

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/167

A61K 31/44

A61P 11/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380103633.5

[43] 公开日 2005 年 12 月 28 日

[11] 公开号 CN 1713902A

[22] 申请日 2003.11.26

[21] 申请号 200380103633.5

[30] 优先权

[32] 2002.11.27 [33] EP [31] 02026504.7

[86] 国际申请 PCT/EP2003/013266 2003.11.26

[87] 国际公布 WO2004/047828 英 2004.6.10

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.19

[71] 申请人 奥坦纳医药公司

地址 德国康斯坦茨

[72] 发明人 R·博伊姆 D·邦德舒

D·马克斯 C·维马

S·-L·沃林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 包含罗氟司特和(R,R)-福莫特罗
的协同组合物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗呼吸道病症的罗氟司特和
R,R-福莫特罗的联合给药。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 罗氟司特和 R,R-福莫特罗在预防人呼吸道病症的症状或对人呼吸道病症进行治疗中的联合应用。

2. 罗氟司特和 R,R-福莫特罗在预防人呼吸道病症的症状或对人呼吸道病症进行治疗中的联合应用, 其包括以 100 至 500 μg 的日剂量给药罗氟司特和以 10 至 120 μg 的日剂量给药 R,R-福莫特罗。

3. 适用于如权利要求 1 或 2 所述的联合应用的药物, 其包含固定或自由组合的罗氟司特和 R,R-福莫特罗。

4. 如权利要求 3 所述的药物, 其是固定的口服组合。

5. 如权利要求 3 所述的药物, 其是包含日剂量为 100 至 500 μg 罗氟司特和日剂量为 10 至 120 μg R,R-福莫特罗的固定的口服组合。

6. 如权利要求 3 所述的药物, 其是包含口服制剂的罗氟司特和适于通过吸入给药的制剂的 R,R-福莫特罗的自由组合。

7. 如权利要求 3 所述的药物, 其是包含日剂量为 100 至 500 μg 的口服制剂的罗氟司特和日剂量为 10 至 50 μg 适于通过吸入给药的制剂的 R,R-福莫特罗的自由组合。

8. 如权利要求 3 所述的药物, 其是包含口服制剂的罗氟司特和适于通过吸入给药的制剂的 R,R-福莫特罗的两种包装单位的药物包装。

9. 用于预防或减少肺疾病的症状发作或用于治疗或降低肺疾病的严重程度的方法, 其给需要其的患者给药有效量的罗氟司特和 R,R-福莫特罗, 所说的两种物质是以单一的联合形式, 单独或单独并且循序进行给药的, 其中所说的循序给药是在时间上接近或有一定的时间间隔。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其包括以 100 至 500 μg 的日剂量给药罗氟司特并以 10 至 50 μg 的日剂量给药 R,R-福莫特罗。

11. 包含作为活性成分的罗氟司特的药物包装, 其包含一种说明可以将罗氟司特与 R,R-福莫特罗一起循序给药以降低肺疾病症状的发作或治疗或降低肺疾病的严重程度的说明书, 其中所说的循序给药可以在时间上接近或者可以在时间上间隔远并且该循序给药可以以任何次序进行。

12. 包含作为活性成分的 R,R-福莫特罗的药物包装, 其包含一种说明可以将 R,R-福莫特罗与罗氟司特一起循序给药以降低肺疾病症状的

发作或治疗或降低肺疾病的严重程度的说明书，其中所说的循序给药可以在时间上接近或者可以在时间上间隔远并且该循序给药可以以任何次序进行。

包含罗氟司特和(R,R)-福莫特罗的协同组合物

本发明的应用领域

- 5 本发明涉及用于治疗目的的某些已知活性化合物的组合。本发明组合中所用的物质是得自 PDE 抑制剂类的已知活性化合物和得自 β_2 肾上腺素受体激动剂类的活性化合物。在现有技术中一直还没有对其在本发明意义上的用于治疗目的的联合应用进行过描述。

现有技术

- 10 国际专利申请 WO01/13953(US 专利 6,624,181)描述了用于治疗呼吸道病症的得自 PDE 抑制剂类的化合物与得自 β_2 肾上腺素受体激动剂类的化合物的组合。-美国专利 6,288,118 一般性地描述了通过给药磷酸二酯酶-4 抑制剂和 β -肾上腺素能支气管扩张药来对肺疾病如慢性阻塞性肺疾病或哮喘进行治疗。-在 Investigational Drugs 2002 3 (8):
15 1165-1170 中的 Current Opinion 中,对 PDE4-抑制剂罗氟司特 (Roflumilast) 进行了详细描述。-在国际专利申请 WO98/35683 中描述了一种包含肺表面活性剂和罗氟司特的组合物。-在 Expert Opin. Ther. Patents (2002) 12(1): 53-63 的综述中,对 1998 年 1 月至 2001 年 8 月期间涉及支气管扩张药的专利文献进行了分析,并且指定了不同
20 类别物质的实例性化合物,特别是 PDE4-抑制剂罗氟司特。-美国专利 5,795,564 公开了一种利用福莫特罗 (formoterol) 的纯(R,R)异构体的方法和组合物。-在国际专利申请 WO02/066422 和 WO02/076933 中公开了某些新 β_2 肾上腺素受体激动剂以及其在呼吸道病症中的应用。-在国际专利申请 WO00/67741 中公开了福莫特罗的纯(S,R)异构体以及其应用。
25 -在国际专利申请 WO02/088167 中描述了某些雄甾烷衍生物以及其与例如 β_2 肾上腺素受体激动剂的组合。

