

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым лекарственным композициям на основе антихолинэргических средств и ингибиторов PDE-IV (фосфодиэстеразы IV), к способу получения таких композиций, а также к их применению при терапии заболеваний дыхательных путей.

Уровень техники

При создании изобретения было установлено, что при применении одного или нескольких антихолинэргических средств, предпочтительно одного антихолинэргического средства, в сочетании с одним или несколькими ингибиторами PDE-IV, предпочтительно с одним ингибитором PDE-IV, неожиданно проявляется положительный эффект и прежде всего синергетический эффект при лечении воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей. Наличие подобного синергетического эффекта позволяет применять предлагаемые в изобретении лекарственные композиции в меньшей дозировке, чем это было бы необходимо в противном случае при традиционной монотерапии, предусматривающей для достижения сходного действия применение каждого из соединений по отдельности. Помимо этого применение предлагаемых в изобретении лекарственных композиций позволяет уменьшить побочные действия, сопровождающие применение ингибиторов PDE-IV.

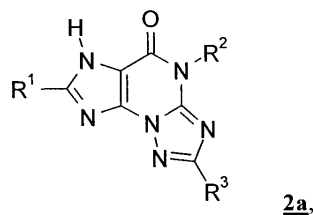
Указанные выше эффекты проявляются и при одновременном введении обоих действующих веществ в составе одной композиции, и при последовательном их введении в виде отдельных композиций. Согласно изобретению предпочтительно одновременное введение обоих действующих веществ в виде одной композиции, компонентами которой они являются.

В контексте настоящего изобретения под антихолинэргическими средствами 1 подразумеваются соли, которые предпочтительно выбраны из группы, включающей соли тиотропия, соли окситропия и соли ипратропия, наиболее предпочтительны при этом соли тиотропия. В таких солях катионы тиотропий, окситропий и ипратропий являются фармакологически активными компонентами. В настоящем описании указанные катионы обозначаются как 1'.

Очевидно, что в последующем при упоминании соединений 1 имеются в виду и соответствующие компоненты 1' (тиотропий, окситропий или ипратропий).

Под применяемыми согласно настоящему изобретению солями 1 имеются в виду соединения, которые наряду с тиотропием, окситропием или ипратропием содержат в качестве противоиона (аниона) хлорид, бромид, йодид, метансульфонат, пара-толуолсульфонат или метилсульфат. Из всех солей 1 предпочтительны согласно настоящему изобретению метансульфонат, хлорид, бромид или йодид, при этом особенно предпочтительны метансульфонат или бромид. Особое значение согласно изобретению имеют соли 1, выбранные из группы, включающей тиотропийбромид, окситропийбромид и ипратропийбромид. Наиболее предпочтителен при этом тиотропийбромид.

Под ингибиторами PDE-IV (обозначаемыми ниже как 2) в контексте настоящего изобретения подразумевается рофлумиласт, но вообще имеются в виду соединения, выбранные из группы, включающей энпрофиллин, рофлумиласт, арифло, Bay-198004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281, а также трициклические азотсодержащие гетероциклы общей формулы 2a



в которой R¹ обозначает C₁-C₃алкил, C₅-C₆циклоалкил, фенил, бензил или 5- либо 6-членное, насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, которое может содержать один или два гетероатома из группы, включающей кислород и азот;

R² обозначает C₁-C₅алкил или C₂-C₄алкенил и

R³ обозначает C₁-C₅алкил, который необязательно может быть замещен C₁-C₄алкоксигруппой, C₅-C₆циклоалкилом, феноксигруппой или 5- либо 6-членным, насыщенным или ненасыщенным гетероциклическим кольцом, которое может содержать один или два гетероатома из группы, включающей кислород и азот, или C₅-C₆циклоалкил или необязательно замещенный C₁-C₄алкоксигруппой фенил либо бензил,

необязательно в виде их рацематов, их энантиомеров, в виде их диастереомеров и их смесей, необязательно в виде их таутомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Среди указанных выше соединений формулы 2a предпочтительно использовать те соединения формулы 2a, в которых

R¹ обозначает C₁-C₄алкил, C₅-C₆циклоалкил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, морфолинил или фенил;

R² обозначает C₁-C₄алкил или C₂-C₄алкенил и

R³ обозначает C₁-C₄алкил, который необязательно может быть замещен C₁-C₄алкоксигруппой, C₅-C₆циклоалкилом, феноксигруппой, (C₁-C₄алкокси)фенилоксигруппой, пиперазином или пирролом, C₅-C₆циклоалкил или необязательно замещенный C₁-C₄алкоксигруппой фенил либо бензил, необязательно в виде их рацематов, их энантиомеров, в виде их диастереомеров и их смесей, необязательно в виде их таутомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Из числа соединений формулы 2a наиболее предпочтительно использовать те соединения формулы 2a, в которых

R¹ обозначает этил, пропил, бутил, циклопентил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, N-морфолинил или фенил;

R² обозначает этил, пропил, аллил или бутенил и

R³ обозначает этил, пропил, бутил, циклопентил, циклогексилметил, бензил, фенилэтил, феноксиметил, метоксибензил или N-пирролилметил, необязательно в виде их рацематов, их энантиомеров, в виде их диастереомеров и их смесей, необязательно в виде их таутомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В качестве компонента 2 особо предпочтительно использовать те соединения формулы 2a, в которых:

R¹ обозначает этил, н-пропил, трет-бутил, циклопентил, 3-тетрагидрофурил, N-морфолинил или фенил,

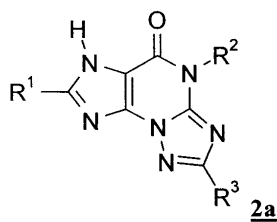
R² обозначает этил или н-пропил и

R³ обозначает этил, изопропил, н-пропил, н-бутил, трет-бутил, циклопентил, циклогексилметил, бензил, фенилэтил, феноксиметил, 4-метоксибензил или N-пирролилметил, необязательно в виде их рацематов, их энантиомеров, в виде их диастереомеров и их смесей, необязательно в виде их таутомеров, а также необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Под алкильными группами (в том числе и в том случае, когда они являются структурными фрагментами других остатков) имеются в виду разветвленные и неразветвленные алкильные группы, которые содержат от 1 до 5 атомов углерода и в качестве примера которых можно назвать метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или неопентил. В некоторых случаях для указанных групп используются также сокращенные обозначения Me, Et, н-Pr, изо-Pr, н-Bu, изо-Bu, трет-Bu и т.д.

Под циклоалкильными остатками с 5 или 6 атомами углерода имеются в виду циклопентил или циклогексил. В качестве примера 5- либо 6-членных насыщенных или ненасыщенных гетероциклических колец, которые могут содержать один или два гетероатома из группы, включающей кислород и азот, можно назвать фуран, тетрагидрофуран, тетрагидрофуранон, γ-бутиролактон, α-пиран, γ-пиран, диоксолан, тетрагидропиранил, диоксан, пиррол, пирролин, пирролидин, пиразол, пиразолин, имидазол, имидазолин, имидазолидин, пиридин, пиперидин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пиперазин, морфолин, оксазол, изоксазол, оксазин и пиразолидин.

В приведенной ниже таблице в сводном виде представлены те соединения общей формулы 2a, которые наиболее предпочтительно использовать в сочетании с соединениями 1.



