крім інших, специфічні В-адренергічні агоністи, антихолінергічні агенти та теофілін (загальний огляд бронхорозширювачів подано у вищезгаданій роботі Goodman and Oilman, стор. 664-665).

В оптимальному варіанті втілення винаходу специфічними В-адренергічними агоністами є Рг-адренергічні агоністи. Прикладами В2-адренергічних агоністів, які не обмежують обсягу винаходу, є salmeterol, formoterol, bambuterol, albuterol, terbutaline, pirbuterol, bitolterol, metaproterenol, isoetharine та isoproterenol (див. Вище Goodman and Gilman, стор. 213-217).

У деяких оптимальних варіантах втілення винаходу антихолінергічним агентом є ipratropium bromide (далі — "ipratropium"), tiotropium bromide або oxypotropium bromide. В інших оптимальних варіантах втілення винаходу бронхорозширювачем є теофілін та споріднений з ним медикамент aminophylline. (див. вище Goodman and Gilman, Розділ 7).

З точки зору даного винаходу, термін "ефектор" застосовано до компонента, який при введенні разом з бронхорозширювачем(ами) згідно з винаходом здатен запобігати толерантності до одного або кількох бронхорозширювачів, які вводять з ним. У деяких оптимальних варіантах втілення ефектори згідно з винаходом можуть бути застосовані для лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавців. Прикладами ефекторів згідно з винаходом, які не обмежують обсягу винаходу, є поліаніони, такі як, наприклад, полісахариди.

До полісахаридів, які можуть застосовуватися як ефектори, в оптимальних варіантах втілення винаходу належать, крім інших, такі полісахариди, як декстран, гепарин, гепарансульфат, дерматансульфат, хондроїтинсульфат, та/або інші глікозаміноглікани та мукополісахариди. У кращому варіанті втілення винаходу ефектор є сульфатованим полісахаридом (наприклад, N-сульфатування). У ще кращому варіанті втілення ефектор є олігомером, що складається приблизно з 1-10 цукрових залишків. У найкращому варіанті втілення ефектор є сульфатованим тетрасахаридом.

В найкращому варіанті втілення ефектор є гепарином. Застосований у даній роботі термін "гепарин" включає вибрані фракції гепарину або суміші, що включають більше однієї фракції гепарину, які є ефективними у способах та композиціях даного винаходу.

Фракції гепарину одержують хімічними, ферментативними або синтетичними способами, добре відомими спеціалістам. Хімічну деполімеризацію здійснюють багатьма різними шляхами (див., наприклад, Fisher and Tiemann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27:138-147 (1984) та Foster, Chem. Ind. 627 (1955) і Shively and Conrad, Biochemistry 15:3932-3942 (1976). До таких способів належать деполімеризація нітритами при низькому рівні рН, лужним В-елімуванням після естерифікації уронових кислот або окиснювальними способами з застосуванням пероксидів або періодату. Після деполімеризації нітритами ангідроманозу на відновному кінці гепарину та фрагменти олігосахариду зазвичай відновлюють до ангідроманіту або окиснюють до ангідроманової кислоти.

Лужне В-елімування в результаті веде до 4,5-ненасиченості на невідновному кінці фрагментів гепарину та одержаних олігосахаридів. Ці групи відновлюють, застосовуючи каталітичну гідрогенізацію, або повний 4,5-ненасичений моносахарид може бути видалений шляхом обробки слабкою кислотою або металовмісними реактивами, такими як солі ртуті. Така обробка дає фрагменти гепарину та олігосахариди, які мають неоднакову кількість сахаридних одиниць. В альтернативному варіанті деполімеризації гепарину досягають, застосовуючи ферментативні процеси з застосуванням загальновідомих гепариназ, головним чином, бактеріальних гепариназ. Так, у Патенті США № 5,714,376 розповідається про одержання та застосування композицій гепаринази, виділених з *Mavobacterium Heparum* (див. також Linker et al., Methods of Enzymology, Ginsburg Ed., Academic Press, New York, (1972), pp. 902-911). Взагалі, цей фермент розщеплює гепариновий ланцюг на аномерний вуглець N-сульфат-глюкозамінного залишку та попередню уронову кислоту. Розщеплення гепарину з застосуванням ферментативних процесів може забезпечити суміш олігосахаридів, включаючи ди-, тетра-, гекса- та октасахариди. Одержані таким чином олігосахариди мають подвійний ступінь полімеризації й закінчуються на

невідновному кінці ненасиченою уреновою кислотою. Ці кінцеві відновлюють, як описано вище для лужного В-елімінування.

В оптимальному варіанті втілення винаходу вихідним матеріалом є гепарин слизової оболонки кишечника або легенів свині або бика. Даний винахід розглядає застосування як джерела гепарину будь-якого матеріалу, включаючи матеріали, що походять від свині, бика або інших тварин.

