(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 023732 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.07.29

(21) Номер заявки
201290252

(22) Дата подачи заявки
2010.10.29

(51) Int. Cl. ***A61P 33/06*** (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ФЕРРОХИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ МАЛЯРИИ

(31) **0905212**
(32) **2009.10.30**
(33) **FR**
(43) **2013.02.28**
(86) **PCT/FR2010/052331**
(87) **WO 2011/051634 2011.05.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНОФИ (FR)

(72) Изобретатель:
Фрэсс Лоран, Стрюксьяно Анни (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) "Annex 10. Treatment of Plasmodium Vivax, P. ovale and P. Malariae infections", 1 Janvier 2006 (2006-01-01), GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF MALAIRA, WORLD HEALTH ORGANIZATION, PAGE(S) 225-239, XP009134036, ISBN: 9789241546942, le document en entier

BARENDS MARION ET AL.: "In vitro activity of ferroquine (SSR 97193) against Plasmodium falciparum isolates from the Thai-Burmese border", MALARIA JOURNAL, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB LNKD - DOI: 10.1186/1475-2875-6-81, vol. 6, no. 1, 27 juin 2007 (2007-06-27), page 81, XP021029789, ISSN: 1475-2875 page 5, colonne 1, alinea 1 *abrege

FOUDA MOHAMMAD F. R. ET AL.: "On the medicinal chemistry of ferrocene", APPLIED ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, vol. 21, no. 8, août 2007 (2007-08), pages 613-625, XP002583860, ISSN: 0268-2605 page 619, colonne 2 - page 621, colonne 2

OLLIARO P. ET AL.: "The global portfolio of new antimalarial medicines under development", CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS, NATURE PUBLISHING GROUP, US, vol. 85, no. 6, 1 juin 2009 (2009-06-01), pages 584-595, XP009133933, ISSN: 0009-9236 [extrait le 2009-04-29], le document en entier

Anonymous: "Plasmodium", Wikipedia, the free encyclopedia, 25 mai 2010 (2010-05-25), pages 1-22, XP002583858, Extrait de 1'Internet: URL:http://en.wikipedia.org/wiki/PlasmodiuM [extrait le 2010-05-26], page 4

(57) Настоящее изобретение относится к применению феррохина или одной из его фармацевтически приемлемых солей для лечения инфекций, вызванных Plasmodium vivax.

023732 B1

023732 B1

Настоящее изобретение относится к применению активных веществ, подходящих для профилактики и/или лечения инфекций, вызванных паразитом Plasmodium vivax, жизненный цикл которого включает латентную печеночную стадию в организме человека-хозяина.

Более точно, настоящее изобретение относится к применению для этой цели феррохина.

Малярия является одной из первых причин смерти от инфекций в мире и затрагивает ежегодно более 5000000 человек, из которых каждый год умирает 3000000.

Это бедствие затрагивает в основном Африку южнее Сахары, Юго-восточную Азию и Латинскую Америку.

Обычно различают четыре основных вида Plasmodium, ответственных за перенос малярии: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale и Plasmodium malariae, из них наиболее распространены первые два.

Паразиты P. falciparum и P. vivax отличаются друг от друга в отношении географической распространенности и на уровне их цикла развития в организме человека-хозяина.

P. vivax является видом плазмодия, наиболее распространенным на всех континентах, за исключением Африки южнее Сахары, где преобладает P. falciparum, несмотря на присутствие P. malariae, который может иногда вызывать там до 1/3 случаев малярии, и присутствие, однако, более редкое, P. ovale (Mendis K. et al., The Neglected Burden of Plasmodium vivax Malaria, Am. J. Trop. Med. Hyg., 2001, 64 (1-2 suppl): 97-106).

Более точно, паразит P. vivax распространен главным образом в Юго-восточной Азии и в районе Тихого океана, где он ответственен за 49% случаев малярии, а также, в меньшей степени, на территориях Восточной и Южной Африки. Действительно, он присутствует в афро-азиатских популяциях, в частности в Кении, в Танзании, а также на островах Индийского океана, например на Мадагаскаре. Кроме того, распространенность этого вида повышается в Южной и Центральной Америке, являясь причиной 71-81% случаев малярии. Он встречается, в частности, в Перу, в Боливии и во Французской Гвиане. P. vivax приписывается также 81% случаев малярии в восточных средиземноморских районах и 100% в странах бывшего СССР.

