



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43378** (13) **C2**(51) 7 **A61K31/56, A61K31/685,
A61K31/57, A61K31/58,
A61K35/42, A61K38/17,
A61P11/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ТА РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ ДОРΟΣЛИХ**

(21) 97042034

(22) 27 09 1995

(24) 17 12 2001

(31) P 44 34 629 8

(32) 28 09 1994

(33) DE

(86) PCT/EP95/03816, 27 09 1995

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р.

(72) Германн Пауль-Георг, DE, Айстеттер Клаус, DE, Кіліан Ульріх, DE, Хейфнер Дітріх, DE

(73) БИК ГУЛЬДЕН ЛОМБЕРГ ХЕМІШЕ ФАБРИК ГМБХ, DE

(56) WO 80/07469, 12 07 90

WO 92/13872, 20 08 92

(57) 1 Композиция для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных и респираторного дистресс-синдрома взрослых, содержащая по меньшей мере один глюкокортикостероид и одно легочное ПАВ

2 Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве глюкокортикостероидов она содержит

бетаметазон, будесонид, метилпреднизолон, дексаметазон и/или циклесонид

3 Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве легочного ПАВ она содержит смеси фосфолипидов

4 Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что она содержит фосфолипиды, встречающиеся в природных легочных ПАВ

5 Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит белки легочных ПАВ

6 Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что она содержит белки SP-B и/или SP-C и/или их модифицированные производные

7 Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что она содержит легочные ПАВ, полученные путем лаважа легких

8 Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она содержит от 1 до 30 мас. % глюкокортикостероида и от 15 до 95 мас. % легочного ПАВ в пересчете на сухую массу

Настоящее изобретение относится к новой композиции для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) и респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ)

Известно, что лечение глюкокортикостероидами (ГКС) матерей, склонных к преждевременным родам, может смягчить последствия респираторного дистресс-синдрома у их новорожденных (см., например, H.R. Gamsu, B.M. Mullinger, P. Donai и C.H. Dash, Antenatal administration of Betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants report of a UK multicentre trial, Brit J Obst Gyn, 1989, 96 410-10, Review A.N. Papageorgiou и L.Stern, J Perinat Med 1986, 14 75-86) При этом матери получают глюкокортикостероиды. Затем делается попытка задержать роды по меньшей мере на 24 часа, чтобы завершилось обусловленное глюкокортикостероидами полное развитие легких. Также в течение многих лет недоношенным детям вводят путем

внутритрахеального или внутрибронхиального закапывания легочные поверхностно-активные вещества (легочные ПАВ) для предупреждения и/или лечения РДСН (A. Jobe и M. Ikegami, Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome Am Rev Respir Dis 1987, 136 1256-75, M.S. Reynolds и K.A. Wallender, Use of surfactant in the prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome, Clin Pharm 1989, 8 559-76) В последнее время растет число фундаментальных исследований, в которых легочное ПАВ с успехом применяется для терапии острого респираторного дистресс-синдрома другого происхождения (обзор, например, B. Lachmann, D. Gommers и E.P. Eijking, Exogenous surfactant therapy in adults, Atemw-Lungenkrkh 1993, 19 581-91, T.J. Gregory и др., Surfactant supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome [ARDS], Am J Respir Crit Care Med 1994, 149 A567) При РДСВ кортикостероиды применяются менее успешно (G.R. Bernard и др., High-dose corticosteroids in pa-

tients with the adult respiratory distress syndrome, *N Engl J Med* 1987, 317 1565-70)

Неожиданно было установлено, что при введении комбинации глюкокортикостероидов и легочных ПАВ может быть достигнут синергический эффект при лечении РДСН и РДСВ

Предметом настоящего изобретения является в соответствии с этим композиция для лечения РДСН и РДСВ, содержащая по меньшей мере один глюкокортикостероид и одно легочное ПАВ

Другие варианты изобретения вытекают из формулы изобретения

В качестве глюкокортикостероидов могут рассматриваться те из них, которые пригодны для введения в легкое. Например, можно назвать бетаметазон, будесонид, метилпреднизолон, дексаметазон и циклесонид

Под легочными ПАВ понимаются согласно изобретению многочисленные известные композиции, обладающие функцией природного легочного ПАВ. При этом речь идет о композициях, прежде всего фосфолипидов, которые могут содержать в частности еще и белки легочных ПАВ. Из коммерческих продуктов следует назвать Curosurf® (Serono, Pharma GmbH, 85716 Унтершляйсхайм), высокоочищенное природное ПАВ из гоменизированных свиных легких, Survanta® (Abbott GmbH, Висбаден) и Alveofact® (Dr Karl Thomae GmbH, Биберах), оба являются экстрактами из легких крупного рогатого скота, а также Exosurf® (Deutsche Wellcome GmbH, Бургвельд), являющийся синтетическим фосфолипидом с вспомогательными веществами. В качестве белков легочных ПАВ пригодны как белки, полученные из природных источников, например, путем легочного лаважа или экстракции из околоплодных вод, так и белки, полученные методами генной инженерии. Представляют интерес согласно изобретению в частности белки легочных ПАВ, обозначаемые как SP-B и SP-C, и их модифицированные производные. Аминокислотные последовательности этих белков легочных ПАВ, их выделение, соответственно получение методами генной инженерии известны (WO-88/03408, EP-A-0251449, WO-89/04326, WO-87/06943, WO-88/03170, EP-A-0368823 и EP-A-0348967). В EP-B-0100910, EP-A-0110498, EP-B-0119056, EP-B-0145005 и EP-B-0286011 описаны фосфолипидные композиции с белками легочных ПАВ и без таковых, которые могут рассматриваться, например, в качестве компонентов препаратов согласно изобретению.

