

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
04 октября 2012 (04.10.2012)

WIPO | РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2012/134351 A1

(51) Международная патентная классификация:
C08B 37/16 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01) *B82B 3/00* (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) *A61P 31/16* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2012/000222

(22) Дата международной подачи:
27 марта 2012 (27.03.2012)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2011112073 31 марта 2011 (31.03.2011) RU

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US):
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ КОМПАНИЯ
"МЕДБИОФАРМ" (OBSHESTVO S
OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYU
«NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKAYA KOMPANIYA
«MEDBIOFARM»)** [RU/RU]; Киевское ш., 108 км,
корп. 1г1д, Обнинск, Калужская обл., 249030, Obninsk
(RU).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители (только для US): **ЦЫБ,
Анатолий Федорович (TSYB, Anatoliy Fedorovich)**
[RU/RU]; ул. Горького, 72-4, Обнинск, Калужская обл.,
249030, Obninsk (RU). **ГОНЧАРОВА, Анна
Яковлевна (GONCHAROVA, Anna Yakovlevna)**
[RU/RU]; пр. Ленина, 210-60, Обнинск, Калужская
обл., 249034, Obninsk (RU). **РОЗИЕВ, Рахимджан
Ахметджанович (ROZIEV, Rahimdzhan Ahmetdzhan-
ovich)** [RU/RU]; ул. Энгельса, 23/21-303, Обнинск,
Калужская обл., 249030, Obninsk (RU). **ВОРОБЬЕВ,
Илья Владимирович (VOROBYEV, Ilya Vlad-**

mirovich) [RU/RU]; пр. Ленина, 160-25, Обнинск
Калужская обл., 249034, Obninsk (RU). **ПОДГОРОДНИЧЕНКО, Владимир Константинович
(PODGORODNICHENKO, Vladimir Konstantinovich)**
[RU/RU]; ул. Курчатова, 22а-68, Обнинск Калужская
обл., 249032, Obninsk (RU). **ХОМИЧЁНОК Виктор
Владимирович (KHOMICHENOK, Victor Vlad-**

mirovich) [RU/RU]; пр. Маркса, 63-6, Обнинск
Калужская обл., 249030, Obninsk (RU).

(74) Агент: **БАЗАНОВ, Юрий Борисович (BAZANOV,
Yuriy Borisovich)**; а/я 9004, Обнинск, Калужская обл.,
249039, Obninsk (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международной поиске (статья 21.3)

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: CLATHRATE COMPLEXES OF BETA-CYCLODEXTRIN AND 5-HYDROXY-4-AMINOMETHYL-1-CYCLOHEXYL (OR CYCLOHEPTYL)-3-ALKOXYCARBONYL INDOLE DERIVATIVE, WHICH EXHIBIT AN ANTI-VIRAL EFFECT, AND METHODS FOR PRODUCING SAID COMPLEXES

(54) Название изобретения : КЛАТРАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ БЕТТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ПРОИЗВОДНЫМ 5-ГИДРОКСИ-4-АМИНОМЕТИЛ-1-ЦИКЛОГЕКСИЛ (ИЛИ ЦИКЛОГЕПТИЛ)-3-АЛКОКСИКАРБОНИЛИНДОЛА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Abstract: The invention relates to novel clathrate complexes of β -cyclodextrin and 5-hydroxy-4-aminomethyl-1-cyclohexyl (or cycloheptyl)-3-alkoxycarbonyl indole derivatives, which are in the form of nanoparticles of a size of less than 100 nm, have a molar ratio of 1:1 to 1:5, exhibit an anti-viral effect and are highly active against influenza viruses. The clathrate complexes are produced using liquid-phase and solid-phase methods. The invention also relates to a pharmaceutical composition and a drug based on the aforesaid clathrate complexes.

(57) Реферат: Изобретение относится к новым клатратным комплексам β -циклодекстрина с производными 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или гептил)-3-алкоксикарбонилиндола, представляющим собой наночастицы размером менее 100 нм, при мольном соотношении от 1:1 до 1:5, обладающим противовирусным действием и проявляющим высокую активность против вирусов гриппа. Клатратные комплексы получают жидкофазным и твердофазным методами. Изобретение также относится к фармацевтической композиции и лекарственному средству на основе указанных клатратных комплексов.



WO 2012/134351 A1



-
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

Клатратные комплексы бетта-циклодекстрина
с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил
(или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола, обладающие
противовирусным действием и способы их получения

Изобретение относится к новым клатратным комплексам (соединениям включения) β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола, обладающим противовирусным действием, и способам их получения. Клатратные комплексы могут найти применение в фармацевтической промышленности. Изобретение также относится к композициям и лекарственным средствам на основе новых клатратных комплексов циклодекстрина.

В настоящее время комплексы активных веществ с циклодекстринами нашли свое применение не только в фармацевтике, но и в косметологии. Например, существуют и пользуются спросом комплексы фитоаминокислот в составе циклодекстриновой капсулы. Известны аналогичные комплексы циклодекстрина с моносахаридами, уроновыми кислотами.

Получение клатратных комплексов в решении проблем транспорта лекарственных средств оказывает существенное влияние практически на каждый способ введения от перорального до инъекционного. Описана перспектива развития систем целевой доставки и систем транспортирования через слизистые оболочки (см. патент РФ 2005115883, опубликованный в 2006 г.). Оценка общего потенциала систем транспортирования лекарственных средств на основе комплексов включения описана в патенте РФ 2121830, опубликованном в 1998 г.

Новые формы и пути транспортирования лекарственных средств могут расширить терапевтический потенциал назначаемого лечения. Технологии транспортирования лекарственных веществ на основе

комплексов могут в значительной степени изменить существующие лекарства, улучшая их биодоступность, позволяя снизить терапевтическую дозу. В патенте РФ 2121830, опубликованном в 1998 г., описана водорастворимая лекарственная композиция и способ ее получения для таких известных препаратов, как Сибазон, Азалептин, Мезапам, Индометацин. Фармакологические испытания полученных комплексов на лабораторных животных показали снижение терапевтической дозы ЛС в несколько раз.

Молекулы циклодекстринов имеют тороидальную форму, причем ее внутренняя полость гидрофобна. Водорастворимые межмолекулярные комплексы липофильных органических соединений образуются в растворе за счет интеркаляции их молекул в эту полость. Известны комплексы β -циклодекстрина с нестероидными противовоспалительными средствами (парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, флуфенамовая и мефенамовая кислоты и др.), стероидами, простагландинами и простациклинами, барбитуратами, сульфонидами, сердечными гликозидами и другими препаратами (см., например, патенты US 4524068, US 4727064, патент РФ 2337710, опубликованный в 2008 г., J.Szejtli, Industrial Applications of cyclodextrins.-In Inclusion Compounds, v.3. ed. Atwood J.L., Davies J.E., Mcnicob D.D., Academic Press, N-Y., 1984, p.331-390).

