

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191950** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.06

(22) Дата подачи заявки
2020.02.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/52* (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

**(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА**

(31) 19155289.2; 19155314.8

(32) 2019.02.04

(33) EP

(86) PCT/EP2020/052649

(87) WO 2020/161088 2020.08.13

(71) Заявитель:
ДСМ АйПи АССЕТС
Б.В.; АКАДЕМИС
ЗИКЕНХЕЙС ГРОНИНГЕН;
РЕЙКСЮНИВЕРСИТЕЙТ
ГРОНИНГЕН (NL)

(72) Изобретатель:
Дейкстра Герард, Фабер Клаас Нико,
Хармсен Херманус Йозеф Мартинус
(NL), Штайнерт Роберт, Сибесма
Вилберт, Топчян Араксия (CN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина для лечения пациентов, страдающих воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или другими воспалительными состояниями. Это изобретение также относится к добавке и/или комбинациям по меньшей мере одного тиопурина и рибофлавина. Данное изобретение также относится к способу лечения или профилактики IBD или других воспалительных состояний, который включает введение терапевтически эффективного количества тиопурина и рибофлавина.

A1

202191950

202191950

A1

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМБИНАЦИИ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим комбинациям по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина для лечения пациентов, страдающих воспалительным заболеванием кишечника (IBD) или другими воспалительными состояниями (такими как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, красная волчанка и рассеянный склероз). Данное изобретение также относится к добавке и/или комбинациям по меньшей мере одного тиопурина и рибофлавина. Данное изобретение также относится к способу лечения или профилактики IBD, который включает введение терапевтически эффективного количества тиопурина и рибофлавина.

Тиопуриновые лекарственные средства представляют собой пуриновые антиметаболиты, широко применяемые при лечении воспалительного заболевания кишечника (IBD).

Тиопурин охватывает ряд различных активных соединений, таких как:

6-Меркаптопурин (6-MP), который также известен как меркаптопурин, продается, например, под торговой маркой Purinethol, среди прочего. Принимается внутрь.

Азатиоприн (AZA), который, среди прочего, продается под торговой маркой Imuran. Принимается внутрь или вводится в вену.

Тиогуанин, который также известен как тиогуанин или 6-тиогуанин (6-TG), продается, например, под торговой маркой Lanvis, среди прочего. Принимается внутрь.

Рибофлавин, также известный как витамин B2, является питательным микроэлементом, играющим ключевую роль в поддержании здоровья у человека и других млекопитающих. Он является центральным компонентом кофакторов FAD и FMN, и, следовательно, требуется всем флавопротеинам. Таким образом, рибофлавин необходим для самых разных клеточных процессов. Он играет ключевую роль в метаболизме энергии, а также в метаболизме жиров, кетонных тел, углеводов и белков. Кроме того, рибофлавин обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием. Рибофлавин естественным образом содержится в спарже, попкорне, бананах, хурме, бамии, мангольде, деревенском сыре, молоке, йогурте, мясе, яйцах, рыбе и стручковой фасоли. Другими источниками является специфический сыр, листовые зеленые овощи, печень, почки, бобовые, помидоры, дрожжи, грибы и миндаль.

Воспалительное заболевание кишечника (IBD) представляет собой хроническое и изнурительное заболевание. Для него характерно хроническое воспаление кишечника, которое часто имеет периодическое течение с острыми приступами, за которыми следуют периоды ремиссии. Клинические симптомы во время острых приступов включают диарею, кровотечение, боль в животе, лихорадку, боль в суставах и потерю веса. Эти симптомы могут варьироваться от легких до тяжелых и могут постепенно и незаметно развиваться из начального незначительного дискомфорта или могут внезапно проявиться в полном объеме. IBD может проявляться в различных формах, наиболее распространенными из которых являются болезнь Крона и язвенный колит. Оба эти заболевания похожи по клиническим симптомам, хотя их воспалительные процессы по-разному распределены в ЖКТ. Болезнь Крона представляет собой хроническое трансмуральное воспаление кишечника, которое может поражать весь желудочно-кишечный тракт, как правило, с перерывами. Первоначальная локализация CD чаще всего находится в нижней части подвздошной кишки. Отсюда воспаление обычно распространяется на проксимальные части тонкого кишечника. Однако часто поражается и толстая кишка.

Язвенный колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечника, поражающее только толстую кишку и постоянно распространяющееся на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. У большинства пациентов очаг воспаления находится в дистальной части толстой и прямой кишки. Отсюда воспаление часто распространяется проксимально. В наиболее тяжелых случаях поражается вся толстая кишка, что называется «панколитом». Около 30% пациентов страдают этой тяжелой формой UC.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC), содержащей:

- (i) по меньшей мере один тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемую соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство, и
- (ii) рибофлавин.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC'), содержащей:

- (i) по меньшей мере один тиопурин и
- (ii) рибофлавин.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC''), содержащей:

- (i) по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль тиопурина и
- (ii) рибофлавин.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC'''), содержащей:

- (i) по меньшей мере одно пролекарство тиопурина и
- (ii) рибофлавин.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации (PC'''), которая представляет собой фармацевтическую комбинацию (PC), (PC'), (PC'') или (PC'''), где тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC1), состоящей из:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC1'), состоящей из:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC1''), состоящей из:

- (i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации (PC1'''), состоящей из:

- (i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации (PC1'''), которая представляет собой фармацевтическую комбинацию (PC1), (PC1'), (PC1'') или (PC1'''), где тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Настоящее изобретение относится к составу (F), содержащему фармацевтические

