



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **105827**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/4402 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 08623	(72) Винахідник(и):	Брю Джон (GB), Банністер Робін Марк (GB)
(22) Дата подання заявки:	14.12.2010	(73) Власник(и):	БАЙОКОУПІ ЛІМІТЕД, 100 Fetter Lane, London, Greater London EC4A 1BN, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.06.2014	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	0921803.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/002514 A2, 03.01.2008 WO 98/42322 A2, 01.10.1998 "Abstracts: Presented at Poster Sessions", ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY, ARLINGTON HEIGHTS, IL, US, vol. 102, no. 1, 1 January 2009 (2009-01- 01), pages A23-A128
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14.12.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2012, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2014, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/GB2010/052086, 14.12.2010		

(54) ТЕРАПЕВТИЧНА КОМБІНАЦІЯ ТЕОБРОМІНУ І АНТИГІСТАМІНУ, ЯКИЙ ДІЄ НА H₁-РЕЦЕПТОР

(57) Реферат:

Винахід стосується засобу, що включає теобромін і антигістамін, який діє на H₁-рецептор, у вигляді комбінованого препарату для лікування кашлю.

UA 105827 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується комбінації лікарських засобів, її композиції і її застосування в терапії, зокрема в терапії кашлю.

Рівень техніки

5 Кашель є захисним рефлексом. Безперервний кашель може бути болісним. Засоби, що відпускаються без рецепта, доступні, але їх ефективність сумнівна.

WO98/42322 розкриває застосування теоброміну, що приймається перорально, для лікування кашлю.

10 У публікації Usmani et al., FASEB J. express article 10.1096, розкрито, що теобромін інгібує реакцію чутливого нерва і кашель. Представлені дані, які демонструють ефекти після перорального прийому дози при кашлі, викликаному лимонною кислотою, у морських свинок і при кашлі у людей, ініційованому капсаїцином, і після деполаризація витягнутих препаратів блукаючого нерва морських свинок.

15 Було показано, що антигістаміни, а саме дифенгідрамін, ефективні в моделі індукованого лимонною кислотою кашлю у здорових людей-добровольців (Packman et al., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1991). Однак в недавній оглядовій статті Bjornsdottir et al. 2007 Dec., 29(6): 577-83 повідомляється, що припущення про ефективність дифенгідраміну проти кашлю у людей не підтверджуються однозначно в літературі. Іншими словами, відсутній суворий доказ того, що антигістаміни ефективні при кашлі.

20 Суть винаходу

Винахід оснований, щонайменше частково, на даних, що показують синергетичний протикашльовий ефект для теоброміну в комбінації з антигістаміном хлорфеніраміном в моделі індукованого лимонною кислотою кашлю. Те враховуючи нещодавні припущення, що є в літературі про те, що антигістаміни не ефективні при кашлі, несподівано було виявлено, що
25 комбінація теоброміну і хлорфеніраміну має поліпшений протикашльовий ефект в порівнянні з одним теоброміном.

Отже, якщо теобромін застосовується в комбінації з антигістаміном, для отримання еквівалентного протикашльового ефекту, що є у випадку одного теоброміну, значно менша доза теоброміну може бути призначена, що зменшує, таким чином, побічні ефекти і лікарське
30 навантаження.

Отже, згідно з першим аспектом даного винаходу агент включає теобромін і антигістамін у вигляді комбінованого препарату для одночасного, послідовного або роздільного застосування в терапії.

Згідно з другим аспектом фармацевтична композиція включає теобромін і антигістамін.

35 Можна вважати, що синергетичний взаємозв'язок буде демонструватися всіма антигістамінами. Без обмеження якою-небудь теорією це може бути зумовлене структурною схожістю членів антигістамінного класу лікарських засобів.

Опис фігур

40 На Фіг. 1 проілюстрований ефект теоброміну і комбінації теоброміну і хлорфеніраміну відносно кашлю, індукованого лимонною кислотою у морської свинки.

Опис винаходу

Використаний тут термін "антигістамін" означає агент, який інгібує дію гістаміну через рецептори гістаміну. Даний термін представляє чітко визначений клас лікарських засобів, який добре відомий фахівцям. У переважному варіанті здійснення антигістамін являє собою
45 антигістамін, який діє на H₁-рецептор. Може бути вибрана будь-яка прийнятна форма антигістамінного агента. Форми включають солі, проліки і активні метаболіти.

Використаний тут вираз "лікування кашлю" означає будь-яку терапію, яка зменшує кількість і/або тяжкість кашлю. Переважно, він означає зменшення кількості кашлю, тобто прямий протикашльовий ефект, який зменшує прагнення організму зробити кашель. Отже, згідно з
50 одним переважним варіантом здійснення винаходу агент включає теобромін і антигістамін для застосування як протикашльової фармацевтичної композиції. Агент за винаходом підходить для застосування як протикашльовий для стримування кашлю. Переважно, він застосовується для стримування сухого кашлю.

