



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 38/08 (2020.02); A61K 2121/00 (2020.02); A61P 11/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2020115728, 13.05.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.05.2020Дата регистрации:
31.07.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.05.2020

(45) Опубликовано: 31.07.2020 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

125284, Москва, а/я 8, ООО "Кастальский и партнеры. Патентно-правовая группа", В.Н. Кастальскому

(72) Автор(ы):

Виноградов Валентин Антонович (RU),
Скворцова Вероника Игоревна (RU),
Каркищенко Владислав Николаевич (RU),
Помыткин Игорь Анатольевич (RU),
Самойлов Александр Сергеевич (RU),
Астрелина Татьяна Алексеевна (RU),
Удалов Юрий Дмитриевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки "Научный центр
биомедицинских технологий Федерального
медико-биологического агентства" (ФГБУН
НЦБМТ ФМБА России) (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2657416 C1, 13.06.2018. WO
9835683 A1, 20.08.1998. RU 2672888 C1,
20.11.2018. БИЧЕНОВ Р.Г. Роль даларгина в
комплексном лечении новорожденных детей
с респираторным дистресс-синдромом.
Автореф. дисс. к.м.н., 2000, с.18. AL-SAIEDY
M et al. Surfactant Dysfunction in ARDS and
Bronchiolitis Is Repaired With Cyclodextrins.
Military Medicine, 2018, (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ДАЛАРГИНОМ И ЛЕГОЧНЫМ СУРФАКТАНТОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии и медицины и предназначено для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Способ лечения ОРДС включает введение эффективных количеств легочного сурфактанта и гексапептида формулы Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) или его фармацевтически приемлемой соли в

млекопитающего, нуждающегося в этом. Использование изобретения позволяет повысить эффективность лечения ОРДС за счет сочетанного применения легочного сурфактанта и гексапептида формулы (I), что синергически эффективно снижает риск смертность при ОРДС. 1 з.п. ф-лы, 1 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

183, 3/4, p.207-215.

RU 2 728 821 C1

RU 2 728 821 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 38/08 (2020.02); A61K 2121/00 (2020.02); A61P 11/00 (2020.02)(21)(22) Application: **2020115728, 13.05.2020**(24) Effective date for property rights:
13.05.2020Registration date:
31.07.2020

Priority:

(22) Date of filing: **13.05.2020**(45) Date of publication: **31.07.2020 Bull. № 22**

Mail address:

**125284, Moskva, a/ya 8, OOO "Kastalskij i
partnery. Patentno-pravovaya gruppa", V.N.
Kastalskomu**

(72) Inventor(s):

**Vinogradov Valentin Antonovich (RU),
Skvortsova Veronika Igorevna (RU),
Karkishchenko Vladislav Nikolaevich (RU),
Pomytkin Igor Anatolevich (RU),
Samojlov Aleksandr Sergeevich (RU),
Astrelina Tatyana Alekseevna (RU),
Udalov Yuriy Dmitrievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie nauki "Nauchnyj tsentr
biomeditsinskikh tekhnologij Federalnogo
mediko-biologicheskogo agentstva" (FGBUN
NTSBMT FMBA Rossii) (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME BY DALARGIN AND A PULMONARY SURFACTANT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmacology.

SUBSTANCE: invention refers to pharmacology and medicine and aims at treating acute respiratory distress syndrome (ARDS). Method of treating ARDS involves administering effective amounts of a pulmonary surfactant and a hexapeptide of formula H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof into a mammal

in need thereof.

EFFECT: use of the invention enables higher clinical effectiveness in ARDS by combined use of a pulmonary surfactant and a hexapeptide of formula (I), which synergistically effectively reduces the risk of ARDS mortality.

1 cl, 1 dwg, 1 ex

C 1
1
2
8
8
2
7
2
8
2
1
R U

R U
2
7
2
8
8
2
1
C 1

Область изобретения

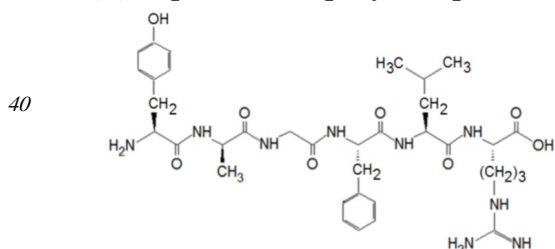
Изобретение относится к области фармакологии и медицины, в частности к способу лечения острого респираторного дистресс-синдрома с использованием даларгина и легочного сурфактанта.