комбинации:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение относится к составу (F'), содержащему фармацевтические комбинации:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение относится к составу (F''), содержащему фармацевтические комбинации:

- (i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение относится к составу (F'''), содержащему фармацевтические комбинации:

- (i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к составу (F'''), который представляет собой состав (F), (F'), (F'') или (F'''), в котором тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M) лечения или профилактики IBD или других воспалительных состояний, включающий введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M') лечения или профилактики IBD или других воспалительных состояний, включающий введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M'') лечения или профилактики IBD или других воспалительных состояний, включающий введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M'') лечения или профилактики IBD или других воспалительных состояний, включающий введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M'''), который представляет собой способ (M), (M'), (M'') или (M'''), где тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M1) лечения IBD или других воспалительных состояний, который включает введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M1') лечения IBD или других воспалительных состояний, который включает введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M1'') лечения IBD или других воспалительных состояний, который включает введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M1''') лечения IBD или других воспалительных состояний, который включает введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение относится также к способу (M1'''), который представляет собой способ (M1), (M1'), (M1'') или (M1'''), где тиопурин и/или по меньшей мере его

фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Еще один вариант осуществления данного изобретения представляет собой способ лечения или ослабления симптомов воспалительного заболевания кишечника или других воспалительных состояний, включающий введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к способу (M2) лечения или ослабления симптомов воспалительного заболевания кишечника или других воспалительных состояний, включающему введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к способу (M2') лечения или ослабления симптомов воспалительного заболевания кишечника или других воспалительных состояний, включающему введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к способу (M2'') лечения или ослабления симптомов воспалительного заболевания кишечника или других воспалительных состояний, включающему введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к способу (M2''') лечения или ослабления симптомов воспалительного заболевания кишечника или других воспалительных состояний, включающему введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Настоящее изобретение также относится к способу (M2''), который представляет

собой способ (M2), (M2'), (M2'') или (M2'''), где тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Еще один вариант осуществления данного изобретения представляет собой применение комбинации по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U) комбинации:

(i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и

(ii) рибофлавина

для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U') комбинации:

(i) по меньшей мере одного тиопурина и

(ii) рибофлавина

для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U'') комбинации:

(i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и

(ii) рибофлавина

для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U''') комбинации:

(i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и

(ii) рибофлавина

для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Настоящее изобретение относится также к способу (U'''), который представляет

собой применение (U), (U'), (U'') или (U'''), где тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Еще один вариант осуществления данного изобретения представляет собой применение комбинации рибофлавина и по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства в производстве фармацевтического препарата для лечения или уменьшения симптомов IBD.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U1) комбинации:

(i) по меньшей мере одного тиопурина и/или его по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и

(ii) рибофлавина

в производстве фармацевтического препарата для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U1') комбинации:

(i) по меньшей мере одного тиопурина и

(ii) рибофлавина

в производстве фармацевтического препарата для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U1'') комбинации:

(i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и

(ii) рибофлавина

в производстве фармацевтического препарата для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к применению (U1''') комбинации:

(i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и

(ii) рибофлавина

в производстве фармацевтического препарата для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

Настоящее изобретение также относится к способу (U1'''), который заключается в

применении (U1), (U1'), (U1'') или (U1'''), где тиопурин и/или его по меньшей мере фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации (PC), (PC'), (PC''), (PC''') или (PC''') для применения в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации (PC1), (PC1'), (PC1''), (PC1''') или (PC1''') для применения в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится также к составу F), (F'), (F''), (F''') или (F''') для применения в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится также к фармацевтической комбинации (PC), (PC'), (PC''), (PC''') или (PC''') для применения в лечении IBD или других воспалительных состояний (особенно болезни Крона).

Кроме того, настоящее изобретение относится также к фармацевтической комбинации (PC1), (PC1'), (PC1''), (PC1''') или (PC1''') для применения в лечении IBD или других воспалительных состояний (особенно болезни Крона).

Кроме того, настоящее изобретение относится также к составу F), (F'), (F''), (F''') или (F''') для применения в лечении IBD или других воспалительных состояний (особенно болезни Крона).

Комбинация по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина приводит к синергетическому эффекту.

Альтернативно, благодаря эффекту этих двух соединений также возможно снизить количество по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства. Это замечательный и неожиданный эффект связан с известными побочными эффектами тиопуринов (такими как гриппоподобные симптомы, артралгия, желудочно-кишечные заболевания, сыпь, панкреатит, гепатотоксичность и миелотоксичность).

Таким образом, настоящее изобретение относится к предупреждению и/или уменьшению побочных эффектов тиопурина путем введения пациенту комбинации по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина.

В случае применения способа для лечения или профилактики IBD или других

воспалительных состояний, как раскрыто выше, последовательность введения тиопурина (и/или его по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства) и рибофлавина может изменяться. Сначала возможно введение тиопурина, а затем рибофлавина (или наоборот). Их также можно вводить вместе (например, в одном галеновом составе, если это возможно). Также возможна последовательность тиопурина, рибофлавина, тиопурина и т.д. То есть последовательность введения может варьироваться.

Также, в отношении периода времени введения в случае, если два соединения не вводятся одновременно. Это означает, что может иметься промежуток времени между приемом тиопурина, а затем рибофлавина (или наоборот).