№	R ¹	R ²	R ³
1	циклопентил	<i>n</i> -пропил	изопропил
2	циклопентил	<i>n</i> -пропил	этил
3	<i>трет</i> -бутил	этил	4-метоксибензил
4	циклопентил	этил	-CH ₂ CH ₂ фенил
5	3-тетрагидрофурил	этил	бензил
6	циклопентил	<i>n</i> -пропил	<i>n</i> -пропил
7	<i>трет</i> -бутил	этил	бензил
8	фенил	<i>n</i> -пропил	<i>n</i> -пропил
9	циклопентил	этил	бензил
10	- <i>n</i> -пропил	- <i>n</i> -пропил	бензил
11	циклопентил	этил	N-пирролилметил
12	циклопентил	- <i>n</i> -пропил	бензил
13	циклопентил	- <i>n</i> -пропил	- <i>трет</i> -бутил
14	циклопентил	<i>n</i> -пропил	<i>n</i> -бутил
15	циклопентил	этил	-CH ₂ -Офенил
16	N-морфолинил	- <i>n</i> -пропил	бензил
17	циклопентил	этил	циклогексилметил
18	этил	этил	циклогексилметил
19	<i>n</i> -пропил	<i>n</i> -пропил	циклопентил

Соединения общей формулы 2a можно получать аналогично методу, применение которого известно из уровня техники для получения некоторых представителей из числа приведенных выше соединений общей формулы (I) (Tenor et al., Chem. Ber., vol. 97 (1964), p. 1373-1382) и который включен в настоящее описание в качестве ссылки.

Предпочтительным далее является соединение 2, выбранное из группы, включающей энпрофиллин, рофлумиласт, арифло и AWD-12-281, а также указанные выше соединения формулы 2a, при этом рофлумиласт является наиболее предпочтительным для применения в качестве соединения 2.

При упоминании указанных выше ингибиторов PDE-IV 2 в контексте настоящего изобретения имеются в виду также их возможные фармакологически приемлемые кислотно-аддитивные соли, если таковые существуют.

Под физиологически приемлемыми (совместимыми) кислотно-аддитивными солями, которые можно образовывать с соединением 2, согласно изобретению подразумеваются фармацевтически приемлемые соли, выбранные из солей соляной, бромисто-водородной, серной, фосфорной, метансульфоновой, уксусной, фумаровой, янтарной, молочной, лимонной, винной или малеиновой кислот. Предпочтительны в соответствии с изобретением соли соединений 2, выбранные из группы, включающей ацетат, гидроксид, гидробромид, сульфат, фосфат и метансульфонат.

Предлагаемые в изобретении лекарственные композиции, содержащие комбинацию действующих веществ 1 и 2, предпочтительно вводить в организм ингаляцией. С этой целью могут использоваться соответствующие порошки для ингаляции, которые в расфасованном в соответствующие капсулы виде (в виде ингаляторов) вводятся в организм с помощью пригодных для этой цели ингаляторов для порошков. Альтернативно этому вводить в организм действующие вещества путем ингаляции можно также в виде соответствующих ингаляционных аэрозолей. К таковым относятся также ингаляционные аэрозоли, которые в качестве пропеллента содержат, например, HFA134a (известный также под наименованием TG134a), HFA227 (известный также под наименованием TG227) или их смесь. Помимо этого для ингаляционного введения лекарственная композиция, содержащая комбинацию действующих веществ 1 и 2, может также использоваться в виде ее пригодных для этой цели растворов.

Сущность изобретения

В соответствии с этим настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему комбинацию действующих веществ 1 и 2.

Объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее одно или несколько антихолинергических средств (1), выбранных из группы, включающей соли тиотропия, соли окситропия и соли ипратропия, в сочетании с рофлумиластом (2), необязательно в виде сольватов или гидратов. При этом действующие вещества могут присутствовать либо совместно в одной единственной лекарственной форме, либо могут входить в состав двух отдельных лекарственных форм. Предпочти-

тельны согласно изобретению лекарственные средства, в которых действующие вещества 1 и 2 присутствуют в одной единственной лекарственной форме.

Также объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, в котором одно или несколько антихолинергических средств (1) присутствует в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей. Предпочтительно, когда действующее вещество 1 представлено в виде таких кислотно-аддитивных солей, как хлорид, бромид, йодид, метансульфонат, пара-толуолсульфонат или метилсульфат, предпочтительно в виде бромида.

Также объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, в состав которого наряду с действующими веществами 1 и 2 входит также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Следующим объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, которое помимо действующих веществ 1 и 2, взятых в терапевтически эффективных количествах, не содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Другим объектом изобретения является применение действующих веществ 1 и 2 для получения медикамента, предназначенного для лечения воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей. К таким заболеваниям относятся, прежде всего, астма или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), а также связанные с ними осложнения, такие, например, как легочная гипертензия, и помимо этого аллергический и неаллергический ринит.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Соотношение, в котором оба действующих вещества 1 и 2 могут применяться в их предлагаемой в изобретении комбинации, является переменной величиной. Действующие вещества 1 и 2 при определенных условиях могут быть представлены в виде их сольватов или гидратов. В зависимости от выбора конкретных соединений 1, соответственно, 2 применяемое согласно настоящему изобретению массовое соотношение между обоими компонентами в их комбинации варьируется из-за различий молекулярных масс различных соединений, а также из-за различий в степени проявляемого ими действия. Массовое соотношение между соединениями 1 и 2 в предлагаемых в изобретении содержащих их лекарственных комбинациях может составлять от 1:300 до 50:1, предпочтительно от 1:250 до 40:1. В особо предпочтительных лекарственных композициях, содержащих соль тиотропия в качестве соединения 1, массовое отношение компонента 1 к компоненту 2 наиболее предпочтительно лежит в интервале, в котором соотношение между тиотропием 1' и соединением 2 составляет от 1:150 до 30:1, более предпочтительно от 1:50 до 20:1.

Предпочтительные предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ 1 и 2 могут содержать тиотропий 1' и ингибитор PDE-IV 2, например, в следующих массовых соотношениях (но не ограничиваясь только ими):

1:80, 1:79, 1:78, 1:77, 1:76, 1:75, 1:74, 1:73, 1:72, 1:71, 1:70, 1:69, 1:68, 1:67, 1:66, 1:65, 1:64, 1:63, 1:62, 1:61, 1:60, 1:59, 1:58, 1:57, 1:56, 1:55, 1:54, 1:53, 1:52, 1:51, 1:50, 1:49, 1:48, 1:47, 1:46, 1:45, 1:44, 1:43, 1:42, 1:41, 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35, 1:34, 1:33, 1:32, 1:31, 1:30, 1:29, 1:28, 1:27, 1:26, 1:25, 1:24, 1:23, 1:22, 1:21, 1:20, 1:19, 1:18, 1:17, 1:16, 1:15, 1:14, 1:13, 1:12, 1:11, 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1.

