

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991113 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2014.01.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/4425* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ, РЕСПИРАТОРНЫХ И
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ИНГАЛЯЦИЕЙ N-ОКСИДА РОФЛУМИЛАСТА

(31) 354/CHE/2013; 355/CHE/2013

(32) 2013.01.28

(33) IN

(62) 201591269; 2014.01.28

(71) Заявитель:
ИНКОЗЕН ТЕРАПЬЮТИКС ПВТ.
ЛТД. (IN)

(72) Изобретатель:
Ваккаланка Сваруп Кумар (IN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее описание относится к фармацевтическим композициям (и к способу), пригодным для лечения аутоиммунных, респираторных и/или воспалительных заболеваний и состояний. Способ включает ингаляционное введение N-оксид рофлумиласта субъекту, нуждающемуся в этом. Настоящее описание конкретно относится к лечению астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) ингаляционным введением N-оксид рофлумиласта.

A1

201991113

201991113

A1

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ, РЕСПИРАТОРНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ИНГАЛЯЦИЕЙ N-ОКСИДА РОФЛУМИЛАСТА

Эта заявка заявляет приоритет Индийских патентных заявок № 354/CHE/2013, поданной 28 января 2013 года, и № 355/CHE/2013, поданной 28 января 2013 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания или состояния, такого как астма, ХОЗЛ и другие аллергические и/или воспалительные расстройства легкого, путем легочного введения (например, ингаляцией) N-оксид рофлумиласта или его фармацевтически приемлемой соли. Дополнительно, изобретение относится к фармацевтическим композициям для применения в способе.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аутоиммунные, респираторные и воспалительные заболевания, такие как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и астма, представляют собой хронические и часто прогрессирующие заболевания, связанные с нарушением регуляции или чрезмерной активностью иммунной системы.

Астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием у детей, а также поражает миллионы взрослых. Приблизительно 235 миллионов человек во всем мире страдают этим заболеванием.

ХОЗЛ представляет собой широко распространенное состояние и основную причину заболеваемости и смертности во всем мире. По мере прогресса заболевания, больные ХОЗЛ могут становиться подверженными частым обострениям, что ведет к тревожности пациента, ухудшая общее состояние здоровья, снижению легочной функции и увеличению смертности. Такие эпизоды ухудшения респираторной функции приводят к увеличению

частоты обращений в учреждения здравоохранения, случаев госпитализации и затрат. Что еще хуже, частые обострения связаны с более быстрым снижением легочной функции, таким образом, снижая продолжительность жизни.

В дополнение к ХОЗЛ и астме, другие аллергические и/или воспалительные расстройства легкого включают такие заболевания, как цистозифиброз и идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (ГИХОЗЛ), терапией первой линии при ХОЗЛ являются β -агонисты длительного действия, антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и ингаляционные кортикостероиды. Однако указанные лекарственные средства скорее уменьшают связанные с заболеванием симптомы и обострения, чем воздействуют на воздействующую на его молекулярный и клеточный базис. Соответственно, по-прежнему существует потребность в дальнейшем усовершенствовании терапии ХОЗЛ.

Рофлумиласт (Daliresp[®]), ингибитор PDE4, одобрен в качестве пероральной терапии в США для снижения риска обострений ХОЗЛ у пациентов с тяжелой формой ХОЗЛ, сопровождающейся хроническим бронхитом и обострениями в анамнезе.

В апреле 2010 года Экспертная комиссия по ингаляционным-противоаллергическим лекарственным средствам (ЭКИАЛС) при Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) проголосовала 10 голосами против 5 против одобрения рофлумиласта из-за умеренной пользы и потенциала побочного действия. В марте 2011 года, FDA одобрило рофлумиласт с более узким спектром показаний, чем он был заявлен первоначально (а именно, лечение с целью снижения риска обострений ХОЗЛ у пациентов с тяжелой формой ХОЗЛ, сопровождающейся хроническим бронхитом и обострениями в анамнезе). Сообщалось, что рофлумиласт обладает дозозависимой токсичностью, которая ограничивает его применение в более высоких дозах. В Таблице ниже приведены побочные эффекты (ПЭ), которые возникали по меньшей мере у 2% получающих рофлумиласт, с большей частотой, чем у получающих плацебо.

ПЭ	Рофлумиласт (n = 4438)	Плацебо (n = 4192)
Диарея	420 (9,5)	113 (2,7)
Снижение массы тела	331 (7,5)	89 (2,1)
Тошнота	209 (4,7)	60 (1,4)
Головная боль	195 (4,4)	87 (2,1)
Боль в спине	142 (3,2)	92 (2,2)
Грипп	124 (2,8)	112 (2,7)
Бессонница	105 (2,4)	41 (1,0)
Головокружение	92 (2,1)	45 (1,1)
Снижение аппетита	91 (2,1)	15 (0,4)

Данные приведены согласно утвержденной FDA этикетке Dalresp[®] (рофлумиласт) 08/13/13

R.W. Chapman *et al.*, *European Journal of Pharmacology*, 571, 215-221 (2007) сообщают об экспериментах, включающих ингаляционное введение рофлумиласта коричневым норвежским крысам в попытке улучшить его терапевтический индекс.

Согласно этикетке Daliresp, N-оксид рофлумиласта представляет собой активный метаболит рофлумиласта. В Международных публикациях WO 2001/90076 и WO 2011/163469, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки, раскрывается получение и некоторые виды применения N-оксида рофлумиласта. Дополнительная эффективность, доклиническая и клиническая информация для N-оксида рофлумиласта и рофлумиласта приведены в A. Hatzelmann *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297, 267-279, 2001; Center For Drug Evaluation And Research Pharmacology Review(s) on Roflumilast (номер заявки: 022522Orig1s000), доступна онлайн на веб-сайте FDA США; D.S. Bundschuh *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297, 280-290, 2001; Rabe *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 16353–67, 2011; Zuzana Diamant *et al.*, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 24, 4 (2011) 353; и S. Vollert *et al.*, *Diabetologia*, 55, 2779-2788, 2012, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

Несмотря на доступную в настоящий момент интервенционную терапию, респираторные расстройства, такие как астма и ХОЗЛ, остаются классом заболеваний с существенной неудовлетворенной медицинской потребностью. Необходима более эффективная терапия с меньшими побочными эффектами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предлагается способ лечения аутоиммунного, респираторного и/или воспалительного заболевания и/или состояния легочным введением (например, ингаляцией) эффективного количества N-оксида рофлумаиаста или его фармацевтически приемлемой соли. Без связи с какой-либо конкретной теорией, изобретатели теоретически предсказывают, что легочное введение N-оксида рофлумаиаста будет приводить к более низким уровням N-оксида рофлумаиаста и рофлумаиаста в плазме, и, таким образом, менее выраженным побочным эффектам, чем пероральное введение рофлумаиаста. Кроме того, легочному введению N-оксида рофлумаиаста свойственно более широкое терапевтическое окно, чем пероральному введению рофлумаиаста. Это позволяет вводить более низкую дозу лекарственного средства и/или проводить более длительную схему лечения с меньшими побочными эффектами.

Заболевание или состояние может быть астмой, ХОЗЛ, хроническим обструктивным бронхитом, хроническим бронхитом или аллергическим или неаллергическим ринитом. В предпочтительном варианте реализации изобретения заболевание или состояние представляет собой астму или ХОЗЛ.

N-оксид рофлумаиаста (или его фармацевтически приемлемую соль) можно вводить ингаляцией в форме сухого порошка, раствора или суспензии. В одном варианте реализации изобретения N-оксид рофлумаиаста вводят в виде сухого порошка. В другом варианте реализации изобретения N-оксид рофлумаиаста вводят в виде раствора или суспензии. N-оксид рофлумаиаста можно вводить, например, с использованием дозирующего ингалятора (ДИ) или порошкового ингалятора (ПИ). Альтернативно, N-оксид рофлумаиаста можно вводить с помощью небулайзера (например, ультразвукового небулайзера).

В одном варианте реализации изобретения N-оксид рофлумиласта вводят в виде однократной дозы от около 5 мкг до около 2000 мкг. В другом варианте реализации изобретения N-оксид рофлумиласта вводят в виде однократной дозы от около 20 мкг до около 1200 мкг. Одну или более доз N-оксида рофлумиласта можно вводить на протяжении суток.

Еще в одном варианте реализации изобретения N-оксид рофлумиласта вводят в виде однократной дозы от около 50 мкг до около 1000 мкг, такой как однократная доза от около 100 мкг до около 800 мкг, например, в виде однократной дозы от около 100 мкг до около 200 мкг, около 400 мкг или около 600 мкг.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, пригодной для легочного введения (например, ингаляцией), которая содержит N-оксид рофлумиласта и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ. Фармацевтическая композиция может применяться в способах лечения, раскрытых в настоящем описании, таких как для лечения астмы или ХОЗЛ.

Фармацевтическая композиция может находиться в форме ингаляционного сухого порошка, содержащего N-оксид рофлумиласта в качестве активного ингредиента и необязательно частицы физиологически приемлемого, фармакологически инертного твердого носителя. В одном предпочтительном варианте реализации изобретения частицы рофлумиласта N-оксида находятся в микронизированной форме.

Еще один вариант реализации изобретения представляет собой фармацевтическую композицию в форме аэрозоля, пригодного для легочного введения, который содержит N-оксид рофлумиласта или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, пропеллент и необязательно один или более сорастворителей, фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

Другой вариант реализации изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, пригодную для легочного введения, которая содержит суспензию частиц N-оксида рофлумиласта или его фармацевтически

приемлемой соли (например, частицы микронизированного N-оксида рофлумаиаста) в пропелленте.

Еще один вариант реализации изобретения представляет собой дозирующий ингалятор (ДИ) или порошковый ингалятор (ПИ), содержащий фармацевтическую композицию, которая содержит N-оксид рофлумаиаста.

В любом из способов или композиций, раскрытых в настоящем документе, размер частиц N-оксида рофлумаиаста может составлять (например, d_{50} или d_{90}) менее чем около 10 мкм. В предпочтительном варианте реализации изобретения медианный диаметр частиц рофлумаиаста N-оксида, d_{50} или d_{90} , составляет около 10 мкм или менее, предпочтительно около 6 мкм или менее и более предпочтительно от около 1 до около 6 мкм. Еще в одном варианте реализации изобретения медианный размер частиц N-оксида рофлумаиаста, d_{50} или d_{90} , составляет менее чем около 10 мкм (например, от около 0,1 до около 10 мкм, например, от около 0,5 до около 5 мкм).

N-оксид рофлумаиаста может находиться в форме безводного вещества, сольвата, гидрата или соли с фармакологически приемлемой кислотой или основанием. В дальнейшем варианте реализации любого из способов или композиций, раскрытых в настоящем документе, N-оксид рофлумаиаста может находиться в комбинации со вторым активным агентом, таким как один или более антагонистов рецепторов лейкотриена, включая антагонисты LTD4, кортикостероиды, антагонисты рецепторов H1, агонисты адренорецепторов β_2 , селективные ингибиторы ЦОГ-2, статины, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антагонисты M2 и/или M3, бета-миметики, дополнительные ингибиторы PDE4, ингибиторы EGFR, ингибиторы CCR3, ингибиторы iNOS, ингибиторы SYK, глюкокортикоиды, агонисты δ_2 , ингибиторы p38 киназы, антагонисты рецептора NK1 или любую комбинация любого из перечисленного выше.

В предпочтительном варианте реализации любого из способов или композиций, раскрытых в настоящем документе, N-оксид рофлумаиаста находится в комбинации со вторым активным агентом, выбранным из β_2 агонистов длительного действия (БАДД), антагонистов M3, кортикостероидов и любой их комбинации.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1 представляет собой график рассеяния, иллюстрирующий влияние перорально введенного носителя и рофлумиласта (RFL) (0,3, 1, 3 и 10 мг/кг) на подавление вызванной липополисахаридом нейтрофилии в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) самок крыс Wistar (Пример 3B.A).

Фиг. 2 представляет собой график рассеяния, иллюстрирующий влияние интратрахеально (ИТ) введенного рофлумиласта (RFL) (10, 30 и 100 мг/кг) на подавление вызванной липополисахаридом нейтрофилии в BALF самок крыс Wistar (Пример 3B.A).

Фиг. 3 представляет собой график рассеяния, иллюстрирующий влияние интратрахеально (ИТ) введенного N-оксида рофлумиласта (N-оксид) (10, 30 и 100 мг/кг) на подавление вызванной липополисахаридом нейтрофилии в BALF самок крыс Wistar (Пример 3B.A).

Фиг. 4A и 4B представляют собой графики рассеяния, иллюстрирующие влияние перорально введенного рофлумиласта (RFL) (1, 3 и 10 мг/кг 2 раза в сутки), наблюдаемое при вызванной сигаретным дымом клеточной инфильтрации у мышей BALB/c (Пример 3B.B).

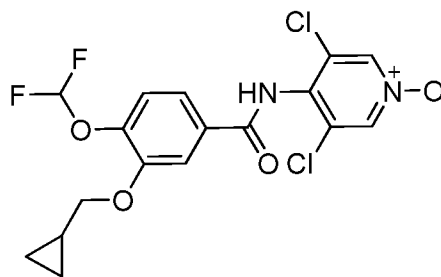
Фиг. 5A и 5B представляют собой графики рассеяния, иллюстрирующие количество макрофагов и нейтрофилов, соответственно, на модели ХОЗЛ в виде вызванной 4-дневным воздействием сигаретного дыма клеточной инфильтрации после интраназального введения N-оксида рофлумиласта (N-оксид) (0,003, 0,03, 0,3 и 3 мг/кг интраназально) у мышей BALB/c (Пример 3B.B).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способы по настоящему изобретению позволяют лечить респираторные и воспалительные заболевания и состояния с применением меньшего количества активного соединения и/или позволяют лечить респираторные и воспалительные заболевания и состояния в течение более длительного периода времени в более эффективной форме. Кроме того, способы по настоящему изобретению позволяют уменьшить системные побочные эффекты рофлумиласта N-оксида

или рофлумиласта, по сравнению с ожидаемыми при пероральном введении N-оксида рофлумиласта.