本发明的概述

- 本发明涉及用于预防或减少肺疾病症状的发作或用于治疗或降低肺疾病的严重程度的组合物和方法。其特别是涉及用于通过给药 PDE4
30 抑制剂以及另一种影响肺功能的药物活性物质来治疗磷酸二酯酶 4(PDE4)介导的肺疾病的组合物和方法。就此而言,本发明的目的是使满足下面条件的某种呼吸道治疗可行:

- 显著的抗炎作用
- 显著的支气管松弛和膨胀作用
- 良好的口服利用度,至少对于 PDE4 抑制剂而言如此
- 较小的副作用
- 5 -对于长期治疗而言良好的适应性
- 对支气管高反应性的有利影响。

已经发现 PDE4 抑制剂罗氟司特和 β_2 肾上腺素受体激动剂 R,R-福莫特罗的联合应用很好地满足了上述条件,特别是由于这两种化合物的组合可以协同作用,即表现出高于加和作用的事实。

- 10 因此,本发明第一方面涉及一种通过给需要其的患者以单一联合形式、独立形式或独立并循序形式给药有效量的罗氟司特和 R,R-福莫特罗来预防或减少肺疾病症状发作或用于预防或降低肺疾病的严重程度的方法,其中所说的循序给药是在时间上接近或在时间上间隔远。

- 15 本发明还涉及一种用于预防或减少肺疾病症状的发作或者治疗或降低肺疾病的严重程度的组合物,其包含有效量的罗氟司特、有效量的 R,R-福莫特罗和可药用的赋形剂。

本发明还涉及一种用于制备可有效预防或减少肺疾病症状的发作或治疗或降低肺疾病的严重程度的组合物的方法,其包括将有效量的罗氟司特和 R,R-福莫特罗与可药用的赋形剂进行混合。

20 本发明的详细描述

- 为本发明主题事件的联合治疗包括给药罗氟司特与 R,R-福莫特罗以防止肺疾病事件的开始或对已经存在的情况进行治疗。两种化合物可以在单一剂型中一起给药。或者其可以在不同的剂型中被给药。其可以同时给药。或者其可以在时间上接近地或在时间上间隔远地给药,如可以在早晨给药一种药物并且在晚上给药另一种药物。该组合25 可以被预防性使用或者可以在已经出现症状后使用。在一些情况中,可以用该组合来防止肺疾病的发展或者阻止功能如肺功能的下降。

因此,本发明涉及罗氟司特和 R,R-福莫特罗在预防呼吸道疾病的症状或对呼吸道病症进行治疗中的联合应用。

- 30 在本发明的意义上,术语“罗氟司特”被理解为包括同样可用于本发明的罗氟司特的药理学上可接受的盐以及 N-氧化物。

相应地,术语“R,R-福莫特罗”在本发明的上下文中被理解为包

括 R,R-福莫特罗的药理学上可接受的盐。

应当清楚的是，提到的活性化合物还可以以例如其溶剂化物，特别是其水合物的形式存在。

适宜的罗氟司特或 R,R-福莫特罗药理学上可接受的盐特别是其与酸形成的水溶性和水不溶性酸加成盐，所说的酸如，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、醋酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、思贝酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或 1-羟基-2-萘甲酸，该酸是在盐制备中使用的-取决于其是单-或多元酸并取决于所需的盐-其可以与所说的药物为等摩尔数量比或与之不同。特别优选的 R,R-福莫特罗盐是富马酸盐。

可提及的呼吸道病症特别是变应原-和炎症诱导的支气管病症(支气管炎、阻塞性支气管炎、痉挛性支气管炎、过敏性支气管炎、过敏性哮喘、支气管哮喘、COPD),其可以用本发明的组合治疗并且还可以用其长期治疗(如果需要的话可以对各组分的剂量进行适当调整以与当时的需要相一致，例如可根据与季节有关的需要而变化)。