Слід розуміти, що термін "гепарин" включає фракції гепарину будь-якої молекулярної маси, включаючи гепарин наднизької молекулярної маси (ULMWH), низької молекулярної маси (LMWH) та фракції гепарину з молекулярною масою приблизно від 1 000 дальтон до понад 40 000 дальтон. Термін "гепарин" також охоплює фрагменти гепарину, включаючи, крім інших, будь-які олігомерні форми. В оптимальних варіантах втілення винаходу олігомерами гепарину є димери, тримери, тетрамери, пентамери, гексамери, септамери, октамери, наномери або декамери. У найкращих варіантах втілення олігомерами гепарину є тетрамери.

Спеціалістові стане зрозуміло, що у деяких варіантах втілення винаходу, де ефектором є ULMWH, він практично не має антикоагулюючої активності. Так само, в інших варіантах втілення, де ефектором є LMWH, він також практично не має антикоагулюючої активності.

Ефектор згідно з винаходом може бути повністю N-сульфатованим, частково N-сульфатованим, O-сульфатованим, частково O-сульфатованим або гіперсульфатованим. В оптимальному варіанті втілення від приблизно 5% до приблизно 100% залишків є N-сульфатованими. У ще кращому варіанті втілення від приблизно 30% до приблизно 75% залишків є N-сульфатованими. У варіанті втілення від приблизно 5% до приблизно 100% залишків є O-сульфатованими. У ще кращому варіанті втілення від приблизно 30% до приблизно 75% залишків є O-сульфатованими. Термін "гіперсульфатований" означає сульфатування залишку ефектора, який у природі не є сульфатованим, що в результаті збільшує густину розподілу заряду. Спосіб одержання сульфатованого гепарину та сульфатованих фракцій гепарину є добре відомим спеціалістам.

Не зв'язуючи себе якоюсь конкретною методикою, автор все ж пропонує здійснювати регулювання у напрямку зниження β_2 -адренергічних рецепторів вказаним нижче шляхом. Фосфорилування P γ -адренергічних рецепторів β_2 -адренергічною кіназою (PARK) та білковою кіназою A (PKA) викликає розчеплення цих рецепторів. In vitro досліді показали, що гепарин блокує дію PARK, тоді як глюкокортикостероїди є неефективними. Завдяки даному винаходові несподівано було виявлено, що вдихання гепарину, теоретично інгібуючи PARK, запобігає викликаному salmeterol регулюванню у напрямку зниження β_2 -рецепторів in vivo.

В оптимальному варіанті втілення винаходу вводять кілька ефекторів. У деяких варіантах втілення вводять кілька типів полісахаридів (наприклад, гепаринову фракцію та декстран). Так само, в оптимальному варіанті втілення вводять кілька бронхорозширювачів. Таким чином, наприклад, у більш оптимальному варіанті втілення вводять β_2 -агоніст та антихолінергічний агент. У найкращому варіанті втілення винаходу вводять комбіновану композицію, що містить суміш ipratropium та albuterol, разом з ефектором згідно з винаходом.

Бронхорозширювачі та ефектори згідно з винаходом вибірково комбінують з будь-яким з добре відомих фармацевтично прийнятних носіїв, включаючи розріджувачі та інертні наповнювачі (див. Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co./ Easton, PA (1990) та Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott, Williams & Wilkins (1995)). Композиції згідно з винаходом, таким чином, можуть містити один або кілька бронхорозширювачів, один або кілька додаткових ефекторів, а також будь-який інший фармакологічно активний інгредієнт.

Вираз "астма та пов'язані з нею патології" застосовано для позначення переважно запального за характером захворювання з супутнім бронхоспазмом. Отже, астма та пов'язані з нею патології характеризуються звуженням дихальних шляхів, яке змінюється протягом коротких періодів часу або спонтанно, або в результаті лікування, різною мірою — через судому (спазм) гладенького м'яза, набряк слизової оболонки та слиз у просвіті бронхів та бронхіол. Взагалі, ці зміни (а отже, й симптоми астми) викликаються місцевим вивільненням спазмогенів та вазоактивних речовин (наприклад, гістаміну або деяких лейкотриєнів або простагландинів) у ході алергічного процесу. Прикладами "пов'язаних з астмою патологій", які не обмежують обсягу винаходу, є неастматичні захворювання, що характеризуються надмірною чутливістю дихальних шляхів (наприклад, хронічний бронхіт, емфізема та кістозний фіброз).

