

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **027724**(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2017.08.31**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/20** (2006.01)  
**A61P 11/08** (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**201401178**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2013.03.01**

**(54) БРОНХОЛИТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ ПРОСТАГЛАНДИНА**

**(43)** 2015.10.30

**(86)** PCT/RU2013/000163

**(87)** WO 2013/162416 2013.10.31

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ  
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НОКСИ  
ЛАБ" (RU)**

**(72)** Изобретатель:  
**Безуглов Владимир Виленович,  
Серков Игорь Викторович (RU)**

**(74)** Представитель:  
**Пустовалова М.Л., Сметнева Д.А.,  
Котлов Д.В. (RU)**

**(56)** GAIL M. GAUVREAU et al. Protective Effects of Inhaled PGE2 on Allergen-induced Airway Responses and Airway Inflammation, American Journal of Respiratory and critical care medicine, 1999, Vol. 159, p. 31-36

СЕРКОВ И.В. и др. Многофункциональные соединения, содержащие органические нитраты, - прототипы гибридных лекарственных препаратов, Успехи химии, 2009, № 78(5), с. 442-465

Липин-инструкция по применению, НИФП, Киев, 18.11.1991. Найдено из Интернет: <URL: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/metoddoc/lipin.htm>, с. 1, 2

**(57)** Изобретение относится к области медицины, а именно к пульмонологии, и касается способа лечения воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей, в частности бронхиальной астмы и обструктивного бронхита, с помощью лекарственного средства на основе 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты (нитропростона), обладающего выраженным бронхорасширяющим эффектом, в виде раствора для ингаляции, содержащего 7,5-20 мкг активного соединения на дозу и физиологический раствор. Изобретение расширяет номенклатуру бронхолитических средств за счет использования производного природного простагландина E2, отличающегося от природного более высокой биологической активностью и отсутствием заметных побочных эффектов.

**B1****027724****027724****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, а именно к пульмонологии, и касается способа лечения воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей, в частности бронхиальной астмы и обструктивного бронхита, с помощью лекарственного средства, содержащего активный компонент, обладающий выраженным бронхорасширяющим эффектом.

### Уровень техники

В настоящее время в терапии астмы и других бронхообструктивных заболеваний используются всего три типа бронхорасширяющих препаратов (кроме кортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие): агонисты бета-адренорецепторов (быстрого и пролонгированного действия); холинолитики (антагонисты мускариновых рецепторов); теофиллин (производное пурина).

Кроме того, в современную схему терапии входит регулярное применение ингаляционных кортикостероидов отдельно или в комбинации с пролонгированными бета-агонистами. Однако несмотря на такие, казалось бы, эффективные средства примерно половина пациентов с астмой плохо поддается лечению. Еще одна проблема - острые приступы удушья. Для пациентов с долгой историей применения бета-агонистов пролонгированного действия способность таких препаратов купировать приступ снижается. Решением проблемы расширения арсенала бронхолитических средств является использование альтернативных фармакологических мишеней.

Известно бронхорасширяющее действие природного простагландина  $E_2$ , опосредованное его взаимодействием со вторым подтипом EP-рецепторов (X. Norel, L. Walch, C. Labat, J.-P. Gascard, E. Dulmet, C. Brink. Prostanoid receptors involved in the relaxation of human bronchial preparations. // British Journal of Pharmacology (1999), 126, 867-872), которое наблюдается как в опытах *in vitro* на полосках изолированных бронхов, так и в экспериментах *in vivo* на лабораторных животных. Однако применение природного простагландина  $E_2$  для купирования бронхоспазма у людей невозможно из-за вызываемого им сильного кашля.

Задача элиминирования вышеназванного побочного эффекта была решена авторами настоящего изобретения с помощью модификации молекулы простагландина путём введения в нее дополнительного фрагмента, содержащего нитрогруппы, а именно, за счёт получения 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты - производного природного простагландина  $E_2$ , названного нитропростом. Способы получения и спектр активности нитропростона в экспериментах на гладких мышцах описаны авторами настоящего изобретения в более раннем патенте РФ 2067094. В экспериментах по расслаблению трахеи морской свинки было получено значение  $EC_{50}$   $0,007 \pm 0,025$  мкМ для нитропростона против  $0,14 \pm 0,08$  мкМ - для природного простагландина  $E_2$ , что демонстрирует значительно более выраженную активность нитропростона по сравнению с природным простагландинном. Однако, как и в случае с природным простагландинном  $E_2$ , на основании данных, полученных на гладких мышцах экспериментальных животных, невозможно было сделать заключение о пригодности вещества в качестве бронхорасширяющего средства для лечения людей. Проведенные авторами дополнительные исследования на здоровых добровольцах и пациентах с бронхиальной астмой демонстрируют эффективность использования нитропростона в качестве бронхорасширяющего средства, не вызывающего заметных побочных эффектов.