N-оксид рофлумиласта представлен формулой:



N-оксид рофлумиласта может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, соли, полученные из неорганических оснований, таких как Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn и Mn; соли органических оснований, таких как N,N'-диацетилэтилендиамин, глюкамин, триэтиламин, холин, гидроксид, дициклогексиламин, метформин, бензиламин, триалкиламин и тиамин; соли хиральных оснований, таких как алкилфениламин, глицинол и фенилглицинол; соли природных аминокислот, таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, норлейцин, тирозин, цистин, цистеин, метионин, пролин, гидроксипролин, гистидин, орнитин, лизин, аргинин и серин; четвертичные аммониевые соли соединений по изобретению с алкилгалогенидами, алкилсульфатами, такими как MeI и (Me)₂SO₄; соли искусственных аминокислот, таких как D-изомеры или замещенные аминокислоты; соли гуанидина; и соли замещенного гуанидина, где заместители выбраны из нитро, amino, алкила, алкенила, алкинила, аммониевых или замещенных аммониевых солей и солей алюминия. Дополнительно, подходящие соли могут включать кислотно-аддитивные соли, если это уместно, такие как сульфаты, нитраты, фосфаты, перхлораты, бораты, гидрогалогениды, ацетаты, тартраты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, пальмоаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты, бензолсульфонаты, аскорбаты, глицерофосфаты и кетоглутараты.

Если диапазоны применяются в данном описании для физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, предусмотрено включение всех комбинаций и подкомбинаций диапазонов и конкретных вариантов их реализации. Термин «около» со ссылкой

на число или диапазон чисел означает, что указанное число или диапазон чисел представляет собой приближение в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и поэтому число или диапазон чисел могут варьировать, например, в пределах от 1% до 15% указанного числа или диапазона чисел. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержат» или «содержит», или «имеющий», или «включающий») включают такие варианты реализации, например, вариант реализации любого вещества, композиции, способа или процесса и т.п., которые «состоят из» или «по существу состоят из» описанных признаков.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» обозначает такое количество N-оксида рофлумаиаста, раскрытого в настоящем изобретении, которое является достаточным для реализации предусмотренного применения, в том числе, без ограничения, лечения заболевания, как определяется ниже. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от предусмотренного применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и подлежащего лечению патологического состояния, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести патологического состояния, способа введения и т.п., что легко может быть определено специалистом, имеющим средний уровень квалификации в данной области техники. Кроме того, термин применяется к дозе, которая будет вызывать специфический ответ в клетках-мишенях, например, уменьшение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток. Конкретная доза будет варьировать в зависимости от конкретного выбранного ингаляционного способа введения N-оксида рофлумаиаста (например, пульверизация, аэрозоль для ингаляций или сухой порошок для ингаляций), схемы введения, которой необходимо следовать, введения в комбинации с другими соединениями, расписания введения, ткани, в которую его вводят, и физической системы доставки, в которой он находится.

В настоящем описании термины «лечение» и «терапия» обозначают подход для получения благоприятных или желательных результатов, в том числе, без ограничения, терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под терапевтической пользой подразумевается устранение или облегчение базового расстройства, подлежащего лечению. Кроме того,

терапевтическая польза достигается при устранении или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с базовым расстройством, таким образом, что улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент может все еще страдать от базового расстройства. С целью получения профилактической пользы, композиции можно вводить пациенту, который подвержен риску развития конкретного заболевания, или пациенту, который сообщает об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз такого заболевания может быть не установлен.

«Терапевтический эффект» в настоящем описании включает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как изложено выше. Профилактический эффект включает задержку или предупреждение появления заболевания или состояния, задержку или предупреждение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение прогресса заболевания или состояния, или любую их комбинацию.

Термин «субъект» или «пациент» в настоящем описании обозначает любое животное, такое как млекопитающее, например, человек. Способы и композиции, раскрытые в настоящем описании, могут быть полезными при лечении человека и в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент представляет собой млекопитающее, а в некоторых вариантах реализации изобретения пациент является человеком. Для ветеринарных целей термины «субъект» и «пациент» включают, без ограничения, сельскохозяйственных животных, включая коров, овец, свиней, лошадей и коз; домашних животных, таких как собаки и кошки; экзотических и/или содержащихся в зоопарках животных; лабораторных животных, включая мышей, крыс, кроликов, морских свинок и хомяков; и домашнюю птицу, такую как куры, индюки, утки и гуси.

«Воспалительный ответ» в настоящем описании характеризуется покраснением, жаром, опуханием и болью (т.е., воспалением) и обычно включает повреждение или разрушение ткани. Воспалительный ответ обычно представляет собой локализованный, защитный ответ, вызванный повреждением или разрушением тканей, целью которого является уничтожение, разбавление или отгораживание (изоляция) повреждающего агента и поврежденной ткани.

Воспалительные ответы особенно сопровождаются притоком лейкоцитов и/или хемотаксисом лейкоцитов (например, нейтрофилов). Воспалительные ответы могут возникать в результате инфицирования патогенными организмами и вирусами, неинфекционных воздействий, таких как травма или реперфузия после инфаркта миокарда или инсульта, иммунных ответов на чужеродные антигены и аутоиммунных заболеваний. Воспалительные ответы, отвечающие на лечение способами и N-оксидом рофлумиласта по изобретению, включают состояния, связанные с реакциями специфической системы защиты, а также состояния, связанные с реакциями неспецифической системы защиты.

Способы по настоящему изобретению включают способы лечения состояний, связанных с воспалительной активацией клетки. «Воспалительная активация клетки» обозначает индукцию стимулом (включая, без ограничения, цитокинами, антигенами или аутоантителами) пролиферативного клеточного ответа, выработку растворимых медиаторов (включая, без ограничения, цитокины, кислородные радикалы, ферменты, простаноиды или вазоактивные амины) или экспрессию на поверхности клетки новых или увеличенных количеств медиаторов (включая, без ограничения, основные антигены гистосовместимости или молекулы клеточной адгезии) в воспалительных клетках (включая, без ограничения, моноциты, макрофаги, Т лимфоциты, В лимфоциты, гранулоциты (полиморфоядерные лейкоциты, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы), тучные клетки, дендритоподобные клетки, клетки Лангерганса и эндотелиальные клетки). Квалифицированным специалистам будет понятно, что активация одного или комбинации указанных фенотипов в таких клетках может способствовать возникновению, переходу в хроническую форму или обострению воспалительного состояния.

«Аллергическое заболевание» в настоящем описании обозначает любые симптомы, повреждение ткани или утрату функции ткани в результате аллергии.

«Артрит» в настоящем описании обозначает любое заболевание, которое характеризуется воспалительным повреждением суставов различной этиологии.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать кортикостероид. Дополнительно, способы, раскрытые в настоящем описании, могут включать сопутствующее лечение кортикостероидом и/или

сопутствующее введение кортикостероида. N-оксид рофлумиласта и кортикостероид могут находиться в одной композиции или в отдельных композициях, которые вводят совместно. Подходящие кортикостероиды включают, без ограничения, дексаметазон, флутиказон, флутиказона фуруат, преднизолон, бетаметазон, будесонид, мометазон, мометазона фуруат, триамцинолона ацетонид, циклезонид, TPI-1020, беклометазон, беклометазона дипропионат, преднизон, дефлазакорт, гидрокортизон, QAE-397, флунизолид и любую их комбинацию.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать второй компонент, такой как один или более БАДД (β_2 агонисты длительного действия), антагонисты М3, кортикостероиды и любая комбинация любого из вышеизложенного. Кроме того, способы, раскрытые в настоящем описании, могут включать сопутствующее лечение таким вторым компонентом и/или сопутствующее введение такого второго компонента. N-оксид рофлумиласта и второй компонент могут находиться в одной композиции или в отдельных композициях, которые вводят совместно.

Дополнительно, в настоящем изобретении предлагается способ предотвращения или лечения любого заболевания, в которое вовлечена активность рецепторов PDE4, и подавление активности рецептора PDE4 является желательным, причем способы включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества N-оксида рофлумиласта отдельно или в комбинации со вторым дополняющим агентом, выбранным из БАДД (β_2 агонистов длительного действия), антагонистов М3 и/или кортикостероидов.

Заболевания, в которые вовлечены активность рецепторов PDE4 и ингибирование рецепторов PDE4, включают, например, заболевания дыхательных путей, характеризующиеся обструкцией дыхательных путей, такие как астма и ХОЗЛ.

Настоящее изобретение также относится к устройству, которое может представлять собой однократный или многократный порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор или аэрозольный небулайзер, содержащий N-оксид рофлумиласта.

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию N-оксида рофлумапта, отдельно или в комбинации с дополнительным активным ингредиентом, в смеси с одним или более фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ, и устройство, которое может представлять собой однократный или многократный порошковый ингалятор, дозирующий ингалятор или аэрозольный небулайзер.

В дыхательных путях физиологические ответы на повышенные внутриклеточные уровни циклических нуклеотидов, в частности цАМФ, приводят к подавлению активности иммунных и провоспалительных клеток, таких как тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофилы и нейтрофилы, что ведет к снижению высвобождения медиаторов воспаления, которые включают цитокины, такие как IL-1, IL-3 и опухолевый некротический фактор-альфа (TNF- α). Кроме того, они приводят к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей и уменьшению отека.

Ингибиторы PDE-4, такие как N-оксид рофлумапта, *in vitro* проявляют ингибирующую активность в отношении фермента PDE4 в нМ диапазоне и демонстрируют замечательную активность в легких при интратрахеальном введении на животной модели ХОЗЛ. Кроме того, они могут демонстрировать постоянные легочные уровни в легких, будучи необнаружимыми в плазме, что является показателем кратковременного системного действия.

Для лечения заболеваний дыхательных путей, как предложено в настоящем описании, N-оксид рофлумапта вводят ингаляционно. Ингаляционные препараты включают, например, порошки для ингаляций, содержащие пропеллент дозированные аэрозоли и ингаляционные препараты без пропеллента.

Для введения в форме сухого порошка можно применять известные одно- или многократные ингаляторы. Сухим порошком можно заполнить желатиновые, пластиковые или другие капсулы, картриджи или блистерные упаковки или резервуар. Разбавитель или носитель, в общем, химически инертный по отношению к N-оксиду рофлумапта, например, лактозу или

любую другую добавку, пригодную для улучшения вдыхаемой фракции, можно добавить к соединениям в форме порошка по изобретению.

Ингаляционные аэрозоли, содержащие газообразный пропеллент, такой как гидрофторалканы, могут содержать N-оксид рофлумапта, в растворе или в диспергированной форме. Препараты, приводимые в действие пропеллентом, дополнительно могут содержать другие ингредиенты, такие как соразтворители, стабилизаторы и необязательно другие вспомогательные вещества.

Ингаляционные препараты без пропеллента, содержащие N-оксид рофлумапта, могут находиться в форме растворов или суспензий в водной, спиртовой или водно-спиртовой среде, и их можно вводить с помощью известных струйных или ультразвуковых небулайзеров или аэрозольных небулайзеров, таких как Resimat[®].

N-оксид рофлумапта можно вводить как единственный активный агент или в комбинации с одним или более других фармацевтически активных ингредиентов, включая применяемые в настоящее время при лечении респираторных расстройств, например, такие как, без ограничения, β_2 -агонисты, кортикостероиды и антагонисты МЗ.

Дозы N-оксида рофлумапта могут зависеть от множества факторов, в том числе, конкретного заболевания, которое подлежит лечению, тяжести симптомов, частоты введения, применяемого N-оксида рофлумапта, эффективности, токсикологического профиля и фармакокинетического профиля рофлумапта N-оксида.

Предпочтительно, N-оксид рофлумапта можно вводить ингаляционным способом. Дозы N-оксида рофлумапта предпочтительно составляют от около 0,01 до около 20 мг/сутки, например, от около 0,1 до около 10 мг/сутки. Более предпочтительно, доза составляет от около 0,1 до около 5 мг/сутки.

Предпочтительно, N-оксид рофлумапта, отдельно или в комбинации с другими активными ингредиентами, можно вводить для предотвращения, лечения, ингибирования или подавления любого обструктивного заболевания дыхательных путей, такого как астма, хронический бронхит и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

N-оксид рофлумапта можно вводить для предотвращения и/или лечения любого заболевания, в которое вовлечены активность фермента PDE4, и ингибирование активности фермента PDE4 является желательным, или патологического состояния, опосредованного активностью PDE4 (например, патологического состояния, при котором PDE4 чрезмерно экспрессируется или является чрезмерно активным).

Примеры таких заболеваний включают, без ограничения, аллергические патологические состояния, такие как атопический дерматит, крапивница, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, весенний конъюнктивит, эозинофильная гранулема, псориаз, воспалительный артрит, ревматоидный артрит, септический шок, язвенный колит, болезнь Крона, реперфузионное повреждение миокарда и мозга, хронический гломерулонефрит, эндотоксический шок, цистифиброз, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), рестеноз артерий, атеросклероз, кератоз, ревматоидный спондилит, остеоартрит, жар, сахарный диабет, пневмокониоз, токсическая и аллергическая контактная экзема, атопическая экзема, себорейная экзема, простой лишай, солнечный ожог, зуд в аногенитальной области, гнездовая алопеция, гипертрофические рубцы, дискоидная красная волчанка, системная красная волчанка, фолликулярная и обширная пиодермия, эндогенное и экзогенное акне, акне розацеа, болезнь Бехцета, связанный с аллергической пурпурой нефрит, воспалительное заболевание кишечника, лейкоз, рассеянный склероз, желудочно-кишечные заболевания и аутоиммунные заболевания.