Ефектор згідно з цим аспектом винаходу вводять до, після введення бронхорозширювача або одночасно з ним. Спеціалістові стане зрозуміло, що конкретний спосіб введення бронхорозширювача та ефектора згідно з винаходом можуть варіюватися залежно від конкретного бронхорозширювача та вибраного ефектора. Крім того, режим введення бронхорозширювача та ефектора у різних ссавців може бути різним, залежно від конкретної клінічної необхідності для кожного окремого ссавця. Досвідчений спеціаліст може оптимізувати введення, уважно спостерігаючи за пацієнтом, змінюючи режим та/або спосіб введення бронхорозширювача та ефектора згідно з винаходом. До клінічних змін, які враховують при визначенні терапевтичного ефекту лікування згідно з винаходом, належать послаблення характерних симптомів та ознак астми та пов'язаних з нею патологій (наприклад, задишка, хрипи, кашель, надмірна чутливість бронхів) та поліпшення результатів випробувань функції легенів. Вони базуються на симптомах пацієнта та спостереженнях лікаря.

У деяких оптимальних варіантах втілення бронхорозширювач та ефектор змішують до введення ссавцеві. Таким чином, в особливо оптимальному варіанті втілення спосіб винаходу включає введення композиції, що включає β_2 -агоніст, та N-сульфатованого полісахариду, в оптимальному варіанті — гепарину. У деяких оптимальних варіантах втілення композиція включає суміш фрагментів гепарину та один або кілька P γ -агоністів. Інший оптимальний варіант втілення включає введення суміші певної фракції гепарину та одного або кількох β_2 -агоністів. В інших оптимальних варіантах втілення бронхорозширювач та ефектор вводять окремо.

Дозування залежить від захворювання, яке лікують, конкретної сполуки та інших клінічних чинників, таких

як маса та стан ссавця, а також шлях введення.

Терміни "терапевтично ефективна кількість" та "терапевтично ефективний період часу" застосовано для позначення доз та періодів часу, достатніх для досягнення потрібного терапевтичного результату. Крім того, спеціалістові стане зрозуміло, що терапевтично ефективна кількість бронхорозширювача або ефектора може бути зменшена або збільшена шляхом точного регулювання та зміни кількості іншого компонента. Таким чином, винахід забезпечує спосіб пристосування введення/лікування до конкретних потреб для даного ссавця. Як пояснюється на нижчеподаних прикладах, терапевтично ефективні межі можна легко визначити, наприклад, емпірично, починаючи з відносно низької кількості й поступово підвищуючи її з одночасним визначенням інгібування.

У варіантах втілення винаходу, у яких ефектор є нефракціонованим гепарином, терапевтично ефективна кількість ефектора становить від приблизно 1 до приблизно 10 мг на кг маси тіла для одного введення. В оптимальному варіанті втілення винаходу терапевтично ефективна кількість нефракціонованого гепарину становить від приблизно 4 до приблизно 8 мг на кг маси тіла для одного введення. У ще кращому варіанті втілення доза нефракціонованого гепарину становить від приблизно 5 до приблизно 7,5 мг на кг маси тіла для одного введення.

У варіантах втілення винаходу, у яких ефектором є LMWH, терапевтично ефективна кількість ефектора становить від приблизно 10 до приблизно 1000мкг на кг маси тіла для одного введення. В оптимальному варіанті втілення винаходу терапевтично ефективна кількість LMWH становить від приблизно 100 до приблизно 750мкг на кг маси тіла для одного введення. У ще кращому варіанті втілення доза LMWH становить від приблизно 200 до приблизно 500 мкг на кг маси тіла для одного введення.

У варіантах втілення винаходу, у яких ефектором є ULMWH, терапевтично ефективна кількість ефектора становить від приблизно 1 до приблизно 500мкг на кг маси тіла для одного введення. В оптимальному варіанті втілення винаходу терапевтично ефективна кількість ULMWH становить від приблизно 10 до приблизно 250мкг на кг маси тіла для одного введення. У ще кращому варіанті втілення доза ULMWH становить від приблизно 20 до приблизно 100мкг на кг маси тіла для одного введення.

Спеціалістові стане зрозуміло, що кількість введень бронхорозширювачів та/або ефекторів згідно з винаходом у різних пацієнтів може бути різною, залежно від конкретного медичного стану пацієнта на даний момент часу. Хоча винахід не обмежується конкретною кількістю введень на день, як правило, передбачається від двох до чотирьох введень на день.

Загальну дозу бронхорозширювачів згідно з винаходом вказано у науковій та медичній літературі (див. вище, наприклад, Goodman and Oilman, стор. 664-665).