Известно также множество публикаций о соединениях включения (клатратных комплексах) α - или β -циклодекстринов с противовирусными соединениями, способах их получения и применении (см., например, заявку РФ 2005114097, патенты РФ 2288921, 2377243, 2247576, DE19814815A1, DE19814814A1, US4956351, US5221669, заявки US 2005/0209189, US2005/0281872, US2009/0286757, JP10-045319, JP58-092691, JP-2005-179329 JP-9-015632). Например, в патенте РФ 2128664, опубликованном 10.04.1999г., описаны соединения включения 9-(2-оксизетоксиметилгуанина(ациклови́ров) с β -циклодекстрином, обладающего антигерпесной активностью, а также жидкофазный и твердофазный способы их получения. Жидкофазный способ

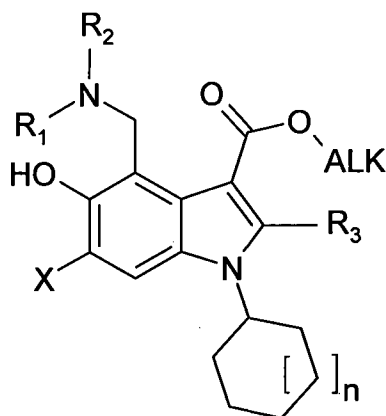
заключается в поэтапном растворении компонентов при определенном соотношении в воде или водно-спиртовых растворах при нагревании, с последующей концентрацией образовавшегося продукта и выделением готового продукта. Твердофазный метод заключается в механическом измельчении смеси кристаллического ацикловира и β -циклодекстрина в вибромельнице. При этом продукт остается кристаллическим в виде мелкодисперсного подвижного порошка. В патентах РФ 2242974, 2357968, 2377243 описаны кристаллические формы и наноформы клатратов циклодекстрина и противовоспалительных средств. В патенте РФ 2377243 описывается твердофазный способ, который включает получение твердых дисперсий компонентов с последующим необязательным размалыванием или растиранием данной дисперсии.

В патенте РФ 2386616 описываются производные 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндолов, а также их фармацевтически приемлемые соли, обладающие противовирусной активностью.

Задачей настоящего исследования является изыскание новых клатратных комплексов β -циклодекстрина с противовирусным соединением, представляющими собой производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола, обладающих повышенной растворимостью в воде, улучшенной биодоступностью. Предлагаемые клатратные комплексы позволяют уменьшить дозировки лекарственного средства, а, следовательно, уменьшить токсичность препарата. Задачей настоящего изобретения также является разработка новых способов получения клатратных комплексов и их применения в фармацевтических композициях и лекарственных средствах.

Настоящее изобретению относится к новым клатратным комплексам β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбо-илиндола соответствующими общей формуле (I) при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-

аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбо-илиндола: β -циклодекстрин от 1:1 до 1:5.



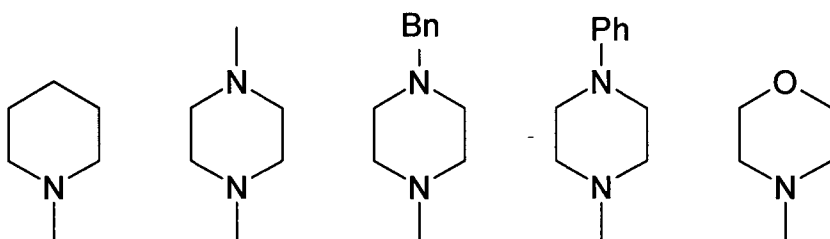
Формула (I)

где X означает - водород, хлор, йод, $n=1$ или 2,

R_3 - C_1 - C_3 алкил,

ALK- означает C_1 - C_6 алкильную группу,

R_1 , R_2 независимо выбираются из C_1 - C_4 -алкила, преимущественно метила, или R_1 и R_2 вместе с атомом азота (т.е. группа $-NR_1R_2$) означает группы, соответствующие формулам,

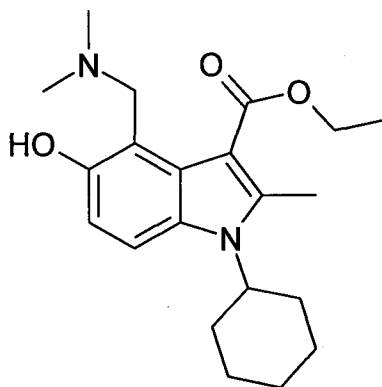


в которых Bn- бензил, а Ph- фенил

К фармацевтически приемлемым солям относятся, прежде всего, гидрогалогениды, например, гидрохлориды, мезилаты, оксалаты, тозилаты, малонаты, фосфаты и др.

Предпочтительным клатратным комплексом является комплекс β -циклодекстрина с этиловым эфиром 5-гидрокси-4-диметиламино-2-метил-1-

циклогексил-1Н индол-3-карбоновой кислоты (формула (II)) и его гидрохлорид (соединение А).



Формула (II)

Необходимо отметить, что в клатратном комплексе мольные соотношения производных 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола: β -циклодекстрин варьируются в интервале от 1:1 до 1:5, позволяя нацело перевести соединение в клатратный комплекс, что существенно влияет на его биодоступность.

При этом обнаружено, что клатратный комплекс, как и наноккомплекс, предлагаемый согласно настоящему изобретению, обладает противовирусным действием и может быть использован для получения большинства применяемых в медицине лекарственных форм и путей введения.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции обладающей противовирусным действием, включающей в эффективном количестве вышеуказанный клатратный комплекс β -циклодекстрина с производными 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) (возможно в виде наночастиц) при мольном соотношении указанном выше и фармацевтически приемлемые наполнители.

Изобретение также относится к лекарственному средству, в виде капсул или таблеток в фармацевтически приемлемой упаковке, содержащему

клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) при мольном соотношении указанном выше, или фармацевтическую композицию на его основе в эффективном количестве.

При этом клатратный комплекс может быть использован в фармацевтической композиции или в лекарственном средстве в виде наночастиц с размером менее 100 нм

Понятие «эффективное количество», используемое в данной заявке, подразумевает использование того количества соединения формулы (I), которое вместе с его показателями активности и токсичности, а также на основании знаний специалиста должно быть эффективным в данной фармацевтической композиции или лекарственной форме.

При необходимости фармацевтическая композиция может содержать вспомогательные средства, такие как наполнители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы. Фармацевтически приемлемые добавки могут быть выбраны, например, из микроцеллюлозы, лактозы, стеарата кальция, крахмала. Выбор и соотношение указанных компонентов зависит от природы и способа назначения и дозировки.

Содержание активного ингредиента составляет обычно от 1 до 20 вес.%, в сочетании с одной или более фармацевтически приемлемыми добавками, такими как разбавители, связующие, разрыхляющие агенты, адсорбенты, ароматизирующие вещества, вкусовые агенты.

Указанная фармацевтическая композиция и лекарственное средство могут быть получены известными в фармацевтике способами.

Для получения фармацевтической композиции активный ингредиент (соединение формулы (I)) смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и, при необходимости с соответствующими добавками.

Лекарственное средство может быть в жидкой или твердой форме.

Примерами твердых лекарственных форм являются, например, таблетки, пилюли, желатиновые капсулы и др. Примерами жидких лекарственных форм для инъекций и парентерального введения являются растворы, эмульсии, суспензии и др. Получение указанных лекарственных форм осуществляется традиционными для фармацевтики методами - смешением компонентов, таблетированием, капсулированием и т.д.

Клатратные комплексы, предлагаемые согласно настоящему изобретению могут быть получены двумя путями:

- 1) жидкофазным методом синтеза
- 2) твёрдофазным методом синтеза.

Жидкофазный способ заключается в том, что готовят водный раствор исходного β -циклодекстрина и спиртовой соответствующего производного 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола, которые затем смешивают при перемешивании и нагревании до температуры не выше 75°C, при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбо-нилиндола или его фармацевтически приемлемая соль: β -циклодекстрин от 1:1 до 1:5 с последующим перемешиванием при указанной температуре до получения однородного раствора и выделением полученного **кристаллического** клатратного комплекса. Согласно настоящему способу получают нековалентные клатратные комплексы, стабилизированные водородными связями. Нековалентный комплекс - комплекс, который образуется между молекулами веществ в подходящем растворителе за счет межмолекулярного ван-дер-ваальсового взаимодействий нековалентной природы, а именно - водородного связывания.