Предпочтительно тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство, и рибофлавин являются единственными активными ингредиентами в составе. Это означает, что в составе могут присутствовать другие (вспомогательные) ингредиенты, которые необходимы для этого конкретного состава. Эти (вспомогательные) ингредиенты обычно добавляют для получения подходящего и стабильного состава.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к составу (F1), который представляет собой состав (F), (F'), (F''), (F''') или (F'''), где по меньшей мере один тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство, и рибофлавин являются единственными активными ингредиентами в составе.

Таким образом, настоящее изобретение относится к составу (F2), содержащему фармацевтическую комбинацию, состоящую из следующих активных ингредиентов:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится к составу (F2'), содержащему фармацевтическую комбинацию, состоящую из следующих активных ингредиентов:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится к составу (F2''), содержащему фармацевтическую комбинацию, состоящую из следующих активных ингредиентов:

- (i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится к составу (F2'''), содержащему фармацевтическую комбинацию, состоящую из следующих активных ингредиентов:

- (i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и
- (ii) рибофлавина.

Предпочтительно тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к составу (F3), который представляет собой состав (F2), (F2'), (F2'') или (F2'''), где тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к составу (F3'), который представляет собой состав (F2), (F2'), (F2'') или (F2'''), содержащий фармацевтическую комбинацию, состоящую из следующих активных ингредиентов:

- (i) 6-меркаптопурина и/или его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к составу (F3''), который представляет собой состав (F2), (F2'), (F2'') или (F2'''), содержащий фармацевтическую комбинацию, состоящую из следующих активных ингредиентов:

- (i) азатиоприна и/или его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к составу (F3'''), который представляет собой состав (F2), (F2'), (F2'') или (F2'''), содержащий фармацевтическую комбинацию, состоящую из следующих активных ингредиентов:

- (i) тиогуанина и/или его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является получение состава F), (F'), (F''), (F'''), (F'''), (F1), (F2), (F2'), (F2''), (F2'''), (F3), (F3'), (F3'') и/или (F3''').

Эти фармацевтические комбинации и/или составы можно применять как таковые, в

виде предварительной смеси, а также в любом подходящем галеновом составе.

Таким образом, настоящее изобретение относится также к галеновому составу (GF), содержащему состав (F), (F'), (F''), (F'''), (F'''), (F1), (F2), (F2'), (F2''), (F2''), (F3), (F3'), (F3'') и/или (F3''').

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является лечение или уменьшение IBD или других воспалительных состояний путем введения состава (F), (F'), (F''), (F'''), (F'''), (F1), (F2), (F2'), (F2''), (F2''), (F3), (F3'), (F3'') и/или (F3''').

Еще одним вариантом осуществления настоящего изобретения является лечение IBD или других воспалительных состояний путем введения галенового состава (GF).

Как указано выше, настоящее изобретение относится также к способу (M) лечения или профилактики IBD или других воспалительных состояний, включающему введение терапевтически эффективного количества:

- (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
- (ii) рибофлавина.

В случае применения азатиоприна, он также может находиться в галеновой форме, вводимой в вену. В этом случае можно либо добавить рибофлавин к этой галеновой форме, либо рибофлавин можно вводить перорально. Но способ в соответствии с настоящим изобретением не исключает введения двух соединений одинаковым способом (т.е. оба перорально).

Также, возможно раздельное введение по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина, при этом введение по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина должно происходить в соответствующий период времени. Когда введение осуществляется путем раздельного введения по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и рибофлавина, последовательность введения не имеет значения, что означает, что сначала может быть введен по меньшей мере один тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство, а затем рибофлавин, или наоборот.

Тиопурин можно применять в диапазоне доз от около 0,2 мг/кг массы тела до около 2,5 мг/кг массы тела в сутки, и рибофлавин можно применять в подходящем диапазоне доз от 1 мг до 500 мг (предпочтительно 30 мг - 300 мг) в сутки, которые можно вводить

один раз в сутки или несколько раз в сутки. Дозировка различается для различных тиопуринов. Для 6-меркаптопурина доза составляет от около 1 мг/кг массы тела до около 1,5 мг/кг массы тела в сутки, для азатиоприна доза составляет от около 2,0 мг/кг массы тела до около 2,5 мг/кг массы тела в сутки, и для тиогуанина доза составляет от около 0,2 мг/кг массы тела до около 0,3 мг/кг массы тела в сутки.

Таким образом, настоящее изобретение относится к суточной дозе (DDU), содержащей от 0,2 мг/кг массы тела до 2,5 мг/кг массы тела тиопурина и от 1 мг до 500 мг (предпочтительно 30-300 мг) рибофлавина. Суточная доза означает, что некоторое количество активных ингредиентов (тиопурина и рибофлавина) можно принимать один раз в сутки или более одного раза в сутки.

Тиопурин можно применять в диапазоне доз от около 0,2 мг/кг массы тела до около 2,5 мг/кг массы тела в сутки, и рибофлавин можно применять в подходящем диапазоне доз от 1 мг до 500 мг (предпочтительно 30 мг - 300 мг) в сутки, которые можно вводить один раз в сутки или несколько раз в сутки. Дозировка различается для различных тиопуринов.

Для 6-меркаптопурина доза составляет от около 1 мг/кг массы тела до около 1,5 мг/кг массы тела в сутки, для азатиоприна доза составляет от около 2,0 мг/кг массы тела до около 2,5 мг/кг массы тела в сутки, и для тиогуанина диапазон доз составляет от около 0,2 мг/кг массы тела до около 0,3 мг/кг массы тела в сутки.