У варіантах втілення, у яких ефектором є гепарин, оптимальна доза для нормальної терапії становить від приблизно 200 одиниць на кг маси тіла на день до приблизно 5 000 одиниць на кг маси тіла на день. В іншому варіанті втілення оптимальна доза становить від приблизно 500 одиниць на кг маси тіла на день до приблизно 2000 одиниць на кг маси тіла на день. У найкращому варіанті втілення доза становить приблизно 1 000 одиниць на кг маси тіла на день (80 000 одиниць). Спеціалістові стане зрозуміло, що можливі також більш високі дози або частіше введення, залежно від клінічного стану, а також реакції конкретного ссавця, підданого лікуванню.

Ефектори даного винаходу, з яких найкращим є N-сульфатований гепарин, пропонуються як фармацевтично прийнятні композиції, складені з застосуванням способів, відомих спеціалістам. Ці композиції вводять традиційними шляхами, хоча оптимальним шляхом введення є вдихання. До цих композицій належать придатні для перорального введення, вдихання, ректального, очного (включаючи введення у склисте тіло або сітківку), назального, місцевого (включаючи защічне та під'язикове), вагінального або парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньошкірне та внутрішньотрахеальне). Крім того, можуть бути складені комбінації з полімерами, що дозволяє досягти тривалого вивільнення сполуки.

Для інгаляційних композицій сполуки даного винаходу можуть доставлятися будь-якими способами вдихання, відовими спеціалістам. До таких способів та засобів для вдихання належать, крім інших, дозувальні інгалятори з газами-витискувачами, наприклад, CFC або HFA, або фізіологічно й екологічно прийнятними газами-витискувачами. До інших пристроїв належать вдихальні інгалятори, багатодозові інгалятори для сухого порошку та аерозольні розпилювачі.

В оптимальному варіанті втілення винаходу введення здійснюють за допомогою насоса або розпилювача, що діє під тиском. У ще кращих варіантах втілення винаходу введення здійснюють за допомогою дозувального інгалятора або аерозольного дозатора.

Композиції даного винаходу, придатні для перорального введення, можуть існувати як окремі одиниці, такі як капсули, желатинові капсули, пілюлі або таблетки, кожна з яких містить задану кількість активного інгредієнта у формі порошку або гранул; як розчин або суспензія у водній рідині або неводній рідині; або як рідка емульсія олії у воді або емульсія води в олії та як кульки і Т ін. У ще кращому варіанті втілення здійснюють введення рідких розчинів, суспензій або еліксирів, порошоків, таблеток, тонко подрібнених частинок та осмотичних систем.

Таблетки виготовляють пресуванням або відливанням, необов'язково з одним або кількома допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки виготовляють пресуванням у відповідній машині, активний інгредієнт у сипкій формі, наприклад, у формі порошку або гранул, необов'язково змішують з в'язучою речовиною, мастилом, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активною або диспергуючою речовиною. Відлиті таблетки виготовляють відливанням у відповідній машині, суміш порошкоподібної сполуки змочують інертним рідким розріджувачем. Таблетки необов'язково вкривають або роблять їх з шерехатою поверхнею, і їхня рецептура може бути такою, що забезпечує повільне або регульоване вивільнення активного інгредієнта.

Склад композицій може бути представлений в одиницях дозування і може бути приготовлений за традиційними фармацевтичними технологіями, як вказано вище. До таких технологій належать етап змішування активного інгредієнта, в оптимальному варіанті — ефектора та/або бронхорозширювача, з фармацевтичним(и) носієм(ями) або інертним(и) наповнювачем(ами). Взагалі, композиції приготують шляхом рівномірного й ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонко диспергованими твердими носіями або і тими, й іншими, а потім, якщо необхідно, формування продукту.

До композицій, придатних для введення шляхом вдихання, належать композиції активного інгредієнта, бронхорозширювача та/або ефектора, у формі, яку вводять за допомогою відомих спеціалістам пристроїв для інгаляції. Такі композиції можуть включати носії, такі як порошки та аерозолі. До композицій для інгаляції, застосовуваних у даному винаході, можуть належати рідкі або порошкові композиції, що містять активний інгредієнт, який є придатним для розпилення та внутрішньобронхіального застосування, або аерозольні композиції, які вводять через аерозольні засоби з можливістю дозування.

Придатні рідкі композиції включають активний інгредієнт у водному, фармацевтично прийнятному інгаляційному розчиннику, наприклад, ізотонічному сольовому розчині або бактеріостатичній воді. Розчини вводять за допомогою насоса або аерозольного дозувального розпилювача, що діє під тиском, або будь-якого іншого традиційного засобу, який викликає або дозволяє здійснювати дозування необхідної кількості рідкої композиції, яку пацієнт має вдихати у легені.