Дополнительно, примеры таких заболеваний включают неврологические и психиатрические расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амиотрофный латеральный склероз (АЛС), мультисистемная атрофия (МСА), шизофрения, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Пика, депрессия, инсульт и повреждение спинного мозга.

Фармацевтические композиции

В одном из аспектов настоящего изобретения предлагается фармацевтический препарат, содержащий N-оксид рофлумапта в форме ингаляционного сухого порошка, причем препарат содержит частицы

микронизированного N-оксида рофлумаиаста в качестве активного ингредиента и частицы физиологически приемлемого фармакологически инертного твердого носителя. До настоящего изобретения не было известно, что N-оксид рофлумаиаста может быть получен в виде микронизированных частиц, пригодных для ингаляции.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается порошковый ингалятор, содержащий сухой порошок для ингаляций в соответствии с любым вариантом реализации изобретения, раскрытым в настоящем описании.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к сухому порошку для ингаляций по настоящему изобретению для применения с целью предотвращения и/или лечения заболевания, в которое вовлечен фермент PDE4, и ингибирование активности фермента PDE4 является желательным, или патологического состояния, опосредованного активностью PDE4, и в частности применения для предотвращения и/или лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, такого как астма или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения, лечения, ингибирования или подавления воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, такого как астма или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), причем способ включает ингаляционное введение терапевтически эффективного количества сухого порошка для ингаляций в соответствии с любым вариантом реализации изобретения, раскрытым в настоящем документе.

Другой аспект настоящего изобретения относится к упаковке, содержащей сухой порошковый препарат для ингаляций в соответствии с любым вариантом реализации изобретения, раскрытым в настоящем описании, и порошковый ингалятор.

«Однократная терапевтически эффективная доза» обозначает количество активного ингредиента, которое вводят ингаляцией одномоментно при приведении в действие ингалятора. «Однократная терапевтически эффективная доза» может быть доставлена одним или более приведением в действие,

предпочтительно одним приведением в действие (пуском) ингалятора. «Приведение в действие» обозначает высвобождение активного ингредиента из устройства при одном пуске (например, механическом или дыхательном).

В общих терминах, конкретный размер частиц определяют измерением характерного равноценного диаметра сферы, известного как объемный диаметр, методом лазерной дифракции. Кроме того, размер частиц может быть определен измерением массового диаметра с помощью подходящего известного инструмента, например, такого как сетчатый анализатор.

Объемный диаметр (ОД) связан с массовым диаметром (МД) плотностью частиц (при допущении независимой от размера плотности частиц).

Размер частиц может быть выражен в терминах массового диаметра (МД), и распределение размера частиц выражают в терминах: i) медианного массового диаметра (ММД), который соответствует диаметру 50 масс. или об. %, соответственно, частиц, и ii) МД в мкм для 10% и 90% частиц, соответственно. Термины ММД и средний размер частиц используются равнозначно. При измерении размера частиц, d_{90} , d_{50} и d_{10} , соответственно, означают, что 90%, 50% и 10% материала имеет размер частиц, менее указанного в мкм.

При измерении размера частиц методом лазерной дифракции может применяться сухой способ (в котором суспензия соединения/соли в воздушном потоке пересекает лазерный пучок) или влажный способ (в котором суспензия соединения/соли в жидкой дисперсионной среде, такой как изооктан (например, если соединение растворимо в изооктане) или 0,1% Твина 80 в воде, пересекает лазерный пучок). С помощью лазерной дифракции размер частиц может быть измерен, например, на аппарате Malvern Mastersizer или Sympatec. Например, для измерения размера частиц и/или анализа методом лазерной дифракции можно применять любое или все (предпочтительно, все) из следующего: версия Malvern Mastersizer longbed, дисперсионная среда 0,1% Твина 80 в воде, скорость перемешивания приблизительно 1500 об/минуту, обработка ультразвуком приблизительно в течение 3 минут перед конечным диспергированием и анализом, линза 300 RF (обратное преобразование Фурье), и/или вычисление Фраунгофера с помощью программного обеспечения Malvern. Если не указано

иное, все измерения d50 и d90 произведены методом лазерной дифракции с применением влажного способа.

Выражение «вдыхаемая фракция» обозначает показатель процента активных частиц, которые достигнут глубоких отделов легких у пациента. Вдыхаемую фракцию, которая также носит название фракции тонких частиц, оценивают с применением подходящего аппарата *in vitro*, такого как многоступенчатый каскадный импактор или многоступенчатый жидкостный импинджер (МЖИ) согласно методикам, приведенным в общепризнанных Фармакопеях. Показатель рассчитывают как соотношение между доставленной дозой и массой тонких частиц (ранее доза тонких частиц). Вдыхаемая фракция более 30% представляет собой показатель надлежащей ингаляционной эффективности.

Доставленную дозу рассчитывают на основе кумулятивного отложения в аппарате, в то время как массу тонких частиц рассчитывают на основе отложения на Стадиях 3 (C3) на фильтре (AF), соответствующем частицам < 4,7 мкм. Выражение «точная терапевтически активная доза активного ингредиента» обозначает препарат, в котором вариация между средней доставленной суточной дозой и средней отмеренной дозой равна 15% или менее, предпочтительно менее 10%.

В одном аспекте композиции по изобретению представляют собой фармацевтические препараты в форме сухого порошка для ингаляций, содержащего частицы микронизированного N-оксида рофлумапта и частицы физиологически приемлемого фармакологически инертного твердого носителя.

Композиции по изобретению содержат активный ингредиент в таком количестве, что, в случае введения ингаляцией из ингаляторов, терапевтически эффективная однократная доза (в дальнейшем однократная доза) рофлумапта N-оксида составляет от около 5 мкг до около 2000 мкг, такая как от около 20 мкг до около 1200 мкг, например, от около 50 мкг до около 1000 мкг, от около 100 мкг до около 800 мкг или от около 100 мкг до около 600 мкг.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения однократная доза может составлять от около 100 до около 300 мкг, тогда как в соответствии с другим предпочтительным вариантом реализации изобретения

однократная доза может содержать от около 200 до около 800 мкг, более предпочтительно от около 300 мкг до около 600 мкг. В других вариантах реализации изобретения однократная доза может составлять около 100 мкг, около 200 мкг, около 400 мкг или около 600 мкг.

Однократная доза будет зависеть от вида и тяжести заболевания и состояния (масса тела, пол, возраст) пациента и будет вводиться один или более раз в сутки, предпочтительно 1 или 2 раза в сутки.

Суточная доза фармацевтической композиции, содержащей N-оксид рофлумиласт, будет содержать от около 100 мкг до около 2000 мкг, предпочтительно от около 200 мкг до около 1000 мкг, более предпочтительно от около 200 мкг до около 800 мкг, и более предпочтительно от около 100 мкг до около 600 мкг.

В одном варианте реализации изобретения суточная доза может достигаться однократным или двукратным введением.

В другом варианте реализации изобретения суточная доза может достигаться однократным введением и доставляться одним приведением в действие ингалятора.

В другом варианте реализации изобретения суточная доза может достигаться однократным введением и доставляться более чем одним приведением в действие ингалятора, предпочтительно двумя приведениями в действие.

В другом варианте реализации изобретения суточная доза может достигаться двукратным введением и доставляться одним приведением в действие ингалятора.

В другом варианте реализации изобретения суточная доза может достигаться двукратным введением и доставляться более чем одним приведением в действие ингалятора, предпочтительно двумя приведениями в действие.

Частицы N-оксида рофлумиласта в препаратах по настоящему изобретению находятся предпочтительно в тонко измельченной (микронизированной) форме, т.е. их медианный массовый диаметр должен в

общем быть равным около 10 мкм или менее, предпочтительно менее чем около 6 мкм, более предпочтительно от около 1 до около 6 мкм.

Активный ингредиент может быть получен с желательным размером частиц с применением известных способов, например, помола, прямого осаждения, распылительной сушки, сушки вымораживанием или суперкритических жидкостей.

Частицы носителя могут состоять из любого физиологически приемлемого фармакологически инертного материала или комбинации материалов, подходящих для ингаляционного применения.

Например, частицы носителя могут быть выбраны из сахарных спиртов; полиолов, например, сорбита, маннита и ксилита, и кристаллических сахаров, включая моносахариды и дисахариды; неорганических солей, таких как натрия хлорид и кальция карбонат; органических солей, таких как натрия лактат; и других органических соединений, таких как мочевины, полисахариды, например крахмал и его производные; олигосахариды, например циклодекстрины и декстрины.

Предпочтительно, частицы носителя состоят из кристаллического сахара, например, моносахарида, такого как глюкоза или арабиноза, или дисахарида, такого как мальтоза, сахароза, глюкоза или лактоза.

Препараты, раскрытые в настоящем описании, могут быть получены согласно известным способам. В общем, способ включает стадии:

i) совместная микронизация активного ингредиента и носителя; и ii) обработка полученной совместно микронизированной смеси агломерацией и сферонизацией.

Альтернативно, способ включает следующие стадии:

i) микронизация активного ингредиента и носителя по отдельности; ii) смешивание микронизированных компонентов; и iii) обработка полученной смеси агломерацией и сферонизацией.

Если препарат по изобретению находится в форме упорядоченной смеси, он может предпочтительно содержать дополнительный материал, способный способствовать высвобождению активных частиц из частиц носителя при

приведении в действие ингаляционного устройства, таким образом, улучшая вдыхаемую фракцию.

Дополнительный материал, который предпочтительно связывается с поверхностью грубых частиц носителя, представляет собой иной материал, нежели частицы носителя.

Дополнительный материал может быть аминокислотой, предпочтительно выбранной из лейцина, изолейцина, лизина, валина, метионина и фенилаланина. Добавка может быть солью производного аминокислоты, например, калия аспартамом или ацесульфамом.

Альтернативно, дополнительный материал может включать один или более растворимых в воде поверхностно-активных материалов, например лецитин, в частности соевый лецитин.

В конкретном варианте реализации изобретения, дополнительный материал может содержать или состоять из одного или более lubricants, выбранных из группы, состоящей из стеариновой кислоты и ее солей, таких как стеарат магния, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеарилового спирта, монопальмитата сахарозы.

Другие возможные дополнительные материалы включают тальк, диоксид титана, диоксид алюминия и диоксид кремния.

Преимущественно, частицы дополнительного материала имеют исходный средний размер частицы или d_{50} менее чем около 35 мкм. Предпочтительно они имеют средний размер частицы или d_{50} не более чем от 1 до около 5 мкм, более предпочтительно не более чем около 10 мкм.

Оптимальное количество дополнительного материала зависит от химического состава и других свойств дополнительного материала. В общем, количество дополнительного материала составляет не более чем около 10 масс. %, в пересчете на общую массу препарата. В некоторых вариантах реализации изобретения количество дополнительного материала составляет не более чем около 5%, предпочтительно не более чем около 2%, не более чем около 1 масс. % или не более чем около 0,5%, в пересчете на общую массу препарата. В общем, количество дополнительного материала составляет по меньшей мере 0,01 масс. %, в пересчете на общую массу препарата.

Препараты по изобретению в форме упорядоченной смеси дополнительно могут содержать тонкие частицы физиологически приемлемого фармакологически инертного материала с медианным массовым диаметром (ММД), равным около 15 мкм или менее, предпочтительно равным около 10 мкм или менее, даже более предпочтительно равным около 6 мкм или менее.

Процент тонких частиц физиологически приемлемого фармакологически инертного материала преимущественно составляет от около 0,1 до около 40% всего препарата.

Предпочтительно, грубые частицы и тонкие частицы состоят из одного и того же физиологически приемлемого фармакологически инертного материала.

Препарат в форме упорядоченной смеси по изобретению может быть получен согласно известным способам. Подходящие способы могут включать стадию смешивания грубых частиц носителя, необязательных тонких частиц носителя и дополнительных частиц, и в конце добавление тонко измельченного N-оксида рофлумаиаста к полученной смеси. Предпочтительный препарат по изобретению может быть получен согласно способам, раскрытым в Международной публикации WO 2001/78693.

Присутствие дополнительного материала, инкорпорированного в микрочастицы, может быть обнаружено согласно известным способам, например, с помощью электронного сканирующего микроскопа, соединенного с микрокалориметром.

Препараты по изобретению могут дополнительно содержать другие терапевтические агенты, полезные для предотвращения и/или лечения респираторного заболевания, например, β_2 -агонисты, такие как сальбутамол, сальметерол и вилантерол, кортикостероиды, такие как флутиказона пропионат или фуруат, флунизолид, мометазона фуруат, рофлепони́д и циклезонид, антихолинергические или антимускариновые агенты, такие как бромид ипратропия, бромид окситропия, бромид тиотропия, оксибутинин и их комбинации.

Сухие порошковые препараты, раскрытые в настоящем описании, могут применяться во всех обычных порошковых ингаляторах, таких как однократные или многократные ингаляторы.

Например, препаратом по изобретению могут быть заполнены твердые желатиновые капсулы, в свою очередь загруженные в однократный ингалятор, такой как Aerolizer™. Альтернативно, препаратом в форме порошка может быть заполнен многократный ингалятор, содержащий резервуар для порошка, такой как раскрытый в Международной публикации WO 2004/012801.