### Раскрытие изобретения

Изобретение решает задачу создания бронхорасширяющего средства на основе 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты (нитропростона). Это средство представляет собой любую форму нитропростона, пригодную для введения в дыхательные пути путём ингаляции, например в виде изотонического раствора. В экспериментах на ограниченной группе добровольцев с астмой в фазе нестойкой ремиссии и при наличии явно выраженного бронхоспазма нитропростон в виде изотонического раствора (в дозе 7,5 мкг на ингаляцию) вызывал длительное расширение бронхов без побочных эффектов. Не было отмечено приступов кашля ни у пациентов с астмой, ни у здоровых добровольцев. Единственным побочным эффектом при ингаляции раствором нитропростона была кратковременная сухость во рту. Проведенные исследования показали, что нитропростон в терапевтических дозах (5-20 мкг на ингаляцию) не токсичен, не вызывает реакции со стороны других органов человека. Измеренный терапевтический индекс на грызунах превышает значение 15000.

Таким образом, заявленное соединение решает задачу расширения номенклатуры бронхолитических средств и может быть использовано в медицине для купирования приступов удушья при астме и других бронхообструктивных заболеваниях.

Одним из объектов настоящего изобретения является лекарственное средство, предназначенное для лечения воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей, в частности астмы и обструктивного бронхита.

Введение описанного выше лекарственного средства осуществляют предпочтительно путем ингаляции, т.е. активный компонент находится в форме, пригодной для ингаляции. Форма лекарственного средства, предназначенная для ингаляции (т.е. содержащая активный компонент), может представлять собой композицию для мелкодисперсного распыления, например аэрозоль, содержащий действующее вещество в виде раствора или дисперсии в пропелленте, или распыляемую композицию, содержащую

действующее вещество в водной, органической или водной/органической среде. Например, форма для ингаляции лекарственного средства может быть в виде аэрозоля, содержащего активный компонент в растворе или дисперсии в пропелленте.

В частности, лекарственное средство по настоящему изобретению может быть приготовлено в виде спиртового раствора активного вещества. Чтобы такой раствор был пригоден для использования в виде спрея, в него необязательно добавлять сжиженный газ, например норфлуран (1,1,1,2-тетрафторэтан).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения указанное лекарственное средство представляет собой раствор 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты в физиологическом растворе, пригодный для ингаляции.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких, например, как астма и обструктивный бронхит. Для этого пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты.

В предпочтительном варианте осуществления 1',3'-динитроглицериновый эфир 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты вводят пациенту в виде изотонического раствора, который получают путем растворения активного компонента в физиологическом растворе нужного объема.

В другом предпочтительном варианте осуществления терапевтически эффективная доза 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты в полученном растворе, который вводят пациенту, например, путем ингаляции может составлять от 5 до 20 мкг.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления 1',3'-динитроглицериновый эфир 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты вводят пациенту путем ингаляции в количестве от 5 до 7,5 мкг на ингаляцию.

В тех случаях осуществления настоящего изобретения, когда однократного введения 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты оказывается недостаточно для достижения желаемого результата, в целях усиления терапевтического эффекта и его пролонгирования во времени может быть осуществлено повторное введение пациенту эффективного количества активного компонента в форме ингаляции.

Другим объектом настоящего изобретения является применение 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты в качестве бронхорасширяющего средства. Также 1',3'-динитроглицериновый эфир 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты может быть использован для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких, как астма и обструктивный бронхит.

#### Краткое описание чертежей

На фигуре показано изменение пиковой объемной скорости выдоха в течение 360 мин после ингаляции нитропростона в дозе 7,5 мкг. По оси абсцисс - время после введения нитропростона, мин; по оси ординат - пиковая объемная скорость выдоха (л/мин). Фамилии пациентов сокращены.

#### Осуществление изобретения

Возможность осуществления настоящего изобретения иллюстрируют следующие примеры.

Пример 1. Синтез 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидроксид-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты (нитропростона).