Антигістамін може бути використаний в кількості, яка вже відома для його застосування, хоч
55 комбінація за даним винаходом означає, що ефективною може бути знижена доза. Доза антигістаміну, яка вводиться з теоброміном, звичайно, буде залежати від звичайних факторів, що включають його активність, але переважно вона складає щонайменше 0,1, наприклад, щонайменше 5, і може досягати аж до 50 мг/кг/добу. Переважно, він вводиться в дозі в діапазоні від 0,1 до 30 мг/кг/добу.

Може бути вибрана будь-яка прийнятна форма теоброміну. Форми включають солі, проліки і активні метаболіти. Теобромін може також знаходитися в формі какао або шоколаду. Прийнятні діапазони доз теоброміну відомі в даній галузі і будуть залежати від звичайних факторів (вік і так далі); хоча синергетичний ефект комбінації означає, що ефективна доза може бути зменшена.

Комбінація за винаходом може бути надана в єдиній рецептурі або в окремих рецептурах для об'єднаного, одночасного або послідовного введення.

Даний антигістамін може бути вибраний з наступних лікарських засобів: дифенгідрамін, лоратадин, дезлоратадин, алімемазин, дименгідринат, доксиламін, меклізин, кветіапін, фексофенадин, фенірамін, цетиризин, прометазин, клемастин, хлорфенірамін, дексхлорфенірамін, левоцетиризин, гідроксизин, алімемазин, акривастин, ципрогептадин, астемізол, фексофенадин, лоратадин, цетиризин, левоцетиризин, бромфенірамін, декстробромфенірамін, прометазин, мізоластин і трипролідін. Переважно, антигістамін являє собою хлорфенірамін.

Сполуки винаходу можуть бути введені будь-яким прийнятний шляхом, таким як пероральний, інгаляційний, інтраназальний, сублінгвальний, внутрішньовенний, ректальний і вагінальний шляхи.

Сполуки винаходу переважно підлягають пероральному введенню у вигляді комбінацій, наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, таблеток для розсмоктування, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул. Переважними фармацевтичними композиціями винаходу є таблетки і капсули. Рідкі дисперсії для перорального введення можуть являти собою сиропи, емульсії і суспензії. Більш переважно, фармацевтична композиція комбінації являє собою пресовану таблетку або капсулу із загальноприйнятими ексципієнтами, приклади яких дані нижче.

Композиції, призначені для перорального застосування, можуть бути отримані згідно з будь-яким способом, відомим в даній галузі для виробництва фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більше агентів, вибраних з групи, яка складається з підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників і консервантів, щоб надати фармацевтично чудові і приємні на смак препарати. Таблетки містять об'єднані активні інгредієнти в суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які підходять для виготовлення таблеток. Дані ексципієнти можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; агенти гранулювання і дезінтеграції, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінову кислоту; зв'язуючі, наприклад, крохмаль, желатин, камедь акації, мікрокристалічну целюлозу або полівінілпіролідон; і мастильні агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк. Таблетки можуть не мати оболонки, або вони можуть бути покриті оболонкою, використовуючи відомі технології, щоб відстрочити дезінтеграцію і абсорбцію в шлунково-кишковому тракті і тим самим забезпечити пролонговану дію протягом більш тривалого періоду. Наприклад, може бути використаний матеріал для сповільнення вивільнення, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат.

Водні суспензії містять об'єднані активні матеріали в суміші з ексципієнтами, прийнятними для виробництва водних суспензій. Такі ексципієнти являють собою суспендуєчі агенти, наприклад, натрій-карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантову камедь і камедь акації; агенти диспергування або зволоження можуть являти собою фосфатиди, які зустрічаються в природі, наприклад, лецитин, або продукти конденсації алкіленоксиду з жирними кислотами, наприклад, поліоксіетиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксиду з довголанцюжковими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксіетанол, або продукти конденсації етиленоксиду з частковими складними ефірами, утвореними з жирних кислот, наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консервантів, наприклад етил- або н-пропіл-пара-гідроксибензоат, один або більше барвників, один або більше ароматизаторів і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Масляні суспензії можна отримати шляхом суспендування активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад, в арахісовій олії, оливковій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, модифікованій поліоксіетиленом гідрованій рициновій олії, в жирних кислотах, таких як олеїнова кислота, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін, або в інших поверхнево-активних речовинах або детергентах. Масляні суспензії можуть містити загусник, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, такі як вказані вище, і ароматизатори, можуть бути додані, щоб надати препарат для перорального введення з приємним смаком. Дані

композиції можуть бути захищені від псування шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Дисперговані порошки і гранули, придатні для отримання водної суспензії шляхом додавання води, дають об'єднані активні інгредієнти в суміші з диспергуючим або зволожувальним агентом, суспендуючим агентом і одним або більше консервантами. Прийнятний підсолоджувач, ароматизатор і барвник також можуть бути присутніми.