Обычно при применении предлагаемых в изобретении лекарственных средств, содержащих комбинации действующих веществ 1 и 2, эти действующие вещества 1 и 2 совместно вводят в дозировке, составляющей от 0,01 до 10000 мкг, предпочтительно от 0,1 до 2000 мкг, более предпочтительно от 1 до 1500 мкг, преимущественно от 50 до 1200 мкг из расчета на один прием. Предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ 1 и 2 содержат тиотропий 1' и ингибитор PDE-IV 2, например, в таких количествах, которые соответствуют общей дозировке, равной из расчета на один прием 100 мкг, 105 мкг, 110 мкг, 115 мкг, 120 мкг, 125 мкг, 130 мкг, 135 мкг, 140 мкг, 145 мкг, 150 мкг, 155 мкг, 160 мкг, 165 мкг, 170 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 185 мкг, 190 мкг, 195 мкг, 200 мкг, 205 мкг, 210 мкг, 215 мкг, 220 мкг, 225 мкг, 230 мкг, 235 мкг, 240 мкг, 245 мкг, 250 мкг, 255 мкг, 260 мкг, 265 мкг, 270 мкг, 275 мкг, 280 мкг, 285 мкг, 290 мкг, 295 мкг, 300 мкг, 305 мкг, 310 мкг, 315 мкг, 320 мкг, 325 мкг, 330 мкг, 335 мкг, 340 мкг, 345 мкг, 350 мкг, 355 мкг, 360 мкг, 365 мкг, 370 мкг, 375 мкг, 380 мкг, 385 мкг, 390 мкг, 395 мкг, 400 мкг, 405 мкг, 410 мкг, 415 мкг, 420 мкг, 425 мкг, 430 мкг, 435 мкг, 440 мкг, 445 мкг, 450 мкг, 455 мкг, 460 мкг, 465 мкг, 470 мкг, 475 мкг, 480 мкг, 485 мкг, 490 мкг, 495 мкг, 500 мкг, 505 мкг, 510 мкг, 515 мкг, 520 мкг, 525 мкг, 530 мкг, 535 мкг, 540 мкг, 545 мкг, 550 мкг, 555 мкг, 560 мкг, 565 мкг, 570 мкг, 575 мкг, 580 мкг, 585 мкг, 590 мкг, 595 мкг, 600 мкг, 605 мкг, 610 мкг, 615 мкг, 620 мкг, 625 мкг, 630 мкг, 635 мкг, 640 мкг, 645 мкг, 650 мкг, 655 мкг, 660 мкг, 665 мкг, 670 мкг, 675 мкг, 680 мкг, 685 мкг, 690 мкг, 695 мкг, 700 мкг, 705 мкг, 710 мкг, 715 мкг, 720 мкг, 725 мкг, 730 мкг, 735 мкг, 740 мкг, 745 мкг, 750 мкг, 755 мкг, 760 мкг, 765 мкг, 770 мкг, 775 мкг, 780 мкг, 785 мкг, 790 мкг, 795 мкг, 800 мкг, 805 мкг, 810 мкг, 815 мкг, 820 мкг, 825 мкг, 830 мкг, 835 мкг, 840 мкг, 845 мкг, 850 мкг, 855 мкг, 860 мкг, 865 мкг, 870 мкг, 875 мкг, 880 мкг, 885 мкг, 890 мкг, 895 мкг, 900 мкг, 905 мкг, 910 мкг, 915 мкг, 920 мкг, 925 мкг, 930 мкг, 935 мкг, 940 мкг, 945 мкг, 950 мкг, 955 мкг, 960 мкг, 965 мкг, 970 мкг, 975 мкг, 980 мкг, 985 мкг, 990 мкг, 995 мкг, 1000 мкг, 1005 мкг, 1010 мкг, 1015 мкг, 1020 мкг, 1025 мкг, 1030 мкг, 1035 мкг, 1040 мкг, 1045 мкг, 1050 мкг, 1055 мкг, 1060 мкг, 1065 мкг, 1070 мкг, 1075 мкг, 1080 мкг, 1085 мкг, 1090 мкг, 1095 мкг, 1100 мкг или аналогичному количеству.

Дозы, в которых из расчета на один прием можно вводить предлагаемую в изобретении комбинацию действующих веществ, не ограничены указанными выше конкретными численными значениями, которые лишь в качестве примера отражают возможные количества. Очевидно, что предлагаемую в изобретении комбинацию действующих веществ можно вводить в организм и в иных дозах, которые отличаются от приведенных выше в качестве примера численных значений в ту или иную сторону на величину в интервале примерно $\pm 2,5$ мкг. В таких диапазонах дозировок массовое соотношение между действующими веществами 1' и 2 может соответствовать указанным выше значениям.

Предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ 1 и 2 могут содержать тиотропий 1 и ингибитор PDE-IV 2, например, в таких количествах (но не ограничиваясь только ими), чтобы обеспечить за один прием введение

- 5 мкг компонента 1' и 25 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 50 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 100 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 200 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 300 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 400 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 500 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 600 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 700 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 800 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 900 мкг компонента 2,
- 5 мкг компонента 1' и 1000 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 25 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 50 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 100 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 200 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 300 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 400 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 500 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 600 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 700 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 800 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 900 мкг компонента 2,
- 10 мкг компонента 1' и 1000 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 25 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 50 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 100 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 200 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 300 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 400 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 500 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 600 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 700 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 800 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 900 мкг компонента 2,
- 18 мкг компонента 1' и 1000 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 25 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 50 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 100 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 200 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 300 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 400 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 500 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 600 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 700 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 800 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 900 мкг компонента 2,
- 20 мкг компонента 1' и 1000 мкг компонента 2,
- 36 мкг компонента 1' и 25 мкг компонента 2,
- 36 мкг компонента 1' и 50 мкг компонента 2,
- 36 мкг компонента 1' и 100 мкг компонента 2,
- 36 мкг компонента 1' и 200 мкг компонента 2,

36 мкг компонента 1' и 300 мкг компонента 2,
36 мкг компонента 1' и 400 мкг компонента 2,
36 мкг компонента 1' и 500 мкг компонента 2,
36 мкг компонента 1' и 600 мкг компонента 2,
36 мкг компонента 1' и 700 мкг компонента 2,
36 мкг компонента 1' и 800 мкг компонента 2,
36 мкг компонента 1' и 900 мкг компонента 2,
36 мкг компонента 1' и 1000 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 25 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 50 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 100 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 200 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 300 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 400 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 500 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 600 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 700 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 800 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 900 мкг компонента 2,
40 мкг компонента 1' и 1000 мкг компонента 2.

Если в качестве предпочтительной согласно изобретению комбинации действующих веществ 1 и 2 используется комбинация, содержащая в качестве компонента 1 тиотропийбромид, то указанные выше в качестве примера количества вводимых за один прием действующих веществ 1' и 2 соответствуют следующим количествам действующих веществ 1 и 2 из расчета на один прием:

6 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
6 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
12 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
21,7 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,

24,1 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
24,1 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
43,3 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
48,1 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2.

Если в качестве предпочтительной согласно изобретению комбинации действующих веществ 1 и 2 используется комбинация, содержащая в качестве компонента 1 моногидрат тиотропийбромида, то указанные выше в качестве примера количества вводимых за один прием действующих веществ 1' и 2 соответствуют следующим количествам действующих веществ 1 и 2 из расчета на один прием:

6,2 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
6,2 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
12,5 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,

22,5 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
22,5 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
25 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
45 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 25 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 50 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 100 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 200 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 300 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 400 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 500 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 600 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 700 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 800 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 900 мкг компонента 2,
50 мкг компонента 1 и 1000 мкг компонента 2.

Предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ 1 и 2 предпочтительно вводить путем ингаляции. С этой целью компоненты 1 и 2 должны быть представлены в пригодных для ингаляции лекарственных формах. Подобными ингалируемыми лекарственными формами являются порошки для ингаляции, дозированные аэрозоли с пропеллентом или растворы для ингаляции без пропеллента. Согласно изобретению порошки для ингаляции, содержащие комбинацию действующих веществ 1 и 2, могут состоять только из указанных действующих веществ либо из смеси указанных действующих веществ с физиологически приемлемыми (совместимыми) вспомогательными веществами. В контексте настоящего изобретения под выражением "растворы для ингаляции без пропеллента" подразумеваются также концентраты или стерильные, готовые к применению растворы для ингаляции. Согласно изобретению оба используемых в комбинации между собой действующих вещества 1 и 2 могут содержаться либо совместно в одной лекарственной форме, либо раздельно в двух отдельных лекарственных формах. Такие используемые согласно настоящему изобретению лекарственные формы более подробно рассмотрены в последующей части описания.

А) Порошки для ингаляции, содержащие предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ 1 и 2.

В предлагаемых в изобретении порошках для ингаляции действующие вещества 1 и 2 могут содержаться либо индивидуально, либо в смеси с приемлемыми физиологически безвредными вспомогательными веществами.