5 Сведения о предшествующем уровне техники

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) представляет собой форму острой дыхательной недостаточности, которая является компонентом полиорганной недостаточности, развивается как неспецифическая реакция легких на различные повреждающие факторы, характеризуется определенной клинической, функциональной, рентгенологической и патоморфологической картиной. ОРДС может развиваться при сепсисе (примерно в 40% случаев), пневмонии, шоке, политравме, ожогах II и III степени (более 28% тела), жировой эмболии, эклампсической коме, остром панкреатите, длительной экстракорпоральной перфузии, массивной гемотрансфузии, а также тяжелых вирусных инфекциях, таких как грипп А/Н1N1 и коронавирусной инфекции COVID-19. 10
Смертность при тяжелом ОРДС может достигать 45%. Eworuke E et al., J Crit Care. 2018, 47:192–7. Основным немедикаментозным способом лечения ОРДС является респираторная поддержка, включающая оптимизацию газообмена и уменьшение работы дыхания с использованием искусственной вентиляции легких.

Медикаментозное лечение ОРДС иногда включает использование легочных сурфактантов. Согласно Анатомо-Терапевтически-Химической (АТХ) системы классификации (АТС) легочные сурфактанты входят в группу R07A (препараты для лечения заболеваний органов дыхания) под кодом R07AA. Эти препараты позволяют компенсировать вторичный дефицит эндогенного сурфактанта, возникающий из-за воспалительной дегградации сурфактанта в легких, и улучшить условия газообмена при ОРДС. Эндогенный легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия. Коммерчески доступные препараты легочного сурфактанта, такие как Survanta, Alveofact, Beraksurf, Infasurf, Curosurf, и Сурфактант-БЛ, получают выделением из легких крупных млекопитающих. Патент РФ № 2198670 раскрывает способ получения сурфактанта из легких крупного рогатого скота. Эффективные дозы коммерчески доступных сурфактантов при лечении ОРДС известны из уровня техники и составляют от 3 до 600 мг/кг веса тела млекопитающего. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):50–65. Как монотерапия сурфактанты малоэффективны в лечении ОРДС у взрослых. Баутин АЕ и др. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2002, (2):18–23. Anzueto A et al. N Engl J Med. 1996, 334(22):1417–21. 20
25
30
35

Даларгин – это регуляторный гексапептид, имеющий химическую формулу:



соответствующую аминокислотной последовательности Н-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (YdAGFLR). Даларгин является сильным основанием и используется в форме фармацевтически приемлемых, то есть нетоксичных солей, почти исключительно в форме диацетата. Даларгин входит в состав коммерчески доступных средств лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатита и панкреонекроза.

Применение даларгина в составе лекарственных средств раскрыто в следующих патентах РФ (№№): 2032422, 2241488, 2198641, 2104717, 2270025, 2351334, 2343885, 2405534, 2363455, 2515550, 2180598, 2635083, 2436588, 2473325, 2144831, 2646569, 2200026, 2146530, 2155608, 2185176, 2139725, 2266130, 2326661, 2299742, 2218896, 2416398, 2318503, 2430753, 2299438, 2258529, 2099077, 2122415, 2261713, 2006039, 2366416, 2228762, 2185849, 2496493, 2366417, 2017488, 2167671, 2181564, 2284192, 2290203, 2286793, 2366432, 2299065, 2429002, 2196603, 2142814, 2285522, 2203693, 2230549, 2180591, 2142736, 2113856, 2217139, 2266752, 2261722, 2362580, 2223741, 222814869, 2217186, 2266130, 2326661, 2299742, 2218896, 2672888, 2416398, 2318503, 2430753, 2299438, 2258529, 2099077, 2122415, 2261713, 2006039, 2366416. Эффективные дозы даларгина известны из уровня техники и составляют от 1 до 1000 мкг/кг веса млекопитающего. Для человека обычно используемые дозы составляют от 1 до 20 мг в сутки. Инструкция по применению препарата даларгин. Справочник Видаль. Цитировано по интернет: https://www.vidal.ru/drugs/dalargin__17150. Применение даларгина в лечении респираторного дистресс-синдрома снижало необходимость искусственной вентиляции легких с 4 суток до 2,6 суток и значительно улучшало показатели газообмена при введении в дозе до 40 мкг/кг/час в течение нескольких суток. Биченов РГ. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.00.37 – анестезиология и реаниматология. Ростов-на-Дону 2000. Однако применение даларгина совместно с легочными сурфактантами в лечении ОРДС неизвестно из уровня техники.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения острого респираторного дистресс-синдрома, включающего введение эффективных количеств легочного сурфактанта и гексапептида формулы Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH (I) или его фармацевтически приемлемой соли в млекопитающего, нуждающегося в этом.