本发明中“联合应用”或“联合”的含义应被理解为各组分可以以本身已知和常用的方式同时给药(以组合药物的形式)、或多或少地同时给药(由独立地包装单位来进行)或相继给药(直接相继给药或者以相对较大的时间间隔相继给药)。举个例子，可以早上给一种药，在当天的随后时间给一种药。或者在另一种方案中，一种药物可以每天给药两次而另一种药物每天给药一次,其作为一天两次的剂量之一同时进行或者单独进行。

本发明中“联合应用”或“联合”的含义特别是应被理解为指的是两种组分以协同方式一起起效。

R,R-福莫特罗通常以口服或鼻喷雾或气雾剂的形式被给药，或者以吸入粉末的形式被给药。R,R-福莫特罗通常不全身给药或注射给药。罗氟司特可以被口服给药或通过吸入给药(口服或鼻内)。本发明考虑或者以一种传递形式如吸入器将两种药物共同给药,其在相同的吸入器中放入两种药物。或者，可以将罗氟司特制成丸剂，然后将其包装到具有包含 R,R-福莫特罗的吸入器的药物包装中。

因此，本发明中“使用”的含义可以被理解为涉及罗氟司特时主

要是口服给药。由于本发明联合应用的协同作用，其可以以较低的剂量口服给药 R,R-福莫特罗，从而避免了以较高剂量口服给药时 R,R-福莫特罗的副作用。因此，就 R,R-福莫特罗而言，本发明的“使用”主要被理解为指的是口服给药，但是其也可以被理解为以吸入形式进行的局部应用。对于吸入而言，R,R-福莫特罗优选以气雾剂的形式被给药，该固态、液态或混合组分的气雾剂颗粒具有 0.5 至 10 μm 的直径，有利地具有 2 至 6 μm 的直径。

气雾剂的产生可以通过例如压力驱动的喷射雾化器或超声雾化器来进行，但是有利地是通过推进剂驱动的计量剂量的气雾剂或得自吸入胶囊的微粉化活性化合物的不含推进剂的给药来进行。

活性化合物的给药剂量为各自的常规剂量，考虑到各自的活性，这些活性相互之间有积极影响和相互增强的作用，所以更加可能的，与标准剂量相比，可减少活性化合物联合给药的各自的数量。对于吸入而言，R,R-福莫特罗倾向于每天给药一次、两次或三次，每天的给药剂量优选为 10 至 50 μg 。

根据所用的吸入器系统，除活性化合物外，该给药形式还包含所需的赋形剂，如，例如推进剂(例如在计量剂量的气雾剂的情况中的氟利昂)、表面活性物质、乳化剂、稳定剂、防腐剂、矫味剂、填充剂(例如在粉末吸入剂情况中的乳糖)或如果适宜的话，可包含另外的活性化合物。

对于吸入目的而言，可以采用许多装置，其可以采用对患者而言尽可能恰当的吸入技术产生最佳粒度的气雾剂或将最佳粒度的气雾剂进行给药。除使用适配器(间隔物、膨胀器)和梨形容器(例如 Nebulator®, Volumatic®)以及发射烟状喷雾的自动装置(Autohaler®)外，对于计量剂量的气雾剂而言，尤其在粉末吸入器的情况中，可利用许多专门的溶液(例如 Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler®或在欧洲专利申请 EP 0 505 321 中描述的吸入器)，用其可以实现活性化合物的最佳给药。

在 R,R-福莫特罗口服给药的情况中(其是本发明联合应用的优选给药形式)，日剂量为每天 20 至 120 μg ，每天口服给药一次、两次或三次。

在罗氟司特口服给药的情况中(其是优选的给药形式)，日剂量为每

天 100 至 500 μg , 优选每天口服给药一次。

在用于口服给药药物的情况中, 用本身已知并且本领域技术人员熟悉的方法将活性成分罗氟司特和/或 R,R-福莫特罗配制成药物。所说的活性成分是以片剂、包衣片、胶囊、乳剂、混悬液或溶液形式用作
5 药物, 所说的药物优选地组合有适宜的药用赋形剂或载体, 活性化合物的含量有利地为 0.1 至 95%, 并且, 通过对赋形剂和载体进行适宜选择, 可以获得针对该活性化合物和/或所需的起效时刻而精确定制的药物给药形式(如缓释形式或肠溶形式)。在罗氟司特和 R,R-福莫特罗
10 以口服单一单位剂型的形式每天口服给药一次的情况中, 优选地将 R,R-福莫特罗制备成长期释放的该类方式。

根据他/她的专业知识, 本领域技术人员熟悉适用于所需药物制剂的赋形剂或载体。除溶剂、胶凝剂、片剂赋形剂和其它活性化合物载体外, 其还可以使用例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、止泡剂、矫味剂、防腐剂、增溶剂、着色剂或促渗剂以及络合剂(例如环糊精)。

15