Таким образом, настоящее изобретение относится к единице дозирования с суточной дозой (DDU1), содержащей от 2 мг/кг массы тела до 2,5 мг/кг массы тела азатиоприна и 1-500 мг (предпочтительно 30-300 мг) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится к единице дозирования с суточной дозой (DDU2), содержащей от 1 мг/кг массы тела до 1,5 мг/кг массы тела 6-меркаптопурина и 1-500 мг (предпочтительно 30–300 мг) рибофлавина.

Таким образом, настоящее изобретение относится к единице дозирования с суточной дозой (DDU3), содержащей от 0,2 мг/кг массы тела до 0,3 мг/кг массы тела тиогуанина и 1-500 мг (предпочтительно 30-300 мг) рибофлавина.

Эти единицы дозирования обычно представлены форме, описанной ниже как галеновые составы.

«Один раз в сутки» означает дозированную форму(ы), которую следует принимать только один раз в 24 часа, при этом концентрация лекарственного средства в организме сохраняется в течение суток.

Несколько раз в сутки означает, что дозированную форму(ы) следует принимать

несколько раз в течение 24 часов.

Также, возможно иметь единицы дозирования для приема один раз в 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или единицы дозирования для приема один раз в неделю.

Галеновый состав может содержать любые фармацевтически приемлемые вспомогательные агенты, которые являются обязательными, необходимыми или желательными для образования такого галенового состава. Галеновый состав может быть в любой форме, подходящей для пациентов. Чаще всего он находится в твердой форме (такой как таблетка, гранулы, шарики, порошок и т.п.).

Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается материал, который не является нежелательным с биологической или иной точки зрения.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают, но без ограничения, связывающие вещества, разбавители, смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества и поверхностно-активные вещества.

Такие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества используют, когда тиопурин и рибофлавин интегрированы в подходящую форму для введения.

Количество используемой добавки будет зависеть от того, сколько активного агента нужно использовать. Одно вспомогательное вещество может выполнять более чем одну функцию.

Связывающие вещества включают, но без ограничения, крахмалы, такие как картофельный крахмал, пшеничный крахмал, кукурузный крахмал; микрокристаллическую целлюлозу; целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), этилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; натуральные камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, гуаровая камедь; жидкую глюкозу, декстрин, повидон, сироп, полиэтиленоксид, поливинилпирролидон и т.п., а также их смеси.

Можно использовать наполнители или разбавители, которые включают, но без ограничения, кондитерский сахар, прессованный сахар, декстраты, декстрин, декстрозу, фруктозу, лактит, маннит, сахарозу, крахмал, лактозу, ксилит, сорбит, тальк, микрокристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, двухосновный или трехосновный фосфат кальция, сульфат кальция и т.п.

Смазывающие вещества могут быть выбраны, но без ограничения, из смазывающих веществ, общепринятых в данной области, таких как стеарат Mg, Al или Ca, или Zn, полиэтиленгликоль, глицерилбегенат, минеральное масло, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота, гидрогенизированное растительное масло и тальк.

Способствующие скольжению вещества включают, но без ограничения, диоксид кремния; трисиликат магния, порошкообразную целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция, силикат кальция, силикат магния, коллоидный диоксид кремния, гидрогель кремния и другие материалы, известные среднему специалисту в данной области.

Фармацевтический состав (который представляет собой пероральные дозированные формы) в соответствии с настоящим изобретением включает, но без ограничения, таблетки (однослойные таблетки, многослойные таблетки, MUPS, мини-таблетки, биоадгезивные таблетки, каплеты, матричные таблетки, таблетки типа «таблетка в таблетке», мукоадгезивные таблетки, таблетки с модифицированным высвобождением, таблетки с пульсирующим высвобождением, таблетки с замедленным высвобождением), пеллеты, шарики, гранулы, составы с замедленным высвобождением, капсулы, микрокапсулы, таблетки в капсулах и микросферах, матричные составы, микрокапсулы и порошок/пеллеты/гранулы для суспензии.

Галеновый состав по изобретению может необязательно содержать одно или несколько покрытий, таких как пленочное покрытие, сахарное покрытие, энтеросолюбильное покрытие, биоадгезивное покрытие и другие покрытия, известные в данной области. Эти покрытия помогают фармацевтическим составам высвобождать лекарственное средство в требуемом месте действия. В одном примере дополнительное покрытие предотвращает контакт дозы с полостью рта или пищеводом. В другом примере дополнительное покрытие остается неповрежденным до достижения тонкой и/или толстой кишки (например, энтеросолюбильное покрытие). Преждевременное обнажение биоадгезивного слоя или растворение фармацевтической дозированной формы в полости рта можно предотвратить с помощью слоя или покрытия из гидрофильных полимеров, таких как НРМС или желатин. Необязательно Eudragit FS 30D или другой подходящий полимер может быть включен в композицию покрытия для замедления высвобождения лекарственного средства и обеспечения высвобождения лекарственного средства в толстой кишке.

Эти покрывающие слои содержат одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из группы, содержащей покрывающие агенты, замутняющие вещества, маскирующие вкус агенты, наполнители, полирующие агенты, окрашивающие агенты, препятствующие слипанию агенты, и т.п.

Галеновые составы по изобретению могут быть покрыты различными способами. Подходящие способы включают нанесение покрытия прессованием, нанесение покрытия

в псевдооживленном слое или поддоне и нанесение покрытия из горячего расплава (экструзии). Такие способы хорошо известны специалистам в данной области.

