



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 232** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/5578, A 61 P 25/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 98103870/14 , 06.08.1996
(24) Дата начала действия патента: 06.08.1996
(30) Приоритет: 11.08.1995 DE 19530884.0
(43) Дата публикации заявки: 10.01.2000
(46) Дата публикации: 27.03.2003
(56) Ссылки: RU 2024258 C1, 15.12.1994. RU 2033791 C1, 30.04.1995. US 5093325 C1, 03.03.1992.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 11.03.1998
(86) Заявка РСТ:
EP 96/03481 (06.08.1996)
(87) Публикация РСТ:
WO 97/06806 (27.02.1997)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры",
Н.Г. Лебедевой

(71) Заявитель:
ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
(72) Изобретатель: ШОЛЬЦ Петер (DE),
ВЕБЕР Йорг (DE), АНГСТВУРМ Клеменс (DE)
(73) Патентообладатель:
ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНО ВЫЗВАННОГО МЕНИНГИТА**

(57)
Изобретение относится к медицине, а именно к применению производных простана для лечения бактериально вызванного менингита. Изобретение представляет собой

средство для лечения бактериально вызванного менингита, которое является производным простана. Изобретение позволяет повысить эффективность лечения. 7 з.п.ф-лы, 4 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 232** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/5578, A 61 P 25/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98103870/14 , 06.08.1996
(24) Effective date for property rights: 06.08.1996
(30) Priority: 11.08.1995 DE 19530884.0
(43) Application published: 10.01.2000
(46) Date of publication: 27.03.2003
(85) Commencement of national phase: 11.03.1998
(86) PCT application:
EP 96/03481 (06.08.1996)
(87) PCT publication:
WO 97/06806 (27.02.1997)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", N.G. Lebedevoj

(71) Applicant:
ShERING AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(72) Inventor: ShOL'Ts Peter (DE),
VEBER Jorg (DE), ANGSTVURM Klemens (DE)
(73) Proprietor:
ShERING AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

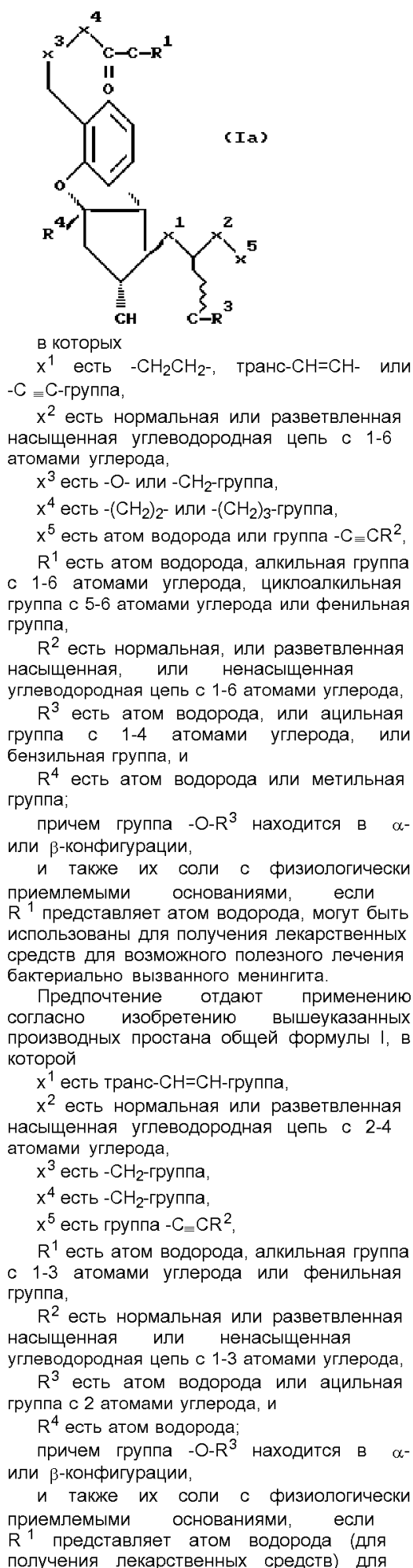
(54) **MEDICINAL AGENT FOR TREATMENT MENINGITIS CAUSED BY MICROORGANISMS**

(57) Abstract:
FIELD: medicine. SUBSTANCE: invention
relates to use of derivatives of prostanes
for treatment of meningitis caused by
microorganisms. Invention relates to agent

that is derivative of prostane for treatment
of meningitis caused by microorganisms.
EFFECT: enhanced effectiveness of treatment.
8 cl, 4 tbl, 1 ex

RU 2 201 232 C2

RU 2 201 232 C2



возможного полезного лечения бактериально вызванного менингита.