Если действующие вещества 1 и 2 содержатся в предлагаемых в изобретении порошках для ингаляции в смеси с физиологически безвредными вспомогательными веществами, то для получения таких порошков могут использоваться следующие физиологически безвредные (совместимые) вспомогательные вещества: моносахариды (например глюкоза или арабиноза), дисахариды (например лактоза, сахароза, мальтоза), олиго- и полисахариды (например декстраны), полиспирты (например сорбит, маннит, ксилит), соли (например хлорид натрия, карбонат кальция) или смеси этих вспомогательных веществ. Предпочтительно использовать моно- или дисахариды, при этом особенно предпочтительно применение лактозы или глюкозы, прежде всего, но не исключительно, в виде их гидратов. Особенно предпочтительным согласно изобретению является применение в качестве вспомогательного вещества лактозы, наиболее предпочтительно моногидрата лактозы.

Максимальная средняя крупность частиц вспомогательных веществ, применяемых в предлагаемых в изобретении порошках для ингаляции, составляет вплоть до 250 мкм, предпочтительно от 10 до 150 мкм, наиболее предпочтительно от 15 до 80 мкм. При определенных условиях может оказаться целесообразным примешивать к указанным выше вспомогательным веществам их же фракции с меньшей средней крупностью частиц, составляющей от 1 до 9 мкм. Подобные вспомогательные вещества с меньшей крупностью частиц также выбирают из описанной выше группы вспомогательных веществ, применяемых в порошках для ингаляции. Помимо этого при получении предлагаемых в изобретении порошков для ингаляции предлагается примешивать к смеси вспомогательных веществ микронизированное действующее вещество 1 и 2, средняя крупность частиц которого предпочтительно составляет от 0,5 до 10 мкм, наиболее предпочтительно от 1 до 5 мкм. Способы получения предлагаемых в изобретении порошков для ингаляции путем размола и микронизации компонентов с последующим их смешением известны из уровня техники. Предлагаемые в изобретении порошки для ингаляции можно получать и применять либо в виде единой смеси порошков, одновременно содержащей оба действующих вещества 1 и 2, либо в виде отдельных порошков для ингаляции, каждый из которых содержит соответственно только одно из действующих веществ 1 и 2.

Для введения предлагаемых в изобретении порошков для ингаляции можно использовать известные из уровня техники ингаляторы. Для введения предлагаемых в изобретении порошков для ингаляции, которые наряду с действующими веществами 1 и 2 содержат также физиологически безвредное (совместимое) вспомогательное вещество, можно использовать, например, ингаляторы, в которых разовая доза из расходной емкости выдается с помощью дозирующей камеры, описанной, в частности, в патенте US 4570630, или с помощью иных устройств, описанных, в частности, в DE 3625685 A. Однако предлагаемые в изобретении порошки для ингаляции, которые наряду с действующими веществами 1 и 2 содержат также физиологически безвредное (совместимое) вспомогательное вещество, предпочтительно расфасовывать в капсулы (с получением так называемых ингалеток), которые применяются в ингаляторах, описанных, например, в WO 94/28958.

Для применения предлагаемых в изобретении лекарственных композиций в ингалетках наиболее предпочтительно использовать ингалятор, показанный на фиг. 1. Такой ингалятор (карманный ингалятор), предназначенный для ингаляции порошковых лекарственных средств из капсул, отличается наличием корпуса 1 с двумя окошками 2, пластинчатой перегородки 3, в которой предусмотрены впускные отверстия для воздуха и которая снабжена сеткой 5, удерживаемой в собранном состоянии соответствующим крепежным элементом 4, соединенной с пластинчатой перегородкой 3 камеры 6 для ингаляционного состава, сбоку которой предусмотрена нажимная кнопка 9, снабженная двумя шлифованными иглами 7 и выполненная подвижной против усилия пружины 8, а также наличием мундштука 12, который выполнен откидным с возможностью поворота вокруг оси 10, соединяющей его с корпусом 1, пластинчатой перегородкой 3 и колпачком 11.

Если предлагаемые в изобретении порошки для ингаляции с учетом вышеуказанного предпочтительного метода их применения предполагается расфасовывать в капсулы (с получением ингалеток), то каждую капсулу целесообразно заполнять порошком для ингаляции в количестве от 1 до 30 мг, предпочтительно от 3 до 20 мг, более предпочтительно от 5 до 10 мг. Содержание в указанных количествах действующих веществ, используемых совместно либо отдельно, соответствует согласно изобретению указанным выше для компонентов 1' и 2 дозировкам из расчета на один прием.

Б) Ингаляционные аэрозоли с пропеллентом, содержащие предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ 1 и 2.

В предлагаемых в изобретении ингаляционных аэрозолях с пропеллентом действующие вещества 1 и 2 могут присутствовать в растворенном или в диспергированном в пропелленте виде. При этом действующие вещества 1 и 2 могут содержаться в отдельных лекарственных формах либо в одной единой лекарственной форме, причем указанные компоненты 1 и 2 либо оба могут присутствовать в растворен-

ном виде, либо оба могут присутствовать в диспергированном виде, либо только один из них может присутствовать в растворенном, а другой в диспергированном виде.

Используемые для получения предлагаемых в изобретении ингаляционных аэрозолей пропелленты известны из уровня техники. Пригодные для этой цели пропелленты выбирают из группы, включающей углеводороды, такие как н-пропан, н-бутан или изобутан, и галогензамещенные углеводороды, такие как фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана. Указанные выше пропелленты могут при этом использоваться индивидуально либо в виде их смесей. Наиболее предпочтительными пропеллентами являются галогенированные производные алкана, выбранные из группы, включающей TG134a и TG227, а также их смеси.

В состав предлагаемых в изобретении ингаляционных аэрозолей с пропеллентом могут входить также другие компоненты, такие как сорастворители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества (ПАВ), антиоксиданты, смазывающие вещества, а также средства для регулирования значения pH. Все такие компоненты известны из уровня техники.

Предлагаемые в изобретении ингаляционные аэрозоли с пропеллентом могут содержать до 5 мас.% действующего вещества 1 и/или 2. Так, например, предлагаемые в изобретении аэрозоли могут содержать действующее вещество 1 и/или 2 в количестве от 0,002 до 5 мас.%, от 0,01 до 3 мас.%, от 0,015 до 2 мас.%, от 0,1 до 2 мас.%, от 0,5 до 2 мас.% или от 0,5 до 1 мас.%.

Если действующие вещества 1 и/или 2 представлены в диспергированном виде, то средняя крупность их частиц предпочтительно составляет до 10 мкм, более предпочтительно от 0,1 до 5 мкм, наиболее предпочтительно от 1 до 5 мкм.

Для введения описанных выше предлагаемых в изобретении ингаляционных аэрозолей с пропеллентом могут использоваться известные из уровня техники ингаляторы (ингаляторы, выдающие мерную дозу препарата). В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения является лекарственное средство в виде описанных выше аэрозолей с пропеллентом в сочетании с одним или несколькими пригодными для введения таких аэрозолей ингаляторов. Еще одним объектом настоящего изобретения являются ингаляторы, отличающиеся тем, что они содержат составы для получения описанных выше предлагаемых в изобретении аэрозолей с пропеллентом.

Настоящее изобретение относится также к сменным баллончикам (патронам), которые будучи оснащены соответствующим клапаном могут использоваться в соответствующем ингаляторе и которые содержат один из описанных выше составов для получения предлагаемых в изобретении ингаляционных аэрозолей с пропеллентом. Подобные сменные баллончики и способы их заполнения составами для получения предлагаемых в изобретении ингаляционных аэрозолей с пропеллентом известны из уровня техники.

В) Растворы или суспензии для ингаляции без пропеллента, содержащие предлагаемые в изобретении комбинации действующих веществ 1 и 2.