Об'єднані фармацевтичні композиції винаходу можуть також знаходитися в формі емульсійного масла у воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, наприклад, оливкову олію або арахісову олію, або мінеральне масло, наприклад, рідкий парафін, або суміші названих. Прийнятні емульгатори можуть являти собою камеді, які зустрічаються в природі, наприклад, камедь акації або трагакантову камедь, фосфатиди, які зустрічаються в природі, наприклад, соєві боби, лецитин, і складні ефіри або часткові складні ефіри, утворені жирними кислотами і ангідридами гекситолів, наприклад, сорбітанмоноолеат, і продукти конденсації вказаних часткових складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксетиленсорбітанмоноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі і ароматизатори.

Сиропи і еліксири можуть бути складені з використанням підсолоджувачів, наприклад, гліцерину, пропіленгліколю, сорбіту або сахарози. Такі рецептури можуть також містити засіб, що зменшує подразнення, консерватор, ароматизатор барвник.

Суспензії і емульсії можуть містити наповнювач, наприклад, природну камедь, агар, альгінат натрію, пектин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівініловий спирт.

Об'єднані композиції за винаходом можуть бути отримані з використанням загальноприйнятих технологій виробництва лікарських засобів. Зокрема, розпилювальне сушіння може бути використане для отримання мікрочастинок, що включають активний агент, диспергований або суспендований в матеріалі, який забезпечує властивості контрольованого вивільнення.

Спосіб помелу, наприклад, помелу на струминному млині, може бути також використаний для складання терапевтичної композиції. Це стосується, зокрема, частинок, призначених для введення інгаляцією. Виробництво дрібних частинок помелом може бути досягнуте з використанням загальноприйнятих технологій. Термін "помел" використаний тут, щоб указати на будь-який механічний процес, в якому до частинок активного матеріалу прикладається достатньо сили, щоб зруйнувати або подрібнити частинки на дрібні частинки. Різні пристрої і умови помелу підходять для використання для отримання композицій винаходу.

Вибір прийнятних умов помелу, наприклад, інтенсивність помелу і тривалості для того, щоб забезпечити необхідний ступінь силового впливу, буде знаходитися в межах компетенції фахівця. Помел в кульовому млині є переважним способом. Альтернативно, може бути використаний гомогенізатор високого тиску, в якому рідину, що містить частинки, з силою пропускають через клапан під високим тиском, що створює умови високої зсувної сили і турбулентності. Зсувні сили, які діють на частинки, зіткнення між частинками і поверхнями пристрою або з іншими частинками і кавітація внаслідок прискорення текучого середовища, всі, можуть також сприяти руйнуванню частинок.

Прийнятні гомогенізатори включають гомогенізатор високого тиску EmulsiFlex, гомогенізатор високого тиску Niro Soavi і Microfluidics Microfluidiser. Процес помелу може бути використаний, щоб створити мікрочастинки з мас-медіанним аеродинамічним діаметром, як визначено вище. У випадку, якщо активний агент гігроскопічний, він може бути помелений з гідрофобним матеріалом, як вказано вище.

Якщо потрібно, мікрочастинки, отримані на стадії помелу, можуть бути згодом введені до складу рецептури з додатковим ексципієнтом. Це може бути досягнуто способом розпилювального сушіння, наприклад, спільним розпиленням-сушінням. У даному варіанті здійснення частинки суспендують в розчиннику і піддають спільному розпилюванню-сушінню з розчином або суспензією додаткового ексципієнта. Переважні додаткові ексципієнти включають полісахариди. Також можуть бути використані додаткові фармацевтично ефективні ексципієнти.

Композиції комбінації, призначеної для інгаляційного, місцевого, інтраназального, сублінгвального, внутрішньовенного, ректального і вагінального застосування, можуть бути отримані згідно з будь-яким способом, відомим в даній галузі для виробництва фармацевтичних композицій.

Терапія за винаходом може бути проведена загальновідомим способом залежно від різних факторів, таких як стать, вік і стан пацієнта і наявності або відсутності однієї або більше супутніх терапій. Важливою може бути популяція пацієнта.

Даний винахід оснований частково на наступному дослідженні.

Дослідження

У морських свинок викликали кашель, використовуючи лимонну кислоту. Одній групі морських свинок вводили 10 мг/кг теоброміну, а двом групам вводили теобромін в комбінації з 10 або 30 мг/кг хлорфеніраміну. Як контроль четверта група приймала тільки наповнювач. Введення здійснювали пероральним шляхом.