Дополнительно, изобретение относится к любому из препаратов, раскрытых выше, для применения в качестве лекарственного средства.

В одном аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтический препарат, пригодный для введения аэрозоля с помощью аэрозольного дозирующего ингалятора (АДИ) (здесь и далее обозначается как препарат АДИ, содержащий N-оксид рофлумаиаста и пропеллент).

В конкретном варианте реализации изобретения препарат АДИ может находиться в форме суспензии частиц микронизированного N-оксида рофлумаиаста в пропелленте, чтобы сделать возможной ингаляцию активного ингредиента в легкие при введении аэрозольного препарата.

Предпочтительно, частицы активного ингредиента должны иметь массовый медианный диаметр (ММД) менее чем около 10 мкм, предпочтительно в диапазоне от около 1 до около 10 мкм, более предпочтительно от около 1 до около 6 мкм.

Можно применять любой пропеллент, который превращается в жидкость под давлением, предпочтительно, гидрофторалкановый (ГФА) пропеллент. Подходящие примеры ГФА пропеллентов включают, без ограничения, 1,1,1,2-тетрафторэтан (ГФА 134а), 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (ГФА 227) и их смеси.

В некоторых вариантах реализации изобретения пропеллент может включать ГФА 134а, тогда как в других вариантах реализации изобретения пропеллент может включать ГФА 227 или их смесь в любом соотношении.

В конкретном варианте реализации изобретения суспензионные препараты АДИ содержат поверхностно-активное вещество, которое дополнительно может выполнять функцию смазки клапана.

Подходящие поверхностно-активные вещества известны из уровня техники и включают, например, эфиры сорбитана, такие как сорбитан триолеат, сорбитан монолаурат, сорбитан моноолеат и их этоксилированные производные,

такие как полисорбат 20, полисорбат 80; сополимеры этиленоксида/пропиленоксида, и другие агенты, такие как природный или синтетический лецитин, олеиновая кислота, поливинилпирролидон (ПВП), предпочтительно ПВП (K25) и поливиниловый спирт, оливковое масло, глицерилмонолаурат, кукурузное масло, хлопковое масло или подсолнечное масло, изопропилмиристат, олеиловый спирт, полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат, полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат, олеиловый эфир полиоксиэтилена (2), стеариловый эфир полиоксиэтилена (2), лауриловый эфир полиоксиэтилена (4), блок-сополимеры оксиэтилена и оксипропилена, диэтиленгликоля диолеат, тетрагидрофурфурилолеат, этилолеат, глицерилмоноолеат, глицерилмоностеарат, глицерилмонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетилпиридиния хлорид, сополимер этиленоксида/пропиленоксида и этоксилированные спирты, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ) 300-1000, диэтиленгликоля моноэтиловый эфир, Antarox, Brij, и любую комбинацию перечисленного выше.

Количество поверхностно-активного вещества, которое может присутствовать в препарате АДИ по изобретению, обычно находится в диапазоне от около 0,001 до около 3,0 масс. %, предпочтительно от около 0,005 до около 1,0 масс. %.

Необязательно, препарат АДИ может содержать сорастворитель. Подходящие сорастворители включают, без ограничения, полярные соединения, которые содержат одну или более гидроксильных групп или другие полярные группы. Например, подходящие сорастворители включают спирт, такой как этанол, предпочтительно безводный этанол, изопропанол; гликоль, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль или глицерин; эфир гликоля; и полиоксиэтиленовый спирт или любую их комбинацию.

В одном варианте реализации изобретения сорастворитель представляет собой безводный этанол. В предпочтительном варианте реализации изобретения безводный этанол используется в концентрации ниже, чем около 20 масс. %, предпочтительно ниже, чем около 15%, более предпочтительно от около 1% до около 5 масс. %, наиболее предпочтительно около 1 масс. % или около 5 масс. %.

Кроме того, в других вариантах реализации изобретения препараты АДИ по изобретению могут содержать дополнительные вспомогательные вещества. Примеры дополнительных вспомогательных веществ включают сахара, такие как лактоза, аминокислоты, такие как аланин, бетаин, цистеин, и/или антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, лимонная кислота, эдетат натрия, эдитовая (editic) кислота, токоферолы, бутилгидрокситолуол, бутилгидроксианизол и аскорбилпальмитат.

Соотношение массы лекарственного средства к вспомогательному веществу в общем находится в диапазоне от около 1:0,1 до около 1:100.

Фармацевтический препарат АДИ по изобретению может содержать N-оксид рофлумапта в количестве от около 0,02 до около 0,7 масс. %, предпочтительно от около 0,05 до около 0,5%, сорастворитель в количестве от около 1 до около 5 масс. %, и одно или более поверхностно-активных веществ в количестве от около 0,001 % до около 3 масс. %.

Для получения суспензионного препарата АДИ по изобретению, N-оксид рофлумапта микронизируют способами, известными из уровня техники, чтобы получить активную субстанцию в форме частиц, имеющих типичный размер частицы, подходящий для ингаляции, такой как d_{50} или d_{90} менее чем равно 5 мкм, и более предпочтительно такой как менее чем равно 3 мкм.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предлагается АДИ, содержащий емкость, наполненную фармацевтическим препаратом по настоящему изобретению, и дозирующий клапан для доставки суточной терапевтически эффективной дозы активного ингредиента.

Препаратом АДИ по изобретению заполняют АДИ. АДИ содержит емкость, снабженную дозирующим клапаном. Приведение в действие дозирующего клапана позволяет высвободить небольшую часть продукта в форме спрея для введения субъекту.

В одном варианте реализации изобретения препарат приводится в действие дозирующим клапаном, способным доставлять объем от около 25 мкл до около 100 мкл.

Предпочтительно, устройство ДИ, наполненное препаратом, может быть снабжено счетчиком доз.

Традиционные способы производства нерасфасованных препаратов и известное машинное оборудование могут применяться для получения серий большого масштаба с целью коммерческого производства заполненных емкостей.

Например, суспензионные препараты АДИ по изобретению можно получить путем добавления активного ингредиента к охлажденному пропелленту или необязательно предварительно полученной смеси пропеллента и необязательно дополнительных вспомогательных веществ, с последующим диспергированием полученной суспензии с применением подходящего миксера. После гомогенизации суспензией может быть наполнена емкость ДИ, которую укупоривают, обжимая емкость дозирующим клапаном.

Альтернативно, активный ингредиент и необязательно другие вспомогательные вещества могут быть помещены в емкость. Далее сжиженный пропеллент вводят в емкость под давлением, и активный ингредиент диспергируют и гомогенизируют с применением подходящего миксера и гомогенизатора. После гомогенизации нерасфасованный препарат может быть перенесен в индивидуальные емкости ДИ с применением способов передачи от клапана к клапану.

Альтернативно, сорастворитель, если он присутствует, вводят в емкость при атмосферном давлении. Активный ингредиент и необязательные дополнительные вспомогательные вещества добавляют и гомогенизируют с применением подходящего гомогенизатора. Этанольную суспензию выдерживают при перемешивании. Затем этанольный нерасфасованный препарат отмеряют в открытую емкость. Клапан помещают на емкость и обжимают. В конце, емкость наполняют под давлением готовым препаратом в форме раствора через клапан.

Препараты АДИ по изобретению, в зависимости от объема применяемого дозирующего клапана, могут содержать от около 0,1 мг до около 50 мг N-оксида рофлумапта в 1 мл, предпочтительно от около 0,5 мг до около 25 мг N-оксида рофлумапта в 1 мл.

Препараты АДИ в форме суспензий, содержащих микронизированные частицы N-оксида рофлумапта и пропеллент, содержат активный ингредиент в

таком количестве, что, в случае введения ингаляцией из ингаляторов, суточная терапевтически эффективная доза (в дальнейшем суточная доза) N-оксида рофлумапта составляет от около 5 мкг до около 2000 мкг, предпочтительно от около 20 мкг до около 1500 мкг, даже более предпочтительно от около 50 мкг до около 1000 мкг, даже более предпочтительно от около 60 мкг до около 800 мкг, даже более предпочтительно от около 200 мкг до около 600 мкг.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, однократная доза составляет от около 100 мкг до около 300 мкг. В соответствии с другим предпочтительным вариантом изобретения, однократная доза составляет от около 200 мкг до около 800 мкг, более предпочтительно от около 300 мкг до около 600 мкг.

В дальнейших вариантах реализации изобретения однократная доза может составлять около 100 мкг, около 200 мкг, около 400 мкг или около 600 мкг.

Однократная доза будет зависеть от вида и тяжести заболевания и состояния (масса тела, пол, возраст) пациента и будет вводиться один или более раз в сутки, предпочтительно один раз в сутки.

Суточная доза может быть доставлена одним или двумя, или более приведений в действие (пусков) ингалятора, в котором содержится фармацевтическая композиция. Например, суточная доза 400 мкг может быть введена одним пуском 400 мкг или двумя пусками дозы 200 мкг.

В другом аспекте N-оксид рофлумапта можно растворить или суспендировать, чтобы получить аэрозольный водный раствор или суспензию (в настоящем описании называется аэрозольным препаратом), доступные в виде препаратов для однократных или многократных флаконов.

pH и/или тоничность аэрозольного препарата можно скорректировать с помощью подходящих буферных и/или изотонических агентов, и необязательно, он может дополнительно содержать стабилизаторы и/или консерванты.

В настоящем изобретении также предлагается однократный или многократный флакон, наполненный аэрозольным препаратом, как раскрыто в настоящем описании, для доставки суточной терапевтической дозы активного ингредиента с помощью небулайзера.

Жидкий фармацевтический препарат без пропеллента в форме готового к применению препарата для введения пульверизацией по изобретению содержит N-оксид рофлумиласт в таком количестве, что суточная доза составляет от около 35 мкг до около 7000 мкг, предпочтительно от около 70 мкг до около 3500 мкг, даже более предпочтительно от около 175 мкг до около 2800 мкг, даже более предпочтительно от около 280 мкг до около 2100 мкг, даже более предпочтительно от около 350 мкг до около 1750 мкг.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации изобретения, однократная доза может содержать от около 350 мкг до около 700 мкг, тогда как в соответствии с другим предпочтительным вариантом реализации изобретения, однократная доза может содержать от около 700 мкг до около 1400 мкг.

В других вариантах реализации изобретения однократная доза может составлять около 350 мкг, около 700 мкг или 1400 мкг.

Препарат предпочтительно применяется в качестве готового к применению препарата.

Кроме того, в другом варианте реализации изобретения препарат для пульверизации может находиться в лиофилизированной форме в виде одинарных доз для разбавления с получением раствора. В этом варианте реализации изобретения однократная доза лиофилизированного препарата может быть разбавлена перед применением.

Дополнительно, такие препараты для пульверизации могут распространяться в подходящих емкостях, таких как многодозовые флаконы или, предпочтительно, однодозовые флаконы для введения однократной дозы. Указанные однодозовые флаконы могут быть предварительно стерилизованы или, предпочтительно, могут быть заполнены в асептических условиях с применением технологии «продуть, заполнить и укупорить» (см. <http://www.brevettiangel.com>). Предпочтительно заполнение осуществляют в инертной атмосфере.

Препараты в форме раствора предпочтительно можно стерилизовать фильтрацией.

Объем однодозовых флаконов предпочтительно составляет 2 мл. Для суспензионных препаратов процесс стерилизации осуществляется известными способами.

Такие препараты предназначены для введения с применением подходящего распылительного аппарата, такого как струйные небулайзеры, ультразвуковые небулайзеры, небулайзеры с вибрирующим ситом, аэрозольные небулайзеры, такие как Respimat®, или другие.

Дополнительно, изобретение относится к набору, содержащему препарат для небулайзера, как раскрыто в настоящем описании, помещенный во флаконы для введения однократной дозы, и небулайзера.

Все препараты для АДИ и небулайзера по настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие терапевтические агенты, такие как применяемые в лечении респираторных расстройств, например, кортикостероиды, такие как триамцинолона ацетонид, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, флунизолд, мометазона фуруат, рофлепонид и циклезонид, антихолинергические или антимускариновые агенты, такие как бромид ипратропия, бромид окситропия, бромид гликопиррония и бромид тиотропия; β_2 агонисты длительного действия, такие как вилантерол, индакатерол, милветерол, сальбутамол, левальбутерол, тербуталин, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS- 100977, бамбутерол, изопротеренол, прокатерол, кленбутерол, репротерол, фенотерол и ASF- 1020, а также из соли.

Дополнительно, изобретение относится к любому из препаратов, раскрытых выше, для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте настоящее изобретение включает любой из препаратов, раскрытых выше, для применения при предупреждении и/или лечении воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, такого как астма или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

В другом аспекте настоящее изобретение включает применение любого из препаратов, раскрытых выше, при предотвращении и/или лечении воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, такого как астма или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

Еще в одном аспекте настоящее изобретение включает способ предупреждения и/или лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, такого как астма или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), который включает введение ингаляцией эффективного количества одного из препаратов, раскрытых выше.

Введение всех препаратов по изобретению может быть показано для предотвращения и/или лечения легких, умеренных или тяжелых острых или хронических симптомов или для профилактического лечения респираторных заболеваний, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). При других респираторных расстройствах, характеризующихся обструкцией периферических отделов дыхательных путей в результате воспаления и присутствия слизи, таких как хронический обструктивный бронхит и хронический бронхит, данный вид препаратов также может принести пользу.

Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения при лечении респираторных и воспалительных заболеваний и состояний, причем респираторные и воспалительные заболевания или состояния конкретно выбраны из астмы, аллергического и неаллергического ринита и ХОЗЛ.