До придатних порошкових композицій належать, наприклад, порошкові препарати активного інгредієнта, ретельно перемішаного з лактозою або іншими інертними порошками, прийнятними для внутрішньобронхіального введення. Порошкові композиції вводять через дозатори, до яких належать, крім інших, аерозольний дозатор або поміщують у крихку капсулу, яка може бути вставлена пацієнтом у пристрій, який проколює капсулу й вивдає порошок у стійкому потоці, придатному для вдихання.

Аерозольні композиції для застосування зазначеним способом, як правило включають гази-витискувачі, поверхнево-активні речовини та співрозчинники і можуть бути заправлені у традиційні аерозольні резервуари з дозуванням за допомогою відповідного клапана.

До композицій, придатних для місцевого введення у рот, належать таблетки, що містять інгредієнти на основі ароматизатора, зазвичай цукрозу та гуміарабік або трагакант; пастилки, які включають активний інгредієнт на інертній основі, такий як желатин та гліцерин, або цукрозу та гуміарабік; і зубні еліксири, які включають інгредієнт, який має вводиться у придатному рідкому носії.

Композиції, придатні для місцевого введення на шкірі, можуть існувати як мазі, креми, гелі, лосьйони та пасти, які включають інгредієнт, що має вводиться у фармацевтично прийнятному носії. Оптимальною системою місцевого введення є кризьшкірний пластир, що містить інгредієнт, який має бути введений.

Композиції для ректального введення приготують у вигляді свічок з придатною основою, що включає, наприклад, масло какао.

Композиції, придатні для назального введення, у яких носій є твердим, включають грубий порошок, що має розмір частинок, наприклад, у межах від 20 до 500 мікрон, який вводять таким самим чином, як, скажімо, порошковий тютюн, тобто шляхом різкого вдихання через ніздрі з резервуара, який тримають ближче до носа. Придатні композиції, у яких носій є рідким, для введення, наприклад, за допомогою назальних спреїв, аерозолів, або як краплі, включають водні або олійні розчини активного інгредієнта.

Композиції, придатні для вагінального введення, можуть існувати як песарії, свічки, тампони, креми, гелі, пасти, піни або аерозольні композиції, які містять, крім активного інгредієнта, носії, які спеціалісти вважають придатними.

Композиції, придатні для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, стабілізатори, буфери, бактеріостати та розчинені речовини, які надають композиції ізотонічності з кров'ю потенційного реципієнта; і водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти та загусники. Композиції можуть міститись у тарі для одноразових або багаторазових доз, наприклад, запаяних ампулах та флаконах, і можуть зберігатися у сублімаційних (ліофілізованих) умовах, вимагаючи лише додавання стерильного рідкого носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Приготовлені для негайного приймання ін'єкційні розчини та суспензії приготують зі стерильних порошоків, гранул та таблеток вищеприписаного типу.

Перший аспект даного винаходу також забезпечує способи та композиції, які можуть підвищувати ефективність бронхорозширювачів, які вводять для лікування астми та пов'язаних з нею патологій. Способи згідно з цим аспектом винаходу, таким чином, забезпечують оптимальні комбінації ефективної синергетичної кількості бронхорозширювачів та ефекторів згідно з винаходом. Термін "ефективна синергетична кількість" застосовано для позначення відомих концентрацій бронхорозширювача та ефектора. Ефективна синергетична кількість бронхорозширювачів та/або ефективна синергетична кількість ефектора є меншою за визначену емпірично мінімальну кількість, необхідну тоді, коли бронхорозширювач або ефектор згідно з винаходом не застосовуються у комбінації, чи то одночасно, чи послідовно.

У другому аспекті винахід забезпечує аналітичні засоби для пояснення активізації та інгібування активності В-адренергічного рецептора. Винахід пропонує нові засоби визначення ролі, яку відіграють поліаніони та їх взаємодія з бронхорозширювачами у модулюванні рАРК-активності. Тобто винахід пропонує композиції та способи, які можуть бути застосовані для визначення здатності мукополісахаридів, таких, як гепарин, до інгібування фосфорилування В-адренергічного рецептора за допомогою PARK. Такі засоби можуть бути застосовані як "зонди" фізіологічної функції PARK та взаємодії зі специфічною до агоніста десенсибілізацією зв'язаної рецептором аденіліциклазної системи.

У третьому аспекті винахід забезпечує нові композиції, які можуть бути застосовані для запобігання толерантності до лікарських засобів, таких як бронхорозширювачі, застосовувані у лікуванні астми та пов'язаних з нею патологій. Цей аспект винаходу також забезпечує нові композиції, які можуть бути застосовані для лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавців, включаючи введення ефекторів разом з бронхорозширювачами, як описано нижче. Бронхорозширювачі та ефектори, а також будь-які фармацевтично прийнятні носії або розріджувачі згідно з цим третім аспектом винаходу, є такими, як описано для першого аспекту.

