РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 404 792** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 38/08 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2009118856/15, 20.05.2009**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.05.2009

(45) Опубликовано: **27.11.2010** Бюл. № **33**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Hodson EM et al. "Therapies for steroid-resistant nephritic syndrome." Pediatr Nephrol. 2008 Sep; 23 (9): 1391-4. Epub 2008 Mar 27. Корыстов Ю.Н. и др. Гексапептид имунофан ингибирует MRP-зависимую множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток. Доклады академии наук, 2004, т.395, №6, с.843-846. RU 2062096 C1, 20.06.1996. Kazuhiro** (см. прод.)

Адрес для переписки:
107023, Москва, ул. Б. Семеновская, 49, оф.404, ООО "ИННОТЭК", Н.С. Ковальчук

(72) Автор(ы):
Лебедев Василий Вячеславович (RU),
Величко Татьяна Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное предприятие "БИОНОКС" (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ СТЕРОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается применения при стероидной терапии гексапептида структурной формулы аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин. Изобретение обеспечивает создание нового эффективного средства для преодоления стероидной резистентности.

(56) (продолжение):
Ito et al. "Steroid-Resistant Neutrophilic Inflammation in a Mouse Model of an Acute Exacerbation of Asthma." Am J Respir Cell Mol Biol Vol 39, pp.543-550, 2008.

RU 2404792 C1

RU 2404792 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 404 792** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 38/08 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009118856/15, 20.05.2009**

(24) Effective date for property rights:
20.05.2009

(45) Date of publication: **27.11.2010 Bull. 33**

Mail address:
107023, Moskva, ul. B. Semenovskaja, 49, of.404, OOO "INNOTEhK", N.S. Koval'chuk

(72) Inventor(s):
Lebedev Vasilij Vjacheslavovich (RU),
Velichko Tat'jana Vladimirovna (RU)

(73) Proprietor(s):
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Nauchno-proizvodstvennoe predprijatie "BIONOKS" (RU)

(54) AGENT FOR COPING WITH STEROID RESISTANCE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and application of hexapeptide of structural formula arginyl-alpha-aspartyl-lisyl-valyl-tirozyl-arginine in steroid therapy.

EFFECT: invention provides for development of new efficient agent for coping with steroid resistance.

1 cl, 2 ex

RU 2404792 C1

RU 2404792 C1

Предлагаемое изобретение относится к медицине, а именно к клинической фармакологии (фармакотерапии), и может быть использовано при лечении хронических воспалительных заболеваний различной этиологии, осложненных резистентностью к кортикостероидным препаратам.

Проблема терапии хронических воспалительных заболеваний относится к числу наиболее актуальных и социально-значимых вопросов современной медицины. Так, хронические заболевания опорно-двигательного аппарата являются одной из наиболее частых патологий, занимая второе место по частоте после артериальной гипертензии. Хронические обструктивные заболевания легких входят в число лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности в структуре заболеваемости и занимают четвертое место среди причин смерти. Хронические воспалительные заболевания органа зрения приводят к слепоте в 30-50% случаев.

В настоящее время основными препаратами патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний являются кортикостероиды - преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон и бетаметазон и др. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективным средством лечения бронхиальной астмы, хронического гломерулонефрита, интерстициального нефрита, ревматоидного артрита, в меньшей степени применяются при лечении хронического обструктивного бронхита, аутоиммунного панкреатита, язвенного некротического колита. Их лечебное действие вызвано мощным противовоспалительным эффектом, который связан с ингибирующим действием на клетки воспаления и их медиаторы, включая продукцию цитокинов (интерлейкинов), провоспалительных медиаторов и их взаимодействия с клетками-мишенями.

ГКС оказывают влияние на все фазы воспаления, независимо от его природы. Они увеличивают синтез противовоспалительных белков (липокортина-1) или снижают синтез провоспалительных цитокинов - интерлейкинов, фактора некроза опухолей и др. При длительной терапии ГКС у больных бронхиальной астмой значительно снижается количество тучных клеток и эозинофилов на слизистой дыхательных путей, происходит стабилизация клеточных мембран, мембран лизосом и уменьшается проницаемость сосудов. Пациенты с хроническими заболеваниями получают стероидные препараты в течение длительного времени (годы), а иногда пожизненно.