Твердофазный метод заключается в том, что β -циклодекстрин и кристаллическое производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбо-нилиндола или его фармацевтически приемлемая соль при температуре 30-60°C, подвергают перемалыванию со

скоростью от 400об/мин до 800об/мин в период времени от 10 до 60 мин, как правило на планетарной шаровой мельнице, в режимах от Ударно-Сдвигового до Ударного, при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола или его фармацевтически приемлемая соль: β -циклодекстрин от 1:1 до 1:5 (для соединения А оптимальными являются соотношения 1:1 и 1:2), с выделением полученного **кристаллического** клатратного комплекса, **при необходимости**, в виде наночастиц с размером частиц менее 100 нм.

Из теории механосинтеза известно, что пластическая деформация твердого тела обычно приводит не только к изменению формы твердого тела, но и к накоплению в нем дефектов, изменяющих физико-химические свойства, в том числе реакционную способность. Накопление дефектов может быть использовано в химии для ускорения реакций с участием твердых веществ, снижения температуры процессов и других путей интенсификации химических реакций в твердой фазе.

Особенностью процесса активирования твердого вещества в результате механической обработки является то, что активирование происходит, когда размер частиц по мере измельчения достигнет некоторой критической величины. В ходе механической активации не столько увеличивается поверхность, сколько накапливаются дефекты во всем объеме кристалла. Это резко изменяет многие физико-химические свойства твердых веществ, в том числе и реакционную способность.

Повышение реакционной способности в результате механической активации можно рассматривать как один из методов получения твердых веществ в метастабильной, активной форме. Поскольку химические реакции с участием твердых веществ в зависимости от особенностей их механизма по-разному чувствительны к различным дефектам, которые содержатся в кристалле, задача механической активации состоит не только в том, чтобы произвести накопление дефектов вообще, но и получить именно тот вид

дефектов, который необходим для данной реакции. Эта цель может быть достигнута как подбором условий механического воздействия на кристалл (энергия воздействия, длительность, соотношение между давлением и сдвигом, температура обработки, состав окружающей атмосферы), так и учетом особенностей строения кристалла, характера химической связи, его прочностных характеристик и т.д.

Для получения наночастиц обычно вначале получают твердую дисперсию с последующим необязательным размалыванием или растиранием твердой дисперсии до получения соответствующего размера частиц. Тонкое измельчение частиц может быть осуществлено механическим способом путем приложения к частицам силы, под действием которой происходит их размельчение. Такая сила может быть обеспечена при столкновении частиц, которым придана высокая скорость, между собой. Тонкое измельчение с целью получения тонкоизмельченных частиц может быть осуществлено, например, с помощью перемалывания, с применением воздушно-струйной микронной коллоидной мельницы, с применением шаровой мельницы или с применением штифтовой мельницы. Размер получаемых наночастиц может быть определен любыми способами, общеизвестными в отрасли. Могут быть использованы, например, следующие способы: просеивание сквозь сита, седиментация, электрозонное сенсирование (с помощью счетчика Каултера), микроскопия, малоугловое лазерное светорассеяние LALLS (аббревиатура от Low-Angle Laser Light-Scattering - малоугловое лазерное светорассеяние). Предпочтительными для использования в предлагаемом изобретении являются способы измерения размеров частиц, наиболее широко используемые в фармацевтической промышленности, такие как лазерная дифракция или ситовый анализ.

Клатратный комплекс, получаемый согласно настоящему изобретению, по сравнению с ранее известным близким по структуре и применяемым в промышленности противовирусным соединением – арбидолом, обладает не только повышенной растворимостью и

биодоступностью, но и повышенной активностью, что является неожиданным и неочевидным для данного клатратного комплекса.

Более подробно изобретение раскрывается в нижеуказанных примерах, которые, однако, не ограничивают притязания, а только иллюстрируют возможность его осуществления.

Нижеследующие примеры иллюстрируют предлагаемое изобретение.

1. Жидкофазный метод: Рассчитанную навеску β -циклодекстрина растворяли в 0,5 л дистиллированной воды при температуре 65-70⁰С. Навеску соединения А растворяли в 0,25 л этанола при той же температуре, что и циклодекстрин. При перемешивании и нагревании раствор гидрохлорида этилового эфира 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты приливается к раствору циклодекстрина. После смешения продолжали поддерживать температуру на уровне 65-70⁰С до получения истинного раствора, после чего в течение 2-х часов понижали температуру до 55⁰С. Спирт из раствора упаривали, а водный остаток отправляли на лиофильную сушку.

2. Твердофазный метод: Испытания проводились на шаровой планетарной мельнице *Активатор 2s* с материалом помольных стаканов из оксида алюминия. Оптимальными оказался режим 400 об/мин 5 мин, 600 об/мин 10 мин, 400 об/мин 5 мин, шары 10мм (оксид циркония) для получения комплекса соединение А: β -циклодекстрин. Мольные соотношения компонентов также варьировались от 1:1 до 1:3.

Благодаря именно этим режимам были получены комплексы с оптимальным набором спектральных данных и растворимостью. Полученный комплекс имел размер частиц менее 100 нм.

Более подробно получение клатратного комплекса (1:1) в виде наночастиц с указанным размером подтверждает анализ, проведённый на приборе *Zetasizer Nano ZS* (рисунок 1). Условия измерения следующие: дисперсия в воде. Плотность 1,330, вязкость 0,8886сР, температура 25⁰С,

скорость истирания 210, средний диаметр получаемых в этом случае частиц 32,6 нм.

Аналогично были получены комплексы:

5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-метил-1-циклогептил-3-этоксикарбонилиндол: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

5-гидрокси-4-диэтиламинометил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

6-хлор-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-этил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

6-иод-5-гидрокси-4-диметиламинометил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

5-гидрокси-4-морфолинометил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол или его гидрохлорид: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

5-гидрокси-4-(N-метилпиперазино)метил-2-этил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол, его гидрохлорид или мезилат: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

5-гидрокси-4-(N-бензилпиперазино)метил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол и его гидрохлорид: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

5-гидрокси-4-(N-фенилпиперазино)метил-2-метил-1-циклогексил-3-этоксикарбонилиндол, его оксалат и гидрохлорид: β -циклодекстрин (мольные соотношения от 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5)

Образование клатратных комплексов подтверждено набором спектральных данных.

Для соединения А:

Образование комплексов подтверждалось данными УФ и ИК спектроскопии.

В качестве конкретного примера представлены сравнительные УФ спектры чистого соединения А, комплексов в соотношении 1:2 и 1:3, а также чистого β -циклодекстрина. Результаты показаны на рисунках 2, 3, 4 и 5 соответственно.

Растворитель: вода

Соединение А: 0,0483 г в 25 мл растворителя

ЦД: Соединение А =1:1 0,1862 г в 25 мл растворителя

ЦД: Соединение А =2:1 0,3245 г в 25 мл растворителя

ЦД: (циклодекстрин) 0,1750 г в 50 мл растворителя

Для снятия спектров данные растворы разбавлены в 100 раз. Навески образцов содержали одинаковое количество соединения А (0,0483 г), поэтому падение интенсивности поглощения можно отнести за счет экранирования молекулы соединения А β -циклодекстрином, т.е. образование комплекса.

