



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41367 (13) C2

(51) 7 A61K31/704, C07H17/04, A61P25/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЛІГНІН-ПОХІДНИХ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СТАНІВ ВТОРИННОГО АМІЛОІДОЗУ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ З ЇЇ ВИКОРИСТАННЯМ**

(21) 95125474

(22) 25.05.1994

(24) 17.09.2001

(31) 9301831-5

(32) 28.05.1993

(33) SE

(86) PCT/SE94/00493, 25.05.1994

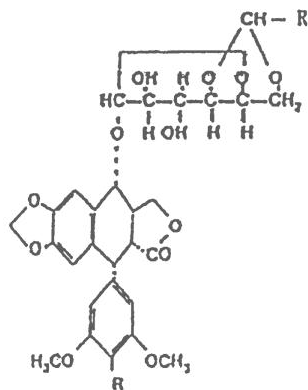
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Розен Бьор'є, SE, Леандер Курт, СН

(73) КОНФАРМ АБ, SE, АНАЛІТЕКОН С.А., СН

(56) US, А, 4788216, А61К31/70, С06Н17/04, 29.11.1988

(57) 1. Применение, по крайней мере, одного ацетата подофиллотоксин-В-Д-глюкопиранозида или 4'-деметилподофиллотоксин-В-Д-глюкопиранозида, имеющего общую формулу



где R является OH или OCH<sub>3</sub>, а R' является алкильным, арильным или гетероциклическим остатком в качестве агента фармацевтической композиции для лечения или профилактики состояний вторичного амилоидоза.

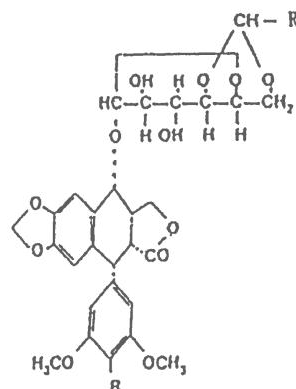
2. Применение по пункту 1, **отличающееся** тем, что указанный агент используют для лечения или профилактики состояний вторичного амилоидоза, связанного с психическим заболеванием.

3. Применение по пункту 2, **отличающееся** тем, что указанный агент используют для лечения или профилактики состояний вторичного амилоидоза, связанного с психическим заболеванием, а указанное психическое заболевание является болез-

нью Альцгеймера, старческим слабоумием в результате множественных инфарктов.

4. Применение по любому из пунктов 1-3, **отличающееся** тем, что указанная фармацевтическая композиция использует дозировку от 0,1 до 20 мг указанного ацетата на кг веса тела в сутки.

5. Способ лечения хозяина, пораженного вторичным амилоидозом, **отличающийся** тем, что включает введение указанному хозяину эффективного количества, по крайней мере, одного ацетата подофиллотоксин-В-Д-глюкопиранозида или 4'-деметилподофиллотоксин-В-Д-глюкопиранозида, имеющего общую формулу



где R является OH или OCH<sub>3</sub>, а R' является алкильным, арильным или гетероциклическим остатком.

6 Способ по пункту 5, **отличающийся** тем, что указанное состояние амилоидоза связано с психическим заболеванием.

7. Способ по пункту 6, **отличающийся** тем, что указанным психическим заболеванием является болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие в результате множественных инфарктов.

8. Способ по любому из пунктов 5-7, **отличающийся** тем, что указанное эффективное количество составляет от 0,1 до 20 мг на кг веса тела в сутки.

(13) C2

(11) 41367

(19) UA

Данное изобретение относится к применению некоторых лигнанных производных для получения фармацевтических композиций для лечения некоторых заболеваний. Более конкретно, изобретение относится к применению некоторых ацеталей подофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида и 4'-деметилподофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида для получения фармацевтических композиций для лечения или профилактики состояний амилоидоза. Кроме того, изобретение относится к способу лечения хозяина, пораженного амилоидозом.