В дальнейшем варианте реализации любого из способов или композиций, раскрытых в настоящем документе, N-оксид рофлумиласта находится в комбинации со вторым активным агентом, выбранным, например, из антагонистов лейкотриеновых рецептора, в том числе, антагонистов LTD₄, кортикостероидов, антагонистов рецептора H₁, агонистов β ₂ адренорецептора, селективных ингибиторов ЦОГ-2, статинов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антагонистов M₂ и/или M₃, бета-миметиков, дополнительных ингибиторов PDE₄, ингибиторов EGFR, ингибиторов CCR₃, ингибиторов iNOS, ингибиторов SYK, глюкокортикоидов, агонистов δ ₂, ингибиторов p38 киназы, антагонистов рецептора NK₁ или любой их комбинации.

Подходящие β ₂-агонисты для применения по настоящему изобретению включают, без ограничения, арформотерол, бамбутерол, битолтерол,

броксатерол, карбутерол, кленбутерол, допексамин, фенотерол, формотерол, гексопреналин, ибутерол, изоэтарин, изопреналин, левосальбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапротеренол, ноломирол, орципреналин, пирбутерол, прокатерол, репротерол, ритодрин, римотерол, сальбутамол, сальмефамол, сальметерол, сибенадет, сотенерот, сульфотерол, тербуталин, тиарамид, тулобутерол, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-[2(R)-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)этиламино]-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилокси]-N,N-диметилацетамида гидрохлорид моногидрат, кармотерол, QAB-149 и 5-[2-(5,6-диэтилиндан-2-иламино)-1-гидроксиэтил]-8-гидрокси-1H-хинолин-2-он, 4-гидрокси-7-[2-{[2-{[3-(2-фенилэтокси)пропил]сульфонил}этил]амино}этил]-2(3H)-бензотиазолон, 1-(1-фтор-4-гидроксифенил)-2-[4-(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[3-(4-метоксибензиламино)-4-гидроксифенил]-2-[4(1-бензимидазолил)-2-метил-2-бутиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-N,N-диметиламинофенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-метоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-[3-(4-*n*-бутилоксифенил)-2-метил-2-пропиламино]этанол, 1-[2H-5-гидрокси-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-ил]-2-{4-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-ил]-2-метил-2-бутиламино}этанол, 5-гидрокси-8-(1-гидрокси-2-изопропиламинобутил)-2H-1,4-бензоксазин-3-(4H)-он, 1-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-*трет*-бутиламиноэтанол, 1-(4-этоксикарбониламино-3-циано-5-фторфенил)-2-(*трет*-бутиламино)этанол и их комбинации, каждая из которых необязательно находится в форме рацемата, энантиомера, диастереомера или их смеси, а также необязательно в форме фармакологически совместимой кислотно-аддитивной соли.

Подходящие кортикостероиды и глюкокортикоиды для применения в настоящем изобретении включают, без ограничения, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, нафллокорт, дефлазакорт, галопредона ацетат, будесонид, беклометазона дипропионат, гидрокортизон, триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид, флуоцинонид, клокортолона пивалат, метилпреднизолона ацепонат, дексаметазона пальмитоат, типредан,

гидрокортизона ацепонат, предникарбат, алклометазона дипропионат, галометазон, метилпреднизолона сулептанат, мометазона фууроат, римексолон, преднизолона фарнезилат, циклезонид, депродона пропионат, флутиказона пропионат, галобетазола пропионат, лотепреднола этабонат, бетаметазона пропионат бутират, флунизолит, преднизон, дексаметазона натрия фосфат, триамцинолон, бетаметазона 17-валерат, бетаметазон, бетаметазона дипропионат, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона натрия сукцинат, преднизолона натрия фосфат, гидрокортизона пробутат и их комбинации.

Подходящие антагонисты LTD4 для применения в настоящем изобретении включают, без ограничения, томелукаст, ибудиласт, пробирукаст, пранлукаста гидрат, зафирлукаст, ритолукаст, верлукаст, сулукаст, циналукаст, иралукаст натрий, монтелукаст натрий, 4-[4-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенокси)пропилсульфонил]фенил]-4-оксомасляную кислоту, [[5-[[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенокси)пропил]тио]-1,3,4-тиадиазол-2-ил]тио]уксусную кислоту, 9-[(4-ацетил-3-гидрокси-2-*n*-пропилфенокси)метил]-3-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-4-он, 5-[3-[2-(7-хлорхинолин-2-ил)винил]фенил]-8-(N,N-диметилкарбамоил)-4,6-дитиаоктановой кислоты натриевую соль; 3-[1-[3-[2-(7-хлорхинолин-2-ил)винил]фенил]-1-[3-(диметиламино)-3-оксопропилсульфанил]метилсульфанил]пропионовой кислоты натриевую соль, 6-(2-циклогексилэтил)-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин-9(1Н-он, 4-[6-ацетил-3-[3-(4-ацетил-3-гидрокси-2-пропилфенилтио)пропокси]-2-пропилфенокси]масляную кислоту, (R) -3-метокси-4-[1-метил-5-[N-(2-метил-4,4,4-трифторбутил)карбамоил]индол-3-илметил]-N-(2-метилфенилсульфонил)бензамид, (R)-3-[2-метокси-4-[N-(2-метилфенилсульфонил)карбамоил]бензил]-1-метил-N-(4,4,4-трифтор-2-метилбутил)индол-5-карбоксамид, (+)-4(S)-(4-карбоксифенилтио)-7-[4-(4-феноксибутокси)фенил]-5(Z)-гептеновую кислоту, соединения из Международной заявки РСТ/ЕР03/12581, а также их комбинации.

Подходящие ингибиторы egfr-киназы для применения в настоящем изобретении включают, без ограничения, палифермин, цетуксимаб, gefитиниб, репифермин, эрлотиниба гидрохлорид, канертиниба дигидрохлорид, лапатиниб,

N-[4-(3-хлор-4-фторфениламино)-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]-4-(диметиламино)-2(E)-бутенамид и их комбинации.

Подходящие ингибиторы р38 киназы для применения в настоящем изобретении включают, без ограничения, хлорметиазола эдизилат, дорамапимод, 5-(2,6-дихлорфенил)-2-(2,4-дифторфенилсульфанил)-6Н-пиримидо[3,4-*b*]пиридазин-6-он, 4-ацетамидо-N-(*трет*-бутил)бензамид, SCIO-469 (раскрытый в *Abst. Clin. Pharmacol. Ther.*, 75(2), 2004, РИ-7 и VX-702 (раскрытый в *Circulation*, 108 (17, Suppl. 4), Abst 882, 2003), а также их комбинации.

Подходящие антагонисты рецептора NK1 для применения в настоящем изобретении включают, без ограничения, нолпитантия безилат, дапитант, ланепитант, вофопитанта гидрохлорид, апрепитант, эзиопитант, N-[3-(2-пентилфенил)пропионил]-треонил-N-метил-2,3-дегидротирозил-лейцил-D-фенилаланил-алло-треонил-аспарагинил-серин С-1.7-О-3.1 лактон, 1-метилиндол-3-илкарбонил-[4(R)-гидроксил-L-пролил-(3-(2-нафтил))-L-аланин N-бензил-N-метиламид, (+)-(2S,3S)-3-[2-метокси-5-(трифторметокси)бензиламино]-2-фенилпиперидин, (2R,4S)-N-[1-[3,5-бис(трифторметил)бензоил]-2-(4-хлорбензил)пиперидин-4-ил]хинолин-4-карбоксамида, 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси]-3(S)-(4-фторфенил)морфолин-4-илметил]-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-фосфониевой кислоты бис(N-метил-D-глюкаминую) соль; соль [3-(2(R)-[1(R)-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси]-3(S)-(4-фторфенил)-4-морфолинилметил)-2,5-дигидро-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1-ил]фосфониевой кислоты и 1-дезоксид-1-(метиламино)-D-глюцитол (1:2), 1'-[2-[2(R)-(3,4-дихлорфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензоил)морфолин-2-ил]этил]спиро[бензо[с]тиофен-1(3H)-4'-пиперидин] 2(S)-оксида гидрохлорид и соединение CS-003 (раскрыто в *Eur. Respir. J.*, 22 (Suppl. 45): Abst P2664, 2003), а также их комбинации.

Подходящие НПВП для применения в настоящем изобретении включают, без ограничения, ацеклофенак, ацетметацин, ацетилсалициловую кислоту, алклофенак, алминопрофен, амфенак, ампиросикам, антолмитингуацил, аниролак, антрафенин, азапропазон, бенорилат, бермопрофен, биндарид, бромфенак, буклоксовую кислоту, буколом, буфексак, бумадизон, бутибуфен, бутиксират, карбазалат кальций, карпрофен, холина магния трисалицилат,

целекоксиб, цинметацин, цинноксикам, клиданак, клобузарид, дебоксапет, дексипрофен, декскетопрофен, диклофенак, дифлунизал, дроксикам, элтенак, энфенаминовую кислоту, этерзалат, этодолак, этофенамат, эторикоксиб, феклобузон, фелбинак, фенбуфен, фенклофенак, фенопрофен, фентиазак, фепрадиол, фепразон, флорбуфен, флоктафенин, флуфенаминовую кислоту, флуфенизал, флуноксапрофен, флурбипрофен, флурбипрофен аксетил, фулофенак, фулопрофен, глюкаметацин, ибуфенак, ибупрофен, индобуфен, индометацин, индометацин фарнезил, индопрофен, изоксепак, изоксикам, кетопрофен, кеторолак, лобензарит, лоназолак, лорноксикам, локсопрофен, лумиракоксиб, меклофенаминовую кислоту, меклофен, мефенаминовую кислоту, мелоксикам, месалазин, миропрофен, мофезолак, набуметон, напроксен, нифлумовую кислоту, олсалазин, оксапрозин, оксипинак, оксифенбутазон, парекоксиб, фенилбутазон, пелубипрофен, пимепрофен, пиразолак, пироксикам, пирпрофен, пранопрофен, прифелон, приномод, проглуметацин, прохазон, протизининовую кислоту, рофекоксиб, ромазарит, салициламид, салициловую кислоту, салмистеин, салнацетин, салсалат, сулиндак, судоксикам, супрофен, талнифлумат, тенитап, теносал, теноксикам, тепоксалин, тиапрофеновую кислоту, тарамид, тилнопрофенарбамел, тимегадин, тиноридин, тиопинак, толфенаминовую кислоту, толметин, уфенамат, валдекоксиб, ксимопрофен, залтопрофен, золипрофен и их комбинации.

Комбинации, раскрытые в настоящем описании, можно применять при лечении любого расстройства, восприимчивого к облегчению одновременным, сопутствующим или последовательным ингибированием фосфодиэстеразы 4 (PDE4). Таким образом, настоящее изобретение дополнительно включает способы лечения таких расстройств, а также применения комбинаций по изобретению в производстве лекарственных средств для лечения таких расстройств.

Предпочтительными примерами таких расстройств являются такие респираторные заболевания, при которых ожидается, что применение бронходилаторных агентов принесет пользу, например, астма, острый или хронический бронхит, эмфизема или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

Микронизация N-оксида рофлумаиаста

В одном предпочтительном варианте реализации изобретения N-оксид рофлумаиаста для ингаляционного введения микронизируют. Микронизация может выполняться механическим воздействием (например, с применением мельниц, таких как молотковые мельницы, штифтовые мельницы или помол на шаровых мельницах) или воздействием энергии, передаваемой через жидкость (например, помол на струйных мельницах или применение мельниц со спиральной струей или струйных мельниц с псевдосжиженным слоем). Дополнительные подробности касательно микронизации и способа микронизации приведены в Spring 2005 Pharmaceutical Manufacturing and Packaging Sourcerarticle, авт. J. M Larran, Journal of Pharmaceutical Processing, “Advances in Powder Micronization Technology in Pharmaceutical Industry by Hokusawa Micron Powder System;” статья «micronization» на ресурсе Википедия; G. Gianola, “Micronization Systems - Innovative Equipment Design and Applications,” представленная на курсе Advances in Pharmaceutical Processing (Somerset, NJ, 2012) и R. Smith, “Micronization of Active Pharmaceutical Ingredients to Nanometer Scale,” представленная на курсе Advances in Pharmaceutical Processing (Somerset, NJ, 2012).

Ниже приведен пример способа, применяемого для микронизации N-оксида рофлумаиаста с применением мельницы со спиральной струей Alpine (HOSOKAWA). Процесс включает следующие стадии:

- отбирают навеску 15 г N-оксида рофлумаиаста;
- открывают основной узел для подачи сжатого воздуха;
- устанавливают венчурное давление на 6,0 бар и круговое давление на 0,5 бар;
- вручную добавляют через бункер N-оксид рофлумаиаста со скоростью подачи ~ 200 мг/минуту;
- после окончания микронизации основной узел подачи воздуха закрывают и собирают микронизированный N-оксид рофлумаиаста.

Выход: ~ 9,0 г (выход ~ 60%). Распределение размера частиц (РРЧ) D_{90} : 3,021 мкм; D_{50} : 1,564 мкм и D_{10} : 0,777 мкм.

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано с помощью следующих неограничивающих примеров.

Приведенные ниже эксперименты показывают, что N-оксид рофлумаиаста может быть эффективно доставлен ингаляцией в низких дозах, чтобы достичь равноценного или лучшего биологического эффекта, чем наблюдаемый для рофлумаиаста при пероральном введении.

Пример 1: Стабильность рофлумаиаста и N-оксида рофлумаиаста в микросомах легкого

Исследования метаболической стабильности проводят с использованием микросом легкого крысы, собаки и человека. Протокол для исследований с использованием микросом легкого (от Xenotech, США) крысы, собаки и человека приведен ниже.