Оптимальними дозованими композиціями є ті, що містять денну дозу або одиницю, денну субдозу, як вказано вище, або її відповідну фракцію. Слід розуміти, що крім інгредієнтів, спеціально згаданих вище, композиції даного винаходу можуть включати інші традиційні для даної галузі агенти, що мають відношення до типу даної композиції.

Даний винахід далі пояснюється нижчеподаними прикладами, які не повинні розглядатися як такі, що будь-яким чином обмежують його обсяг. Навпаки, слід розуміти, що можна звернутися до різних інших варіантів його втілення, модифікацій та еквівалентів, які після ознайомлення з описом можуть стати зрозумілими спеціалістові та які не відхиляються від сутності даного винаходу та/або обсягу його формули.

Приклад 1 Лікування пацієнтів, хворих на астму.

Щоб проілюструвати здатність композицій та способів винаходу до запобігання толерантності пацієнтів з історією стійкої астми залучали до нижчезказаних експериментів. Усі пацієнти не палили і за останній час не мали у минулому інфекції верхніх дихальних шляхів. Жоден з пацієнтів не приймав звичайних лікарських засобів від астми (кортикостероїдів, кромоліну) за винятком необхідного короткодійного р2-агоніста. Пацієнтів, які приймали salmeterol (наприклад, композицію, яка продається під маркою Serevent® від Glaxo Wellcome Inc.), принаймні за два тижні до залучення до експерименту просили припинити вживання salmeterol і замінити його на albuterol (наприклад, композицію, яка продається під маркою Proventil® від Schering Corporation або під маркою Ventolin® від Glaxo Wellcome Inc.) Для побудови кривої реакції на дозу для метахоліну здійснювали вимірювання об'єму примусового видиху за одну секунду (FEV-1) до та після введення метахоліну. З цією метою щодня приготувляли розчини метахоліну шляхом розчинення метахоліну у розчині фосфатнобуферного ізотонічного розсолу і вводили розпилювачем (De Vilbiss No. 644, Somerset PA); середній аеродинамічний діаметр більшості краплинок становив 3,9мкм (геометрична стандартна похибка 2,4). Для стимулювання бронхів розпилювач з'єднували з дозиметром, який складався з активізованого диханням електромагнітного клапана та джерела стиснутого повітря (20 фунтів на квадратний дюйм). При введенні в дію вдиханням пацієнта електромагнітний клапан мав залишатися відкритим протягом 0,6 секунд під час вдихання, дозволяючи стиснутому повітрю протікати через розпилювач, розсіюючи в середньому 0,023 мл розчину з кожним вдихом. Аерозольний матеріал надходив з кінцевої позиції видиху через майже максимальне вдихальне зусилля. Після вимірювання базової лінії FEV1 пацієнти робили п'ять вдихів, вдихаючи соляний розріджувач, і вимірювання повторювали з двохвилинним інтервалом. Таким чином будували криву реакції на дозу для метахоліну: Пацієнти робили п'ять вдихів кожного з розведень розчину метахоліну з інтервалами у п'ять хвилин; концентрація першого розчину становила 0,075 мг/мл, а концентрацію наступних розчинів щоразу збільшували вдвічі. Бронхіальне стимулювання припиняли, коли досягали 20% зниження FEV1. Після цього будували графік залежності FEV-1 від сукупної дози метахоліну, вираженої в одиницях, отримуваних за один вдих; одну одиницю вдиху ("BU") визначають як одне вдихання композиції, що містить 1 мг метахоліну на мілілітр. Результати виражено як сукупну стимулюючу дозу метахоліну, яка знижує EEV-1 на 20% (PD₂₀).

Дослідження здійснювали за двічі сліпою рандомізованою перехресною схемою з плацебо-контролем. Дослідження складалося з двох 5-денних періодів лікування; періоди лікування були відокремлені двотижневим інтервалом. На 1-й день після випробування базового значення легеневої функції здійснювали перевірку імунності до метахоліну для визначення базової PD₂₀. У 2-5 дні експерименту, що починалися з 08:00, отримували базові показники FEV-1. Після цього пацієнти вдихали 4мл плацебо (бактеріостатичну ін'єкційну воду) або розчин гепарину (80000 одиниць). FEV-1 визначали через 45 хвилин після вдихання невідомого пацієнтові лікарського засобу (гепарину або плацебо), а потім давали 2 порції salmeterol (50 мкг). Через сорок п'ять хвилин після введення дози salmeterol вимірювання FEV-1 повторювали після метахоліну для визначення PD₂₀ після salmeterol. На 2-4 дні експерименту усі пацієнти поверталися до лабораторії увечері (о 20:00) для отримання невідомого їм лікарського засобу (плацебо або гепарину) і через сорок п'ять хвилин - одну годину їм вводили 2 порції salmeterol. Базовий показник PD₂₀ порівнювали з показником PD₂₀ після введення salmeterol, щоб продемонструвати захист бронхів. Показник PD₂₀ на 2-5 дні після введення salmeterol використовували, щоб продемонструвати толерантність до його бронхозахисної дії та її запобігання через вдихання гепарину.

