



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012116226/15, 24.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.04.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.04.2012

(45) Опубликовано: 10.12.2013 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Серков И.В. и др. Многофункциональные соединения, содержащие органические нитраты-прототипы гибридных лекарственных препаратов. - Успехи химии, 2009, №78 (5), с.442-465. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. - М.: Медицина, 1985, 160 с. GAUVREAU G.M. et al. «Protective effects of inhaled PGE₂ on allergen-induced airway responses and (см. прод.)

Адрес для переписки:
117452, Москва, ул. Азовская, 24, корп.2,
кв.388, Я.А.Иваненкову

(72) Автор(ы):

Безуглов Владимир Виленович (RU),
Серков Игорь Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной
ответственностью "Простанит девелопмент"
(RU)

RU 2 500 397 C1

(54) БРОНХОЛИТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ ПРОСТАГЛАНДИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к пульмонологии, и касается лекарственного средства для лечения воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей, в частности бронхиальной астмы и обструктивного бронхита, на основе 1',3'-динитроглицеринового эфира, 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты, обладающего выраженным бронхорасширяющим эффектом. Рассмотрен способ лечения воспалительных и

обструктивных заболеваний дыхательных путей с применением лекарственного средства на основе 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты. Настоящее изобретение обеспечивает расширение номенклатуры бронхолитических средств за счет использования производного природного простагландина E₂, характеризующегося более высокой биологической активностью и отсутствием заметных побочных эффектов. 2 н.п. ф-лы, 4 пр., 1 ил.

(56) (продолжение):

airway inflammation», American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Volume 159, Issue 1, 1999, Pages 31-36.

RU 2 500 397 C1

R U 2 5 0 0 3 9 7 C 1

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU⁽¹¹⁾ 2 500 397⁽¹³⁾ C1

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

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012116226/15, 24.04.2012

(24) Effective date for property rights:
24.04.2012

Priority:

(22) Date of filing: 24.04.2012

(45) Date of publication: 10.12.2013 Bull. 34

Mail address:

117452, Moskva, ul. Azovskaja, 24, korp.2,
kv.388, Ja.A.Ivanenkovu

(72) Inventor(s):

Bezuglov Vladimir Vilenovich (RU),
Serkov Igor' Viktorovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Prostanit development" (RU)

(54) PROSTAGLANDIN-BASED BRONCHOLYTIC DRUG

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to pulmonology, and concerns a drug for treating inflammatory and obstructive respiratory diseases, particularly bronchial asthma and obstructive bronchitis, based on 1,3'-dinitroglycerine ester of 11(S),15(S)-dihydroxy-9-keto-5Z,13E-prostadiene acid, possessing a pronounced bronchodilatory effect. What is

considered is a method of treating the inflammatory and obstructive respiratory diseases using the drug based on 1,3'-dinitroglycerine ester of 11(S),15(S)-dihydroxy-9-keto-5Z,13E-prostadiene acid.

EFFECT: invention provides extending the range of the broncholytic drugs ensured by using a natural prostaglandin E₂ derivative characterized by higher biological activity and no observable side effects.

2 cl, 4 ex, 1 dwg

R U 2 5 0 0 3 9 7 C 1

Область техники, к которой относится изобретение

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

Уровень техники

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

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

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

Задача элиминирования вышеназванного побочного эффекта была решена авторами настоящего изобретения с помощью модификации молекулы простагландина путем введения в нее дополнительного фрагмента, содержащего нитрогруппы, а именно, за счет получения 1',3'-динитроглицеринового эфира 11(S),15(S)-дигидрокси-9-кето-5Z,13E-простадиеновой кислоты - производного природного простагландина E_2 , названного нитропростоном.

Способы получения и спектр активности нитропростона в экспериментах на гладких мышцах были описаны авторами настоящего изобретения в более раннем патенте РФ 2067094. В экспериментах по расслаблению трахеи морской свинки было получено значение EC₅₀ 0,007±0,025 мкМ для нитропростона против 0,14±0,08 мкМ - для природного простагландина E_2 , что демонстрирует значительно более выраженную активность нитропростона по сравнению с природным простагландином. Однако, как и в случае с природным простагландином E_2 , на основании данных, полученных на гладких мышцах экспериментальных животных, нельзя было сделать заключение о пригодности вещества в качестве бронхорасширяющего средства для применения у людей. Проведенные авторами дополнительные исследования на здоровых добровольцах и пациентах с бронхиальной астмой, демонстрируют эффективность использования нитропростона в качестве бронхорасширяющего средства у людей, не вызывающего заметных

побочных эффектов.

Раскрытие изобретения

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

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

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

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

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

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

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

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

компонента в физиологическом растворе нужного объема.