0,4 мг белка предварительно инкубируют с 2 мМ НАДФ (кофактор) в фосфатном буфере (рН ~ 7,4) в течение 15 минут при 37°C, после чего добавляют 1 мкМ исследуемого вещества и инкубируют в течение 60 минут в трех экземплярах. Реакцию останавливают с помощью метанола, содержащего внутренний стандарт, и далее центрифугируют для анализа исследуемого соединения, которое остается в супернатанте, методом ЖХ-МС/МС. Процент оставшегося родительского соединения вычисляют в сравнении с подобными образцами, для которых реакция была остановлена в точке 0 минут. В Табл. 1 проиллюстрированы данные метаболической стабильности в легком.

ТАБЛИЦА 1

Исследуемое соединение	Процент оставшегося родительского соединения				Дополнительные наблюдения
	крыса	собака	курящий человек	некурящий человек	
Рофлумаиаст	97,1	97,4	98,8	99,8	N-оксид не образуется
N-оксид рофлумаиаста	100,0	98,3	99,3	91,5	рофлумаиаст не образуется

Пример 2: Фармакокинетические исследования (ФК)

Легочная кинетика при интратрахеальном (ИТ) введении

Самцов и самок крыс Wistar взвешивают и рандомизируют в группы для различных временных точек. N-оксид рофлумапта готовят в форме суспензии в подходящем растворителе для интратрахеального введения. Для интратрахеального введения животных анестезируют кетамин (50 мг/кг; внутривбрюшинно), и N-оксид рофлумапта вводят с помощью аэрозольного устройства для интратрахеального введения крысам Microsprayer[®] со стеклянным шприцом емкостью 0,5 мл (модель IA-1B-R-GL500) (Penn Century, США). Объем 0,5 мл/кг вводят в систему дыхательных путей крысы в дозе 1,0 мг/кг для исследования однократной дозы и многократных доз. Животных содержат в условиях обычного регулярного питания, и корм для крыс на протяжении исследования предоставляют *ad libitum*. Образцы крови и легкого (все образцы по 150 мкл каждый от каждого животного) отбирают в соответствии с расписанием отбора образцов. Образцы крови отбирают из орбитальной пазухи в пробирки для микроцентрифуги, содержащие дикалия ЭДТА как антикоагулянт. Образцы крови немедленно центрифугируют со скоростью 1000 г в течение 10 минут при 4°C, отделенные образцы плазмы замораживают при температуре ниже -80°C и хранят до анализа. Концентрацию N-оксида рофлумапта в плазме и легком для всех образцов анализируют методом ЖХ-МС/МС (с применением программного обеспечения X-Calibur 2.0.7), в соответствии с принятым способом. Образцы с показателями ниже нижнего предела количественного определения (ПКО) упомянуты как ниже уровня количественного определения (НПК) в исходных данных, и результаты внесены в таблицу соответствующим образом. Фармакокинетические параметры $C_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $T_{\max}$, $t_{1/2}$, Kel , объем распределения в терминальной фазе (VZ) и клиренс в терминальной фазе (CLZ) оценивают для упомянутых выше концентраций с применением WinNonlin (программное обеспечение Phoenix 6.1) и результаты сводят в таблицу. Фармакокинетические параметры в плазме вычисляют на основе концентрационных данных в нг/мл. Значения $C_{\max}$ и площади под кривой (AUC) приведены в нг/мл и нг·час/мл, соответственно.

Фармакокинетические параметры в легком вычисляют на основе данных концентрации как нг/г. Значения C_{max} и AUC приведены в нг/г и нг·час/г, соответственно. Соотношение концентрации в легком и плазме вычисляют, принимая плотность плазмы за 1. Графики «время–средняя концентрация в плазме» для N-оксида рофлумаиаста строят с применением программного обеспечения Graph pad Prism 5.02. В Табл. 2 проиллюстрирована кинетика в легком и плазме для исследований однократной дозы и многократных доз.

ТАБЛИЦА 2

Однократная доза N = 3 для каждой точки времени в дозе 1 мг/кг N-оксида рофлумаиаста (ИТ)						
Параметр	Единицы	Легкое		Единицы	Плазма	
		N-оксид	рофлумаиаст		N-оксид	рофлумаиаст
C_{max}	нг/г	26350	не образуется	нг/мл	530	не образуется
AUC_{0-t}	нг.час/г	47880		нг.час/мл	4160	
AUC_{0-inf}	нг.час/г	47960		нг.час/мл	4350	
T_{max}	час	0,25		час	0,25	
$t_{1/2}$	час	2,54		час	5,43	

Многократная доза N = 3 для каждой точки времени в дозе 1 мг/кг N-оксида рофлумаиаста (ИТ) в течение 7 дней										
Параметр	Единицы	Легкое				Единицы	Плазма			
		1-й день		7-й день			1-й день		7-й день	
		N-оксид	рофлумаиаст	N-оксид	рофлумаиаст		N-оксид	рофлумаиаст	N-оксид	рофлумаиаст
C _{min}	мкг/г	—	не образуется	0,00	не образуется	мкг/мл	—	не образуетс я	0,00	не образуетс я
C _{avg}	мкг/г	—		0,77		мкг/мл	—		0,12	
C _{max}	мкг/г	26,35		23,15		мкг/мл	0,53		0,56	
AUC _{0-t}	мкг.час/г	47,88		17,96		мкг.час/мл	4,16		2,25	
AUC _{tau}	мкг.час/г	—		18,51		мкг.час/мл	—		2,81	
AUC _{0-inf}	мкг.час	47,96		18,04		мкг.час	4,35		2,39	

	с/г				ас/мл			
T _{max}	час	0,25		0,25	час	0,25		1,00
t _{1/2}	час	2,54		0,81	час	5,43		1,53

Пример 3: Ингаляционные исследования

Для ингаляционных исследований N-оксид рофлумаиаста вводят в форме суспензии. N-оксид рофлумаиаста (100 мг) помещают в ступку и растирают в порошок с последующим добавлением подходящего растворителя в разведении по массе, чтобы получить тонкую суспензию.

Для введения ингаляционной суспензии животных помещают в плексигласовую камеру и обеспечивают контакт с N-оксидом рофлумаиаста (в подходящей концентрации) в форме аэрозоля с применением поршневого небулайзера (Infi-Neb, США) при подходящей скорости потока (л/минуту) на протяжении 30 минут.

Для введения сухого порошка для ингаляций животных анестезируют кетаминот (50 мг/кг; внутривентрально), после чего животным вводят смесь микронизированного N-оксида рофлумаиаста и подходящего носителя в форме порошка путем интратрахеальной инсуффляции (с применением доставляющего устройства для инсуффляции порошка Penn Century (DP-4, США)).

Пример 3А: Биологические исследования *in vitro*

Индукцированный липополисахаридом (ЛПС) опухолевый некротический фактор-альфа (TNF α) в клетках МН-S (альвеолярные макрофаги мыши): МН-S представляет клеточную линию альвеолярных макрофагов мыши, которая секретирует обильные количества TNF α при индукции ЛПС. Клетки наносят на планшеты в количестве 150000 клеток на лунку. Различные концентрации N-оксида рофлумаиаста добавляют за 15 минут до добавления ЛПС. Добавляют ЛПС (1 мкг/мл), и затем инкубируют в течение 4 часов. Супернатант собирают в конце периода инкубации, и уровень TNF α оценивают с применением набора для твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). Определяют процент ингибирования и значения IC₅₀.

Индукцированный ЛПС TNF α в клетках THP-1 (моноциты человека):

THP-1 представляет моноцитарную клеточную линию, которая содержит повышенные уровни эндогенной фосфорилированной Akt (pAKT) и секретирует обильные количества TNF α при индукции ЛПС. Клетки наносят на планшеты в количестве 150000 клеток на лунку. Добавляют различные концентрации N-оксида рофлумаиаста. Добавляют ЛПС (1 мкг/мл), и затем инкубируют в течение 4 часов. Супернатант собирают в конце периода инкубации, и уровень TNF α оценивают с применением набора для твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). Определяют процент ингибирования и значения IC₅₀.

Индукцированный Конканавалином А (Con A) + форболмиристата

ацетатом (ФМА) интерферон γ (ИФН γ) в цельной крови человека:

Свежесобранную цельную кровь человека (ЦКЧ) разбавляют средой и инкубируют с желательной концентрацией ингибитора на протяжении 15 минут. Высвобождение цитокинов индуцируют добавлением Конканавалина А (25 мкг/мл) + форболмиристата ацетата (50 нг/мл). Супернатант собирают через 20 часов, и уровень ИФН γ оценивают с применением набора для ТИФА. Определяют процент ингибирования и значения IC₅₀.

Индукцированный Конканавалином А (Con A) + форболмиристата

ацетатом (ФМА) интерферон γ (ИФН γ) в моноядерных клетках

периферической крови (МКПК): МКПК из цельной крови человека выделяют

с помощью градиента концентрации, используя Histopaque, и инкубируют с желательной концентрацией ингибитора на протяжении 15 минут. Высвобождение цитокинов индуцируют добавлением Конканавалина А (25 мкг/мл) + форболмиристата ацетата (50 нг/мл). Супернатант собирают через 20 часов, и уровень ИФН γ оценивают с применением набора для ТИФА. Определяют процент ингибирования и значения IC₅₀.

Пример 3В: Биологические исследования *in vivo*

А. Индуцированная липополисахаридом (ЛПС) легочная нейтрофилия на модели самок крыс Sprague-Dawley

По-видимому, усиленный рекрутинг и последующая активация нейтрофилов существенны для развития и протекания нескольких

воспалительных заболеваний в дыхательных путях и легких, таких как тяжелая астма, хроническое обструктивное заболевание легких, цистифиброз и синдром острой дыхательной недостаточности. Механизмы, по которым нейтрофилия способствует указанным заболеваниям, могут включать высвобождение протеолитических ферментов, таких как эластаза нейтрофилов, и свободных радикалов кислорода. При высвобождении, данные соединения могут вызывать бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперреактивность, гиперсекрецию, повреждение эпителия и ремоделирование ткани в дыхательных путях.

Рофлумиласт готовят как суспензию в подходящем растворителе для перорального введения. Для интратрахеального введения рофлумиласт или N-оксид рофлумиласта готовят в виде сухой порошковой смеси и вводят с помощью аппарата для инсуффляции сухого порошка (Penn-Century, США). Животных анестезируют кетамин, и раствор ЛПС вводят интратрахеально спустя 1 час после введения рофлумиласта (в дозе 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг, перорально) или спустя 30 минут после введения рофлумиласта (в дозе 10, 30 и 100 мкг/кг, интратрахеально) или N-оксида рофлумиласта (в дозе 10, 30 и 100 мкг/кг, интратрахеально). Спустя 6 часов после инстилляции ЛПС животных обескровливают под анестезией, после чего в трахею вставляют канюлю, и осуществляют лаваж легкого аликвотами по 5 мл гепаринизированного фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (1 Ед/мл) 4 раза через трахеальную канюлю (общий объем 20 мл). Жидкость БАЛ (бронхоальвеолярный лаваж) хранят при температуре 2-8°C до анализа с целью подсчета клеток и дифференциального подсчета лейкоцитов. Жидкость бронхоальвеолярного лаважа центрифугируют (500 г в течение 10 минут), и полученную гранулу клеток ресуспендируют в 0,5 мл гепаринизированного раствора натрия хлорида. Общее количество белых кровяных клеток определяют в жидкости БАЛ с помощью счетчика клеток крови и корректируют до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальный подсчет клеток осуществляют вручную. 100 мкл суспензии клеток центрифугируют с применением цитоспина 3, чтобы получить пятно клеток. Пятно клеток окрашивают раствором для окрашивания крови с целью дифференцирования, и стекла исследуют под микроскопом, чтобы идентифицировать эозинофилы в соответствии с их морфологическими характеристиками. Количество клеток

каждого типа в числе 300 белых кровяных клеток в пятне клеток определяют и выражают в процентах. Вычисляют общее количество нейтрофилов в каждом образце жидкости БАЛ.

Рофлумастан и N-оксид рофлумастана вводят интратрахеально (и/т) в дозах 100, 30 и 10 мкг/кг как 1:200; 1:500 и 1:1000 смесей лекарственное средство: лактоза, соответственно.

i. Эффективная доза рофлумастана

Рофлумастан при пероральном введении продемонстрировал дозозависимое ингибирование инфильтрации нейтрофилами при дозах 0,3, 1, 3 и 10 мкг/кг, по сравнению с контрольной группой. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 1. Процент ингибирования составляет -7,89%, 43,46%, 68,02% и 92,21%, соответственно, и доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляет 1,8 мкг/кг.

Рофлумастан при интратрахеальном введении продемонстрировал дозозависимое ингибирование инфильтрации нейтрофилами при дозах 10, 30 и 100 мкг/кг, по сравнению с контрольной группой. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 2. Процент ингибирования составляет 31,76%, 60,47% и 64,40%, соответственно, и доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляет 26 мкг/кг.

ii. Эффективная доза N-оксида рофлумастана

N-оксид рофлумастана при интратрахеальном введении продемонстрировал дозозависимое ингибирование инфильтрации нейтрофилами в дозах 10, 30 и 100 мкг/кг, по сравнению с контрольной группой. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 3. Процент ингибирования составляет 37,52%, 49,66% и 69,48%, соответственно, и доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляет 27 мкг/кг.