Амилоидоз является общим названием состояний и заболеваний, при которых присутствует амилоид в организме хозяина системно или локально. Амилоидные ткани характеризуются содержанием амилоида, который является общим названием для химически гетерогенного вещества; обладающего определенными характерными свойствами. Известно, что общей чертой амилоида является специфическая, вторичная или третичная, структура, в которой небольшие белки (молекулярный вес от 3000 до, примерно, 30000 Дальтон) уложены стопкой один на другой и связаны друг с другом водородными связями с так называемыми бета-полосками, которые создают тонкие фибриллы. Эти фибриллы, которые имеют диаметр, равный примерно 7,5 нм, и их можно увидеть только с помощью электронного микроскопа, образуют основной материал всей амилоидной субстанции. Ряд разных белков обладает свойством образовывать фибриллы таким путем, но только один единственный белок образует фибриллу в конкретном отложении. Белковая фибрилла образует центральную массу амилоидной субстанции и придает этой субстанции некоторые из ее характерных свойств, такие как устойчивость к ферментативной и другим видам деградации и некоторые способности к окрашиванию, которые важны в практической деятельности. Во всех амилоидных субстанциях присутствуют также и другие компоненты. Амилоидные фибриллы образуются в месте включения. Еще неизвестно, образуются ли фибриллы внеклеточно или внутриклеточно. Белки, образующие часть фибрилл могут синтезироваться или в клетках на месте включения (местный амилоидоз) или в каком-то другом месте, таком как печень или костный мозг, и транспортироваться в место включения плазмой (системный амилоидоз).

Известен ряд различных типов амилоида, зависящих от типа белка, который образует фибриллы. Однако все типы амилоида считаются патологическими, и в норме появление амилоидных фибрилл никогда не обнаруживалось. Следствием этого является то, что все амилоиды являются проявлением ненормального образования фибрилл. Еще неизвестно, почему амилоидные фибриллы не разрушаются, а постепенно объединяются. Одним из объяснений этого являются сильные межмолекулярные связи в фибриллах и, возможно, также в защитном покрытии из протеогликанов. Нужно отметить, что амилоид почти никогда не вызывает какой-либо воспалительной реакции.

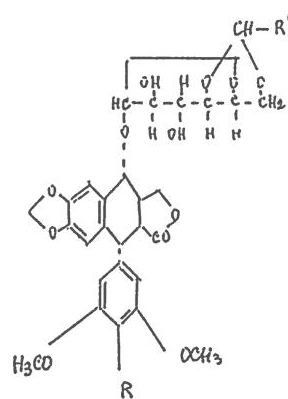
Патогенетическое значение амилоидной субстанции состоит в большом размере пространства, которое занимает субстанция при соответ-

ствующей атрофии окружающей ткани. Амилоид, который размещается между клетками и между группами клеток и сосудов, возможно, мешает транспорту питательных веществ и др. веществ. Кроме того, амилоидное вещество, по-видимому, воздействует на базальные мембраны, по крайней мере, в гломерулах, так что фильтрационная эффективность снижается.

Амилоидоз наблюдается в связи с рядом заболеваний, таких как некоторые психические болезни, неврологические заболевания и коллагеноз. Среди различных типов психических заболеваний в этой связи могут быть упомянуты болезнь Альцгеймера, сенильное слабоумие, слабоумие после множественных инфарктов, а среди неврологических заболеваний могут быть упомянуты множественный склероз и травмы головы. В качестве примера коллагеноза может быть приведен ревматоидный артрит. Было обнаружено, что амилоид появляется как в качестве первичного (S-AL), так и вторичного (S-AA) явления, в дополнение к основному диагнозу сенильного амилоидоза (S-TTR) и других заболеваний. Аминокислотная последовательность в амилоиде может меняться в зависимости от первичного заболевания.