В смеси 125 мл толуола и 20 мл сухого ацетона при постоянном перемешивании в атмосфере аргона растворяли 1 г (2,8 мМ) простагландина E<sub>2</sub> и последовательно прибавляли 1,46 г (14,46 мМ) триэтиламина и 2 г (10,47 мМ) p-толуолсульфохлорида и перемешивали 10 мин. Затем к полученному раствору смешанного ангидрида прибавляли 1 г (8,2 мМ) диметиламинопиридина и 1,5 г (8,24 мМ) 1,3-динитрата глицерина (5) и перемешивали полученную смесь 1 ч при 25°C. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении до половины объема, выпавший снова гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, а фильтрат наносили на колонку с 200 г силикагеля Л (100-250 мкм) и элюировали градиентной системой бензол-ацетон. Фракции, содержащие продукт (контроль с помощью ТСХ), объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Получали 995 мг нитропростона, выход 68%, бесцветное вязкое масло, R<sub>f</sub> 0,39 (бензол-диоксан-уксусная кислота, 40:10:1), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 42,1° (c=1, этанол), масс-спектр (m/z): 517 (M+H).

Масс-спектр (химическая ионизация), (m/z, %): 533 (M+NH<sub>3</sub>, 69), 516 (M, 60), 489 (M+H-CO, 40), 471 (M+H-NO<sub>2</sub>, 29), 426 (M-2×NO<sub>2</sub>, 100), 409 (M-2×NO<sub>2</sub>-OH, 69), 391 (M-2×NO<sub>2</sub>-OH-H<sub>2</sub>O, 58), 352 (M-(CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C, 54), 334 (M-(CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COH, 44), 317 (M-(CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COH-H<sub>2</sub>O, 86).

ИК-спектр, (KBr, пленка), см<sup>-1</sup>: 3400 (OH), 2860-3100 (CH), 1750 (C=O), 1660 (N=O, асим), 1280 (N=O, сим), 860 (O-N), 980 (C-C), 1158, 1102, 1074, 1010, 754, 634.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 5,59 (1H, дд, J=7,5 Гц, J=15 Гц, H-14), 5,49 (1H, дд, J=8,5 Гц, J=15 Гц, H-13), 5,35 (3H, м, H-5, H-6, H-22), 4,74 (2H, дд, J=4 Гц, J=12,5 Гц, H-21 или H-23), 4,56 (2H, дд, J=6 Гц, J=12,5 Гц, H-21 или H-23), 4,03 (1H, кв, J=7 Гц, H-15), 3,99 (1H, кв, J=8,5 Гц, H-11), 2,67 (1H, дд, J=7 Гц, J=18 Гц, H-10β), 2,34 (2H, т, J=7 Гц, H-2), 2,29 (2H, м, H-12, H-10α), 2,08 (5H, м, H-8, H-3, H-7), 1,67 (2H, дкв, J=2 Гц, J=7 Гц, H-16), 1,52 (2H, дм, H-4), 1,31 (6H, м, H-17, H-18, H-19), 0,90 (3H, т, J=7 Гц, H-20).

<sup>13</sup>C-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 211,75 (C-9), 171,31 (C-1), 136,59 (C-22), 131,31 (C-14), 130,04 (C-13), 127,99 (C-5), 126,90 (C-6), 73,07 (C-15), 72,16 (C-11), 69,59 (C-21 или C-23), 66,54 (C-21 или C-23), 54,79 (C-12), 54,13 (C-8), 46,23 (C-10), 37,76 (C-16), 33,45 (C-2), 32,26 (C-18), 26,88 (C-4), 25,75 (C-7), 25,52 (C-17), 24,89 (C-3), 23,25 (C-19), 14,87 (C-20).

Приготавливали раствор нитропростона в этиловом спирте требуемой концентрации. Стандартный раствор имел концентрацию 10 мг/мл (1%).

Пример 2. Определение острой токсичности и терапевтического индекса нитропростона.

Опыты проводили на белых беспородных мышах-самцах (вес 22±2 г). Нитропростон в виде спиртового раствора вводили внутривентально 10 мышам в объеме не более 50 мкл в дозе 215 мг/кг. Контрольной группе (10 животных) вводили такой же объем чистого этилового спирта. Срок наблюдения за состоянием животных - 14 суток. Терапевтический индекс определяли как отношение значений LD<sub>50</sub> (токсическая доза) к ED<sub>20</sub> по изменению артериального давления (фармакологическая доза). И в контрольной и в опытной группе гибели животных не наблюдали. Таким образом, можно считать: а) что нитропростон в виде спиртового раствора является малотоксичным соединением; б) терапевтический индекс для нитропростона не ниже 15000.