Кроме того был проведён сравнительный анализ ИК-спектров чистого Соединения А, комплексных препаратов (соотношения 1:1 и 1:2), рисунки 6 - 8 соответственно.

На этих спектрах отчётливо видно, что происходит перекрывание сигналов характерных групп соединения А: полос поглощения в области $2700 - 2900 \text{ см}^{-1}$ связанной с валентными колебаниями $-\text{CH}$ и $-\text{CH}_2$ групп циклогексильного фрагмента, полосы поглощения в области 1750 см^{-1} , связанной с валентными колебаниями сложноэфирной группы $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, полос поглощения $1400-1600 \text{ см}^{-1}$, соответствующих валентным колебаниям

связей С-С бензольного кольца, а также полосы поглощения 1250 см^{-1} соответствующей фенильной –ОН группе. Данный факт говорит о том, что молекула противовирусного препарата находится в полости молекулы циклодекстрина, за счёт чего и происходит перекрывание сигналов и однозначно подтверждается образование клатратных комплексов.

По совокупности физико-химических характеристик оптимальным является мольное соотношение Соединение А: β -циклодекстрин **1:2**.

ТАБЛЕТКИ

Клатратный комплекс 100мг

Соединения А и β - циклодекстрина

при мольном соотношении 1:2

Возможные добавки: микроцеллюлоза, лактоза, стеарат кальция, крахмал.

Получают смешением компонентов в смесителе Vectochem и прессованием на таблетирующей машине Rimes.

КАПСУЛЫ

Клатратный наноконкомплекс 100мг

Соединения А и β -циклодекстрина

при мольном соотношении 1:2

Возможные добавки: микроцеллюлоза, лактоза, крахмал.

Получают смешением компонентов в смесителе Vectochem и заполнением желатиновых капсул 3VC.

Сравнительное изучение противовирусной активности Соединения А и комплексной формы препарата Соединение А с β -циклодекстрином при соотношении 1:2.

Противовирусную активность полученного комплекса этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты с β -циклодекстрином в виде наночастиц при соотношении **1:2** и

«нативный» этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты изучали в экспериментах на модели гриппозной пневмонии мышей. Эффективность соединений оценивали по показателю защиты от смертности и средней продолжительности жизни, инфицированных вирусом и леченных животных.

В предварительном опыте была определена доза вируса А/Аичи/2/69, содержащая 10 LD₅₀.

Для этого группы, состоящие из 5-6 мышей, заражали целым аллантоисным вирусом и последовательными 10-кратными его разведениями. Данные по наблюдению за животными в течение 15 дней представлены в таблице 1. Исследования по противовирусной активности противовируса *in vivo* проведены в Центре химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ). Результаты исследований приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Определение LD 50 на модели гриппозной пневмонии мышей

Раз введения Вируса	Количество мышей в группе	Выжившие/погибшие	Смертность, %
Цельный вирус	4	0/4	100
10-1	5	0/5	100
10-2	5	0/5	100
10-3	5	3/6	50
10-4	6	6/0	0
10-5	5	5/0	0

Из представленных данных видно, что 50% гибель животных вызывает заражение вирусом 10⁻³. Все животные в опыте были заражены дозой вируса с множественностью 10 LD₅₀.

Таблица 2. Изучение эффективности нативной формы противовирусного средства и его клатратного комплекса с циклодекстрином на модели гриппозной инфекции у мышей

Пре- парат	1 опыт				2 опыт			
	Выживаемость		Показатель защиты от смертности %	Средняя продолжительность жизни (дни)	Выживаемость		Показатель Защиты от смертности %	Средняя продолжительность жизни (дни)**
	жив/ общее	% смертности			жив/ общее	% смертности		
Нативная форма								
30 мг/кг/ день	5/10	50	40	10,6 (1-5 д., 3-6 д., 1-13 д.)	4/10	60	40	9,4 (2-5 д., 3-7д., 1-9 д.)
60 мг/кг/ день	5/10	50	40	10,3 (1-5 д., 1-6 д., 2-7 д., 1-8 д.)	3/10	70	30	9,5 (1-5 д., 5-7 д., 2-9 д.)
Клатратная форма с циклодекстрином								
30 мг/кг/ день	7/10	30	60	13,4 (1-10 д., 2-11 д.)	7/10	30	70	14,1 (1-11 д., 2-10 д.)
60 мг/кг/ день	6/10	40	50	12,6 1-3 д., 1-6 д., 2-8 д.)	6/10	40	60	13,2 (2-10 д., 4-7 д., 1-9 д.)
Вирусный контроль								
	1/10	10	90	6,2 (4-5д., 2-6д., 1-7д., 1-8д., 1-9д.)	0/10	100		5,7 (3-5 д., 4-7д., 3-8 д.)

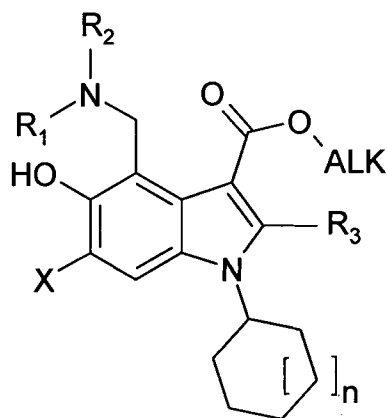
*Схема лечения: за 24 и 1 часа до заражения, далее через 8,24,48,72 и 96 часов после заражения

****Среднюю продолжительность жизни определяли по формуле $\Sigma f(d-1)/n$, где f -количество мышей умерших на день d (выжившие мыши включены в f и d в этом случае равно 16), n -количество мышей в группе.**

Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что препарат этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты в виде клатратного комплекса с β -циклодекстрином при соотношении 1:2, применявшийся в дозах 30 и 60 мг/кг/день по противовирусной активности превосходил нативный этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты, о чем свидетельствуют показатели защиты от смертности 50-70 и 30-40 % соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I):



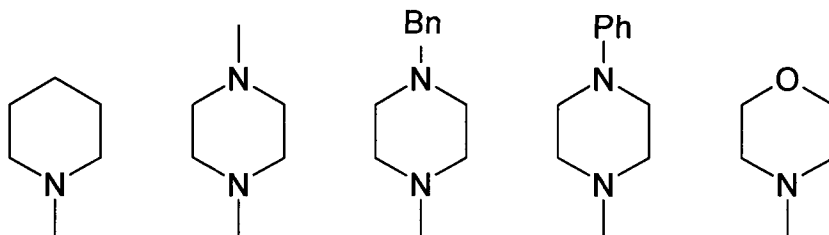
Формула (I)

где X означает - водород, хлор, йод, $n=1$ или 2 ,

R_3 - C_1 - C_3 алкил,

ALK- означает C_1 - C_6 алкильную группу,

R_1 , R_2 независимо выбираются из C_1 - C_4 -алкила, преимущественно метила, или R_1 и R_2 вместе с атомом азота (т.е. группа $-NR_1R_2$) означает группы, соответствующие формулам:



в которых Вn- бензил, а Ph- фенил, при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола: β -циклодекстрин от 1:1 до 1:5.

2. Клатратный комплекс по п.1, в котором мольное соотношение β -циклодекстрина и производного 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбо-нилиндола находится в пределах от 1:1 до 1:3, предпочтительно, при соотношении 1:2.

3. Клатратный комплекс по п.1 или 2, согласно которому он представляет собой наночастицы с размером менее 100 нм.