Однако следует отметить, что ревматоидный артрит не всегда связан с появлением амилоида. С другой стороны, амилоид иногда обнаруживается в качестве первого симптома других болезней, а не ревматоидного артрита, таких как черепно-мозговая травма, миелома или болезнь Альцгеймера.

В настоящее время неожиданно было обнаружено что некоторые известные из уровня техники лигнанные производные обладают свойством подавления образования амилоида при введении хозяину, страдающему состоянием амилоидоза без возникновения тяжелых побочных эффектов. Эти производные представляют собой ацетали подофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида и 4'-деметилподофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида, имеющими общую формулу

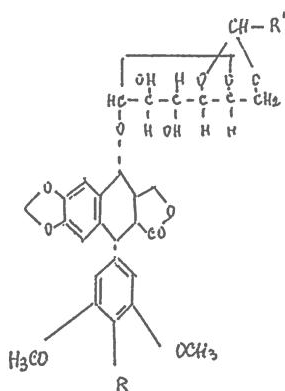


где R является OH или COCH<sub>3</sub>, и R' является алкильным, арильным или гетероциклическим остатком.

Такие соединения ранее известны из литературных источников, таких как *Arzneimittel-Forschung* 11 (1961) 459 и патент Великобритании № 823068.

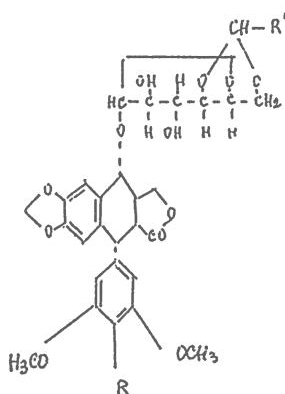
Таким образом, данное изобретение относится к применению ацеталей подофиллотоксин-В-D-

глюкопиранозида и 4-деметилподофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида, имеющих формулу (1)



где R является OH или OCH<sub>3</sub>, и R', является алкильным, арильным или гетероциклическим остатком, для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики состояния амилоидоза.

Изобретение, кроме того, относится к способу лечения хозяина, пораженного амилоидозом, который включает введение указанному хозяину эффективного количества, по крайней мере, одного из ацеталей подофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида и 4'-деметилподофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида, имеющего формулу



где R является OH или OCH<sub>3</sub> и R' является алкильным, арильным или гетероциклическим остатком. Рассматриваемый хозяин, обычно, млекопитающее и, наиболее предпочтительно, человек.

В общей формуле (1) R' является, предпочтительно, метилом, фенильной или тенильной группой.

Соединения, охватываемые вышеприведенной формулой, могут применяться отдельно, в виде чистых веществ или вместе, в смеси друг с другом.

Ацетали, изображаемые формулой (1), могут быть получены, как описано в патенте Великобритании 823068, путем обработки подофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида или 4'-деметилподофиллотоксин-В-D-глюкопиранозида соответствующим альдегидом в присутствии кислоты Льюиса, например, безводного хлорида цинка. Альдегид может быть заменен его диалкилацеталем, как описано в Journal of Medicinal Chemistry 14 (1971) 937

для аналогичных соединений из серии эпиподофиллотоксинов.