Непроницаемые покрытия из нерастворимых полимеров, например, ацетата целлюлозы, этилцеллюлозы, могут быть использованы в качестве энтеросолюбильных покрытий для замедленного/модифицированного высвобождения (DR/MR) путем включения растворимых порообразователей в покрытие, например, PEG, PVA, сахара, соли, детергенты, триэтилцитрат, триацетин и т.д.

Кроме того, покрытия из полимеров, которые подвержены ферментативному расщеплению бактериями толстой кишки, являются еще одним средством обеспечения высвобождения в дистальные отделы подвздошной и восходящей толстой кишки. Такие материалы, как пектинат кальция, могут быть нанесены в качестве покрытий на дозированные формы и мультчастицы и распадаться в нижних отделах желудочно-кишечного тракта под действием бактерий. Также доступны капсулы с пектинатом кальция для инкапсуляции биоадгезивных мультчастиц.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут необязательно включать один или несколько солюбилизаторов, то есть добавки для увеличения растворимости фармацевтического активного ингредиента или других компонентов композиции в твердом носителе. Подходящие солюбилизаторы для использования в композициях по настоящему изобретению включают: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскүтол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднюю молекулярную массу от около 200 до около 6000, такие как PEG эфир тетрагидрофурфурилового спирта (гликофурол, коммерчески доступный от BASF под торговым названием Tetraglycol) или метокси PEG (Union Carbide); амиды, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, ϵ -капролактam, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактam, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля и ϵ -капролактон и его изомеры, δ -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид (Arlasolve

DMI (ICI)), N-метилпирролидоны (Pharmasolve (ISP)), монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (доступный от Gattefosse под торговым названием Transcutol) и воду.

Предпочтительные солюбилизаторы включают триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропил-циклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-600, гликофурол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, SLS, полиэтиленгликоли, гликофурол и пропиленгликоль. Циклодекстрины, полиоксомеры, поверхностно-активные вещества и т.п.

Очень подходящими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами являются (прежелатинизированные) крахмалы (кукуруза, картофель), лактоза (моногидрат), стеариновая кислота, стеараты магния, метоксигидроксипропилцеллюлоза, полиэтиленгликоль (такой как полиэтиленгликоль 400), аравийская камедь и (очищенная) вода.

Таким образом, настоящее изобретение относится к галеновому составу (GF'), содержащему состав (F), (F'), (F''), (F'''), (F''''), (F1), (F2), (F2'), (F2''), (F2'''), (F3), (F3'), (F3'') и/или (F3''') в форме таблетки, гранулы, шарика или порошка, содержащие по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из (прежелатинизированных) крахмалов (кукурузного, картофельного), лактозы (моногидрата), стеариновой кислоты, стеаратов магния, метоксигидроксипропилцеллюлозы, полиэтиленгликоля (такого как полиэтиленгликоль 400), гуммиарабика и (очищенной) воды.

Все составы, а также галеновый состав, описанный и раскрытый выше, могут быть получены с использованием хорошо известных способов и методик.

Примеры

В проспективное клиническое интервенционное исследование было включено 70 пациентов с CD, которых разделяли на две группы с (активными) и без (скрытыми) признаками воспаления слизистой оболочки (определяемого пороговым значением калпротектина (FC): 200 мкг/г). Пациенты получали 100 мг рибофлавина ежедневно в течение 3 недель. Клиническая активность заболевания (индекс Харви-Брэдшоу: HBI), биомаркеры воспаления (включая интерлейкин 2), а также микробный состав фекалий (включая патогенные энтеробактерии, в том числе E. coli) анализировали до и после приема рибофлавина.

Удивительным образом было обнаружено, что добавление рибофлавина дополнительно снижает активность клинического заболевания (НВІ) у пациентов, получавших лечение тиопурином (особенно у пациентов с латентным заболеванием), однако этого не наблюдалось (не так сильно, как) у пациентов, получавших лечение месалазином (фигура 1 и фигура 2).