4. Клатратный комплекс по п.1, в котором производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола представляет собой этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты.

5. Клатратный комплекс по п.1, обладающий противовирусным действием.

6. Клатратный комплекс по п.5, обладающий активностью против вирусов гриппа А.

7. Жидкофазный способ получения клатратного комплекса по п.1, который заключается в том, что смешивают водный раствор β -циклодекстрина и спиртовой соответствующего производного производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола или его фармацевтически приемлемая соль: β -циклодекстрин в пределах от 1:1 до 1:5 при перемешивании и нагревании до температуры не выше 75°C, затем выдерживают при перемешивании при указанной температуре до получения однородного раствора с последующим выделением полученного клатратного комплекса.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, используют мольное соотношение производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-

алкоксикарбонилиндола: β -циклодекстрин в пределах от 1:1 до 1:3, предпочтительно 1:2.

9. Способ по п.7, согласно которому в качестве производного 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) используют этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты.

10. Твердофазный способ получения клатратного комплекса по п.1, отличающийся тем, что β -циклодекстрин и соответствующее производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль подвергают перемалыванию на шаровой мельнице со скоростью от 400об/мин до 800об/мин в течение времени от 10 до 60 мин при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола или его фармацевтически приемлемая соль: β -циклодекстрин от 1:1 до 1:5 при температуре от 30 до 60°C, с получением клатратного комплекса, который при необходимости дополнительно перемалывают для получения продукта в виде наночастиц с размером менее 100 нм.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола: β -циклодекстрин используют при мольном соотношении в пределах от 1:1 до 1:3, особенно при соотношениях 1:2.

12. Способ по п.10, согласно которому в качестве производного 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) используют этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты.

13. Способ п. 10, согласно которому получают клатратный комплекс в виде наночастиц с размером менее 100 нм.

14. Фармацевтическая композиция, обладающая противовирусным действием, которая содержит в эффективном количестве клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбо-нилиндола общей формулы (I) при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола: β -циклодекстрин от 1:1 до 1:5 по п. и фармацевтически приемлемый наполнитель.

15. Фармацевтическая композиция, по п.14, обладающая активностью против вируса гриппа А или вируса гриппа В или гриппозной пневмонии, которая содержит клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбо-нилиндола: β -циклодекстрин от 1:1 до 1:5 по п.1 в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый наполнитель.

16. Фармацевтическая композиция по п.14, которая содержит клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола: β -циклодекстрин в пределах от 1:1 до 1:3, особенно при соотношениях 1:2.

17. Фармацевтической композиция по п.14, которая содержит клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) по п.1 в виде наночастиц с размером менее 100 нм.

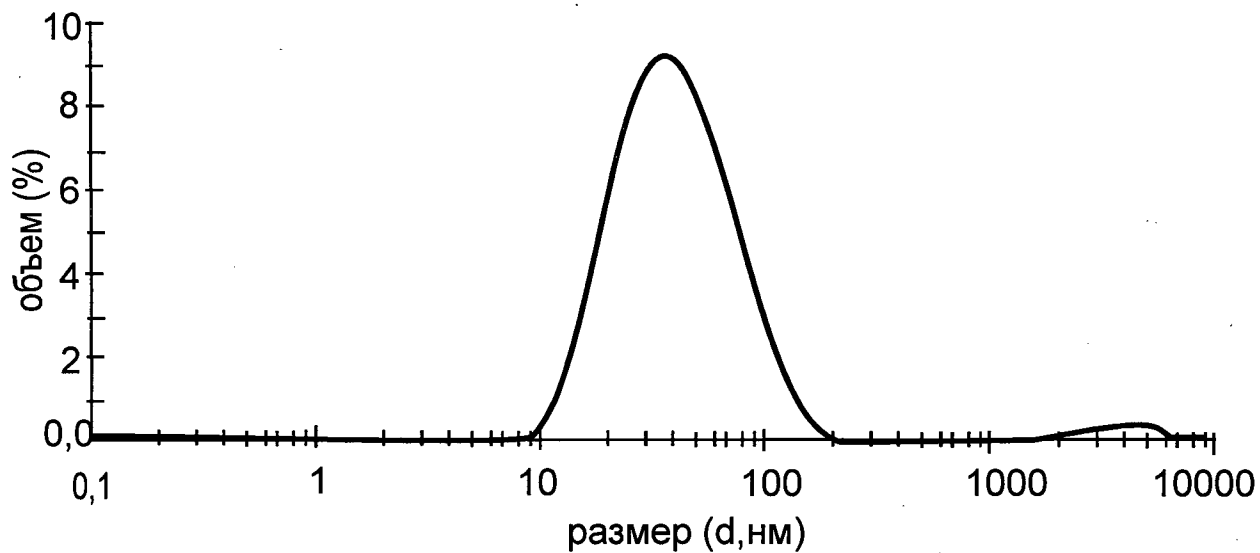
18. Фармацевтической композиция по п.14, которая содержит в клатратном комплексе этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты в качестве производного 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола.

19. Лекарственное средство в виде капсул, таблеток или инъекций в фармацевтически приемлемой упаковке, которое содержит клатратный комплекс β -циклодекстрина с производным 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I) при мольном соотношении производное 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил(или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола общей формулы (I): β -циклодекстрин в пределах от 1:1 до 1:5, предпочтительно, при соотношения от 1:1 до 1:3, по п.1, или фармацевтическую композицию на его основе по п.14, в эффективном количестве.

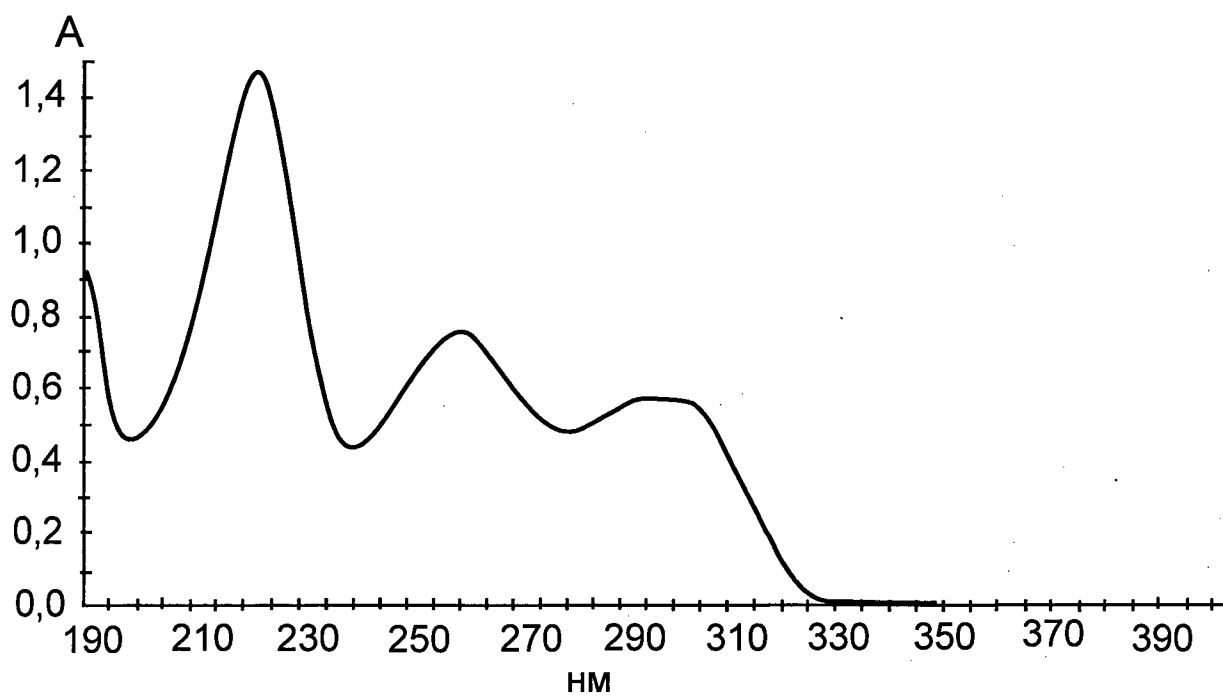
20. Лекарственное средство по п.19, отличающееся тем, что содержит клатратный комплекс β -циклодекстрина и этиловый эфир 1-циклогексил-4-аминометил-5-гидрокси-2-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты в качестве производного 5-гидрокси-4-аминометил-1-циклогексил (или циклогептил)-3-алкоксикарбонилиндола.