Предлагаемую в изобретении комбинацию действующих веществ наиболее предпочтительно применять в виде не содержащих пропеллент растворов и суспензий для ингаляции. В качестве таких растворов могут использоваться водные или спиртовые, предпочтительно этанольные растворы. Растворителем при этом может служить только вода либо смесь воды с этанолом. Относительное содержание этанола в пересчете на количество воды не ограничено какими-либо конкретными пределами, предпочтительно, однако, чтобы максимальное содержание этанола составляло до 70 об.%, прежде всего до 60 об.%, наиболее предпочтительно до 30 об.%. Остальное количество, недостающее до 100 об.%, приходится на воду. Значение pH растворов или суспензий, содержащих компоненты 1 и 2 по отдельности или совместно, устанавливают с помощью пригодных для этой цели кислот на 2-7, предпочтительно на 2-5. Для регулирования значения pH с целью его установки на указанные выше значения могут использоваться кислоты из числа неорганических или органических кислот. В качестве примера предпочтительных в этом отношении неорганических кислот можно назвать соляную, бромисто-водородную, азотную, серную и/или фосфорную кислоты. В качестве примера наиболее пригодных для применения в указанных целях органических кислот можно назвать аскорбиновую, лимонную, яблочную, винную, малеиновую, янтарную, фумаровую, уксусную, муравьиную и/или пропионовую кислоты, а также другие кислоты. Предпочтительными неорганическими кислотами являются соляная и серная кислоты. Возможно также использование кислот, которые с действующим веществом или с одним из действующих веществ в случае комбинированного препарата уже образуют кислотно-аддитивную соль. Среди органических кислот предпочтительны аскорбиновая, фумаровая и лимонная кислоты. При определенных условиях допустимо использование и смесей указанных кислот, прежде всего в случае тех кислот, которые наряду с их повышающими кислотность свойствами обладают и иными свойствами, например в качестве вкусовых веществ, антиоксидантов или комплексообразователей, как, например, лимонная или аскорбиновая кислоты. Для регулирования значения pH согласно изобретению наиболее предпочтительно использовать соляную кислоту.

Согласно изобретению можно отказаться от добавления к предлагаемой в нем композиции эдитиновой кислоты (ЭДТК) или одной из ее известных солей, в частности эдетата натрия, в качестве стабилизатора или комплексообразователя. Однако в других вариантах предусматривается использование это-

го(их) соединения(ий). В одном из таких предпочтительных вариантов, в котором предусмотрено применение эдетата натрия, его концентрация в растворе составляет менее 100 мг на 100 мл, предпочтительно менее 50 мг на 100 мл, наиболее предпочтительно менее 20 мг на 100 мл. В принципе предпочтительны такие растворы для ингаляции, содержание в которых эдетата натрия составляет от 0 до 10 мг на 100 мл.

К предлагаемым в изобретении не содержащим пропеллента растворам для ингаляции можно добавлять сорастворители и/или другие вспомогательные вещества. В качестве таких сорастворителей предпочтительно использовать таковые, которые содержат гидроксильные группы или иные полярные группы, например спирты, прежде всего изопропиловый спирт, гликоли, прежде всего пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, гликолевый эфир, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот. Под вспомогательными веществами и добавками в данном контексте подразумевается любое фармакологически приемлемое вещество, которое не является действующим веществом, но которое можно включать в состав композиции совместно с действующим(и) веществом(ами) в фармакологически приемлемом растворителе для улучшения качественных характеристик такой композиции. Эти вещества не должны проявлять никакого или с учетом целевого терапевтического эффекта никакого сколь-нибудь значительного или, по меньшей мере, никакого нежелательного фармакологического действия. К подобным вспомогательным веществам и добавкам относятся, например, поверхностно-активные вещества, такие как соевый лецитин, олеиновая кислота, сорбитановый эфир, в частности полисорбаты, поливинилпирролидон, прочие стабилизаторы, комплексообразователи, антиоксиданты и/или консерванты, обеспечивающие сохранность готовой лекарственной композиции или позволяющие продлить срок ее годности, вкусовые вещества, витамины и/или иные известные из уровня техники добавки. К таким добавкам относятся также фармакологически безвредные соли, такие, например, как хлорид натрия, в качестве регуляторов изотоничности.

К числу предпочтительных вспомогательных веществ относятся антиоксиданты, такие, например, как аскорбиновая кислота, если только она уже не используется для регулирования значения pH, витамин А, витамин Е, токоферол и аналогичные встречающиеся в организме человека витамины или провитамины.

Консерванты могут использоваться для защиты композиции от заражения патогенными микроорганизмами. В качестве подобных консервантов могут использоваться известные из уровня техники вещества, прежде всего цетилпиридинийхлорид, бензалконийхлорид или бензойная кислота, соответственно бензоаты, такие как бензоат натрия, в известных из уровня техники концентрациях. Концентрация указанных выше консервантов предпочтительно составляет до 50 мг на 100 мл раствора, наиболее предпочтительно от 5 до 20 мг на 100 мл раствора.

Предпочтительные композиции помимо растворителя, которым является вода, и комбинации действующих веществ 1 и 2 содержат также только бензалконийхлорид и эдетат натрия. В другом предпочтительном варианте предлагается полностью отказаться от применения эдетата натрия.

Для введения предлагаемых в изобретении не содержащих пропеллента растворов для ингаляции наиболее пригодны такие ингаляторы, которые позволяют в течение нескольких секунд распылять небольшое количество жидкой композиции в терапевтически необходимой дозировке в виде аэрозоля, вводимого ингаляцией в терапевтических целях. Согласно настоящему изобретению предпочтительны такие ингаляторы, которые в оптимальном случае уже при однократном приведении их в действие (за один ход поршня) позволяют выдавать распыляемый в виде аэрозоля со средним размером капелек менее 20 мкм, предпочтительно менее 10 мкм, раствор действующего вещества или действующих веществ порцией менее 100 мкл, предпочтительно менее 50 мкл, наиболее предпочтительно от 20 до 30 мкл, таким образом, чтобы ингалируемая, т.е. непосредственно попадающая в дыхательные пути, доля аэрозоля уже соответствовала терапевтически эффективному количеству действующего вещества или действующих веществ в случае комбинированного препарата.

Подобное устройство, предназначенное для ингаляционного введения жидкого лекарственного средства, распыляемого в дозированных количествах в виде аэрозоля без помощи пропеллента, подробно рассмотрено, например, в заявке WO 91/14468, а также в заявке WO 97/12687 (в частности представлено на фиг. 6а и 6б этой заявки). Описанные в указанных заявках распылители или ингаляторы (устройства) известны также под названием Respimat®.

Именно подобный ингалятор (Respimat®) наиболее целесообразно использовать для получения предлагаемых в изобретении ингалируемых аэрозолей, содержащих комбинацию действующих веществ 1 и 2. Пациент всегда может иметь при себе подобное устройство, которое благодаря его близкой к цилиндрической форме и подобранным по руке размерам, составляющим от менее 9 до 15 см в длину и от 2 до 4 см в ширину, удобно держать в руке и которое не занимает много места. Подобный ингалятор позволяет за счет создания высокого давления распылять через мелкие сопла строго определенный объем лекарственной композиции с образованием ингалируемых аэрозолей.

В предпочтительном варианте такой ингалятор состоит в основном из верхней корпусной детали, корпуса насоса, сопла, стопорно-зажимного механизма, корпусной детали для размещения пружины, пружины и расходной емкости и отличается наличием

корпуса насоса, который (корпус) закреплен в верхней корпусной детали и на одном конце которо-

го расположена распылительная головка с соплом, соответственно системой сопел;
полого поршня с клапанным элементом;
ведомого фланца, в котором закреплен полый поршень и который расположен в верхней корпусной детали;
стопорно-зажимного механизма, расположенного в верхней корпусной детали;
корпусной детали с размещенной в ней пружины, которая (корпусная деталь) смонтирована на верхней корпусной детали в поворотной опоре с возможностью поворота относительно этой верхней корпусной детали;
нижней корпусной детали, насаженной в осевом направлении на корпусную деталь для размещения пружины.