Як показано на Фіг.1, базові показники P0₂₀-метахоліну були порівняними для двох періодів лікування ($5,8 \pm 1,7$ BU пор. з $4,0 \pm 1,4$ BU). Під час лікування з застосуванням плацебо перша доза salmeterol викликала помітне підвищення показника P0₂₀-метахоліну до 60 ± 18 BU ($P < 0,05$), який знижувався на 53% до 29 ± 10 BU після сьомої дози ($P < 0,05$), що свідчило про втрату захисту бронхів. У фазі вдихання гепарину показник PP₂₀-метахоліну збільшувався до 78 ± 22 BU після першої дози salmeterol ($P < 0,05$), але знижувався лише на 36% до 49 ± 14 BU після сьомої дози ($P = NS$). Показники PP₂₀-метахоліну після введення salmeterol були більшими у дні порівняння гепарину з плацебо ($P < 0,05$). Ці дані показують, що введення типового ефектора винаходу (наприклад, гепарину) запобігає виробленню толерантності до бронхозахисної дії типового бронхорозширювача винаходу (наприклад, salmeterol).

Крім того, авторами було виявлено пацієнта, несприйнятливому до лікування гепарином згідно з винаходом

(див. Фіг.2, на якій показано розвиток толерантності до бронхозахисної дії типового бронхорозширювача винаходу (наприклад, salmeterol) разом з гепарином (позначеного як v-v), а також лікування з застосуванням плацебо (позначеного -.-)). Як показано на Фіг.2, лікування цього пацієнта композиціями гепарину низької молекулярної маси (30мг еноксапарину, позначеного як <-<) та (90 мг еноксапарину, позначеного як 0-0), що в результаті забезпечило запобігання толерантності і помітне збільшення бронхозахисної дії типових бронхорозширювачів винаходу (наприклад, salmeterol).

Звичайно, слід розуміти, що вищенаведене стосується лише оптимальних варіантів втілення даного винаходу і що можливі численні модифікації або зміни без відхилення від сутності та обсягу винаходу, які викладено у формулі.

Формула винаходу

1. Спосіб запобігання толерантності до бронхорозширювача у ссавця, який включає введення ссавцю, що потребує такого запобігання, терапевтично ефективних кількостей бронхорозширювача та сульфатованого полісахариду, де зазначений сульфатований полісахарид являє собою гепарин низької молекулярної маси (LMWH) або гепарин наднизької молекулярної маси (ULMWH).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що бронхорозширювач та сульфатований полісахарид перед введенням ссавцеві змішують.

3. Спосіб за п. 2, який відрізняється тим, що бронхорозширювач та/або сульфатований полісахарид перед введенням змішують з фармацевтично прийнятним носієм.

4. Спосіб за п. 1 який відрізняється тим, що бронхорозширювач являє собою β_2 -адренергічний агоніст.

5. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що β_2 -адренергічний агоніст вибраний з групи, що включає салметерол, формотерол, бамбутерол, албутерол, тербуталін, пірбутерол, бітолерол, метапротеренол, ізоетарин та ізопротеренол.

6. Спосіб за п. 4, який відрізняється тим, що β_2 -адренергічним агоністом є салметерол.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згідно з ним вводять більше ніж один бронхорозширювач.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ULMWH включає принаймні одну фракцію гепарину, вибрану з групи, що включає тетрасахариди, пентасакхариди, гексасакхариди, септасакхариди, октасакхариди, нонасахариди та декасахариди.

9. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ULMWH включає тетрасахарид.

10. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що вводять більше ніж один сульфатований полісахарид.

11. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ULMWH практично не має антикоагулюючої активності.

12. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що LMWH практично не має антикоагулюючої активності.

13. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що введення здійснюють шляхом вдихання, перорально, під'язиково, кризьшкірно, парентерально, місцево, ректально, бронхіально, назально або через око.

14. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що введення шляхом вдихання здійснюють із застосуванням дозувального інгалятора.

15. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що введення шляхом вдихання здійснюють із застосуванням вдихального інгалятора.

16. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що введення шляхом вдихання здійснюють із застосуванням багатодозового інгалятора для сухого порошку.

17. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що введення шляхом вдихання здійснюють із застосуванням аерозольного розпилювача.