Особенно предпочтительно применение согласно изобретению вышеуказанных производных простана общей формулы I, в которой

x^1 есть транс- $\text{CH}=\text{CH}-$ группа,

x^2 есть группа метилэтиленовая группа, причем метильная группа связана с первым атомом углерода этиленовой группы и первый атом углерода этиленовой группы обращен к радикалу R^1 ,

x^3 есть $-\text{CH}_2-$ группа,

x^4 есть $-\text{CH}_2-$ группа,

x^5 есть группа $-\text{C}\equiv\text{CR}^2$,

R^1 есть атом водорода или метильная группа,

R^2 есть метильная или этильная группа,

R^3 есть атом водорода или формильная группа, и

R^4 есть атом водорода;

причем группа $-\text{O}-\text{R}^3$ находится в α - или β -конфигурации,

и также их соли с физиологически приемлемыми основаниями, если

R^1 представляет атом водорода (для получения лекарственных средств) для возможного полезного лечения бактериально вызванного менингита.

Особенно предпочтительны производные простана общей формулы I, где

x^1 есть транс- $\text{CH}=\text{CH}-$ группа,

x^2 есть метилэтиленовая группа, метильная группа связана с первым атомом углерода этиленовой группы и первый атом углерода этиленовой группы, обращенной к R^1 ,

x^3 есть $-\text{CH}_2-$ группа,

x^4 есть $-\text{CH}_2-$ группа,

x^5 есть $-\text{C}\equiv\text{CR}^2$, группа,

R^1 есть атом водорода,

R^2 есть метильная группа,

R^3 есть водород,

R^4 есть водород.

ОН-группа находится в α - или β -конфигурации, и ее соли с физиологически приемлемыми основаниями (для получения лекарственного средства) для возможного полезного лечения бактериально вызванного менингита.

Это соединение имеет название "илопрост" и систематическое название 5-(E) (1S, 5S, 6R)-7-гидрокси-6[(E)-(3S, 4RS)-3-гидрокси-4-метил-1-октен-6-инил] бицикло[3,3,0] октен-3-илиденпентановая кислота. Оно является наиболее предпочтительным соединением настоящего изобретения.

Нормальной или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепью с 1-6 атомами углерода является, например, метилен, этилен, пропилен или изопропилен, причем метильная группа связана с первым или вторым атомом углерода, считая от радикала R^1 ; бутилен, метилпропилен, этилэтилен или диметилэтилен, причем метильные или этильные группы связаны с любой точкой цепи алкилена; пентил, метилбутилен, диметилпропилен, этилпропилен или метилэтилэтилэтилен, причем метильные или

этильные группы связаны с любой точкой цепи алкилена; гексилен, метилпентилен, диметилбутилен или метилэтилпропилен, причем метильные или этильные группы связаны с любой точкой цепи алкилена.

Алкильная группа R^1 включает нормальные или разветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода, такие как, например, метил, этил, пропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил.

Циклоалкильная группа R^1 может содержать 5-6 атомов углерода в кольце.

Алкильная группа R^2 включает нормальные или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные углеводородные цепи с 1-6 атомами углерода. Специально могут быть упомянуты метил, этил, пропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил, бутенил, пентенил и гексенил.

Ацильная группа R^3 может включать нормальную или разветвленную ацильную группу с 1-4 атомами углерода, такие как, например, ацетил, пропионил, бутирил или изобутирил.

Подходящими для образования соли со свободными кислотами являются неорганические и органические основания, такие, которые известны специалистам в данной области техники как применимые для образования физиологически инертных солей. В качестве примера могут быть указаны гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксиды натрия и калия, гидроксиды щелочноземельных металлов, такие как гидроксид кальция, аммиак, амины, такие как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин, морфолин, трис(гидроксиметил)метиламин и др. Образование клатрата β -циклодекстрина проводят как описано в EP 0259468. Все объекты изобретения, указанные в этой Патентной Заявке, входят в объект настоящей Заявки.

Удивительно, но производные простана пригодны для лечения энцефалита в бактериальном менингите, который является результатом бактериальных компонентов после разрушения бактерий антибиотиками. До настоящего времени для лечения использовали антибиотики (например, пенициллины) в комбинации с глюкокортикоидами (дексаметазоном) (E. Tuomanen (1993) Bakterielle Meningitis und die Blut-Hirn-Schranke, Spektrum der Wissenschaft, 4: 86-90).

Настоящее изобретение также относится к применению предпочтительных соединений цикапроста, эпталопроста, ципростена и/или берапроста и их солям в лечении бактериально вызываемого менингита. Соединения, включающие илопрост, перечислены в таблице 1 со ссылками на их строение.