Указанный выше полый поршень с клапанным элементом соответствует описанному в заявке WO 97/12687 устройству. Этот полый поршень частично выступает внутрь цилиндра корпуса насоса и может перемещаться в этом цилиндре в осевом направлении. В этом отношении следует прежде всего сослаться на фиг. 1-4 указанной заявки, в частности на фиг. 3, и на соответствующие разделы описания к этой заявке. В момент освобождения пружины полый поршень с клапанным элементом создает на стороне его высокого давления приложенное к жидкости, т.е. к дозируемому раствору действующего вещества или действующих веществ, давление величиной от 5 до 60 МПа (примерно от 50 до 600 бар), предпочтительно от 10 до 60 МПа (примерно от 100 до 600 бар). При этом объем одной порции лекарственного препарата, выдаваемой за один ход поршня, предпочтительно составляет от 10 до 50 мкл, более предпочтительно от 10 до 20 мкл, наиболее предпочтительно 15 мкл.

Клапанный элемент предпочтительно расположен на том конце полого поршня, который обращен к распылительной головке.

Сопло в распылительной головке предпочтительно выполнено микроструктурированным, т.е. изготовлено методами микротехники. Микроструктурированные распылительные головки описаны, например, в заявке WO 94/07607, которая тем самым в полном объеме включена в настоящее описание в качестве ссылки, что относится прежде всего к фиг. 1, приложенных к этой заявке чертежей и к описанию фиг. 1.

Распылительная головка состоит, например, из двух прочно соединенных между собой пластин из стекла и/или кремния, из которых по меньшей мере в одной пластине имеется один или несколько микроструктурированных каналов, соединяющих входную сторону сопла с его выходной стороной. На выходной стороне сопла расположено по меньшей мере одно круглое или некруглое отверстие глубиной от 2 до 10 мкм и шириной от 5 до 15 мкм, при этом предпочтительные значения глубины такого отверстия составляют от 4,5 до 6,5 мкм, а длины - от 7 до 9 мкм. При использовании нескольких, предпочтительно двух, распылительных отверстий они могут проходить в распылительной головке параллельно друг другу и тем самым формировать параллельные между собой струи или же они могут под наклоном друг к другу сходиться в сторону выходного отверстия сопла. У распылительной головки по меньшей мере с двумя распылительными отверстиями на выходной стороне угол, образуемый между формируемыми ими и наклоненными друг к другу струями, может составлять от 20 до 160°, предпочтительно от 60 до 150°, прежде всего от 80 до 100°. Распылительные отверстия предпочтительно располагать на расстоянии от 10 до 200 мкм друг от друга, более предпочтительно на расстоянии от 10 до 100 мкм, особенно предпочтительно от 30 до 70 мкм. Наиболее предпочтительное расстояние между распылительными отверстиями составляет 50 мкм. В соответствии с этим струи, формируемые такими распылительными отверстиями, пересекаются непосредственно вблизи них.

Как уже указывалось выше, жидкая лекарственная композиция нагнетается к распылительной головке под давлением, достигающим на входе в нее 600 бар, предпочтительно составляющим от 200 до 300 бар, и затем распыляется через распылительные отверстия в виде ингалируемого аэрозоля. Размер капелек такого аэрозоля предпочтительно составляет до 20 мкм, предпочтительно от 3 до 10 мкм.

Стопорно-зажимной механизм содержит в качестве аккумулятора механической энергии пружину, предпочтительно цилиндрическую винтовую пружину сжатия. Подобная пружина воздействует на ведомый фланец, который срабатывает по типу шептала, перемещение которого определяется положением стопора. Ход ведомого фланца точно ограничен верхним и нижним упорами. Сжатие пружины предпочтительно обеспечивается передаточным механизмом в виде преобразователя силы, например винтовой передачей, обеспечивающей поступательное перемещение звеньев, под действием внешнего крутящего момента, создаваемого при повороте верхней корпусной детали относительно находящейся в нижней корпусной детали корпусной детали для размещения пружины. В этом случае верхняя корпусная деталь и ведомый фланец содержат одно- или многозаходный клиновой механизм.

Стопор вместе с его запорными поверхностями кольцом охватывает ведомый фланец. Такой стопор представляет собой, например, упруго деформируемое в радиальном направлении кольцо из пластмассы или металла. Это кольцо расположено в плоскости, перпендикулярной продольной оси ингалятора. После сжатия или зажима пружины стопорные поверхности стопора смещаются вбок и оказываются на пути перемещения ведомого фланца, препятствуя тем самым самым разжиму пружины. Стопор деблокируется с помощью спусковой кнопки. Такая спусковая кнопка соединена или связана со стопором. Для спуска

стопорно-зажимного механизма необходимо нажать на спусковую кнопку, сместив ее параллельно плоскости расположения указанного выше кольца, предпочтительно внутрь распылителя, при этом такое деформируемое кольцо деформируется в плоскости его расположения. Конструктивные особенности подобного стопорно-зажимного механизма более подробно описаны в заявке WO 97/20590.

Нижняя корпусная деталь насаживается в осевом направлении на корпусную деталь для размещения пружины и закрывает элементы крепления, соответственно опорные элементы, привод шпинделя и расходную емкость с жидкостью.

При приведении ингалятора в действие верхнюю корпусную деталь поворачивают относительно нижней корпусной детали, вместе с которой одновременно поворачивается и корпусная деталь для размещения пружины. При этом пружина сжимается и зажимается с помощью винтовой передачи, и стопорный механизм автоматически фиксируется в застопоренном положении. Предпочтительно, чтобы угол поворота верхней корпусной детали относительно нижней корпусной детали был в целое число раз меньше 360° , например равнялся 180° . Одновременно со сжатием пружины ведомая деталь (ведомый фланец) перемещается в верхней корпусной детали на заданное расстояние, а полый поршень отводится назад внутри цилиндра в корпусе насоса, в результате чего в полость высокого давления, расположенную перед соплом, из расходной емкости всасывается определенная порция жидкости.

В ингалятор при необходимости можно последовательно вставлять и использовать несколько содержащих распыляемую жидкость сменных расходных емкостей (сменных баллончиков). Расходная емкость при этом заполнена предлагаемой в изобретении аэрозольной композицией на водной основе.

Для распыления лекарственного препарата необходимо слегка надавить на спусковую кнопку. При этом стопорный механизм деблокирует ведомую деталь (ведомый фланец), освобождая ей путь. Одновременно сжатая пружина, разжимаясь, перемещает поршень в цилиндр корпуса насоса. В результате жидкость выходит из сопла ингалятора в распыленном виде.

Более подробно другие конструктивные особенности такого устройства описаны в заявках WO 97/12683 и WO 97/20590, которые в полном объеме включены в настоящее описание в качестве ссылки.

Детали и элементы ингалятора (аэрозольного распылителя) выполнены с учетом их функционального назначения из соответствующего материала. Так, в частности, корпус ингалятора, а также другие его детали, если это допустимо с точки зрения выполняемой ими функции, предпочтительно выполнены из пластмассы, например литьем под давлением. В целом же для изготовления устройств, предназначенных для применения в медицинских целях, используют физиологически безвредные материалы.

На прилагаемых к настоящему описанию фиг. 2a и 2b, которые идентичны фиг. 6a и 6b заявки WO 97/12687, показан ингалятор (Respimat®), применение которого предпочтительно для ингаляции предлагаемых в изобретении аэрозольных композиций на водной основе.