Пример 3. Определение токсичности нитропростона при многократном введении.

Опыты проводили на белых беспородных мышах-самцах (вес 26±2 г). Животные были разделены на три группы по 10 животных в каждой. Нитропростон (1%-ный спиртовой раствор) разбавляли водой и вводили в объеме 20 мкл в двух дозах: 50 и 500 мкг/кг. Контрольной группе вводили равный объем дистиллированной воды. Инъекции осуществляли каждый день в течение 14 дней. Ежедневно вели наблюдение за животными, измеряли их вес, потребление воды и пищи. Не было отмечено различий между состоянием и поведением животных в контрольной и опытной группах. Таким образом, установлено, что введение животным нитропростона в течение 14 дней в дозах 50 и 500 мкг/кг не оказывает токсического эффекта.

Пример 4. Бронхолитическая активность нитропростона.

Испытания проведены на здоровых добровольцах (средний возраст 42,6±3,9 лет) и пациентах с бронхиальной астмой в фазе нестойкой ремиссии (средний возраст 48,3±5,1 лет). Нитропростон вводили ингаляционно в виде раствора в физиологическом растворе в дозах 5 и 7,5 мкг на ингаляцию. Для специалиста в данной области техники не составит особого труда самостоятельно приготовить такой раствор для ингаляции, зная дозу активного вещества и объем раствора, который будет определяться исходя из технических особенностей используемого в конкретных условиях ингалятора.

У всех пациентов проба с беротеком (стандартное бронхолитическое средство) давала положительный результат, что свидетельствовало о наличии бронхоспазма. Функции внешнего дыхания определяли с помощью автоматического спироанализатора (VI 8911, Эстония). У здоровых добровольцев ни беротек, ни нитропростон не вызывали значимых изменений функций внешнего дыхания. У пациентов, получивших дозу 5 мкг нитропростона на одну ингаляцию, показатели внешнего дыхания улучшились незначительно, однако они не отметили каких-либо побочных эффектов. У всех пациентов, получивших дозу 7,5 мкг нитропростона на одну ингаляцию, показатели внешнего дыхания улучшились. Так, изменения 25% максимальной объемной скорости выдоха составили от 10,4 до 32,2% по сравнению с исходными значениями. Изменения пиковой объемной скорости выдоха у пациентов, получивших 7,5 мкг нитропростона на одну ингаляцию, представлены на фигуре. У всех пациентов произошло стойкое увеличение этого показателя, что свидетельствует об эффективности нитропростона как бронхолитического средства, пригодного для лечения воспалительных и обструктивных заболеваний легких у людей.

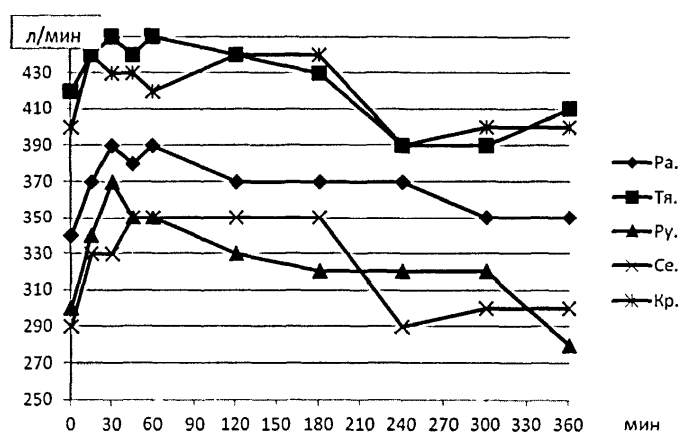
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство для лечения воспалительных и/или обструктивных заболеваний дыхательных путей, выбранных из группы, включающей бронхиальную астму и обструктивный бронхит, характеризующееся тем, что представляет собой раствор для ингаляции, содержащий 1',3'-динитроглицериновый эфир 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты в количестве от 7,5 до 20 мкг на дозу и физиологический раствор.

2. Способ лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества лекарственного средства по п.1 путем ингаляции.

3. Способ по п.2, в котором пациенту, нуждающемуся в таком лечении, осуществляют повторное введение эффективного количества 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты.

4. Применение 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты для приготовления лекарственного средства по п.1.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2