Неочищенная смесь модифицированных гликозидов лигнанов, среди них подофиллотоксин-4,6-О-бензилиден-В-D-глюкопиранозида и 4'-деметилподофиллотоксин-4,6-О-бензилиден-В-D-глюкопиранозида, известна под названием "прорезид" и используется для терапии с 1950-х годов. В дополнение к этим двум глюкозидам смесь содержит ряд других лигнановых производных флавонов, флавонолов и известно, что некоторые из этих составляющих являются сильными мутагенами. Точный состав "прорезида" может меняться в широких пределах. Первоначально "прорезид" использовали как противоопухолевое вещество, но позднее было обнаружено, что его противоопухолевое действие является ограниченным по сравнению с другими цитостатиками, и его использование с этой целью было поэтому прекращено. Позднее было обнаружено, что "прорезид" может использоваться при лечении ревматоидного артрита с хорошими результатами и при лечении редких случаев вторичного амилоидоза со средними результатами (M.Ahlmen et al: Clinical Rheumatology, 1987, № 1, p. 27-28). Однако применение прорезида при лечении амилоидоза было связано с очень сильными побочными эффектами, главным образом, на желудочно-кишечный тракт. Эти побочные эффекты сделали невозможным применение терапевтического средства в дозах достаточно высоких для оказания действительно полезного терапевтического эффекта. Побочные эффекты, особенно, диарея, были такими тяжелыми, несмотря на применение противодиарейных средств в то же самое время, что часто было необходимо прерывать лечение.

Применением чистых соединений, определяемых данной формулой (1), однако частота нежелательных побочных эффектов была резко снижена. Так, при исследовании, включающем 15 больных, которые нуждались в лечении "прорезидом", 11 из этих пациентов должны были регулярно лечиться противодиарейным средством, чтобы быть в состоянии справиться с тяжелыми желудочно-кишечными побочными эффектами. Когда ту же самую группу больных перевели впоследствии на смесь чистых подофиллотоксин-4,6-О-бензилиден-В-D-глюкопиранозида и 4'-деметилподофиллотоксин-4,6-О-бензилиден-В-D-глюкопиранозида, только два пациента нуждались в лечении противодиарейными средствами. Это ясно демонстрирует, что соединения, определяемые данным изобретением, дают значительно более низкую частоту нежелательных желудочно-кишечных побочных эффектов. Поэтому их можно вводить в значительно больших количествах с получением приемлемого терапевтического эффекта без появления повышенной частоты нежелательных эффектов.

Это очень заметное улучшение в отношении частоты нежелательных побочных эффектов полностью неожиданно и не могло быть предсказано, исходя из прототипа. Опытным специалистам хорошо известно, что подофиллотоксин обладает очень сильным раздражающим эффектом и что этот эффект наиболее выражен в желудочно-кишечном тракте. Эти эффекты, как полагают, яв-

ляются общими для всех производных подофиллотоксина и не могло быть предсказано, что удаление некоторых второстепенных составляющих из смеси "прорезида" обязательно оставит специфические производные подофиллотоксина, которые проявляли бы только небольшие или приемлемые побочные эффекты при сохранении в то же время их полезных терапевтических эффектов.

В качества дополнительных преимуществ можно упомянуть то, что соединения данного изобретения могут применяться с получением более предсказуемого и надежного действия, так как они являются чистыми и вполне определенными соединениями. В противоположность этому "прорезид" не вполне определенная смесь, имеющая состав, который значительно изменяется, как изложено выше. Соединения, этого изобретения могут быть получены с высокой чистотой, равной выше 99%. Это, конечно, облегчает применение данных соединений для терапии с получением предсказуемых результатов.

Было также показано, что вышеупомянутая комбинация бензилиденированных подофиллотоксиновых гликозидов обладает значением токсичности LD 50, равным 3000-5000 мг/кг, при пероральном приеме, тогда как токсичность "прорезида" представлена значением LD 50, равным 550-850 мг/кг, при пероральном приеме. Это представляет дополнительное преимущество данного изобретения.

Эти соединения, как ранее было известно, обладают рядом других фармакодинамических действий. Так они угнетают активность лимфатических В- и Т клеток ("киллерных клеток") и поэтому могут применяться для противодействия иммунным реакциям. Они также подавляют деление клеток, особенно в метафазе, благодаря влиянию на микротубулин.