Техническим результатом настоящего изобретения является то, что сочетанное применение легочного сурфактанта и гексапептида формулы (I) синергически эффективно снижает риск смертность при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС).

Термин «острый респираторный дистресс-синдром» означает форму острой дыхательной недостаточности, которая является компонентом полиорганной недостаточности, развивается как неспецифическая реакция легких на различные повреждающие факторы, характеризуется определенной клинической, функциональной, рентгенологической и патоморфологической картиной. Неэксклюзивные примеры заболеваний, при которых может возникать ОРДС включают сепсис, пневмонию, шок, политравму, ожоги II и III степени, жировую эмболию, эклампсическую кому, острый панкреатит, длительную экстракорпоральную перфузию, массивную гемотрансфузию, а также тяжелые вирусные инфекции, таких как грипп А/Н1N1 и коронавирусной инфекции COVID-19.

Гексапептид формулы (I) имеет брутто-формулу $C_{35}H_{51}N_9O_8$, молекулярную массу 725,84 дальтон и регистрационный номер CAS 81733-79-1 в качестве идентификатора.

Настоящее изобретение относится к гексапептиду формулы (I) и всем его фармацевтически приемлемым солям, а также сольватам. Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью гексапептида формулы (I) является диацетат гексапептида (I), имеющий формулу $C_{35}H_{51}N_9O_8 \times 2C_2H_4O_2$.

Гексапептид формулы (I) может быть получен любым способом известным из уровня техники, в частности, твердофазным синтезом. Гексапептид формулы (I) и его соли и сольваты коммерчески доступны, например, в каталоге Bachem № 4030569.0100 (<https://www.bachem.com>).

//shop.bachem.com/4030569.html). Кроме того, диацетат гексапептида формулы (I) производится в качестве коммерчески доступной фармацевтической субстанции в Российской Федерации несколькими производителями.

5 В способе лечения острого респираторного дистресс-синдрома настоящего изобретения эффективное количество гексапептида формулы (I) может быть введено субъекту, нуждающемуся в этом, инъекционно (внутривенно, внутримышечно, или подкожно), ингаляционно, или интраназально в виде капель, геля, или спрея.

10 Термин «эффективное количество» означает такое количество действующего вещества, которое достаточно для того чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Эффективные количества гексапептида (I) при введении млекопитающему известны из уровня техники и составляют от 1 до 1000 мкг/кг веса. Для человека эффективное количество гексапептида (I), обычно используемое в клинике, составляет от 1 до 20 мг в сутки, как указано, например, в инструкции по применению препарата даларгин.
15 Справочник Видаль. Цитировано по интернет: https://www.vidal.ru/drugs/dalargin__17150.

Термин «легочный сурфактант» относится к лекарственному препарату под кодом R07AA из группы R07A препаратов для лечения заболеваний органов дыхания согласно Анатомо-Терапевтически-Химической (АТХ) системы классификации (АТС).
20 Неэсклюзивные примеры коммерчески доступных легочных сурфактантов для использования в способе настоящего изобретения включают препараты полученные из легких млекопитающих, такие как Survanta, Alveofact, Beraksurf, Infasurf, Curosurf, и Сурфактант-БЛ.

В способе лечения острого респираторного дистресс-синдрома настоящего изобретения эффективное количество легочного сурфактанта может быть введено
25 субъекту, нуждающемуся в этом, ингаляционно или интратрахеально.