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

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

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

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

Краткое описание чертежей

На Фиг.1 показано изменение пиковой объемной скорости выдоха в течение 360 мин после ингаляции нитропростона в дозе 7,5 мкг. По оси абсцисс - время после введения нитропростона, мин; по оси ординат - пиковая объемная скорость выдоха (л/мин). Фамилии пациентов сокращены.

Осуществление изобретения

Возможность осуществления настоящего изобретения иллюстрируют следующие примеры.

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

В смеси 125 мл толуола и 20 мл сухого ацетона при постоянном перемешивании в атмосфере аргона растворяли 1 г (2,8 мМ) простагландина Е₂ и последовательно прибавляли 1.46 г (14.46 мМ) триэтиламина и 2 г (10,47 мМ) р-толуолсульфохлорида и перемешивали 10 мин. Затем к полученному раствору смешанного ангидрида прибавляли 1 г (8,2 мМ) диметиламинопиридина и 1,5 г (8,24 мМ) 1,3-динитрата глицерина (5) и перемешивали полученную смесь 1 ч при 25°C. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении до половины объема, выпавший снова гидрохлорид триэтиламина отфильтровывали, а фильтрат наносили на колонку с 200 г силикагеля Л (100-250 мкм) и элюировали градиентной системой бензол-ацетон. Фракции, содержащие продукт (контроль с помощью ТСХ), объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Получали 995 мг нитропростона, выход 68%, бесцветное вязкое масло, R_f 0.39 (бензол-диоксан-уксусная кислота, 40:10:1), [α]_D²⁰ - 42.1° (c=1, этанол), масс-спектр (m/z): 517 (M+H). Масс-спектр (химическая ионизация), (m/z, %): 533 (M+NH₃, 69), 516 (M, 60), 489 (M+H-CO, 40), 471 (M+H-NO₂, 29), 426 (M-2×NO₂, 100), 409 (M-2×NO₂-OH, 69), 391 (M-2×NO₂-OH-H₂O, 58), 352 (M-(CH₂ONO₂)₂C, 54), 334 (M-CH₂ONO₂)₂COH, 44), 317 (M-(CH₂ONO₂)₂COH-H₂O, 86). ИК-спектр, (КВг, пленка), нм⁻¹: 3400 (OH), 2860-3100

(CH), 1750 (00), 1660 (N=O, асим), 1280 (N=O, сим), 860 (O-N), 980 (C-C), 1158, 1102, 1074, 1010, 754, 634. ПМР (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 5,59 (1H, дд, J=7,5 Гц, J=15 Гц, H-14), 5,49 (1H, дд, J=8,5 Гц, J=15 Гц, H-13), 5,35 (3H, м, H-5, H-6, H-22), 4,74 (2H, дд, J=4 Гц, J=12,5 Гц, H-21 или H-23), 4,56 (2H, дд, J=6 Гц, J=12,5 Гц, H-21 или H-23), 4,03 (1H, kb, J=7 Гц, H-15), 3,99 (1H, kb, J=8,5 Гц, H-11), 2,67 (1H, дд, J=7 Гц, J=18 Гц, H-10β), 2,34 (2H, т, J=7 Гц, H-2), 2,29 (2H, м, H-12, H-10α), 2,08 (5H, м, H-8, H-3, H-7), 1,67 (2H, дкв, J=2 Гц, J=7 Гц, H-16), 1,52 (2H, дм, H-4), 1,31 (6H, м, H-17, H-18, H-19), 0,90 (3H, т, J=7 Гц, H-20). ¹³С-ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 211,75 (C-9), 171,31 (C-1), 136,59 (C-22), 131,31 (C-14), 130,04 (C-13), 127,99 (C-5), 126,90 (C-6), 73,07 (C-15), 72,16 (C-11), 69,59 (C-21 или C-23), 66,54 (C-21 или C-23), 54,79 (C-12), 54,13 (C-8), 46,23 (C-10), 37,76 (C-16), 33,45 (C-2), 32,26 (C-18), 26,88 (C-4), 25,75 (C-7), 25,52 (C-17), 24,89 (C-3), 23,25 (C-19), 14,87 (C-20).

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

Пример 2. Определение острой токсичности и терапевтического индекса нитропростона.

Опыты проводили на белых беспородных мышах-самцах (вес 22±2 г).

Нитропростон в виде спиртового раствора вводили внутрибрюшинно 10 мышам в объеме не более 50 мкл в дозе 215 мг/кг. Контрольной группе (10 животных) вводили такой же объем чистого этилового спирта. Срок наблюдения за состоянием животных - 14 суток. Терапевтический индекс определяли как отношение значений LD₅₀ (токсическая доза) к ED20 по изменению артериального давления (фармакологическая доза). И в контрольной и в опытной группе гибели животных не наблюдали. Таким образом, можно считать, а) что нитропростон в виде спиртового раствора является малотоксичным соединением; б) терапевтический индекс для нитропростона не ниже 15000.