Оценки, касающиеся географической распространенности этого паразита, варьируют в зависимости от используемой методологии, но, несомненно, важность этого паразита значительно недооценивалась.

Что касается развития паразита, все четыре названные выше вида передаются с укусом самок малярийного комара анофелеса. Оказавшись в человеке-хозяине, паразит достигает печеночных клеток, подвергается там стадии бесполового размножения и приводит к образованию везикул, шизонтов. Образованные так везикулы выделяются в печеночные синусоиды, чтобы попасть затем в кровоток и распространить там вал молодых преэритроцитарных мерозоитов, готовых инфицировать красные кровяные тельца. Молодые преэритроцитарные мерозоиты проникают внутрь красных кровяных телец и начинают эритроцитарный цикл. Последовательные деления мерозоитов вызывают распад зараженных паразитом эритроцитов. Именно резкий и синхронный распад лежит в основе приступов лихорадки. Мерозоиты, выделившиеся в кровоток, заражают новые красные кровяные тельца, или эритроциты. Это означает начало бесполого эритроцитарного цикла, или эритроцитарной шизогонии. После заражения эритроцитов мерозоитами развитие паразита начинается стадией кольца, затем она развивается в трофозоитную форму.

Кроме того, следует отметить, что для видов, отличных от P. falciparum, некоторые преэритроцитарные мерозоиты не попадают в кровь напрямую, но атакуют новые гепатоциты.

Эти печеночные формы, называемые гипнозоитами, будут оставаться в латентном состоянии в продолжение периода, присущего типу штамма и зависящего от его окружения. Они культивируют в печени паразитоз в течение 2 или 3 лет в случае P. ovale, 3-5 лет или более в случае P. vivax и в течение всей жизни в случае P. malariae, прежде чем снова активироваться последовательными волнами, вызывающими сильную лихорадку, называемую также трехдневной малярией, являющейся одной из форм малярии, называемой также болотной лихорадкой.

Ввиду этой специфики очевидно, что активные вещества, эффективные для лечения инфекций, вызванных P. falciparum, напротив, обычно оказываются недостаточно эффективными в отношении инфекций, вызванных другими видами, поскольку они ограничиваются устранением циркулирующих форм паразита и никак не воздействуют на дремлющие формы, сохраняющиеся в гепатоцитах человека.

Однако обычные виды лечения малярии, существующие для лечения всех паразитарных инфекций рода Plasmodium, являются видами лечения, эффективность которых была в основном оценена только на виде P. falciparum.

Так, хлорохин был и остается терапией первого выбора для малярии, вызванной P. vivax, начиная с 1946 г. Он часто рекомендуется с терапией второго выбора 8-аминохинолеином, примахином (World Health Organization, "Annex 10. Treatment of Plasmodium vivax, P. ovale and P. malariae infections" 01/01/06, Guidelines for the treatment of malaria, p. 225-239).

Однако явления резистентности P. vivax к хлорохину делает это активное вещество все менее и менее эффективным от этого паразита.

Что касается примахина, он имеет большие проблемы с токсичностью и вызывает возрастающий

риск гемолиза у лиц, имеющих дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Эти лица, подверженные дефициту глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, часто родом из Африки, Среднего Востока, Индии, средиземноморского бассейна или Юго-востока Азии.

Другие соединения, такие как хинин, хлорохин, мефлохин и производные артемизинина, оказывают слабый или не оказывают никакого эффекта на печеночную форму паразита.

Антифолаты и атовахон, использовавшиеся первоначально в комбинации для лечения от паразита в циркуляционной фазе, также были признаны активными в отношении гепатоцитов. Однако появилось много случаев резистентности к этим активным веществам.

Что касается ACT (Artemisinine based-Combination Therapy - комбинированная терапия на основе артемизинина), изучению их эффективности на P. vivax до настоящего времени было посвящено очень мало исследований.

Таким образом, в настоящее время не существует действительной эффективной терапии для лечения и профилактики инфекций, вызываемых P. vivax и, более обще, для лечения латентных печеночных гипнозоитных форм, характеризующихся рецидивами.