Однако данная группа препаратов обладает рядом местных и общих побочных эффектов. В значительной мере это связано с тем, что рецепторы к кортикостероидам представлены в клетках многих органов и тканей. Побочные эффекты проявляются в виде увеличения веса, повышения артериального давления, гипергликемии, вплоть до развития сахарного диабета, нарушения менструального цикла, замедление процессов регенерации тканей, развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагического панкреатита, гиперкоагуляции с риском тромбоза, задержки жидкости в организме с развитием отеков, стероидного остеопороза и стероидной миопатии. При длительном лечении кортикостероиды угнетают выработку адренокортикотропного гормона, что может привести к атрофии коры надпочечников. Повышается риск развития стероидной катаракты, глаукомы, нарушаются регенераторные способности роговицы. Возможны нервные и психические расстройства - нарушение сна, эйфория, возбудимость, судороги. Так как кортикостероиды являются иммунодепрессантами, очевидным риском длительной кортикостероидной терапии является увеличение риска инфекции.

Важно отметить, что в процессе длительной терапии у значительной части больных отмечается снижение чувствительности к кортикостероидным препаратам. Так,

терапевтическая эффективность стероидов при лечении хронических увеитов составляет не более 50% и позволяет получить только частичную ремиссию [1]. Низкая чувствительность к стероидной терапии проявляется в отсутствии выраженного терапевтического действия, что требует увеличения дозы кортикостероидных препаратов. Однако с повышением дозировки возрастает и выраженность побочных эффектов [2]. Кроме того, увеличение дозировки стероидных препаратов лишь на короткое время обеспечивает повышение противовоспалительного и терапевтического действия. В дальнейшем в течение относительно короткого времени формируется резистентность к проводимой терапии.

Резистентность к кортикостероидным препаратам (стероидная резистентность) - это реакция организма, при которой увеличение дозы лекарственного вещества не вызывает достижение адекватного терапевтического действия. Попытки снизить дозу кортикостероидных препаратов до первоначальной приводят к возникновению рецидива заболевания, возникает так называемый «синдром отмены».

Нередки случаи формирования у пациентов лекарственной зависимости, когда рецидив заболевания возникает в ближайшие 2-3 недели после успешно проведенного курса терапии и последующей отмены кортикостероидных препаратов. Так, рецидивы саркоидоза после прекращения терапии имеют тенденцию происходить в 20-74% случаев и данная тенденция прослеживается в течение многих лет. Как показали исследования, проведенные British Thoracic Society, частота рецидива после ремиссий, индуцированных стероидной терапией значительно выше, чем при спонтанных ремиссиях, 74% против 8% [3].

Кроме возникновения резистентности в процессе длительной терапии кортикостероидными препаратами, в клинической практике встречаются стероидорезистентные формы заболевания, что значительно затрудняет выбор препаратов для патогенетической терапии и представляет основную проблему в лечении данных пациентов.

Известным способом повышения терапевтической эффективности проводимой терапии является совместное применение стероидных и цитостатических препаратов у больных аутоиммунными заболеваниями [4, 5]. Однако такая комплексная терапия вызывает усиление имеющихся побочных эффектов нефротоксических, гепатотоксических и гематотоксических, что обусловлено тем, что обе группы препаратов (и кортикостероиды и цитостатики) обладают выраженными побочными эффектами. При совместном назначении таких препаратов общие побочные эффекты многократно возрастают. Иногда может наблюдаться потенцирование побочных эффектов вплоть до развития токсических кризов.

В настоящее время лекарственных препаратов, способных преодолевать стероидную резистентность, не существует. Одним из наиболее эффективных ингибиторов лекарственной устойчивости в экспериментальных исследованиях «in vitro» является циклический пептид циклоспорин А [6]. Однако в клинических условиях данное свойство препарата не используется ввиду его высокой токсичности в соответствующих данному свойству концентрациях.