На фиг. 2a ингалятор показан в продольном разрезе со сжатой пружиной, а на фиг. 2b - с разжатой пружиной.

В верхней корпусной детали (51) размещен корпус (52) насоса, на конце которого (корпуса) расположен держатель (53) распылительного сопла. В держателе находится распылительная головка (54) и фильтр (55). Закрепленный в ведомом фланце (56) стопорно-зажимного механизма полый поршень (57) частично выступает в цилиндр корпуса насоса. На одном из концов этого полого поршня расположен клапанный элемент (58). Полый поршень уплотнен уплотнением (59). Ведомый фланец имеет упор (60), которым ограничивается ход этого ведомого фланца внутри верхней корпусной детали при разжатой пружине. Ведомый фланец имеет также упор (61), ограничивающий ход этого ведомого фланца при сжатой пружине. После сжатия и зажима пружины стопор (62) смещается в промежуток между упором (61) и опорой (63) в верхней корпусной детали. Со стопором соединена спусковая кнопка (64). Верхняя корпусная деталь оканчивается мундштуком (65) и закрыта надеваемым на нее съемным защитным колпачком (66).

Корпусная деталь (67) вместе с размещенной в ней пружиной (68) сжатия закреплена на верхней корпусной детали с помощью фиксаторов-защелок (69) и смонтирована в поворотной опоре с возможностью поворота относительно этой верхней корпусной детали. На корпусную деталь для размещения пружины насажена нижняя корпусная деталь (70). Внутри корпусной детали для размещения пружины расположена сменная расходная емкость (71) (сменный баллончик), заполненная распыляемой жидкостью (72). Расходная емкость закрыта пробкой (73), сквозь которую проходит выступающий в расходную емкость полый поршень, погруженный одним из его концов в жидкость (в раствор действующего вещества или действующих веществ).

В боковую наружную стенку корпусной детали для размещения пружины встроен шпиндель (74) механического счетчика. На том конце этого шпинделя, который обращен к верхней корпусной детали, расположена приводная шестерня (75). На шпинделе установлен бегунок (76).

Описанный выше ингалятор может использоваться для распыления предлагаемых в изобретении аэрозольных композиций в виде пригодного для ингаляции аэрозоля.

При использовании для распыления предлагаемой в изобретении композиции описанного выше устройства (Respimat®) порция композиции, выдаваемая по меньшей мере при 97%, предпочтительно по меньшей мере при 98%, всех циклов приведения ингалятора в действие (ходов поршня) должна соответствовать некоторому заданному количеству лекарственного препарата при допустимом отклонении от этого количества, равному максимум 25%, предпочтительно 20%. При этом такая заданная порция лекарственной композиции, выдаваемая за один ход поршня, предпочтительно составляет от 5 до 30 мг, наиболее предпочтительно от 5 до 20 мг.

Для распыления предлагаемой в изобретении композиции можно, однако, использовать не только описанные выше ингаляторы, но и ингаляторы иных типов, например струйные ингаляторы.

В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства в виде описанных выше не содержащих пропеллента растворов или суспензий для ингаляции в сочетании с пригодным для их введения устройством, предпочтительно в сочетании с ингалятором типа Respimat®. В этом отношении в предпочтительном варианте в настоящем изобретении предлагаются не содержащие пропеллента растворы или суспензии для ингаляции, отличающиеся тем, что в их состав входит предлагаемая в изобретении комбинация действующих веществ 1 и 2 и что такие растворы предназначены для их распыления с помощью известного под названием Respimat® устройства. Настоящее изобретение относится далее к описанным выше устройствам для ингаляции, предпочтительно к устройству типа Respimat®, которые отличаются тем, что они содержат описанные выше предлагаемые в изобретении растворы или суспензии для ингаляции без пропеллента.

Предлагаемые в изобретении не содержащие пропеллента растворы или суспензии для ингаляции помимо рассмотренных выше, предусмотренных для применения в сочетании с устройством типа Respimat® растворов или суспензий, могут быть также представлены в виде концентратов или стерильных, готовых к применению растворов, соответственно суспензий для ингаляции. Из подобных концентратов добавлением к ним, например, изотоничных растворов поваренной соли можно получать готовые к применению составы. Для введения таких стерильных, готовых к применению составов, могут использоваться работающие от источника энергии стационарные или мобильные распылители, создающие ингалируемые аэрозоли с помощью ультразвука или сжатого воздуха на основе принципа Вентури или иного принципа.

В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения являются лекарственные средства в виде описанных выше не содержащих пропеллента растворов или суспензий для ингаляции, которые представлены в виде концентратов или стерильных, готовых к применению составов, в сочетании с пригодным для введения таких составов устройством, отличающиеся тем, что подобным устройством является работающий от источника энергии стационарный или мобильный распылитель, создающий ингалируемые аэрозоли с помощью ультразвука или сжатого воздуха на основе принципа Вентури или иного принципа.

Представленные ниже примеры, которые носят лишь иллюстративный характер, служат для более подробного пояснения лежащих в основе настоящего изобретения принципов и не ограничивают его объем описанными ниже конкретными вариантами его осуществления.

Исходные материалы.

Тиотропийбромид.

Тиотропийбромид, используемый в составе композиций, примеры которых рассмотрены ниже, можно получать по методу, описанному в заявке EP 418716 A1.

Для получения предлагаемых в изобретении порошков для ингаляции можно также использовать кристаллический моногидрат тиотропийбромида. Такой кристаллический моногидрат тиотропийбромида можно получать по описанной ниже методике.

В реактор заливают 25,7 кг воды и добавляют 15,0 кг тиотропийбромида. Смесь нагревают до 80-90°C и перемешивают при этой температуре до образования прозрачного раствора. В 4,4 кг воды суспендируют увлажненный водой активированный уголь (0,8 кг), эту смесь добавляют к содержащему тиотропийбромид раствору и дополнительно промывают 4,3 кг воды. Полученную таким путем смесь перемешивают по меньшей мере в течение 15 мин при 80-90°C и затем подают через обогреваемый фильтр в аппарат с рубашкой, предварительно нагретой до температуры 70°C. Фильтр дополнительно промывают 8,6 кг воды. Затем содержимое аппарата охлаждают со скоростью 3-5°C/20 мин до температуры 20-25°C. Далее аппарат охлаждают до 10-15°C с помощью холодной воды и завершают кристаллизацию путем последующего перемешивания по меньшей мере в течение 1 ч. Кристаллизат отделяют пропусканием через сушилку с нутч-фильтром и затем отделенную суспензию кристаллов промывают 9 л холодной воды (10-15°C) и холодным ацетоном (10-15°C). Полученные кристаллы в течение 2 ч сушат при 25°C в токе азота.

Выход: 13,4 кг моногидрата тиотропийбромида (86% от теории).

Полученный таким путем кристаллический моногидрат тиотропийбромида микронизируют по известным методам с получением действующего вещества в виде частиц, средняя крупность которых соответствует указанной в изобретении характеристикам.

Примеры композиций.