Следовательно, в настоящее время сохраняется потребность в особом превентивном и восстановительном лечении инфекций, вызванных паразитом рода Plasmodium, жизненный цикл которого включает латентную печеночную стадию в организме человека-хозяина.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является применение феррохина или его фармацевтически приемлемых солей для лечения инфекций, вызванных P. vivax, жизненный цикл которого включает латентную печеночную стадию в организме человека-хозяина.

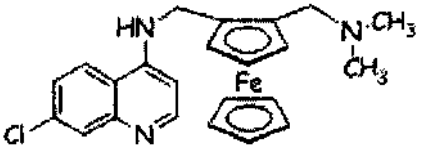
Таким образом, настоящее изобретение относится к феррохину или к одной из его фармацевтически приемлемых солей для применения в лечении инфекций клеток крови, зараженных паразитом P. vivax.

Настоящее изобретение относится также к феррохину или одной из его фармацевтически приемлемых солей для применения в лечении инфекций клеток крови на кольцевой стадии развития паразита и на стадии зрелого трофозоита.

Объектом настоящего изобретения является также феррохин или одна из его фармацевтически приемлемых солей для применения для лечения инфекций, вызванных P. vivax у пациентов, страдающих дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Этот феррохин, а также другие родственные производные, отличающиеся друг от друга на уровне заместителей, находящихся в хинолеиновом цикле, описаны в WO 96/35698.

В отношении структуры это приводит к введению ферроценовой группы в молекулу хлорохина и соответствует соединению следующей структуры:



феррохин

Конкретными штаммами паразита, рассмотренными в WO 96/35698, являются штаммы P. falciparum. Действительно, разработка таких комплексов основана на сродстве этого паразита к железу, присутствующему в эритроцитах, которые он заражает.

Феррохин является известным противомалярийным средством, имеющим более высокую активность, чем хлорохин, в отношении различных паразитов рода Plasmodium (Barends et al., "In vitro activity of ferroquine (SSR 97193) against P. falciparum isolates from the Thai-Burmese border" Malaria journal, Biomed central, vol. 6, no. 1, p. 81; Fouda et al., "On the medicinal chemistry of ferrocene" Database biosis Biosciences information service; Olliaro et al., "The global portfolio of new antimalarial medicines under development" Clinical pharmacology and therapeutics, vol. 85, no. 6, p. 584-595).

Указывается на активность феррохина in vitro на штаммы P. falciparum, резистентные к хлорохину; однако необходимы дополнительные исследования (Barends et al., "In vitro activity of ferroquine (SSR 97193) against P. falciparum isolates from the Thai-Burmese border" Malaria journal, Biomed central, vol. 6, no. 1, p. 81).

В настоящей заявке демонстрируется, что феррохин оказывается особенно эффективным для лечения инфекций, вызванных P. vivax. Совершенно неожиданно оказалось, что, в отличие от хлорохина, он позволяет не только уничтожить паразита в циркуляционной стадии на уровне клеток крови, но и делает это с равной эффективностью на трофозоитных формах P. vivax, незрелых ("стадия кольца") и зрелых.

Активные вещества, рассмотренные в настоящем изобретении, могут находиться в виде свободного основания, а также в виде соли, гидрата или сольвата (последние определяются как ассоциации или комбинации феррохина, соответственно, с одной или несколькими молекулами воды или растворителя). В качестве солей, подходящих для настоящего изобретения, можно назвать, например, соли тартраты, L-тартраты, дитартраты или дихлоргидраты.

Предпочтительно используют феррохин в форме свободного основания.

Объектом изобретения является также фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активных веществ феррохин, или его N-деметилированный метаболит, или одну из его фармацевтически приемлемых солей, для применения в лечении инфекций, вызванных P. vivax.

Такая фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективные дозы феррохина, или его (N)-деметилированного метаболита, или одной из его фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов феррохина, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. Указанные наполнители выбираются, в зависимости от фармацевтической формы и желаемого способа введения, из обычных наполнителей, известных специалисту.