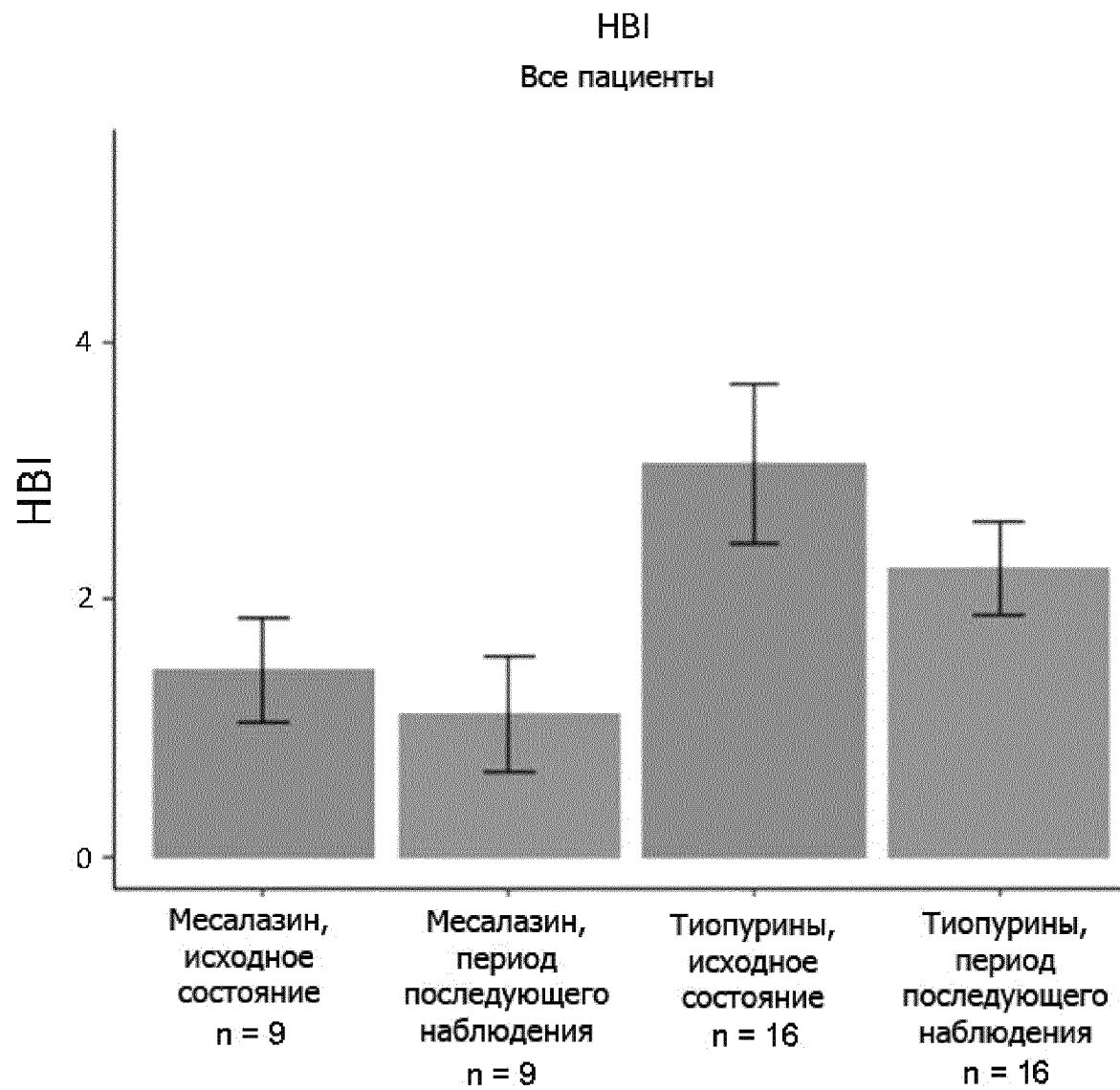
Эти эффекты сопровождались дополнительным снижением провоспалительного цитокина IL2, а также Enterobacteriaceae, включая *E. coli*, у пациентов, получавших тиопурин, в отличие от пациентов, получавших лечение месалазином (фигуры 3 и 4).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