Эффективные количества легочных сурфактантов известны из уровня техники и составляют от 3 до 600 мг/кг веса тела млекопитающего в сутки, как указано, например, в Розенберг О.А Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и
30 онкология. 2019;9(1):50–65..

В одном из воплощений настоящего изобретения, для получения терапевтического эффекта млекопитающему с ОРДС вводят эффективные количества диацетата гексапептида (I) и легочного сурфактанта ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера однократно или многократно, в течение одних суток или нескольких суток
35 до излечения острой дыхательной недостаточности.

В другом воплощении настоящего изобретения, для получения терапевтического эффекта млекопитающему с ОРДС вводят эффективные количества диацетата гексапептида (I) инъекционно (внутримышечно или внутривенно), а легочного сурфактанта интратрахеально распылением микроструйно через эндотрахеальную
40 трубку и боковой адаптер однократно или многократно, в течение одних суток или нескольких суток до излечения острой дыхательной недостаточности.

В другом воплощении настоящего изобретения, для получения терапевтического эффекта млекопитающему с ОРДС вводят эффективные количества диацетата гексапептида (I) инъекционно (внутримышечно или внутривенно), а легочного сурфактанта ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера однократно или
45 многократно, в течение одних суток или нескольких суток до излечения острой дыхательной недостаточности.

В другом воплощении настоящего изобретения, для получения терапевтического

эффекта млекопитающему с ОРДС вводят эффективные количества диацетата гексапептида (I) инъекционно внутримышечно и ингаляционно в легкие, а легочного сурфактанта ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера однократно или многократно, в течение одних суток или нескольких суток до излечения острой

5 дыхательной недостаточности.

В другом воплощении настоящего изобретения, для получения терапевтического эффекта млекопитающему с ОРДС вводят ингаляционно композицию, содержащую эффективные количества диацетата гексапептида (I) и легочный сурфактант, в виде аэрозоля с помощью небулайзера однократно или многократно, в течение одних суток

10 или нескольких суток до излечения острой дыхательной недостаточности.

Термин «небулайзер» обозначает устройство для ингаляций, обеспечивающее преобразование жидкого лекарственного средства для распыления в дисперсию в газовой среде для доставки действующего вещества в легкие. Примеры небулайзеров включают компрессорные, ультразвуковые, либо небулайзеры иного типа.

15 Термин «млекопитающий» означает любого млекопитающего, в том числе человека.

Следующие примеры демонстрируют изобретение. Примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения объема изобретения тем или иным образом.

Пример 1.

20 Пример иллюстрирует способ лечения ОРДС настоящего изобретения.

Эффективность способа лечения острого респираторного дистресс-синдрома, включающего введение эффективных количеств легочного сурфактанта и гексапептида формулы (I), была изучена на модели ОРДС, вызываемой интратрахеальным введением липополисахарида (ЛПС), основного компонента клеточной стенки грамотрицательных

25 бактерий, как описано в D'Alessio FR. Mouse Models of Acute Lung Injury and ARDS. Methods Mol Biol. 2018, 1809:341-350. Особо тяжелая фатальная форма ОРДС в этой модели вызывалась дополнительным введением иммуносенсибилизатора альфа-

галактозилкерамида как описано в Aoyagi T et al., Shock. 2019, 52(1):83-91. Эта модель воспроизводит существенные признаки ОРДС у человека и может быть использована

30 для исследования эффективности веществ при лечении ОРДС. Мыши-самцы линии C57Bl были отбраны методом рандомизации в шесть групп по 20 особей в каждой.

Всем мышам вводили интратрахеально альфа-галактозилкерamid (1 мкг/мышь) и через 24 часа ЛПС (E.coli; 300 мкг/мышь) с добавлением комплекса иммуносенсибилизаторов мурамилдипептида G2 и полного адьюванта Фрейнда, чтобы вызвать ОРДС. Через 30

35 мин после введения ЛПС, животным вводили вещества, как указано ниже (режим дозирования), один раз в день в течение четырех дней.