1/4

распределение по объёму

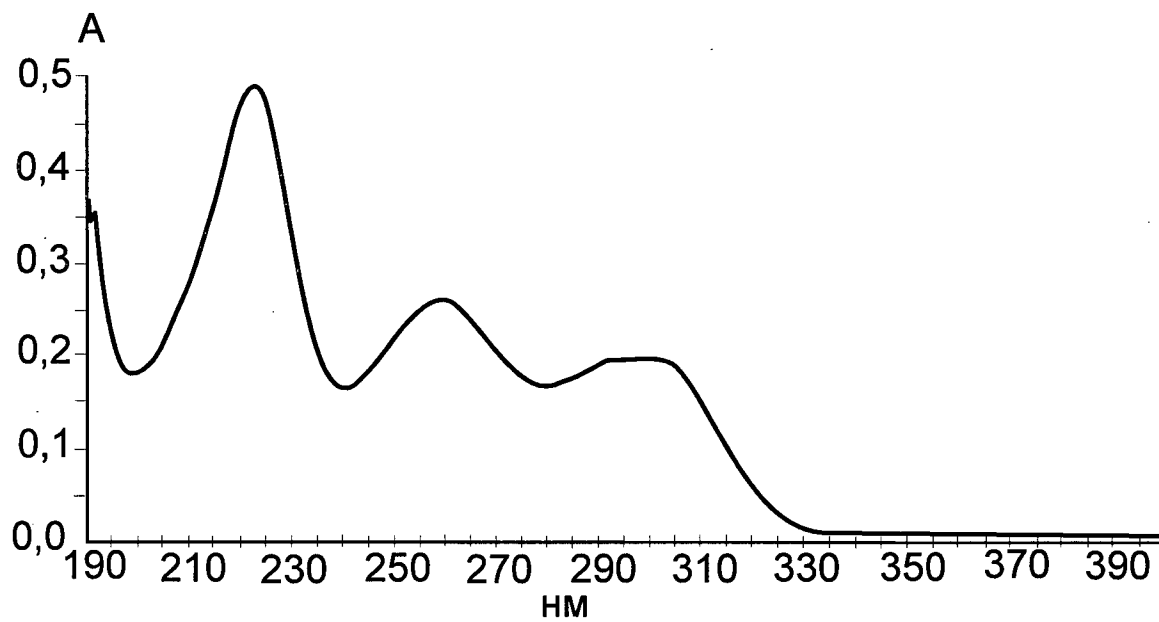


Фигура 1

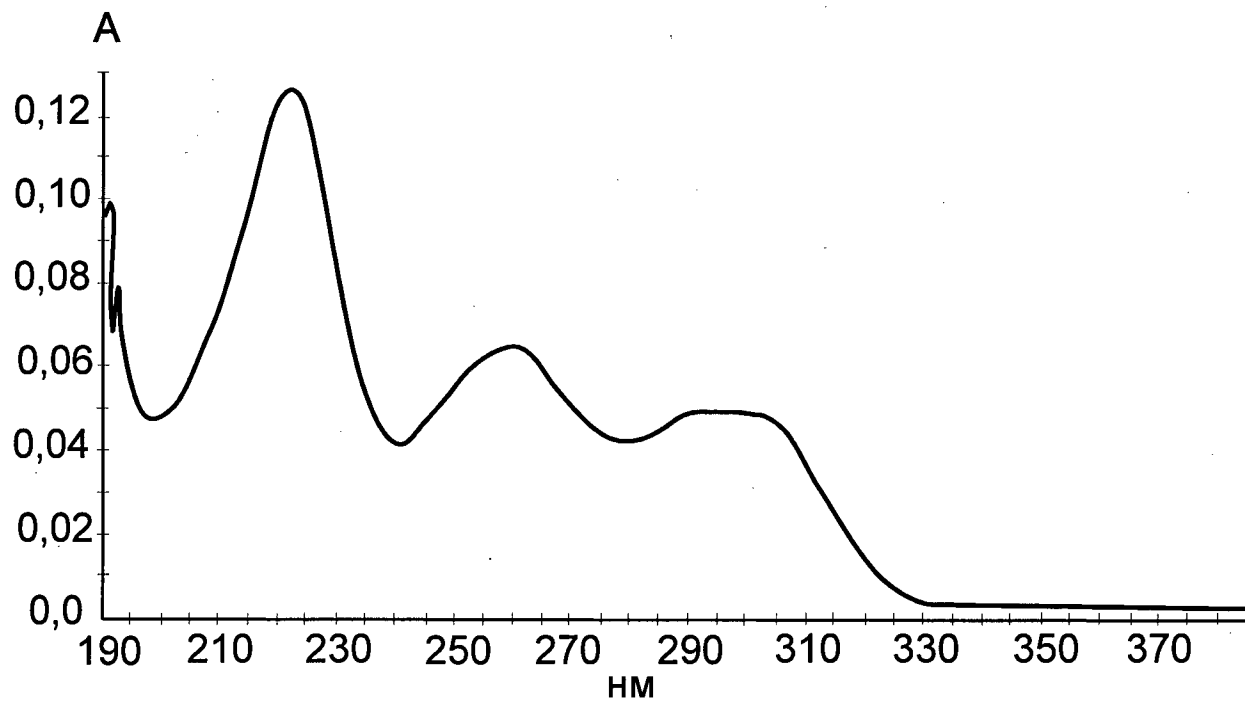


Фигура 2

2/4

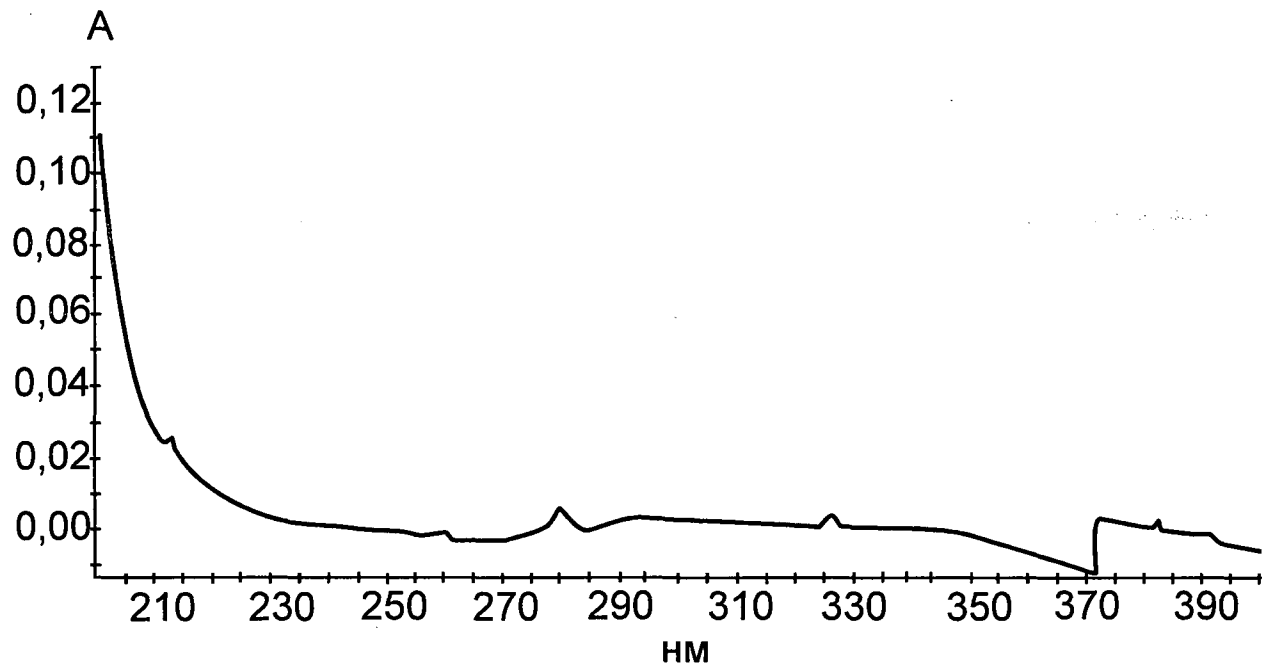


Фигура 3

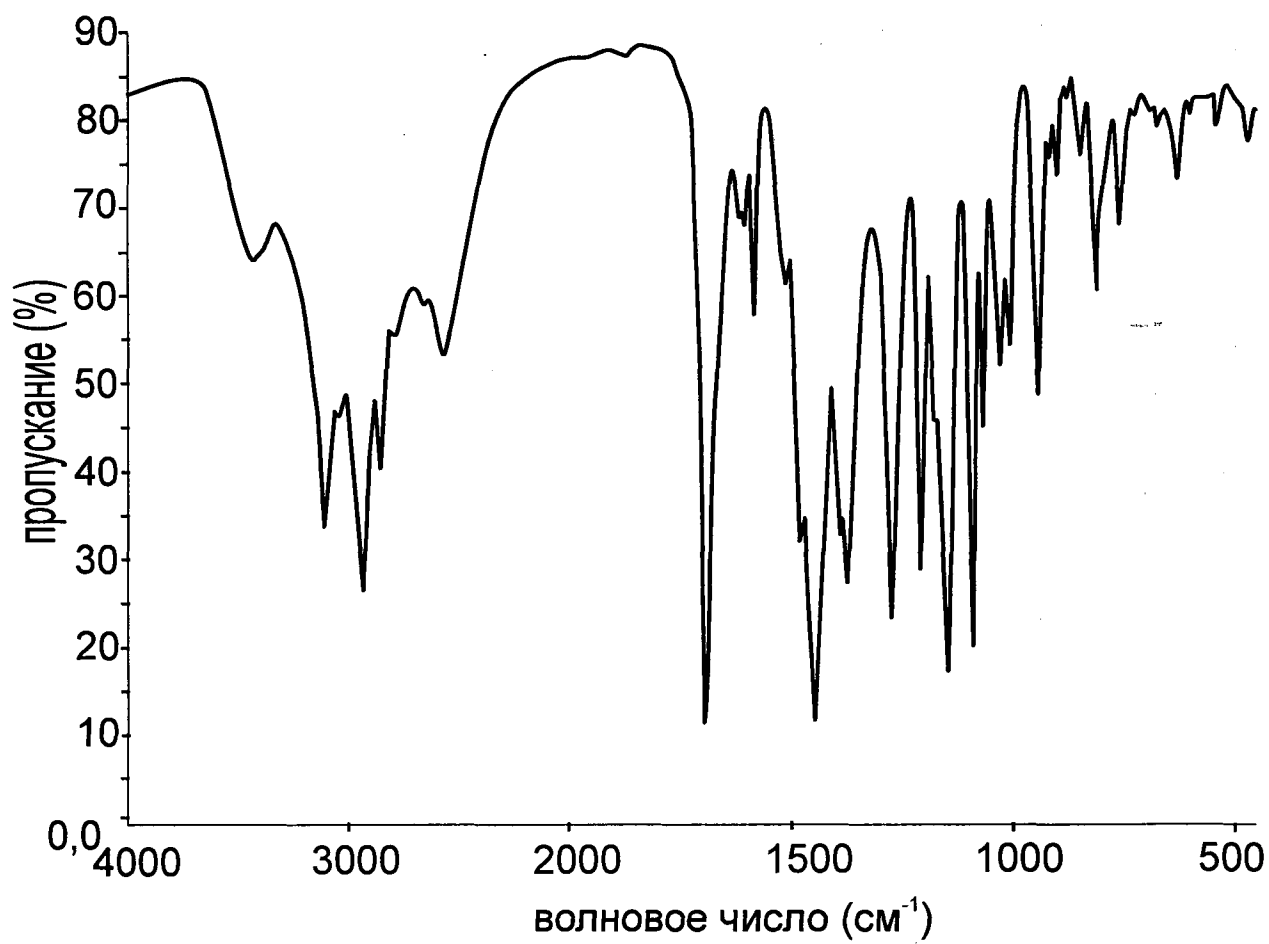


Фигура 4

3/4

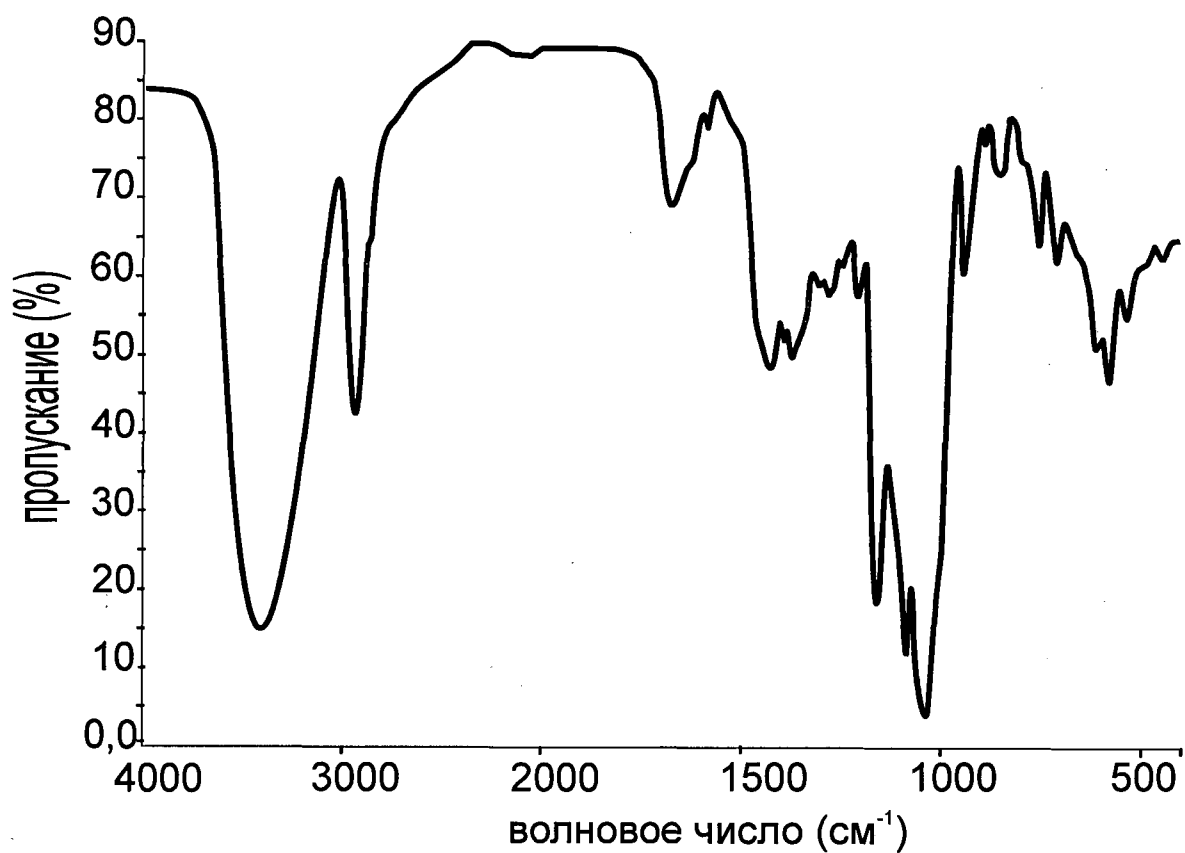


Фигура 5

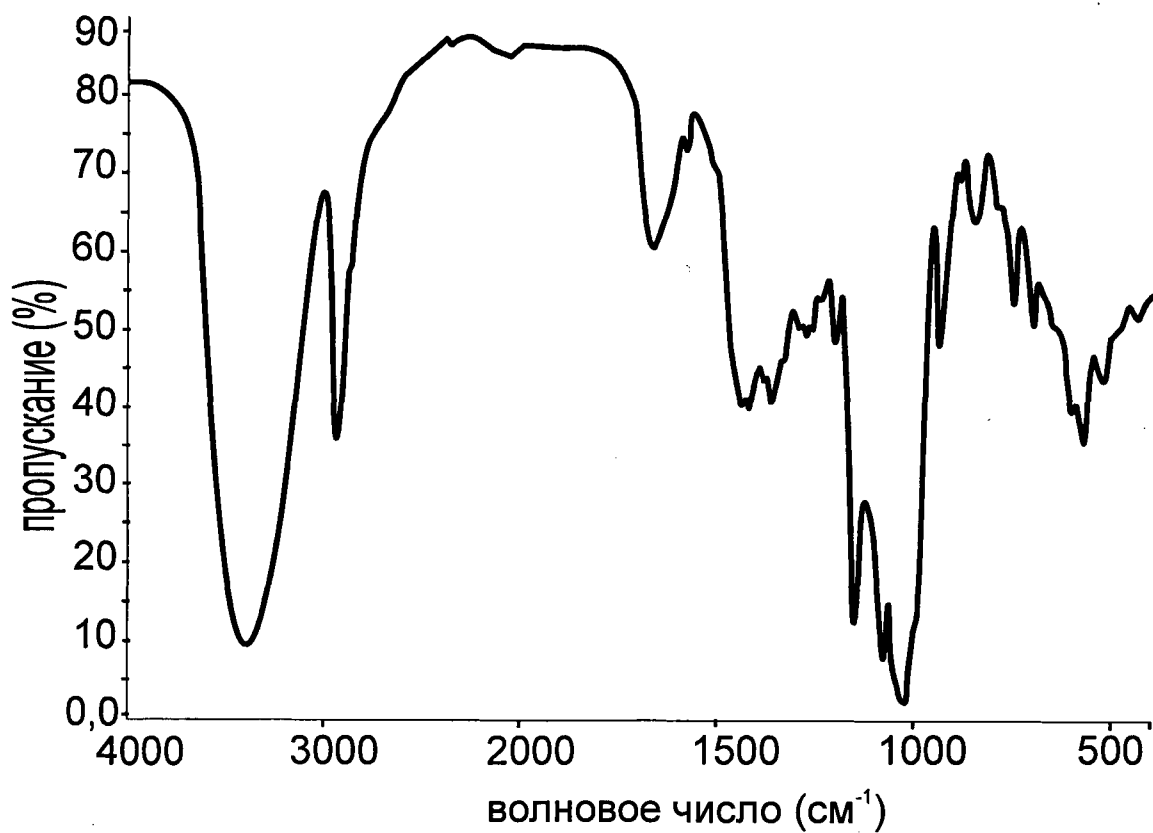


Фигура 6

4/4



Фигура 7



Фигура 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2012/000222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see supplemental sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08B 37/16, A61K 47/48, 31/724, 31/404, C07D 403/06, 209/402, A61P 31/16, 31/12, B82B 3/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DEPATISnet, Esp@cenet, PatSearch, RUPAT, USPTO, STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2099354 C1 (THE UNIVERSITET OF KANSAS) 20.12.1997, the abstract, the claims	1-20
A	RU 2386616 C2 (OBSHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVENNOSTYU "BINATEKH") 20.04.2010, the abstract, the claims	1-20
A	RU 2128664 C1 (ZAKRYTOE AKTSIONERNOE OBSHESTVO "PROIZVODSTVENNO-KOMMERCHESKAYA ASSOTSIATSIYA AZT") 10.04.1999	1-20
A	US 4956351 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 11.09.1990, the abstract, the claims	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 July 2012 (05.07.2012)

Date of mailing of the international search report