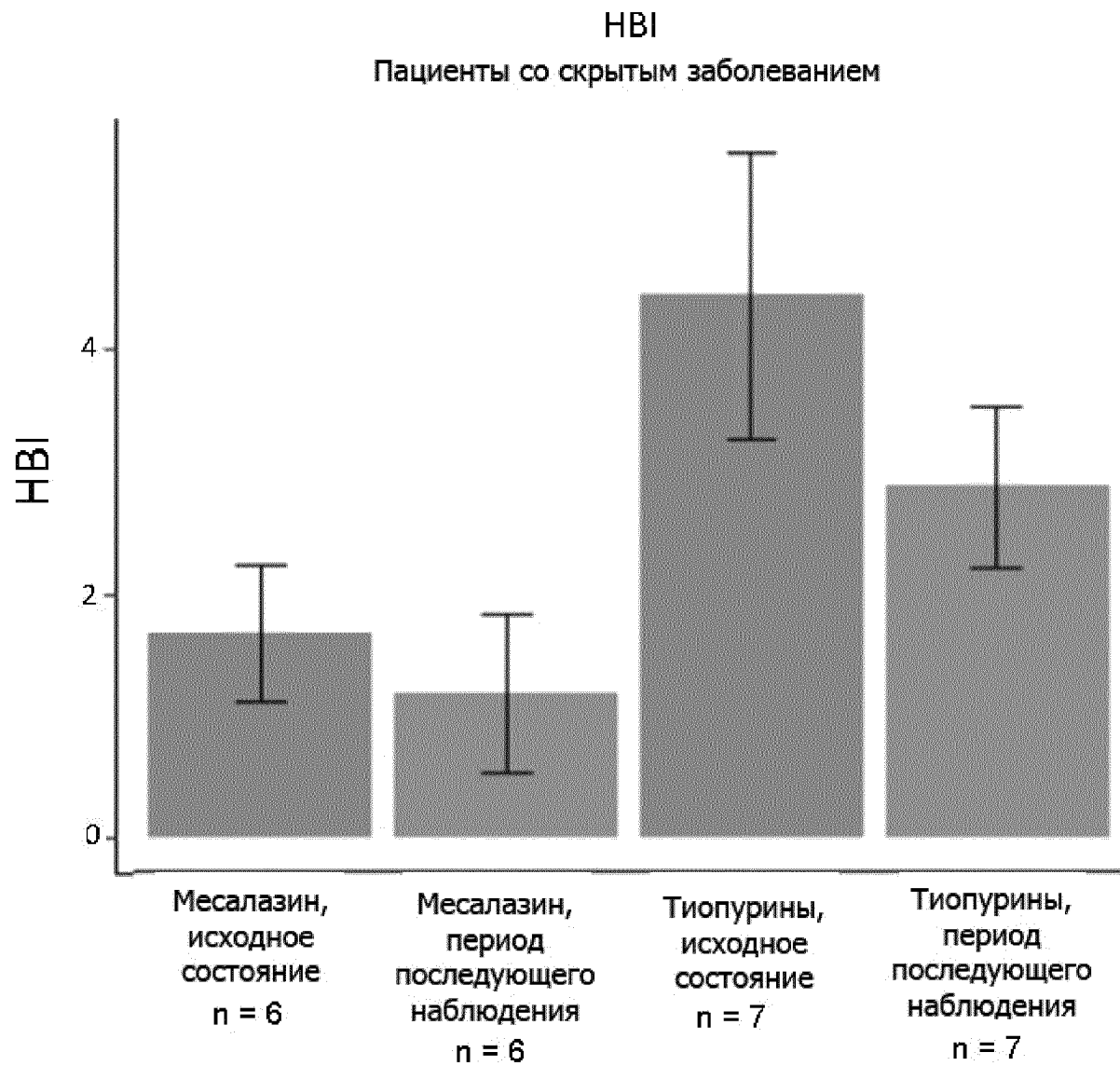
1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:
 - (i) по меньшей мере один тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемую соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство, и
 - (ii) рибофлавин.
2. Фармацевтическая комбинация по п. 1, содержащая:
 - (i) по меньшей мере один тиопурин и
 - (ii) рибофлавин.
3. Фармацевтическая комбинация по п. 1, содержащая:
 - (i) по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль тиопурина и
 - (ii) рибофлавин.
4. Фармацевтическая комбинация по п. 1, содержащая:
 - (i) по меньшей мере одно пролекарство тиопурина и
 - (ii) рибофлавин.
5. Фармацевтическая комбинация, состоящая из:
 - (i) по меньшей мере одного тиопурина и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемой соли и/или по меньшей мере одного его пролекарства, и
 - (ii) рибофлавина.
6. Фармацевтическая комбинация по п. 5, состоящая из:
 - (i) по меньшей мере одного тиопурина и
 - (ii) рибофлавина.
7. Фармацевтическая комбинация по п. 5, состоящая из:
 - (i) по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли тиопурина и
 - (ii) рибофлавина.
8. Фармацевтическая комбинация по п. 5, состоящая из:
 - (i) по меньшей мере одного пролекарства тиопурина и
 - (ii) рибофлавина.
9. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пунктов, где тиопурин и/или по меньшей мере его фармацевтически приемлемая соль и/или по меньшей мере одно его пролекарство выбраны из группы, состоящей из 6-меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина.
10. Применение фармацевтической комбинации по любому из предшествующих пп. 1-9 для лечения или уменьшения симптомов IBD или других воспалительных состояний.

11. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пп. 1-9 для применения в качестве лекарственного средства.

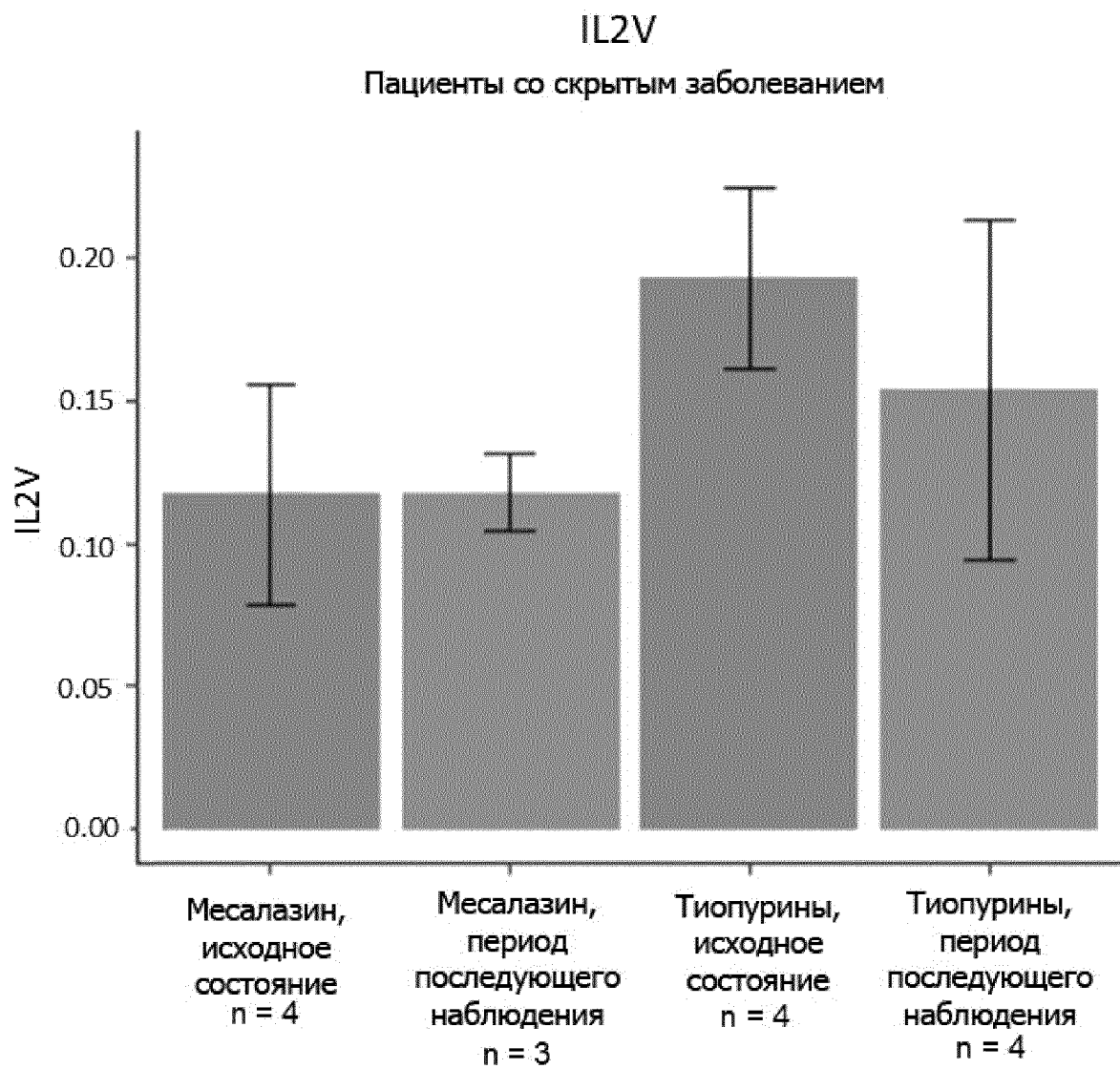
12. Фармацевтическая комбинация по любому из предшествующих пп. 1-9 для применения в лечении IBD или других воспалительных состояний (особенно болезни Крона).



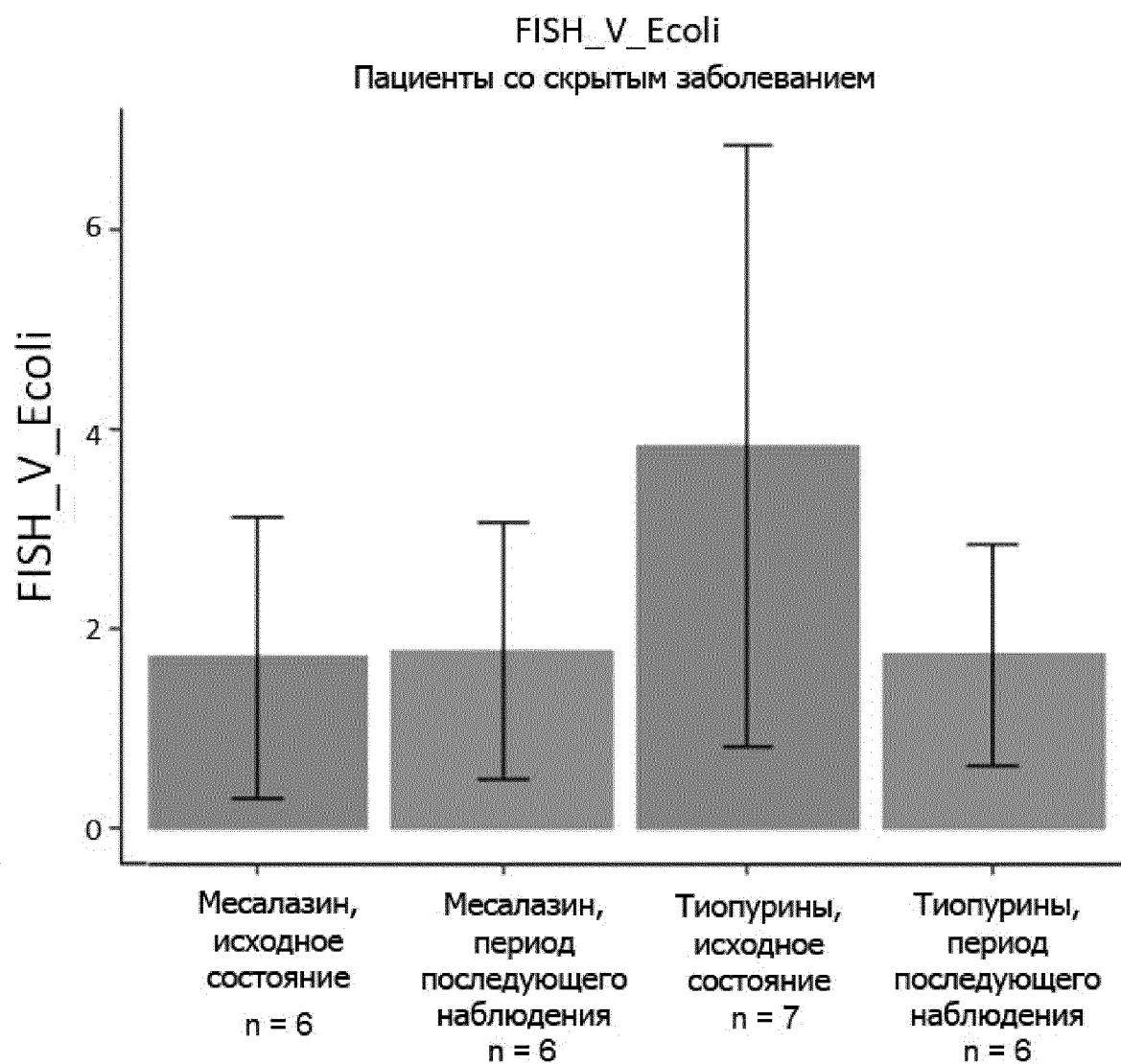
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4