Задачей настоящего изобретения является повышение эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний различной этиологии.

Основной технический результат заключается в создании нового эффективного средства для преодоления стероидной резистентности у больных, получающих гликокортикоидные препараты.

Указанный технический результат достигается за счет применения при стероидной

терапии гексапептида структурной формулы: аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин.

Дополнительными техническими результатами изобретения являются устранение лекарственной зависимости и уменьшение побочных эффектов кортикостероидов. Данные эффекты реализуются за счет повышения чувствительности клеточных белков-рецепторов к глюкокортикоидным гормонам, что позволяет уменьшить терапевтическую дозу стероидов без «синдрома отмены».

Предложенный препарат содержит в качестве действующего вещества синтетический гексапептид, молекулярная масса 836 Д. Препарат представляет собой белый гигроскопичный порошок без запаха. Легко растворим в воде, изотоническом растворе хлорида натрия и 95%-ном спирте. Препарат, получивший наименование Имунофан, разработан в ООО НПП «БИОНОКС» и ему присвоен Государственный регистрационный номер 000106/02 по инструкции 2007 г.

В настоящее время гидрофильный гексапептид Имунофан широко используется как иммуномодулятор (RU патент №2062096 C1) в виде 0,005% раствора для инъекций в комплексной терапии инфекционных, кожных и онкологических заболеваний. Однако до настоящего времени препарат не известен как средство устранения лекарственной резистентности.

Экспериментальные исследования показали, что Имунофан обладает свойством ингибировать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток в концентрациях в три тысячи раз ниже, чем у циклоспорина А [6]. Кроме того, предварительная обработка клеточной культуры раствором Имунофана приводит к восстановлению ранее утраченной чувствительности лейкоцитарных клеток к антипролиферативному эффекту дексаметазона [7]. Данные исследования послужили научной основой для проведения клинических испытаний у больных с явлениями стероидной резистентности или лекарственной (стероидной) зависимости.

Так, исследования, проведенные у больных с хроническими увеитами на фоне системных заболеваний, показали, что при использовании Имунофана в активный период заболевания положительная клиническая динамика наблюдается у всех больных на 2-4 сутки от начала терапии. Препарат позволяет добиться ремиссии воспалительного процесса у 38% больных, резистентных к стероидной терапии, уже после первого курса применения. При систематическом применении Имунофана курсами в течение года эффективность терапии возрастает до 75% за счет противорецидивного эффекта и сопровождается значительным повышением остроты зрения - на 20-50% от исходной величины [8].

В офтальмологии для лечения хронических воспалительных заболеваний органа зрения препарат используется:

- при поражении передних отделов глаза (кератиты, кератоувеиты) 0,5 мл 0,005% раствор Имунофана вводится субконъюнктивально 1 раз в сутки ежедневно, курс лечения 7-10 инъекций. При недостаточно выраженной положительной динамике местное введение Имунофана сочетают с внутримышечным введением (по 1,0 мл ежедневно);

- при поражении преимущественно задних отделов глаза (периферические, задние увеиты, ретиноваскулиты) и генерализованных увеитах 0,5-1,0 мл 0,005% раствор Имунофана вводится парабульбарно в сочетании с внутримышечным введением 1,0 мл данного препарата, 1 раз в сутки, ежедневно, курс лечения 15-20 инъекций.

Данные исследования позволили рекомендовать имунофан в качестве препарата для преодоления лекарственной резистентности не только в офтальмологии, но и в

других областях терапии. Последствиями применения Имунофана в комплексной терапии хронических иммуновоспалительных заболеваний с длительным использованием кортикостероидов являются уменьшение рецидивов заболевания, удлинение периодов ремиссии, уменьшение количества и степени выраженности осложнений у пациентов с хроническими заболеваниями.