Результати показані на Фіг. 1. Дані показують, що комбінації теоброміну і хлорфеніраміну мають значну, підвищену ефективністю в терапії кашлю в порівнянні з монотерапією теоброміном.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Засіб для лікування кашлю, що складається з теоброміну і антигістаміну, який діє на H₁-рецептор, у вигляді комбінованого препарату.

2. Засіб за п. 1, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, вибраний з дифенгідраміну, лоратадину, дезлоратадину, алімемазину, дименгідринату, доксиламіну, меклізину, кветіапіну, фексофенадину, феніраміну, цетиризину, прометазину, клемастину, хлорфеніраміну, дексхлорфеніраміну, левоцетиризину, гідроксизину, алімемазину, акривастину, ципрогептадину, астемізолу, бромфеніраміну, декстробромфеніраміну, мізоластину і трипролідину.

3. Засіб за п. 1, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, являє собою хлорфенірамін.

4. Засіб за п. 1 або п. 2 для введення антигістаміну, який діє на H₁-рецептор, в дозі від 0,1 мг/кг/добу до 30 мг/кг/добу.

5. Засіб за п. 3 для введення хлорфеніраміну в дозі від 0,1 мг/кг/добу до 30 мг/кг/добу.

6. Засіб за будь-яким з пп. 1-5, де засіб приготовлений для перорального введення.

7. Засіб за будь-яким з пп. 1-6, де засіб приготовлений у вигляді таблеток, капсул, пастилок, льодяників (таблеток для розсмоктування), порошоків, гранул, суспензій, сиропів або емульсій.

8. Фармацевтична композиція для лікування кашлю, що містить засіб за будь-яким з пп. 1-5.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, що містить додатково один або більше ексципієнтів, і необов'язково містить один або більше підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників і/або консервантів.

10. Фармацевтична композиція за п. 8 або п. 9, де фармацевтична композиція приготовлена для перорального введення.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 8-10, де фармацевтична композиція приготовлена у вигляді таблеток, капсул, пастилок, льодяників, порошоків, гранул, сиропів, суспензій або емульсій.

12. Застосування засобу за пп. 1-7 або фармацевтичної композиції за пп. 8-11 для одержання препарату для перорального введення для лікування кашлю.

13. Застосування засобу за пп. 1-7 або фармацевтичної композиції за пп. 8-11 для лікування кашлю.

14. Спосіб лікування кашлю, що включає стадію введення засобу за пп. 1-7 або фармацевтичної композиції за пп. 8-11.

15. Застосування теоброміну в комбінації з антигістаміном, який діє на H₁-рецептор, для лікування кашлю у вигляді комбінованого препарату.

16. Застосування за п. 15, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, вибраний з дифенгідраміну, лоратадину, дезлоратадину, алімемазину, дименгідринату, доксиламіну, меклізину, кветіапіну, фексофенадину, феніраміну, цетиризину, прометазину, клемастину, хлорфеніраміну, дексхлорфеніраміну, левоцетиризину, гідроксизину, алімемазину, акривастину, ципрогептадину, астемізолу, бромфеніраміну, декстробромфеніраміну, мізоластину і трипролідину.

17. Застосування за п. 15, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, являє собою хлорфенірамін.

18. Застосування за п. 15 або п. 16, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, вводять у дозі від 0,1 мг/кг/добу до 30 мг/кг/добу.

19. Застосування за п. 17, де хлорфенірамін вводять у дозі від 0,1 мг/кг/добу до 30 мг/кг/добу.

20. Застосування теоброміну в комбінації з антигістаміном, який діє на H₁-рецептор, для одержання препарату для лікування кашлю.

21. Застосування за п. 20, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, вибраний з дифенгідраміну, лоратадину, дезлоратадину, алімемазину, дименгідринату, доксиламіну, меклізину, кветіапіну, фексофенадину, феніраміну, цетиризину, прометазину, клемастину, хлорфеніраміну, дексхлорфеніраміну, левоцетиризину, гідроксизину, алімемазину, акривастину, ципрогептадину, астемізолу, бромфеніраміну, декстробромфеніраміну, мізоластину і трипролідину.

22. Застосування за п. 20, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, являє собою хлорфенірамін.

23. Застосування за п. 20 або п. 21, де антигістамін, який діє на H₁-рецептор, використовують у дозі від 0,1 мг/кг/добу до 30 мг/кг/добу.

24. Застосування за п. 22, де хлорфенірамін використовують у дозі від 0,1 мг/кг/добу до 30 мг/кг/добу.
25. Застосування за будь-яким з пп. 20-24 для одержання препарату для перорального введення.
- 5 26. Застосування за будь-яким з пп. 20-25, де препарат представлений у вигляді таблеток, капсул, пастилок, льодяників, порошоків, гранул, сиропів, суспензій або емульсій.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601