В. Индуцированная сигаретным дымом острая клеточная инфильтрация у самок мышей Balb/c

Животных акклиматизируют в течение 7 дней до начала эксперимента. Животных случайным образом распределяют в различные группы, на основании

их массы тела. Для перорального введения рофлумаиаста и для интраназального введения рофлумаиаста N-оксида, рофлумаиаст или N-оксид рофлумаиаста готовят в виде суспензии в подходящем носителе. В 1-й день мышам вводят N-оксид рофлумаиаста или рофлумаиаст, и спустя 1 час животных помещают в коробку для облучения всего организма. В 1-й день и 2-й день мышей подвергают воздействию основного потока дыма 6 сигарет, и 8 сигарет на 3-й день и 4-й день. Контакт с дымом каждой сигареты длится в течение 10 минут (сигареты полностью сжигают за первые 2 минуты, и далее направляют поток воздуха вентилятором для животных, после чего следует 20-минутный контакт со свежим комнатным воздухом). За каждой второй сигаретой следует дополнительный 20-минутный перерыв с контактом со свежим комнатным воздухом. Контрольные животные находятся в камере с комнатным воздухом. С 1-го по 4-й день животным вводят N-оксид рофлумаиаста или рофлумаиаст. На 5-й день, спустя 24 часа после последнего контакта с сигаретным дымом (СД), животных обескровливают под анестезией, в трахею вставляют канюлю, и осуществляют лаваж легкого аликвотами по 0,5 мл гепаринизированного фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (1 Ед/мл) 4 раза через трахеальную канюлю (общий объем 2 мл). Собранный бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) хранят при температуре 2-8°C до анализа с целью подсчета клеток и дифференциального подсчета лейкоцитов. Жидкость БАЛ центрифугируют (500 г в течение 10 минут), и полученную гранулу клеток ресуспендируют в 0,5 мл гепаринизированного раствора натрия хлорида. Общее количество белых кровяных клеток определяют в жидкости БАЛ с помощью счетчика клеток крови и корректируют до 1×10^6 клеток/мл. Дифференциальный подсчет клеток осуществляют вручную с применением быстрого дифференциального окрашивания. 40 мкл суспензии клеток центрифугируют с применением цитоспина 3, чтобы получить пятно клеток. Пятно клеток окрашивают раствором для окрашивания крови с целью дифференцирования, и стекла исследуют под микроскопом, чтобы идентифицировать типы клеток в соответствии с их морфологическими характеристиками. Количество клеток каждого типа в числе 300 белых кровяных клеток в пятне клеток определяют и

выражают в процентах и вычисляют количество нейтрофилов и макрофагов в каждом образце жидкости БАЛ.

Рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта в виде суспензии в полисорбате 80 (1 об./об. %) и метилцеллюлозе (МЦ) (0,5 масс./об. %) применяют для перорального и интраназального введения соответственно.

i. Эффективная доза рофлумиласта

Рофлумиласт при пероральном введении продемонстрировал дозозависимое ингибирование инфильтрации макрофагами при дозах 1, 3 и 10 мг/кг, по сравнению с контрольной группой. Процент ингибирования составляет 22,2%, 51,00% и 69,11%, соответственно, и доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляет 3,5 мг/кг. Наблюдается дозозависимое ингибирование инфильтрации нейтрофилами, причем процент ингибирования составляет 70,85%, 73,69% и 83,01%, соответственно, и доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляет 1,75 мг/кг. Результаты для макрофагов и нейтрофилов проиллюстрированы на Фиг. 4А и 4В, соответственно.

ii. Эффективная доза N-оксида рофлумиласта

N-оксид рофлумиласта при интраназальном введении продемонстрировал дозозависимое ингибирование инфильтрации макрофагами, при дозах 0,003, 0,03, 0,3 и 3 мг/кг, по сравнению с контрольной группой. Процент ингибирования составляет 50,68%, 55,10%, 62,79% и 63,35%, соответственно, и доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляет 0,049 мг/кг. Наблюдается дозозависимое ингибирование инфильтрации нейтрофилами, причем процент ингибирования составляет 26,60%, 59,28%, 66,49% и 72,08%, соответственно. Доза 50% ингибирования (ED_{50}) составляет 0,038 мг/кг. Результаты для макрофагов и нейтрофилов проиллюстрированы на Фиг. 5А и 5В, соответственно.

С. Индуцированная овальбумином легочная эозинофилия у самцов морской свинки

Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей (ГРД) являются дифференциальными клиническими симптомами и отличительными признаками бронхиальной астмы. Провокация предварительно сенсибилизированных мышей тем же аллергеном индуцирует воспаление дыхательных путей с преимущественной инфильтрацией эозинофилами и, как следствие, ГРД. Легочная эозинофилия и ремоделирование дыхательных путей в сочетании с измененным нейронным контролем тонуса дыхательных путей и десквамация эпителия в дыхательных путях могут способствовать ГРД при астме.

После карантинного периода, образцы крови по 0,3 мл отбирают из орбитальной вены методом ретро-орбитального сплетения у каждого животного индивидуально и анализируют на анализаторе клеток (ADVIA 2120, Siemens). На основании подсчета общего количества клеток, морских свинок рандомизируют и распределяют в различные группы. Ушную раковину маркируют нестираемым маркером для идентификации. В 0-й день регистрируют массу тела, и животных сенсибилизируют 50 мкг овальбумина и 10 мг раствора алюминиевых квасцов (1 мл) внутрибрюшинно. На 7-й день и 14-й день упомянутый выше протокол сенсибилизации повторяют. N-оксид рофлумапта получают в виде суспензии в подходящем растворителе или в виде сухой порошковой смеси. N-оксид рофлумапта или носитель вводят аэрозольной суспензией или инсуффляцией сухого порошка. На 18-й день животным вводят N-оксид рофлумапта. На 19-й и 20-й день животным вводят N-оксид рофлумапта и подвергают воздействию 0,5 масс./об. % овальбумина в течение 10 минут с помощью ультразвукового небулайзера со скоростью потока 0,2 мл/минуту. На 21-й день голодающим животным вводят N-оксид рофлумапта, и через 15 минут после введения распыляют 1 масс./об. % раствором овальбумина в течение 10 минут. Животные из контрольной группы получают 0,5 масс./об. % раствор метилцеллюлозы (носитель). Ложные контрольные группы сенсибилизируют 10 мг алюминиевых квасцов в дни 0, 7 и 14 и воздействуют раствором натрия хлорида с такой же скоростью распыления в дни 19, 20 и 21. Спустя 24 часа после нагрузки овальбумином отбирают образцы крови и собирают жидкость БАЛ. Образцы

анализируют для подсчета общего количества клеток с помощью анализатора крови (ADVIA 2120, Siemens), и дифференциальный подсчет лейкоцитов выполняют вручную.

Пример 4: Безопасность и токсичность

Для определения безопасности ингаляционного введения N-оксида рофлумапта по сравнению с пероральным введением рофлумапта, 7- и 14-дневное исследование безопасности с введением множественных доз проводят согласно протоколу, приведенному в Табл. 5 ниже.

ТАБЛИЦА 5

Вид:	Крысы Wistar	
Дизайн эксперимента	5М+5Ж – основное исследование и 5М+5Ж в группе плацебо	
Соединение	N-оксид рофлумапта	рофлумапт
Доза	1000 мкг/кг/день	10 мг/кг/день
Способ введения	интратрахеальный	пероральный
ED50 при индуцированной липополисахаридом на модели легочной нейтрофилии у самок крыс Sprague-Dawley	27 мкг/кг	1,8 мкг/кг
Критерии для выбора дозы:	в ~ 37 раз превышает ED50 N-оксида рофлумапта	в ~ 5,5 раз превышает ED50 рофлумапта
Длительность эксперимента:	7 и 14 дней для N-оксида рофлумапта	7 дней для рофлумапта

Результаты представлены в Табл. 6.

ТАБЛИЦА 6

ИССЛЕДОВАНИЕ	7-ДНЕВНОЕ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ДОЗАМИ	14-ДНЕВНОЕ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ДОЗАМИ
--------------	--------------------------------------	---

Лекарственное средство и способ введения	Рофлумиласт перорально*	N-оксид рофлумиласта интратрахеально	N-оксид рофлумиласта интратрахеально
ПАРАМЕТРЫ			
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	Аномальные клинические признаки наблюдаются у животных из группы лечения, по сравнению с животными из группы плацебо (аномальная походка)	Аномальных клинических признаков не наблюдается у животных из группы лечения, по сравнению с животными из группы плацебо	Аномальных клинических признаков не наблюдается у животных из группы лечения, по сравнению с животными из группы плацебо
СМЕРТНОСТЬ	1 М животное умерло на 7-й день	Смертность отсутствует	Смертность отсутствует
ПРОФИЛЬ МАССЫ ТЕЛА	Да, существенное уменьшение массы тела около 25 % наблюдается во всех группах лечения (n = 10)	Существенного уменьшения массы тела не наблюдается ни в одной из групп лечения	Существенного уменьшения массы тела не наблюдается ни в одной из групп лечения
ГЕМАТОЛОГИЯ	Да, повышенное количество лейкоцитов с соответствующей лимфоцитопенией	В группах не наблюдается связанных с лечением изменений	В группах не наблюдается связанных с лечением изменений
КЛИНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ	Да, снижение уровня альбумина сыворотки и щелочной фосфатазы, повышение общего билирубина	Аномальных клинических признаков не наблюдается у животных из группы лечения, по сравнению с животными из группы плацебо	Аномальных клинических признаков не наблюдается у животных из группы лечения, по сравнению с животными из группы плацебо
МАССА ОРГАНОВ	Да, уменьшение массы тимуса и селезенки с увеличением массы надпочечников	Не наблюдается отличий в абсолютной и относительной массе органов по отношению к массе тела между контролем и животными из группы лечения	Не наблюдается отличий в абсолютной и относительной массе органов по отношению к массе тела между контролем и животными из группы лечения

РАЗВЕРНУТАЯ ПАТОЛОГИЯ	Да, связанные с лечением развернутые патологические изменения, включая увеличение желудка	В группах лечения не наблюдается связанных с лечением развернутых патологических изменений	В группах лечения не наблюдается связанных с лечением развернутых патологических изменений
ГИСТОПАТОЛОГИЯ	Наблюдается инфильтрация нейтрофилов и моноядерных клеток в альвеолах легкого, указывая на значительное повреждение легкого. Другие изменения включают атрофию тимуса и селезенки, гипертрофию /гиперплазию надпочечников и образование язв желудка.	Не наблюдается значительных гистопатологических изменений в легком, желудке, селезенке, тимусе и надпочечнике	Не наблюдается значительных гистопатологических изменений в легком, желудке, селезенке, тимусе и надпочечнике

Обнаружено, что интратрахеальное введение N-оксида рофлумапта является безопасным, по сравнению с пероральным введением рофлумапта, который продемонстрировал значительную токсичность.

Обнаружено, что интратрахеальное введение N-оксида рофлумапта (1000 мкг/кг) является безопасным и обеспечивает значительное, более чем 37-кратное терапевтическое окно, на основании его ED₅₀ составляет 27 мкг/кг. И наоборот, пероральному введению рофлумапта (10 мг/кг) свойственен более низкий терапевтический индекс, с учетом его ED₅₀ составляет 1,8 мг/кг (т.е., он токсичен даже при 5,5-кратном превышении дозы).

Предшествующие данные метаболической стабильности, фармакокинетика, эффективность *in vivo* и исследования безопасности N-оксида рофлумапта демонстрируют, что введение ингаляционное N-оксида рофлумапта оказывает желательный терапевтический эффект со значительным

улучшением безопасности, по сравнению с пероральным введением рофлумиласта.

Хотя изобретение описано в настоящем документе со ссылкой на конкретные варианты реализации изобретения, необходимо понимать, что эти варианты реализации изобретения являются лишь иллюстративными для принципов и вариантов применения настоящего изобретения. Таким образом, необходимо понимать, что многочисленные модификации могут быть осуществлены в иллюстративных вариантах реализации изобретения, и что другой порядок может быть внесен без выхода за рамки объема настоящего изобретения, как изложено выше. Предусматривается, что прилагаемая формула изобретения определяет контекст изобретения, и что таким образом охватываются способы и структуры в объеме формулы изобретения и ее эквивалентов.

Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящее описание посредством ссылки в такой же мере, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана как включенная в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. N-оксид рофлумаиаста с d_{50} или d_{90} менее чем около 10 мкм (например, от около 0,1 до около 10 мкм, например, от около 0,5 до около 5 мкм).
2. N-оксид рофлумаиаста по п. 1, отличающийся тем, что d_{50} или d_{90} равно (i) около 10 мкм или менее, (ii) менее чем около 6 мкм, или (iii) от около 1 до около 6 мкм.
3. N-оксид рофлумаиаста с d_{50} или d_{90} равным 10 мкм или менее, пригодный для ингаляции.
4. N-оксид рофлумаиаста по п. 3, отличающийся тем, что d_{50} или d_{90} составляет (i) менее чем около 6 мкм или (ii) от около 1 до около 6 мкм.
5. Фармацевтическая композиция, содержащая N-оксид рофлумаиаста и необязательно один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ, причем указанную композицию вводят ингаляцией.
6. Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что находится в форме дозирующего ингалятора (ДИ) или порошкового ингалятора (ПИ).
7. Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что находится в форме пригодного для ингаляций сухого порошка, содержащего частицы микронизированного N-оксида рофлумаиаста или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного ингредиента и частицы физиологически приемлемого, фармакологически инертного твердого носителя.
8. Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция находится в форме аэрозоля, содержащего N-оксид рофлумаиаста или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, пропеллент и необязательно один или более сорастворителей, фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что N-оксид рофлумапта находится в форме суспензии частиц микронизированного N-оксида рофлумапта в пропелленте.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 5-9, отличающаяся тем, что d_{50} или d_{90} N-оксид рофлумапта составляет (i) около 10 мкм или менее, (ii) менее чем около 6 мкм или (iii) от около 1 до около 6 мкм.