В ревматологии, нефрологии, пульмонологии и других областях терапии для лечения хронических воспалительных заболеваний пациентов, проявляющих резистентность к стероидной терапии, Имунофан рекомендуется применять в комплексе с другими патогенетическими, симптоматическими и этиотропными препаратами в виде:

- подкожных и/или внутримышечных инъекций в дозе 50 мкг (1,0 мл) 1 раз в день;
- ректальных суппозиториев ежедневно 1 раз в день;
- дозированного назального спрея, ежедневно, 2-3 раза в день.

Данное лекарственное средство назначают курсами в дозе 0,5-5 мкг/кг массы тела, ежедневно или с интервалом 1-3 дня в течение 10-30 дней. При необходимости по клинико-иммунологическим показателям проводят повторные курсы в течение 1-3 недель. Эффективность терапии оценивают по клинико-иммунологическим показателям, в том числе по динамике количества аутоантител, ЦИК, СОЭ и др. или по снижению тяжести клинического течения заболевания.

Рекомендуемые формы использования Имунофана:

- для подкожных, внутримышечных, парабульбарных, субконъюнктивальных инъекций - в форме раствора с аминоуксусной кислотой в качестве целевой добавки;
- в форме дозированного спрея с аминоуксусной кислотой и бензалконием хлорида в качестве целевой добавки;
- в форме суппозитория, а в качестве целевой добавки содержит аминоуксусную кислоту, твин 80 (Полисорбат 80), воду для инъекции и твердый жир.

Примеры практического применения Имунофана.

Пример 1

Больная П., 16 лет. Клинический диагноз: системный васкулит. Двусторонний хронический рецидивирующий периферический увеит, осложненное течение (помутнение стекловидного тела). Наблюдается в клинике детских болезней ММА им. Сеченова и МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Базовая терапия преднизолон 7,5 мг/сут в течение 5 лет. Попытки снизить дозу системных стероидов приводили к обострению. Симптоматическая терапия дицинон, аскорутин, аспаркам.

При поступлении: жалобы на головные боли и боли в нижних конечностях. При осмотре: кожные покровы чистые, узелков на нижних конечностях нет. Печень и селезенка не увеличены. Офтальмологический статус: Vis OD=0,6 OS=0,7. Роговица прозрачная, воспалительных явлений со стороны переднего отдела глаза нет. Хрусталик и стекловидное тело прозрачные. На глазном дне: OU - ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сосуды несколько извиты, вены умеренно полнокровны. По ходу сосудов - следы перенесенного васкулита - отложение пигмента, паравазаты, следы атрофии хориокапиллярного слоя. Центральные рефлексы удовлетворительные, легкое перераспределение пигмента в MZ. Несмотря на системную стероидную терапию увеит носит рецидивирующий характер, частота обострения 2-3 раза в год.

При иммунологическом обследовании выявлена высокая репликативная активность цитомегаловируса. Данный этиологический агент в настоящее время рассматривается как один из причинных факторов возникновения системного васкулита и поддержания иммунокомплексного воспаления. В условиях системной

стероидной терапии риск повреждающего воздействия вируса очень высокий.

Для снижения вирусной активности, стабилизации процесса и достижения стойкой ремиссии принято решение о проведении комплексной терапии с введением Имунофана внутримышечно ежедневно №10 и парабульбарно 2 раза в неделю №6.

После проведенного лечения отмечается улучшение показателей противовирусной активности по данным иммунограммы, отсутствие вирусной репликации в течение длительного периода наблюдения (через 1, 3, 6, 9 месяцев). В течение заболевания достигнута стабильная ремиссия, позволившая снизить дозу кортикостероидного препарата (преднизолона) до 5 мг/сут. Кроме того отмечено улучшение обшего самочувствия, настроения, памяти, прошли головные боли и боли в нижних конечностях.

Пример 2

Больной З., 8 лет. Клинический диагноз: хронический ювенильный олигоартрит. Двусторонний хронический вялотекущий иридоциклит, осложненное течение. Осложненная катаракта OD<OS, лентовидная дистрофия роговицы OD<OS.