Настоящее изобретение также относится к применению согласно изобретению производных простана вместе с физиологически приемлемыми фармакологическими наполнителями и носителями. Такие вещества описаны в Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1989).

Способы получения ряда производных

простана, которые могут быть использованы согласно изобретению, подробно описаны в EP 0011591 или EP 0084856. Соединения, которые там определенно не указаны, не отличаются, однако, с точки зрения способа их получения. Их получение находится в пределах общих знаний специалиста в данной области техники.

Изобретение относится также к комбинации (i) производных простана с (ii) антибиотиками. В этом случае производные простана и антибиотики могут быть введены одновременно или в разное время посредством одинаковых или разных видов введения. Видами введения являются особенно интеральный, предпочтительно пероральный, наиболее предпочтительно парентеральный. Суппозитории, таблетки, капсулы, капли, инъекционные растворы и суспензии также являются подходящими формами введения.

Комбинация (i) производных простана с (ii) антибиотиками является предпочтительной в качестве терапевтического средства. В этом случае производные простана и антибиотики могут быть введены одновременно или в разное время посредством одинаковых или разных видов введения.

Особенно предпочтительно применение комбинации (i) производных простана с (ii) антибиотиками при лечении бактериально вызываемого менингита. В этом случае производные простана и антибиотики могут быть введены одновременно или в разное время посредством одинаковых или разных видов введения.

Антибиотики, их действие и использование описаны подробно в **Rompp**, Chemie-Lexikon,

J. Falbe and M. Regitz (eds.), ninth edition, Stuttgart 1989, ISBN 3-13-734609-6, pages 206-208. Антибиотики, описанные там, могут быть использованы в комбинации с производными простана общих формул I и Ia.

В настоящем исследовании изменения в региональном церебральном кровоснабжении, внутричерепном давлении (ВЧД), образовании отека мозга и в числе клеток в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) измеряли во время ранней фазы вызванного пневмококками менингита у крыс. Эти параметры для энцефалита и разрушения барьера крови/мозг увеличивались после интрацестеральной инъекции превмококков крысам. Они могут быть снижены в присутствии производных простана согласно изобретению.

Производные простана, которые могут быть использованы согласно изобретению, оказывают действие в вышеприведенном тесте при концентрации от 1 до 500 нг на кг веса тела в минуту.

Приведенная выше система теста in vivo моделирует повышенную воспалительную реакцию, возникающую от бактериолиза антибиотиками и, следовательно, хорошо подходит для экспериментального тестирования дополнительной стратегии терапии (H.W. Pfister и др. (1992)). Антиоксиданты снижают изменения микрососудов на ранней стадии экспериментального превмококкового менингита у крыс (Stroke, 23 (12): 1798-1804).

Соединения общих формул I и Ia пригодны для возможной дополнительной терапии бактериально вызванного менингита.

Комбинация соединений общих формул I или Ia и антибиотиков является предпочтительной. Комбинация соединений общих формул I или Ia и антибиотиков в качестве терапевтического средства имеет преимущества. Также предпочтительным является комбинация соединений общих формул I и Ia и антибиотиков в лечении бактериально вызванного менингита.

Для такого терапевтического действия подходящая доза изменяется и зависит, например, от используемого соединения общей формулы I и Ia, от хозяина, вида введения и типа и серьезности состояний, которые подлежат лечению. Обычно, однако, удовлетворительные результаты для животных ожидают при дневной дозе от 1 до 30 мкг/кг веса тела. Для больших млекопитающих, например людей, рекомендованная доза составляет от 0,1 до 3 мг производных простана общих формул I и Ia. Предпочтительными дозами являются от 0,3 до 1 мг в день, причем введение обычно длится до 4 дней. Дневная доза производных простана может быть введена преимущественно за 2-4 дозы в день. Антибиотик может быть введен вместе с ними.

Производные простана общих формул I и Ia могут быть введены в случае системного лечения любым обычным путем, особенно через тонкий кишечник, предпочтительно перорально, наиболее предпочтительно парентерально. Суппозитории, таблетки, капсулы, капли, инъекционные растворы или суспензии также являются подходящими формами введения.

Производное простана - илопрост - является особенно предпочтительным соединением. Его вводят, например большим млекопитающим, например людям, вышеуказанным способом. Дозы в этом случае в 2 раза меньше указанных выше. Инфузионный раствор в форме препарата долговременной инфузии в обычном водном растворителе, например физиологическом солевом растворе, является предпочтительной формой введения для системного лечения. В этом случае вводят от 0,1 до 100 нг/кг/мин, предпочтительно от 1 до 10 нг/кг/мин.

Также могут быть использованы терапевтические композиции, которые содержат производное простана общих формул I или Ia вместе с по меньшей мере одним фармацевтическим носителем, добавкой или разбавителем, которые все физиологически приемлемы. Такие композиции могут быть получены способом, известным по существу. Фармакологически приемлемые и подходящие наполнители и носители описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980). Возможно также использование клатратов циклодекстрина, которые описаны в EP 0259468.

Пример

Менингит индуцировали в анестезированных взрослых самцах крыс Вистар (от 250 до 350 г) интракостеральной инъекцией 75 мкл, содержащей эквивалент $1 \cdot 10^7$ сое (единиц, образующих колонии) компонентов клеточных стенок пневмококков. Контрольным животным инъекции в

полость magna 75 мкл физиологического солевого раствора (T.P.Leist (1988)). Фактор некроза опухолей альфа в цереброспинальную жидкость при бактериальном, но не вирусном, менингите. Оценка инфекции в модели на мышах и больных (J.Expr. Med. 167(5): 1743-1748). В третьей группе, в дополнение к интракостеральной инъекции пневмококков, вводили внутривенно илопрост в дозе 1 мкг/ч/кг.

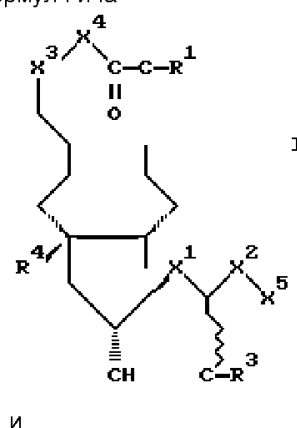
Региональный церебральный кровоток и внутричерепное давление определяли через 2, 4 и 6 часов после внутричерепной инъекции пневмококков, а техника метода точно описана в следующих публикациях: H.-W.Pfister et al. (1990) J. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 10: 914-922, а также H.-W.Pfister et al. (1992) Stroke, 23(12): 1798-1804.

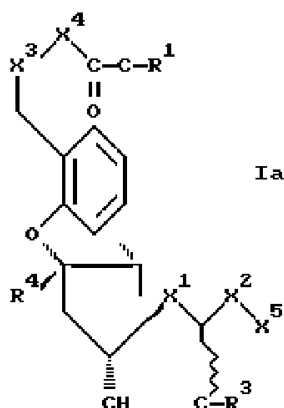
Процентное содержание церебральной жидкости и число клеток на мкл ЦСЖ измеряли через 6 часов после инъекции пневмококков, как описано в H.-W. Pfister et al. (1990) J. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 10: 914-922.

Как можно видеть из таблиц 1-4, использованные производные простана согласно изобретению значительно снижают вызванное пневмококками увеличение церебрального кровотока, внутричерепное давление крови, процентную часть церебральной жидкости и число клеток на мкл ЦСЖ. Данные рассматривают значительную разницу с помощью теста Студента-Ньюмана-Кейлса (статистический план: SPSS для MS версии Виндоус 6.1.; односторонне, дисперсионный анализ, уровень значимости 0,05).

Формула изобретения:

1. Лекарственное средство для лечения бактериально вызванного менингита, являющееся производным простана общих формул I и Ia





Ia

в которых X^1 есть $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, транс $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$ группа;

X^2 есть нормальная или разветвленная насыщенная углеводородная цепь с 1-6 атомами углерода;

X^3 есть $-\text{O}-$ или $-\text{CH}_2-$ группа;

X^4 есть $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-(\text{CH}_2)_3-$ группа;

X^5 есть атом водорода или группа $-\text{C}\equiv\text{CR}^2$,

R^1 есть атом водорода, алкильная группа с 1-6 атомами углерода, циклоалкильная группа с 5-6 атомами углерода или фенильная группа;

R^2 есть нормальная или разветвленная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь с 1-6 атомами углерода;

R^3 есть атом водорода или ацильный радикал с 1-4 атомами углерода или бензильный радикал;

R^4 есть атом водорода или метильная группа,

причем группа $-\text{O}-\text{R}^3$ находится в α - или β -конфигурации, и также их соли с физиологически приемлемыми основаниями, если R^1 представляет атом водорода.

2. Средство по п. 1, которое дополнительно содержит клатрат β -циклодекстрин.

3. Средство для лечения бактериально вызванного менингита по любому одному из предшествующих пунктов, в которой X^1 есть транс $-\text{CH}=\text{CH}-$ группа, X^2 есть нормальная или разветвленная насыщенная углеводородная цепь с 2-4 атомами углерода, X^3 есть $-\text{CH}_2-$ группа, X^4 есть $-\text{CH}_2-$ группа, X^5 есть группа $-\text{C}\equiv\text{CR}^2$,

R^1 есть атом водорода, алкильная группа с 1-3 атомами углерода или фенильная

группа, R^2 есть нормальная или разветвленная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь с 1-3 атомами углерода, R^3 есть атом водорода или ацильный радикал с 2 атомами углерода, R^4 есть атом водорода; причем группа $-\text{O}-\text{R}^3$ находится в α - или β -конфигурации, и также их соли с физиологически приемлемыми основаниями, если R^1 представляет атом водорода.

4. Средство для лечения бактериально вызванного менингита согласно п. 3, в которой, X^1 есть транс $-\text{CH}=\text{CH}-$ группа, X^2 есть метилэтиленовая группа, метильная группа которой связана с первым атомом углерода этиленовой группы и первый атом углерода этиленовой группы обращен к радикалу R^1 , X^3 есть $-\text{CH}_2-$ группа, X^4 есть $-\text{CH}_2-$ группа, X^5 есть группа $-\text{C}\equiv\text{CR}^2$, R^1 есть атом водорода или метильная группа, R^2 есть метильная группа или этильная группа, R^3 есть атом водорода или формильная группа, R^4 есть атом водорода; причем группа $-\text{O}-\text{R}^3$ находится в α - или β -конфигурации, и также их соли с физиологически приемлемыми основаниями, если R^1 представляет атом водорода.

5. Средство для лечения бактериально вызванного менингита согласно п. 4, в которой X^1 есть транс $-\text{CH}=\text{CH}-$ группа, X^2 есть метилэтиленовая группа, метильная группа которого связана с первым атомом углерода этиленовой группы и первый атом углерода этиленовой группы обращен к радикалу R^1 , X^3 есть $-\text{CH}_2-$ группа, X^4 есть $-\text{CH}_2-$ группа, X^5 есть группа $-\text{H}-\text{C}\equiv\text{CR}^2$, R^1 есть атом водорода, R^2 есть метильная группа, R^3 есть атом водорода, R^4 есть атом водорода; причем группа $-\text{O}-\text{H}$ находится в α - или β -конфигурации, и также их соли с физиологически приемлемыми основаниями.

6. Средство по п. 1, отличающееся тем, что производное простагландин является циклопростом, эптапростом, ципропростом и/или берапростом и их солями для лечения бактериально вызванного менингита.

7. Средство по крайней мере по одному из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит физиологически приемлемые фармакологические наполнители и носители.

8. Средство по п. 1 в качестве терапевтического агента.

Таблица 1

Группа/параметр	ЛДП 0ч	ЛДП 2ч	ЛДП 4ч	ЛДП 6ч
1. Контроль n=8	100	102±5	108±9	114±11
2. КСП n=8	100	150±30	208±40	252±48
3. Илопрост n=5 внутривенно	100	113±3	130±17	147±19

Таблица 2

Группа/параметр	ВЧД 0ч	ВЧД 2ч	ВЧД 4ч	ВЧД 6ч
1. Контроль n=8	3.2±1.7	3.9±1.5	3.9±1.6	3.6±1.4
2. КСП n=8	3.9±1.5	6.3±2.2	8.9±3.5	10.9±3.6
3. Илопрост n=4 внутривенно	3.2±1.3	4.2±1.8	4.2±1.2	4.6±1.1

RU 2201232 C2

RU 2201232 C2

Таблица 3

Группа/параметр	Клетки/мкл ЦСЖ Оч	Клетки/мкл ЦСЖ 6ч
1. Контроль n=8	4±3	6±6
2. КСП n=7/6	5±3	2287±978
3. Илопрост n=5 внутривенно	4±3	518±190

Таблица 4

Группа/параметр	Церебральная жидкость в %
1. Контроль n=8	78.50±0.55
2. КСП n=8	79.89±0.51
3. Илопрост n=5 внутривенно	78.55±0.15

Обозначения:

ЛДП = Лазер/Допплер/Поток (региональный церебральный кровоток)

ВЧД = внутричерепное давление

КСП = компоненты стенок клеток пневмококков

аа) Контроль: NaCl интеракраниально

bb) КСП: КСП интеракраниально эквивалент 1×10^7 единиц, образующих колонии Strept. pneum. – нелеченый менингит.

сс) Илопрост внутривенно: КССП интеракраниально и илопрост непрерывно внутривенно 1 мкг/ч/кг.

Газы крови, среднее давление конечного вдыхаемого CO_2 в нормальном интервале; Анестезия: фенobarбитал 100 мг/кг.