В соответствии с этим изобретением желаемые соединения включаются в подходящие фармацевтические композиции. Такие композиции обычно содержат носители, наполнители и другие вспомогательные вещества, которые обычно используются при создании таких композиций. Фармацевтические композиции могут создаваться для энтерального, перорального, парентерального и местного введения, и они могут быть представлены в твердой форме, такой как таблетки, порошок, твердые и мягкие капсулы, свечи ректальные или вагинальные, в более или менее полужидкой форме, такой как мази, гели и кремы или в жидкой форме, такой как растворы, эмульсии или суспензии. Они могут также содержать дополнительные общепринятые добавки, а также другие терапевтические активные вещества. Получение соответствующей композиции относится к компетенции специалиста, когда известны путь введения и другие условия применения.

Доза может быть установлена специалистом, принимая во внимание такие факторы, как тип и тяжесть заболевания, путь введения, возраст и состояние больного и т. д. Подходящая дозировка, как было обнаружено находится в интервале от, примерно, 0,1 до, примерно, 20 мг на кг веса тела в сутки.

Как было изложено ранее, определяемые соединения используются в фармацевтических препаратах для лечения или профилактики состояния амилоидоза. Такие состояния могут быть связаны с заболеваниями из следующих групп:

1. Психические заболевания или болезни, такие как болезнь Альцгеймера, старческое слабоумие или слабоумие после множественных инфарктов.

2. Неврологические заболевания, такие как множественный склероз и травмы головы.

3. Коллагенозы или болезни соединительной ткани, такие как ревматоидный артрит.

Соединения этого изобретения подверглись ряду фармацевтических, токсикологических и клинических исследований с целью определения их терапевтических свойств. Некоторые результаты этих исследований представлены в последующем описании.

Фармакодинамика в человеческих лимфатических.

4,6-О-бензилиденовые производные подофиллотоксин-В-D-глюкопиранозид и 4'-деметилподофиллотоксин-В-D-глюкопиранозид, по этому изобретению, были испытаны *in vitro* на четырех линиях лимфобластных клеток человека. Концентрации подбирались так, чтобы имитировать клинические условия. Производные блокировали клетки главным образом в С<sub>2</sub> фазе клеточного цикла.

Небольшое торможение наблюдалось также во время фаз S и M. По сравнению с двумя другими блокаторами "метафазы", подофиллотоксином и таксолом, данные производные проявляли различный и зависимый от дозы/времени тип торможения клеточного цикла.

В результате исследования больных лечили в течение срока, меняющегося в интервале от 29 до 132 недель при диагнозе вторичного амилоидоза реумаконом® (Reumacron®), который представляет собой смесь 10:1 по весу подофиллотоксин 4,6-О-бензилиден-В-D-глюкопиранозид и 4'-деметилподофиллотоксин-4,6-О-бензилиден-В-D-глюкопиранозид. Почечный клиренс, связанный с белками, и креатинин крови определяли до и после лечения. Результаты суммированы в следующей таблице.

Значения в колонках "I" являются исходными значениями, а значения в колонках "II" являются значениями, полученными после лечения.

При успешном лечении почечный клиренс должен увеличиваться, связывание с белками должно снижаться и должно достигаться снижение креатинина крови. Можно увидеть, что у шести из семи пациентов почечный клиренс повышался, а связывание с белком значительно снижалось. Значения креатина несколько неопределенны, так как они частично зависят от приема пищи.

Кроме того, было показано, что реумаконом® подавляет вызванную митогином пролиферацию лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов зависящим от дозы/времени образом – свойство, которое может быть полезно для определения уровня подходящей терапевтической дозы.

Таблица

Пациент, №	Срок лечения, недели	Клиренс мл/мин.		Белок, г/24 ч.		Креатинин крови	
		I	II	I	II	I	II
1	96	96	102	0,13	0,06	61	60
2	60	72	114	0,1	0,05	73	63
3	48	108	120	0,15	0,01	41	40
4	60	114	78	0,11	0,05	85	76
5	132	44	64,8	0,2	0,14	101	117
6	132	130	177	2,35	0,36	42	53
7	29	71	82	0,4	1,11	63	59

---

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

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 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

---