Композиции согласно изобретению приготавливают либо в виде порошка для ингаляционного применения, либо в жидком виде для интритрахеального или интритронхального введения. Композиции в виде порошка получают путем лиофилизации жидких препаратов легочного ПАВ, например, до или после добавления глюкокортикостероида, с последующей микронизацией. Композиции согласно изобретению содержат от 1 до 30 мас % глюкокортикостероида (в зависимости от активности глюкокортикостероида, таблица с относительными активностями глюкокортикостероидов приведена в Goodman/Gillman, *Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon Press, стр. 1447, 8-е изд.) и от 15 до 95

мас % легочного ПАВ в пересчете на сухую массу (например, 7% бетаметазона и 92% легочного ПАВ или 37% метилпреднизолон и 63% легочного ПАВ).

Препараты согласно изобретению вводят пациенту 3-4 раза в день в течение 2-4 дней. Например, препараты, содержащие 4 мг бетаметазона и 50 мг фосфолипидов, вводят 6 раз с интервалом 6 часов ингаляционным путем или интритрахеально либо интритронхально.

Взрослых крыс Sprague Dawley подвергают искусственной вентиляции легких чистым кислородом с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ, с целью обеспечить насыщение кислородом крыс) и промывают до тех пор, пока их собственное легочное ПАВ не будет вымыто (B Lachmann, B Robertson и J Vogel, *In vivo lung-lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome*, *Acta Anesth Scand* 1980, 24 231-6, D Hafner, U Kilian и R Beume *Comparison of four lung surfactant preparations in an animal model of adult respiratory distress syndrome (ARDS)*, *Am Rev Respir Dis* 1993, 147 A719, D Hafner, P-G Germann, D Hauschke, *Pulmonary Pharmacology* (1994) 7, 319-332). Это проявляется в том, что у животных артериальное парциальное давление кислорода (P_{aO_2}) падало с первоначальных значений 500-550 мм рт ст (при вентиляции легких чистым кислородом и положительном давлением в конце выдоха) до значений 50-110 мм рт ст. У животных контрольной группы, которым не дают легочное ПАВ, величина P_{aO_2} в течение всего времени наблюдения сохраняет эти низкие значения. Через пять минут, после того как величина P_{aO_2} упала до этих значений, животным закапывают интритрахеально легочное ПАВ, соответственно легочное ПАВ совместно с глюкокортикостероидом. Определяют газы крови через 5, 30, 60, 90 и 120 минут после закапывания. Затем ПДКВ снижают с 8 до 6 см вод ст (первое снижение ПДКВ). Еще через 15 минут снова снижают ПДКВ до 3 см вод ст (второе снижение ПДКВ). Газы крови определяют через 5 минут после каждого из указанных двух снижений ПДКВ.

В нижеследующей таблице в строке А указаны средние значения (\pm стандартное отклонение) величины P_{aO_2} в мм рт ст в течение периода времени от 5 до 120 минут (постоянное ПДКВ 8 см вод ст) после интритрахеального закапывания. В строке Б представлены средние значения (\pm стандартное отклонение) величины P_{aO_2} после первого снижения ПДКВ после интритрахеального закапывания. В строке В приведены средние значения величины P_{aO_2} (\pm стандартное отклонение) во время второго снижения ПДКВ после закапывания. Из таблицы следует, что введение одного лишь глюкокортикостероида (в данном случае будесонида) не оказывает никакого влияния на P_{aO_2} . Это видно из сравнения с необработанными контрольными животными. Введение легочного ПАВ (25 или 100 мг/кг) приводит к повышению P_{aO_2} . Добавление 600 мкг будесонида к соответствующей дозировке легочного ПАВ значительно улучшает показатели P_{aO_2} в сравнении с этими дозировками легочного ПАВ. Отсюда следует, что при совместном введении глюкокортикостероидов

и легочного ПАВ достигается неожиданный эффект, превышающий суммарный эффект отдельных компонентов. Поэтому можно либо согласо-

вать часть очень дорогостоящих легочных ПАВ, либо получить усиленное действие каждого отдельного компонента.

	Контроль	Будесонид 600 мкг/кг	Легочное ПАВ 25 мг/кг	Легочное ПАВ 25 мг/кг + будесонид 600 мкг/кг	Легочное ПАВ 100 мг/кг	Легочное ПАВ 100 мг/кг + будесонид 600 мкг/кг
А	82±30	61±17	396±49	453±50	496±35	525±16
Б	77±23	96	316±91	437±71	461±72	533±25
В	50±8	58	103±63	251±156	170±127	341±103

Проведенные непосредственно за экспериментом гистологические исследования легких этих животных показали образование в большом количестве так называемых стекловидных мембран (СМ) и сильный приток воспалительных клеток (например, полиморфно-ядерных нейтрофильных лейкоцитов (ПМНЛ) как выраженное развитие острого синдрома одышки.

При исследовании на этой модели препаратов согласно изобретению, содержащих дексаметазон или циклосонид и смесь фосфолипидов с

белками ПАВ или без таковых, было установлено, что насыщение кислородом и гистологические изменения (подавление образования СМ и подавление притока ПМНЛ) улучшаются синергически в сравнении с введением одного лишь легочного ПАВ или глюкокортикостероида. Отсюда следует, что благодаря этому неожиданному синергическому эффекту период лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных и респираторного дистресс-синдрома взрослых может быть сокращен, а обусловленная этими синдромами высокая смертность снижена.

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