Пример 3. Определение токсичности нитропростона при многократном введении.

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

Пример 4. Бронхолитическая активность нитропростона.

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

У всех пациентов проба с беротеком (стандартное бронхолитическое средство) давала положительный результат, что свидетельствовало о наличии бронхоспазма. Функции внешнего дыхания определяли с помощью автоматического

спироанализатора (VI 8911, Эстония). У здоровых добровольцев ни беротек, ни нитропростон не вызывали значимых изменений функций внешнего дыхания. У пациентов, получивших дозу 5 мкг нитропростона на одну ингаляцию, показатели внешнего дыхания улучшились незначительно, однако они не отметили каких-либо побочных эффектов. У всех пациентов, получивших дозу 7,5 мкг нитропротона на одну ингаляцию, показатели внешнего дыхания улучшились. Так, изменения максимальной объемной скорости выдоха 25% составили от 10,4 до 32,2% по сравнению с исходными значениями. Изменения пиковой объемной скорости выдоха у пациентов, получивших 7,5 мкг нитропротона на одну ингаляцию, представлены на Фиг.1. У всех пациентов произошло стойкое увеличение этого показателя, что свидетельствует об эффективности нитропротона как бронхолитического средства, пригодного для лечения воспалительных и обструктивных заболеваний легких у людей.

15

Формула изобретения

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

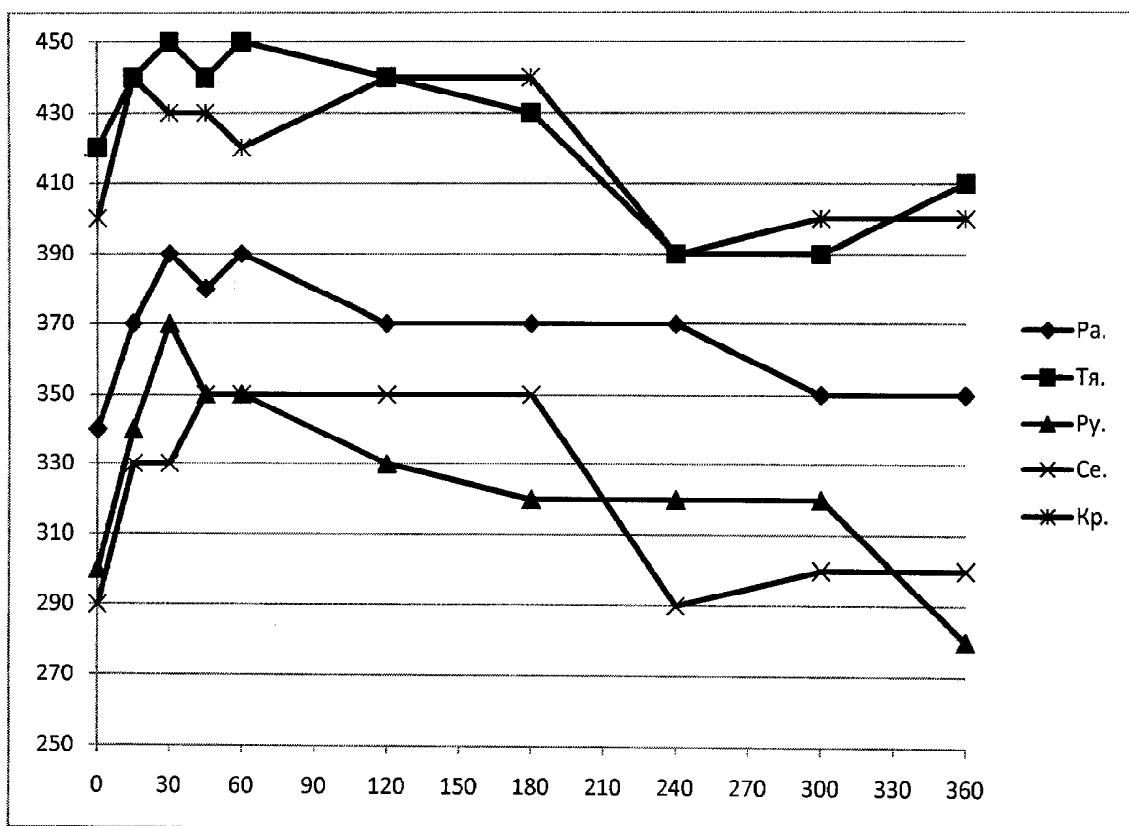
30

35

40

45

50



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

Фиг. 1