Подходящие стандартные лекарственные формы включают формы для перорального введения, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки, гранулы и пероральные растворы или суспензии, формы для сублингвального, буккального, внутритрахеального, внутриглазного, интраназального введения, для введения ингаляцией, формы для топического, чрескожного, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения, формы для ректального введения и имплантаты. Для топического нанесения соединения согласно изобретению можно использовать в кремах, гелях, мазях или лосьонах.

Предпочтительными путями введения являются пероральный, ректальный способы и инъекции.

Например, когда получают твердый состав в виде таблеток, смешивают активные компоненты с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями, такими, как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, оксид кремния, гуммиарабик, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, кроскармеллоза, стеарат магния, гипромеллоза или аналогичные. Таблетки можно покрыть оболочной из сахарозы, производного целлюлозы или другими веществами, подходящими для покрытия оболочкой. Таблетки могут быть получены разными методами, такими, как прямое прессование, сухая грануляция, мокрая грануляция или высокотемпературная варка.

Можно также получать препарат в форме желатиновых капсул, смешивая активные компоненты с разбавителем и выливая полученную смесь в мягкие или твердые желатиновые капсулы.

Для парентерального введения используют водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные растворы, годные для инъекций, которые содержат диспергаторы и/или фармакологически совместимые смачиватели, например пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Могут иметься особые случаи, когда подходят более высокие или более низкие дозировки; такие дозировки не выходят за рамки изобретения. Согласно обычной практике, дозировку, подходящую для каждого пациента, определяет врач в зависимости от способа введения, массы тела и реакции указанного пациента.

В качестве примера, стандартная лекарственная форма феррохина в форме таблетки может содержать следующие компоненты:

феррохин 50 мг;

маннит 224 мг;

кроскармеллоза натрия 6 мг;

кукурузный крахмал 15 мг;

гидроксипропилметилцеллюлоза 2 мг;

стеарат магния 3 мг.

Объектом настоящего изобретения является также способ лечения и/или профилактики малярии, который включает введение пациенту, инфицированному P. vivax, терапевтически эффективной дозы феррохина, или его (N)-деметилированного метаболита, или одной из его фармацевтически приемлемых солей, одного из их гидратов или сольватов.

Приведенное ниже испытание дано исключительно в качестве иллюстрации и никоим образом не ограничивает объем настоящего изобретения.

Оценка in vitro эффективности феррохина в сравнении с другими контрольными противомалярийными средствами на выделенных культурах крови, инфицированных P. vivax.

Следующее испытание проводится на 110 изолятах P. vivax, собранных на северо-западе Таиланда (провинция Так) у пациентов-добровольцев, зараженных P. vivax, находящихся в острой фазе инфекции, пришедших на консультацию в центр по изучению малярии Shoklo Malaria Research Unit (SMRU).

Пробы были собраны через 5 ч после их прибытия и помещены в гепаринизированные пробирки объемом 5 мл при температуре окружающей среды.

Паразитемия собранных изолятов составляла примерно 4432 паразита/мкл.

В итоге было успешно культивировано 99 изолятов, из них оставили только те, которые содержали более 80% трофозоитов, согласно микроскопическому исследованию.

Из этих изолятов удаляли тромбоциты и лейкоциты, по аналогии с методом, описанным Kanlaya et al. в Malaria Journal, 2009, 8:115.

В итоге было оставлено шестьдесят образцов, и десять изолятов на планшет или на эксперимент было исследовано с дублированием.

Активность разных активных веществ тестировалась в заранее дозированных лунках, по аналогии со способом, описанным Barends et al., Malaria Journal 2007,6:81 и Brice et al., Antimicrobial agents and

chemotherapy, Jan 2003, p. 170-173.

Фиг. 1, показывающая диаграмму доза/реакция, иллюстрирует результаты по CE50 (концентрация, эффективная на 50%), полученные для феррохина и контрольных противомалярийных средств (хлорохин, мефлохин и пиперахин).

Фиг. 2, показывающая диаграмму доза/реакция, иллюстрирует результаты по CI50 (концентрация, ингибирующая на 50%), полученные для феррохина и хлорохина.