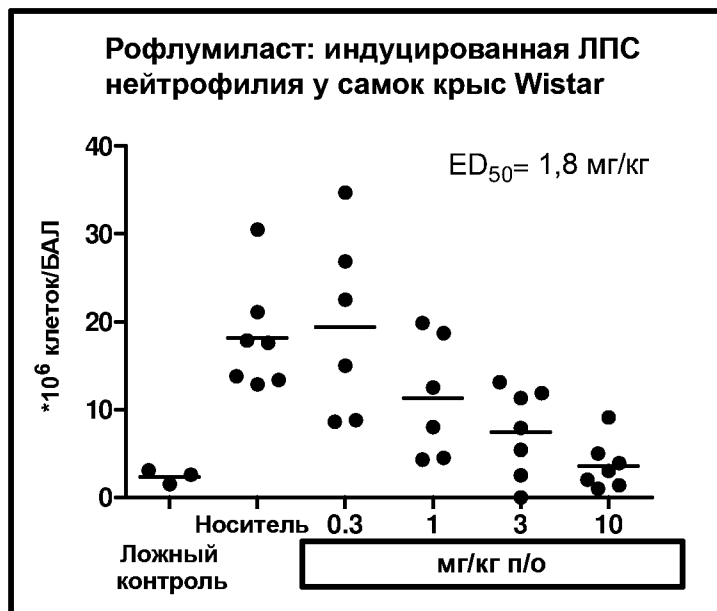
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 5-10, отличающаяся тем, что дополнительно содержит β_2 агонист длительного действия, M3 агонист, кортикостероид или любую их комбинацию.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что β_2 агонист длительного действия выбран из кармотерола, GSK-642444, индакатерола, милветерола, арформотерола, формотерола, сальбутамола, формотерола, левальбутерола, тербуталина, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, бамбутерола, изопротеренола, прокатерола, кленбутерола, репротерола, фенотерола, ASF-1020 и любой их комбинации.

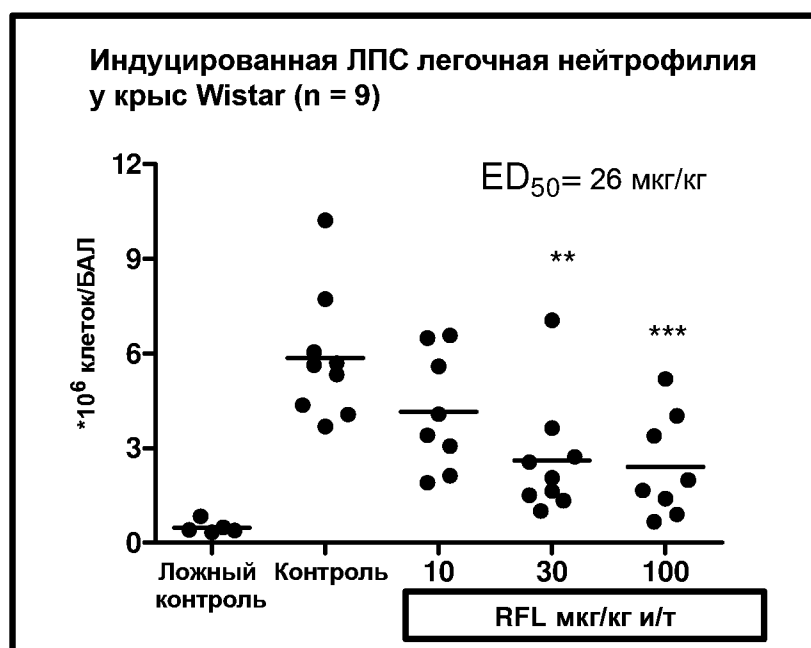
13. Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что антагонист M3 выбран из аклидиния, тиотропия, ипратропия и окситропия и любой их комбинации.

14. Фармацевтическая композиция по п. 11, отличающаяся тем, что кортикостероид выбран из группы, состоящей из дексаметазона, флутиказона, флутиказона фуората, преднизолонa, бетаметазона, будесонида, мометазона, мометазона фуората, триамцинолона ацетонида, циклесонида, TPI-1020, беклометазона, беклометазона дипропионата, преднизона, дефлазакорта, гидрокортизона, QAE-397, флунизотида и любой их комбинации.

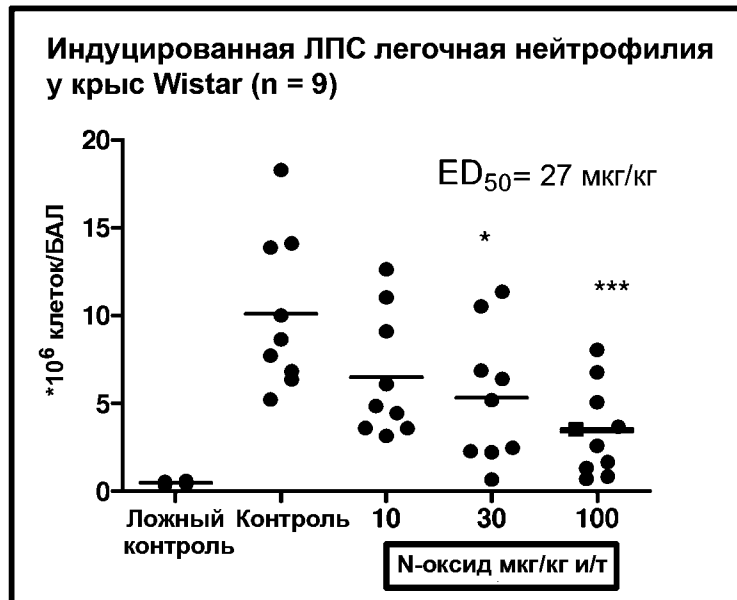
15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 5-14, отличающаяся тем, что N-оксид рофлумапта или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой безводное вещество, сольват или гидрат.



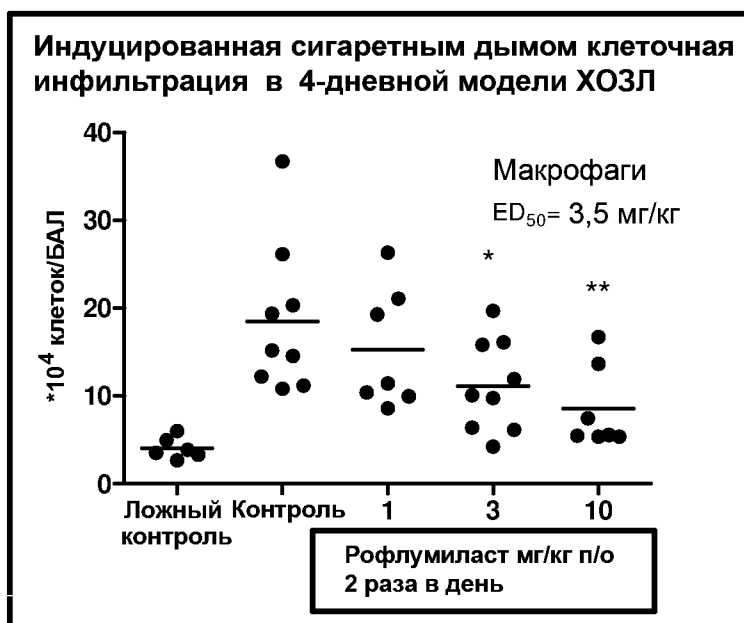
ФИГ. 1



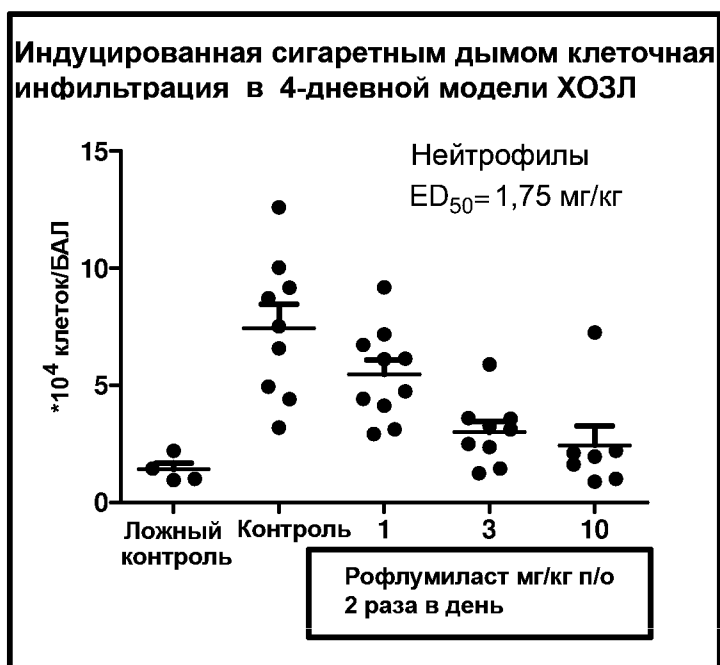
ФИГ. 2



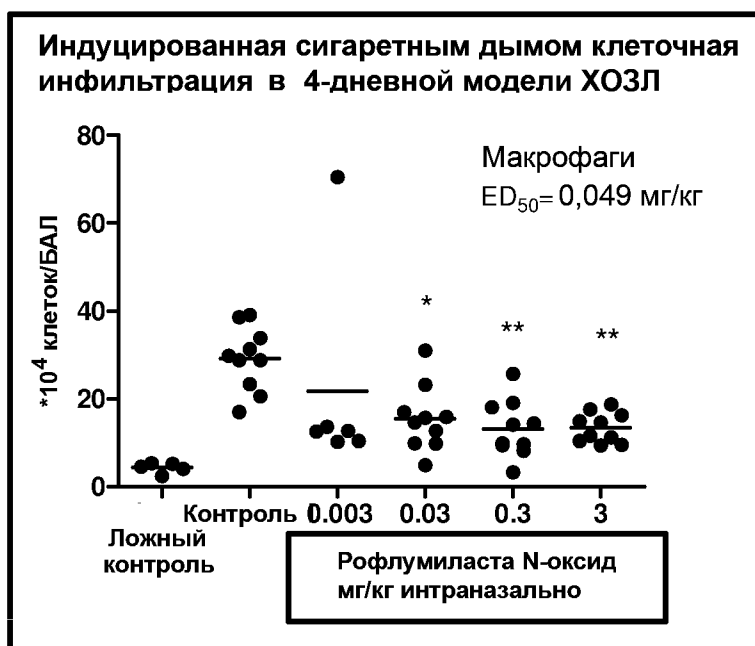
ФИГ. 3



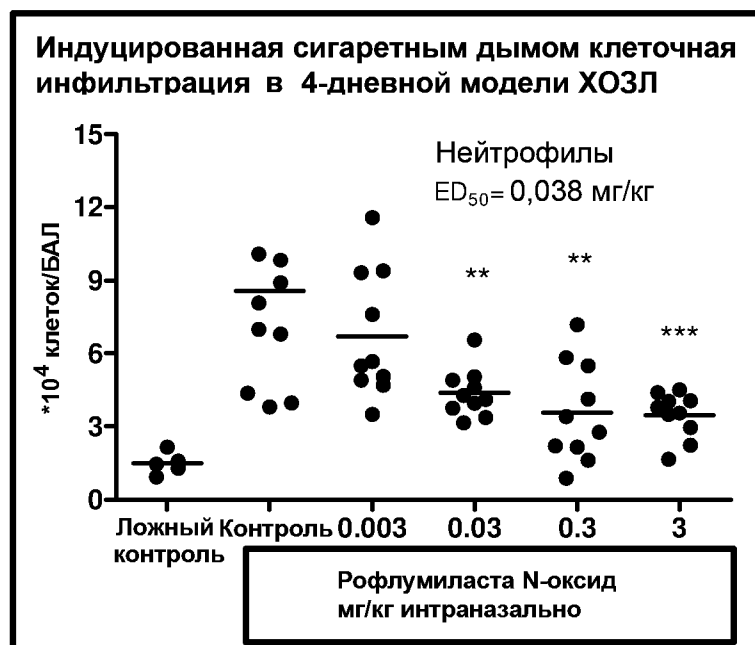
ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201991113

Дата подачи: 28/01/2014

Дата испрашиваемого приоритета: 28/01/2013

Название изобретения: СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ, РЕСПИРАТОРНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ
ИНГАЛЯЦИЕЙ N-ОКСИДА РОФЛУМИЛАСТА

Заявитель: ИНКОЗЕН ТЕРАПЬЮТИКС ПВТ. ЛТД.

☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа).☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: см. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/00, 31/44, 31/4425, 9/00, A61P11/00, 29/00, 37/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	EA200702201 A1 (НИКОМЕД ГМБХ) 28.04.2008, формула, с. 24, строка 12	1-10, 15
Y	п.1 формулы	1
X	WO2006094942 A1 (ALTANA PHARMA AG) 14.09.2006, с. 5, с. 28	1-10, 15
Y	RICHARD W. CHAPMAN et al., Effect of inhaled roflumilast on the prevention and resolution of allergen-induced late phase airflow obstruction in Brown Norway rats, European Journal of Pharmacology, 571, 2007, p.p.215 -221, реферат, с. 217, строка 3	1-15

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи
евразийской заявки или после нее"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспони-
рованию и т.д."Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки,
но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и
приведенный для понимания изобретения"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска,
порочающий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска,
порочающий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той
же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 03/09/2019

Уполномоченное лицо:

Главный эксперта



Л.В. Свидерская

Телефон: +7(495)411-61-61*234

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

Номер евразийской заявки:

201991113

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/4425 (01/01/2006)

A61P 11/00 (01/01/2006)

A61P 29/00 (01/01/2006)

A61P 37/00 (01/01/2006)

A61K 9/00 (01/01/2006)