18. Спосіб за п. 13, який відрізняється тим, що парентеральне введення є внутрішньовенним або внутрішньом'язовим.

19. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що бронхорозширювач та сульфатований полісахарид знаходяться в порошкоподібній формі.

20. Спосіб лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективних кількостей бронхорозширювача та сульфатованого полісахариду, де зазначений сульфатований полісахарид являє собою гепарин низької молекулярної маси (LMWH) або гепарин наднизької молекулярної маси (ULMWH).

21. Спосіб за п. 20, який відрізняється тим, що бронхорозширювач та сульфатований полісахарид перед введенням ссавцеві змішують.

22. Спосіб за п. 21, який відрізняється тим, що бронхорозширювач та/або сульфатований полісахарид перед введенням змішують з фармацевтично прийнятним носієм.

23. Композиція для лікування астми та пов'язаних з нею патологій у ссавця, що включає терапевтично ефективні кількості бронхорозширювача та сульфатованого полісахариду, де зазначений сульфатований полісахарид являє собою гепарин низької молекулярної маси (LMWH) або гепарин наднизької молекулярної маси (ULMWH).

24. Композиція за п. 23, яка відрізняється тим, що додатково включає фармацевтично прийнятний носій.

25. Композиція за п. 23, яка відрізняється тим, що бронхорозширювачем є β_2 -адренергічний агоніст.

26. Композиція за п. 23, яка відрізняється тим, що β_2 -адренергічний агоніст вибраний з групи, що включає

салметерол, формотерол, бамбутерол, албутерол, тербуталін, пірбутерол, бітолтерол, метапротеренол, ізоетарин та ізопротеренол.

27. Композиція за п. 26, яка відрізняється тим, що β_2 -адренергічний агоніст являє собою салметерол.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

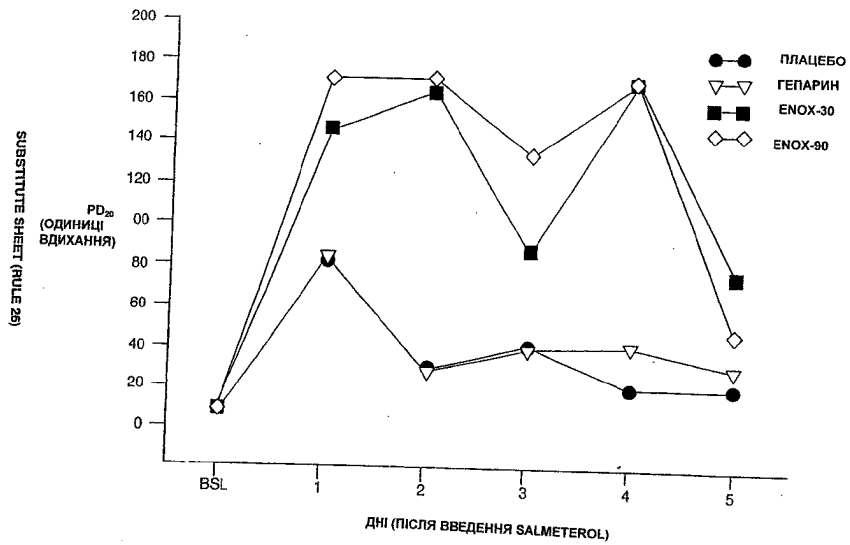
55

60

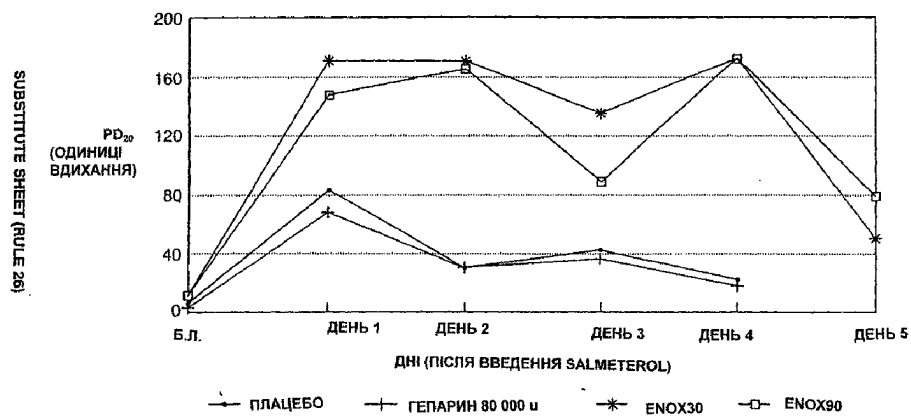
65

U A 7 3 7 2 6 C 2

U A 7 3 7 2 6 C 2



ФІГ. 1



ФІГ. 2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.