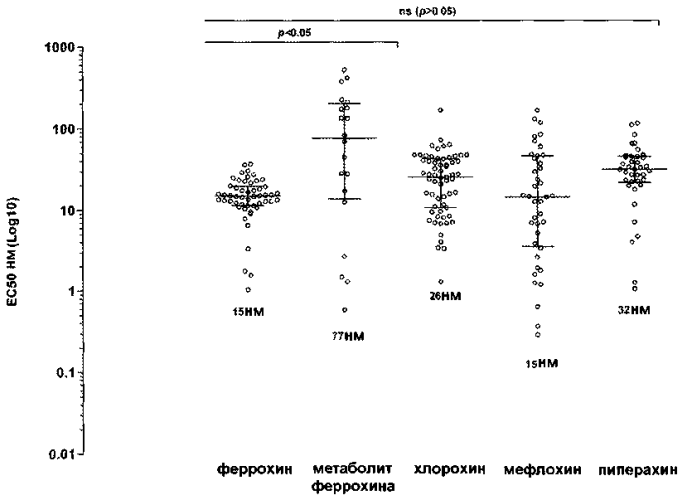
Как показывает указанная выше фиг. 1, самая низкая CE50, порядка 6 нМ, соответствует феррохину, демонстрируя, таким образом, его более высокую эффективность по сравнению с классическими противомалярийными средствами.

Как показывает указанная выше фиг. 2, феррохин испытывается на его активность на стадиях зрелых трофозоитов и молодых незрелых трофозоитов ("стадия кольца") P. vivax. Хлорохин в 10-20 раз менее активен на стадии зрелых трофозоитов, чем на стадии кольца, как это описано также в Russell, B. et al. 2008, Antimicrob. Agents Chemother. 52: 1040-5. Напротив, совершенно неожиданно, феррохин активен на обеих тестированных стадиях развития паразита со сравнимыми активностями 14 и 21 нМ для стадий кольца и зрелых трофозоитов соответственно. Это демонстрирует потенциал активности феррохина на разных стадиях развития P. vivax, более высокий, чем у хлорохина, и, таким образом, показывает терапевтический прогресс по сравнению с хлорохином.

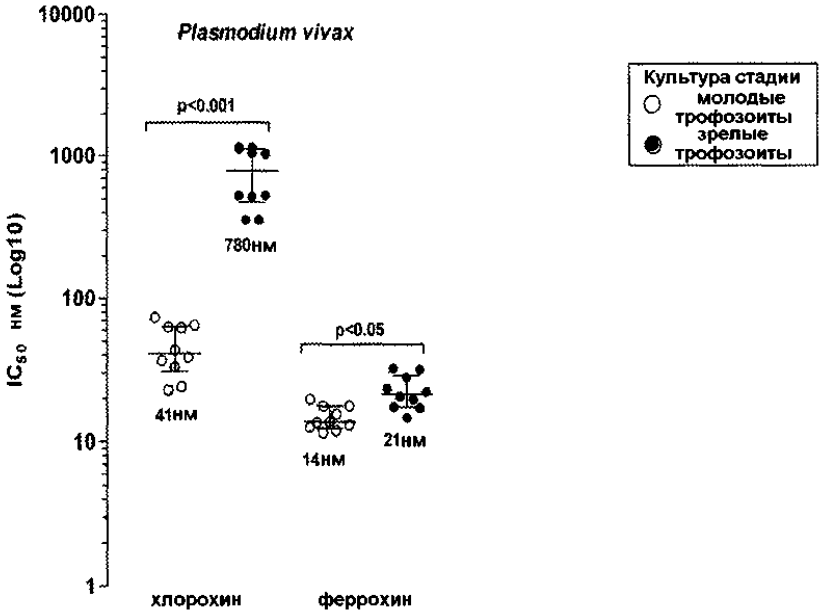
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение феррохина или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекций клеток крови у пациента, вызванных Plasmodium vivax в стадии кольца и стадии зрелых трофозоитов.

2. Применение по п.1, где пациент имеет дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.



Фиг. 1


Plasmodium vivax
Культура стадии
молодые трофозоиты
зрелые трофозоиты
IC50 нм (Log10)
10000
1000
100
10
1
p<0.001
780нм
41нм
p<0.05
14нм
21нм
хлорохин
феррохин

Фиг. 2