А) Порошки для ингаляции:

1)

Компоненты	мкг на капсулу
тиотропийбромид	21,7
AWD-12-281	200
лактоза	4778,3
Всего	5000

2)

Компоненты	мкг на капсулу
тиотропийбромид	21,7
AWD-12-281	125
лактоза	4853,3
Всего	5000

3)

Компоненты	мкг на капсулу
тиотропийбромид × H ₂ O	22,5
AWD-12-281	250
лактоза	4727,5
Всего	5000

4)

Компоненты	мкг на капсулу
тиотропийбромид	21,7
AWD-12-281	250
лактоза	4728,3
Всего	5000

5)

Компоненты	мкг на капсулу
тиотропийбромид × H ₂ O	22,5
AWD-12-281	495
лактоза	4482,5
Всего	5000

6)

Компоненты	мкг на капсулу
тиотропийбромид	21,7
AWD-12-281	400
лактоза	4578,3
Всего	5000

7)

Компоненты	мкг на капсулу
тиотропийбромид × H ₂ O	22,5
соединение формулы 2a	250
лактоза	4727,5
Всего	5000

Б) Ингаляционные аэрозоли с пропеллентом:

1) получаемый из суспензии аэрозоль

Компоненты	мас. %
тиотропийбромид	0,015
AWD-12-281	0,066
соевый лецитин	0,2
TG134a/TG227 в соотнош. 2:3	до 100

2) получаемый из суспензии аэрозоль

Компоненты	мас. %
тиотропийбромид	0,029
AWD-12-281	0,033
этанол, абсолютный	0,5
изопропилмирикат	0,1
TG 227	до 100

3) получаемый из суспензии аэрозоль

Компоненты	мас. %
тиотропийбромид	0,029
AWD-12-281	0,033
этанол, абсолютный	0,5
изопропилмирикат	0,1
TG 227	до 100

4) получаемый из суспензии аэрозоль

Компоненты	мас. %
тиотропийбромид	0,029
AWD-12-281	0,033
этанол, абсолютный	0,5
изопропилмирикат	0,1
TG 227	до 100

5) получаемый из суспензии аэрозоль

Компоненты	мас. %
тиотропийбромид	0,029
соединение формулы 2a	0,033
этанол, абсолютный	0,5
изопропилмирикат	0,1
TG 227	до 100

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство, отличающееся содержанием одного или нескольких антихолинергических средств (1), выбранных из группы, включающей соли тиотропия, соли окситропия и соли ипратропия, в сочетании с рофлумиластом (2), необязательно в виде солевых или гидратов, необязательно в виде их фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей, а также необязательно совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

2. Лекарственное средство по п.1, отличающееся тем, что действующие вещества 1 и 2 присутствуют либо совместно в одной единственной лекарственной форме, либо в двух отдельных лекарственных формах.

3. Лекарственное средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что действующее вещество 1 представляет собой соли тиотропия.

4. Лекарственное средство по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что действующее вещество 1 представлено в виде хлорида, бромида, йодида, метансульфоната, паратолуолсульфоната или метилсульфата, предпочтительно в виде бромида.

5. Лекарственное средство по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что массовое соотношение между действующим веществом 1 и действующим веществом 2 составляет от 1:300 до 50:1, предпочтительно от 1:250 до 40:1.

6. Лекарственное средство по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что разовая доза комбинации действующих веществ 1 и 2 составляет от 0,01 до 10000 мкг, предпочтительно от 0,1 до 2000 мкг.

7. Лекарственное средство по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что оно представлено в виде пригодной для ингаляции лекарственной формы.

8. Лекарственное средство по п.7, отличающееся тем, что лекарственная форма выбрана из группы, включающей порошки для ингаляции, дозированные аэрозоли с пропеллентом и растворы или суспензии

для ингаляции без пропеллента.

9. Лекарственное средство по п.8, отличающееся тем, что оно представляет собой порошок для ингаляции, содержащий действующие вещества 1 и 2 в смеси с приемлемыми физиологически безвредными вспомогательными веществами, выбранными из группы, включающей моносахариды, дисахариды, олиго- и полисахариды, многоатомные спирты, соли и смеси таких вспомогательных веществ.

10. Лекарственное средство по п.9, отличающееся тем, что максимальная средняя крупность частиц вспомогательного вещества составляет вплоть до 250 мкм, предпочтительно от 10 до 150 мкм.

11. Лекарственное средство по п.8, отличающееся тем, что оно представляет собой ингаляционный аэрозоль с пропеллентом, содержащий действующие вещества 1 и 2 в растворенном или диспергированном виде.

12. Лекарственное средство по п.11, отличающееся тем, что оно в качестве пропеллента содержит углеводороды, такие как н-пропан, н-бутан или изобутан или галогенуглеводороды, такие как хлорированные и/или фторированные производные метана, этана, пропана, бутана, циклопропана или циклобутана.

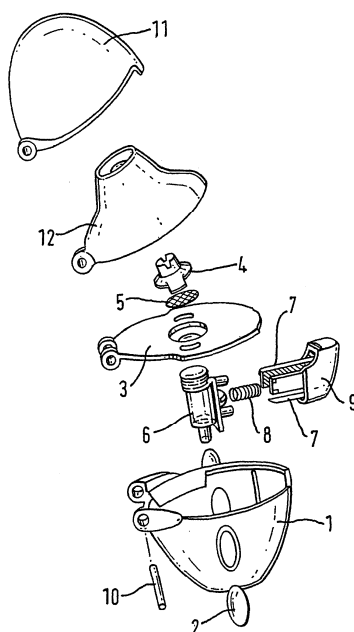
13. Лекарственное средство по п.12, отличающееся тем, что пропеллентом является TG134a, TG227 или их смесь.

14. Лекарственное средство по п.8, отличающееся тем, что оно представляет собой раствор или суспензию для ингаляции без пропеллента, содержащий соответственно содержащую в качестве растворителя воду, этанол или смесь воды с этанолом.

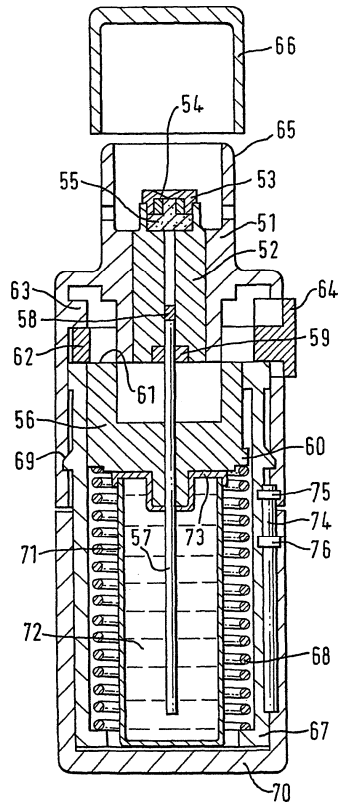
15. Лекарственное средство по п.14, отличающееся тем, что его значение pH составляет от 2 до 7, предпочтительно от 2 до 5.

16. Лекарственное средство по п.15, отличающееся тем, что его значение pH регулируют с помощью кислоты, выбранной из группы, включающей соляную, бромисто-водородную, азотную, серную, аскорбиновую, лимонную, яблочную, винную, малеиновую, янтарную, фумаровую, уксусную, муравьиную, пропионовую кислоты и их смеси.

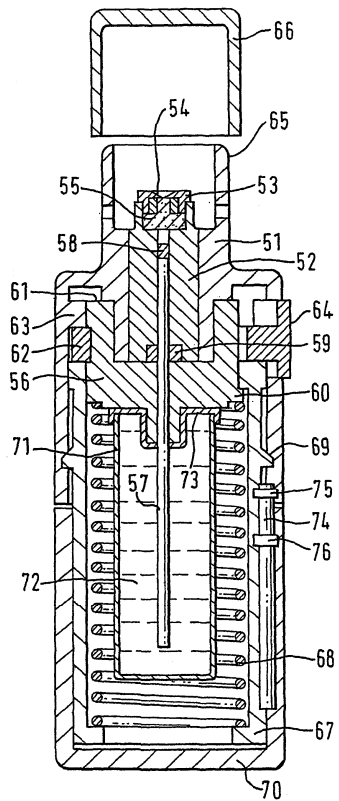
17. Применение действующих веществ (1) и (2) любому из пп.1-16 для получения медикамента, предназначенного для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.



Фиг. 1



Фиг. 2а



Фиг. 2б