09 August 2012 (09.08.2012)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2012/000222

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/0204179 A1 (ANDRE ARIGONY SOUTO) 12.08.2010, the abstract, the claims	1-20
A	US 4727064 A (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 23.02.1988, the abstract, the claims	1-20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B 37/16 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2012/000222

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ		<i>C08B 37/16 (2006.01)</i> <i>A61K 31/724 (2006.01)</i> <i>A61K 47/48 (2006.01)</i> <i>C07D 209/42 (2006.01)</i> <i>C07D 403/06 (2006.01)</i> <i>A61K 31/404 (2006.01)</i> <i>B82B 3/00 (2006.01)</i> <i>A61P 31/12 (2006.01)</i> <i>A61P 31/16 (2006.01)</i>
Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА		
Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)		
C08B 37/16, A61K 47/48, 31/724, 31/404, C07D 403/06, 209/402, A61P 31/16, 31/12, B82B 3/00		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)		
DEPATISnet, Esp@cenet, PatSearch, RUPAT, USPTO, STN		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2099354 C1 (ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАНЗАС) 20.12.1997, реферат, формула	1-20
A	RU 2386616 C2 (ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "БИНАТЕХ") 20.04.2010, реферат, формула	1-20
A	RU 2128664 C1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ПРОИЗВОДСТВЕННО-KOMMEPЧЕСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЗТ") 10.04.1999	1-20
A	US 4956351 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 11.09.1990, реферат, формула	1-20
☒ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов:	"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение "Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности "У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста "&" документ, являющийся патентом-аналогом	
"А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным		
"Е" более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее		
"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)		
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
"Р" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		
Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске	
05 июля 2012 (05.07.2012)	09 августа 2012 (09.08.2012)	
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: Т. Гладышко Телефон № (495) 531-64-81	

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2012/000222

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	US 2010/0204179 A1 (ANDRE ARIGONY SOUTO) 12.08.2010, реферат, формула	1-20
A	US 4727064 A (THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 23.02.1988, реферат, формула	1-20