Наблюдается в НИИ ревматологии РАМН и МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Непрерывные обострения в течение полугода (суставного синдрома и увеита). Базовая терапия (в течение последних двух лет): вольтарен 25 мг × 3 раза/день; метатрексат 1 табл. × 3 раза/нед.; кенолог или дипроспан внутрисуставное введение раз/нед. Местно: дексаметазон 0,1% и наклоф 3 раза/день инстилляции.

При поступлении: жалобы на болевой синдром в коленных и тазобедренных суставах, усиливающийся при движении; появление ночных болей. При осмотре отмечено формирование сгибательной контрактуры. Суставной синдром сопровождается явлениями интоксикации: субфибрилитет, снижение веса, анемия. Увеит носит непрерывно рецидивирующий характер. Из-за развития поствоспалительных осложнений (дистрофия роговицы, катаракта) резко снижена острота зрения слева 0,01; справа 0,7.

При иммунологическом обследовании выявляется увеличение суммарного IgG (2300 мг%), СОЭ до 40, усиление аутосенсибилизации (титр антител к тканям роговицы, хрусталику, S-антигену сетчатки 1:512) и сенсибилизации к вирусу простого герпеса (до 8-10% в РБТЛ).

Усилена местная противовоспалительная терапия: к инстилляциям добавлены парабульбарные инъекции дексаметазона 0,3 мл (мг) с дициноном 0,3 мл ежедневно. Учитывая отсутствие положительной динамики в течение недели, принято решение добавить в схему лечения регуляторный пептид Имунофан, обладающий противовоспалительным и иммунорегуляторным действием.

Лекарственное средство вводили один раз в сутки в течение 2 недель, чередуя внутримышечный и парабульбарный способы введения препарата. После завершения курса комплексной терапии отмечено исчезновение болевого синдрома, улучшение подвижности в коленных и тазобедренных суставах, нормализация ревмопроб и СОЭ (5 мм). Со стороны органа зрения отмечено купирование явлений воспаления со стороны сосудистой оболочки, повышение остроты зрения справа до 0,9; слева до 0,02.

При иммунологическом обследовании после проведенной комплексной терапии с использованием Имунофана отмечается нормализация уровня сывороточных иммуноглобулинов, уменьшение титра антител к аутоантигенам глаза до 1:128 и сенсибилизации к вирусу простого герпеса (до 4% в РБТЛ).

Побочных реакций при проведении комплексной терапии не отмечено. Последующее наблюдение продемонстрировало наступление ремиссии как со стороны

суставов, так и со стороны органа зрения сроком более 8 месяцев. Проведение последующих курсов комплексной терапии Имунофаном позволило добиться более благоприятного течения заболевания с редкими рецидивами (2-3 раза в год).

Таким образом, применение заявленного препарата при комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний позволяет устранить явление стероидной резистентности и повысить эффективность противовоспалительной терапии.

Литература

1. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye diseases // J. Arch. Ophthalmol. - 1996. - Vol.114, №8. - p.1000-1001.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Харьков, «Торсинг», 30 издание. - 1998. - т.2. - стр.28-30.

3. Gibson G.J. Sarcoidosis: old and new treatments // J. Thorax. - 2001. - Vol.56. - p.336-339.

4. Kotter I., Duck H., Saal J. et al. Therapy of Behcet's disease // Ger. J. Ophthalmol. - 1996. - Vol.5, №2. - p.92-97.

5. Nussenblatt R. et al. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease // Am. J. Ophthalmol. - 1983. - Vol.96. - p.275-282.

6. Гексапептид имунофан ингибирует MRP-зависимую множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток. // Доклады академии наук. - 2004. - т.395. - №6. - стр.1-4.

7. Шмарина Г.В. Механизмы фармакологической регуляции процессов активации и гибели лимфоцитов периферической крови // Автореф. дисс.… канд. - М., 1996. - 22 с.

8. Величко Т.В. Применение имунофана в комплексной терапии эндогенных увеитов у детей // Дисс. … канд. мед. наук - М. 2005. - 154 стр.

Формула изобретения

Средство для преодоления стероидной резистентности, представляющее собой гексапептид структурной формулы: аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин.