



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41446 (13) C2

(51) 7 A61K31/335

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЗАСТОСУВАННЯ ФУМАГІЛОЛУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ЛІКІВ, ПРИЗНАЧЕНИХ  
ДЛЯ БОРЬОБИ З КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

- (21) 97094765  
(22) 26.03.1996  
(24) 17.09.2001  
(31) 95/03549  
(32) 27.03.1995  
(33) FR  
(86) PCT/FR96/00448, 26.03.1996  
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.  
(72) Моліна Жан-Мішель, FR, Деруен Франсіс, FR  
(73) САНОФІ-СІНТЕЛАБО, FR, АССІСТАНС ПЮБ-ЛІК-ОПІТО ДЕ ПАРІ, FR  
(56) 1. WO-A-9419946, 1994.  
2. CORNEA, May 1993, 12(3) P. 261-5.  
3. A.M.J. OPHTHALMOL, Mar. 1993, 115(3) P. 293-8.  
4. INFECT. DIS. CLIN. NORTH A.M., 1994, 8/2 (483-498).  
5. JP-A-62000476.  
6. CANCER RESEARCH, vol. 55, no. 4, Feb. 1995, pp. 836-839.  
7. Rev. Med. Microbiol., 1992, 3/1 (35-42)  
(57) 1. Застосування фумагілолу або складного ефіру фумагілолу з (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) алкілкарбоною або (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) алкілдікарбоною кислотою, насиченою або ненасиченою, та їх фармацевтично прийнятних солей як активної речовини для одержання ліків, призначених для боротьби з кишковими інфекціями, викликаними мікроспоридами та/або криптоспоридами.  
2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що зазначений вище складний ефір представляє собою фумагілін.

3. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що ліки призначені для боротьби з кишковими інфекціями, основним збудником яких є Enterocytozoon bieneusi.  
4. Застосування за п. 3, яке відрізняється тим, що зазначений вище складний ефір представляє собою фумагілін.  
5. Застосування за п. 1 або 2, яке відрізняється тим, що ліки призначені для орального введення.  
6. Застосування за п. 3 або 4, яке відрізняється тим, що ліки представляють собою таблетки, желатинові капсули або таблетки пролонгованої дії, або таблетки з контрольованим виділенням.  
7. Фармацевтична композиція для боротьби з кишковими інфекціями, викликаними мікроспоридами та/або криптоспоридами, яка призначена для орального введення, яка характеризується тим, що як активну речовину вона містить складний ефір фумагілолу з (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) алкілдікарбоною кислотою, насиченою або ненасиченою, або одну з її фармацевтично прийнятних солей і, принаймні, один фармацевтично прийнятний ексципієнт та/або носій.  
8. Фармацевтична композиція за п. 7, яка відрізняється тим, що зазначений вище складний ефір представляє собою фумагілін.  
9. Фармацевтична композиція за п. 7 або 8, яка відрізняється тим, що вона містить 1-200 мг активної речовини в одиничній дозі.  
10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка відрізняється тим, що вона містить 7,5-30 мг активної речовини в одиничній дозі.

Даний винахід стосується нового застосування фумагілолу та його похідних, зокрема, фумагіліну.

Фумагілін представляє собою антибіотик, що вперше був описаний у 1951 році (The Merck Index 11th Edition, п.4199), який використовується, головним чином, для профілактики або лікування паразитарних хвороб при розведенні риб та бджіл, який використовувався також для локального лікування людей, у краплях для очей, від кератокон'юнктивіту, викликаного Encephalitozoon hellem (J.Ophthal., 1993, 115, 293). Однак його рахували неактивним як канцеролітичний засіб (Antibiotic Annual, 1958-1959, 541-546).

Зараз виявлено, що фумагілол та деякі складні ефіри, що утворені цією сполукою, які входять до складу лікувального засобу, зокрема, засобу для орального застосування, здатні усунути дуже тяжкі інфекційні ураження кишечника, що викликані мікроспоридами або криптоспоридами.

Також несподівано було виявлено, що фумагілол та складні ефіри фумагілолу з (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) алкілкарбоновими або (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) алкілдікарбоновими кислотами, насиченими або ненасиченими, здатні викликати знищення Enterocytozoon bieneusi у пацієнтів, заражених ВІЛ. Це відкриття являється несподіваним та має вирішальне значення, оскільки

(11) 41446 (13) C2  
(19) UA

інфекція цього типу, яка складає 95% кишкових інфекцій, що викликані мікроспоридами, призводить до кахексії та смерті хворих, заражених СНІДом, та у даний час невідомо для неї ніяких ліків.

Таким чином, одним з об'єктів даного винаходу є застосування фумагілолу або складних ефірів фумагілолу з ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілкарбоновими або ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілдикарбоновими кислотами, насиченими або ненасиченими, та їх фармацевтично прийнятних солей для отримання ліків, призначених для боротьби з кишковими інфекціями, що викликані мікроспоридами та/або криптоспоридами.

Більш конкретно та переважно, даний винахід, відповідно його переважному аспекту, стосується застосування фумагілолу або складних ефірів фумагілолу з ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілкарбоновими або ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілдикарбоновими кислотами, насиченими або ненасиченими, або їх фармацевтично прийнятних солей як активного початку для отримання ліків, призначених для боротьби з кишковими інфекціями, основним збудником яких є паразит *Enterocytozoon bieneusi*.

Під ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілкарбоновими або ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілдикарбоновими кислотами, насиченими або ненасиченими, мають на увазі карбонові або дикарбонові кислоти з лінійними або розгалуженими алкільними групами, причому алкілові групи можуть містити одну або декілька подвійних зв'язків.

Такими кислотами є, наприклад, оцтова, пропіонова, бутиринова, валеріанова, пивовалева, малінова, бурштинова, акрилова, кротонова, ізокротонова, олеїнова, малеїнова, фумарова кислоти, 2,4,6,8-декатетраєнова дикислота.

Особливо цікавою сполукою є фумагілін - складний ефір фумагілолу та 2,4,6,8-декатетраєнової дикислоти.

Складні ефіри, відповідно до даного винаходу, можуть бути легко отримані реакцією між фумагілолом та відповідною кислотою у звичайних умовах етерифікації, що описані в літературі.

Фумагілол, як отакий, або етерифікований ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілкарбоною або ( $C_1$ - $C_{12}$ ) алкілдикарбоною кислотою, може бути введений у формі вільної кислоти або, краще, у формі однієї з її солей з фармацевтично прийнятним носієм.

Для його введення пацієнтам, зараженим інфекцією, що викликається мікроспоридами або криптоспоридами, фумагілол або його складні ефіри змішують у кількості, достатній для терапевтичного ефекту, з фармацевтичними ексципієнтами, що звичайно використовуються для приготування фармацевтичних композицій, переважно, для орального застосування.

Переважно, сполуки даного винаходу застосовують як діючі початки в одиничних дозах, наприклад, у вигляді таблеток або желатинових капсул, що містять від 1 до 200 мг діючого початку, переважно, від 2 до 100 мг, краще, від 5 до 50 мг або, переважно, від 7,5 до 30 мг у одиничній дозі.

Фармацевтичні композиції для орального застосування складають наступний об'єкт даного винаходу.

У фармацевтичних композиціях даного винаходу для орального застосування, призначених для лікування вищезгаданих захворювань, діючий початок може бути введений в одиничних вищезгаданих дозах у суміші з класичними фармацев-

тичними носіями. Відповідні разові дози можуть представляти собою відповідні фармацевтичні форми для орального шляху введення, такі як таблетки, які, у випадку необхідності, можуть бути розділені на частини, желатинові капсули, порошки, гранули, розчини або суспензії для прийому через рот.

Коли готують тверду композицію у формі таблеток, як однієї з переважних форм, активний початок змішують з фармацевтичним ексципієнтом, таким як-желатин, крохмаль, лактоза, стеарат магнію, тальк, гуміарабік або їх аналогів.

Таблетки можна вкрити захисною оболонкою з сахарози або інших речовин, що підходять, або можна оброблювати їх таким чином, щоб вони мали пролонговану або сповільнену активність та щоб вони безперервно виділяли задану кількість активного початку. Ці таблетки зі сповільненою дією або з контрольованим виділенням складають іншу переважну форму препарату.

Препарат у вигляді желатинових капсул, які являються іншою особливо переважною формою, отримують, змішуючи активний інгредієнт з розчинником та вносять отриману суміш у м'які або тверді желатинові капсули.

Препарат у формі сиропу або еліксиру може містити активний інгредієнт разом з некалорійним підсолоджуючим агентом, переважно, метилпарабеном та пропілпарабеном, що мають антисептичні властивості, та агентом, що надає смак та відповідний колір.

Порошки або гранули, дисперговані у воді, можуть містити активний інгредієнт у суміші з диспергуючими або змочувальними агентами, або суспендуєними агентами, такими як полівінілпіролідон, також, як з підсолоджуючими агентами або коректорами смаку.

Активний початок може бути у рівній мірі застосований у формі мікрокапсул, у випадку необхідності, з однією або декількома основами або домішками.

У фармацевтичних композиціях відповідно до даного винаходу діючий початок може знаходитись також у формі комплексу включення у циклодекстринах, їх простих ефірах або їх складних ефірах.

Фармацевтичні композиції для введення оральним шляхом, що містять від 1 до 200 мг, переважно, від 2 до 100 мг, від 5 до 50 мг або 7,5 до 30 мг фумагілолу, складного ефіру, утвореного фумагілолом та однієї з вищезгаданих кислот, зокрема, фумагіліну або однієї з його фармацевтично прийнятних солей, можуть знаходитись у формі, що обирається серед таблеток, таблеток пролонгованої дії, таблеток з контрольованим виділенням або желатинових капсул.

Сполуки даного винаходу можуть входити в рецептуру разом з іншими ліками, які звичайно використовуються при розвитку захворювання СНІДом, а також сполучатися з іншими антипаразитарними препаратами або антибіотиками, або з ліками, що направлені проти ВІЛ.

Терапевтична активність сполук даного винаходу була продемонстрована при введенні різних доз фармацевтичної композиції прикладу 1 чотирьом гомосексуальним пацієнтам чоловічої статі, які мали значний імунний дефіцит з середнім пока-

зником CD4, що дорівнював 66 (11-158). Три пацієнти мали явний СНІД, та один пацієнт мав стадію ARC (від англійської Aids Related Complex). Середній вік пацієнтів - 40 років.

Всі ці пацієнти до введення препарату мали повторні позитивні аналізи калу на мікроспориди. Два пацієнти мали одночасно кишкову інфекцію, викликану криптоспорадами. Пошук мікроспорид у сечі дав негативний результат у всіх пацієнтів, що є аргументом на користь діагностики інфекції, що викликана *Enterocytozoon bienersi*.

Всім пацієнтам була проведена дуоденальна фіброскопія з біопсією. У трьох пацієнтів мікроспориди були ідентифіковані у цих біопсіях шляхом гістологічного дослідження, прямого паразитологічного дослідження та методом електронної мікроскопії. У четвертому випадку присутність *Enterocytozoon bienersi* було винайдено тільки методом електронної мікроскопії.

Чотири пацієнти отримували 20 мг фумагіліну три рази на день, або 60 мг/день протягом 21 дня.

Зникнення паразиту у калі спостерігалось у всіх пацієнтів при контрольних дослідженнях після 15, 17 та 21 дня лікування. Через місяць після припинення лікування мікроспориди у калі пацієнтів, як і раніше, не були знайдені.

З двох пацієнтів, які мали у калі до лікування криптоспориди, у одного негативні аналізи калу мали перехідний характер з повторною появою криптоспорид через місяць після їх припинення лікування.

Для визначення зникнення паразитів на тканинному рівні всім пацієнтам була проведена контрольна дуоденальна фіброскопія. Окрім того, спостерігався негативний результат на гістологічному зрізі зі стійкістю дуже рідких мікроспорид у прямому паразитологічному дослідженні у двох випадках (можливо, мертві мікроспориди). Дослідження методом електронної мікроскопії підтвердило у чотирьох пацієнтів повне зникнення *Enterocytozoon bienersi*.

Друга група пацієнтів була набрана для дослідження на толерантність/токсикологію. Дози 10, 20, 40 та 60 мг фумагіліну були введені двадцяти чотирьом пацієнтам (шість пацієнтів на кожний рівень дози).

Лікування було добре перенесене. Зокрема, не спостерігалось ніякої печінкової, серцевої (ЕКГ)

або ниркової (креатининемія) токсичності. Навіть відмічено дискретне зменшення вмісту лужних фосфатаз у сироватці, що може відповідати сприятливому впливу лікування на холангіт, що викликаний мікроспорадами.

Винайдена побічна дія, що заважає, була гематологічного типу, а саме: тромбоцитопенія різного ступеню, але ніколи в дуже тяжкому ступеню (за виключенням одного випадку, який викликав переривання введення ліків у вищезгаданій групі з чотирьох пацієнтів), та регресивна спонтанна еволюція протягом 10-14 днів після припинення лікування. Ця побічна дія, яка не є імунологічною, а викликана тільки прямою токсичністю для тромбоцитів, може бути скорегована відповідним вибором протоколу лікування.

На закінчення, для цієї інфекції вперше помічено знищення паразиту у калі, яке зберігається, принаймні, протягом місяця після припинення лікування, та яке, можливо, супроводжується знищенням паразиту в дуоденальних біопсіях. Цей результат ніколи не виходив з іншими антипаразитарними засобами.

Клінічний результат важко оцінити по цих пацієнтах, приймаючи до уваги багато супутніх інфекцій та продовження симптоматичних лікувань. Проте дуже чіткий клінічний результат для пролікованих пацієнтів був отриманий, тому як усі вони відновили декілька кілограмів ваги та побачили, що їх діарея до кінця лікування зупинилась.

Таким чином, з фумагіліном отримані значні паразитологічні результати для інфекцій, що викликані *Enterocytozoon bienersi*, під час СНІДу, а у деяких випадках, відмінний клінічний результат.

#### Приклад 1

Фармацевтична композиція у вигляді желатинових капсул, кожна з яких містить 20 мг фумагілінової кислоти.

Очищену та попередньо просіяну фумагілінову кислоту у кількості 14 г поступово розчиняють необхідною кількістю колоїдного диоксида кремнію (AEROSIL<sup>®</sup>) до об'єму 210 мл. Отриманий порошок добре перемішують та отриманий таким чином гомогенний порошок розкладають у капсули з твердого непрозорого желатину розміром № 3. Таким чином, отримують 700 желатинових капсул, кожна з яких містить 20 мг фумагілінової кислоти.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---