Режим дозирования: В первой группе (группа ЛПС, контроль) животные получали 50 мкл физ. раствора внутримышечно. Во второй группе (группа ЛПС+Сурф) животные получали эмульсию коммерчески доступного легочного сурфактанта Сурфактант-БЛ

40 в дозе 25 мг/кг в 50 мкл физ. раствора ингаляционно. В третьей группе (группа ЛПС+ГП(I)) животные получали раствор гексапептида (I) диацетата в дозе 10 мкг/кг в 50 мкл физ. раствора внутримышечно и 100 мкг/кг в 50 мкл физ. раствора ингаляционно. В четвертой группе (группа ЛПС+ГП(I)+Сурф) животные получали раствор гексапептида (I) диацетата в дозе 10 мкг/кг в 50 мкл физ. раствора внутримышечно и 100 мкг/кг в 50

45 мкл физ. раствора ингаляционно и эмульсию коммерчески доступного легочного сурфактанта Сурфактант-БЛ в дозе 25 мг/кг в 50 мкл физ. раствора ингаляционно. В пятой группе (группа ЛПС+ГП(I)в/м+Сурф) животные получали раствор гексапептида (I) диацетата в дозе 10 мкг/кг в 50 мкл физ. раствора внутримышечно и эмульсию

коммерчески доступного легочного сурфактанта Сурфактант-БЛ в дозе 25 мг/кг в 50 мкл физ. раствора ингаляционно. В шестой группе (группа ЛПС+ГП(И)инг+Сурф) животные получали ингаляционно композицию, приготовленную смешением раствора гексапептида (I) диацетата в дозе 100 мкг/кг в 50 мкл физ. раствора и эмульсии

5 коммерчески доступного легочного сурфактанта Сурфактант-БЛ в дозе 25 мг/кг в 50 мкл физ. раствора.

Наблюдение вели в течение шестнадцати суток (384 ч) после введения ЛПС. Гибель животных в группах с первой по шестую на 384 ч составила 80, 40, 10, 0, 5, и 5 процентов, соответственно, то есть, сочетанное введение сурфактанта и гексапептида (I) (группы

10 4, 5, 6) обеспечивало снижение гибели животных по сравнению с введением сурфактанта (группа 2) и гексапептида (I) (группа 3) по отдельности. Результаты для первых четырех групп показаны на рисунке 1 в виде кривых выживания Каплана-Мейера. Сравнение кривых выживания с использованием логранкового теста Мантела-Кокса показало, что кривые достоверно отличаются ($p < 0,0001$). Введение сурфактанта (группа ЛПС+

15 Сурф) достоверно снизило гибель животных (логранковый тест Мантела-Кокса; $p = 0,03$) по сравнению с контролем (ЛПС), при этом коэффициент риска (hazard ratio по Мантел-Хензел) гибели животных в группе (ЛПС+Сурф) был в 2,6 раза ниже, чем в контроле (ЛПС). Введение гексапептида (I) (группа ЛПС+ГП(И)) достоверно снизило гибель животных ($p < 0,0001$) по сравнению с контролем (ЛПС), при этом коэффициент

20 риска гибели животных был в 11,1 раза ниже, чем в контроле. Сочетанное введение гексапептида (I) и сурфактанта (группа ЛПС+ГП(И)+Сурф) полностью предотвратило гибель животных ($p < 0,0001$) по сравнению с контролем (ЛПС), при этом коэффициент риска гибели животных был в 17,2 раза ниже, чем в контроле. Сравнение коэффициентов

25 риска гибели животных показывает, что введение гексапептида (I) и сурфактанта по отдельности обеспечивает снижение этих коэффициентов в 11,1 и 2,6 раза к контролю, соответственно, тогда как сочетанное введение гексапептида (I) и сурфактанта снижает риск гибели животных к контролю в 17,2 раза. То есть, эффект снижения коэффициента риска гибели животных при сочетанном введении гексапептида (I) и сурфактанта в

30 млекопитающего больше, чем сумма эффектов введения гексапептида (I) и сурфактанта по отдельности в тех же дозах и при тех же способах введения ($17,2 > 11,1 + 2,6 = 13,7$). Таким образом, сочетанное введение гексапептида (I) и сурфактанта в способе настоящего изобретения обеспечивает синергическое снижение гибели животных при остром респираторном дистресс-синдроме.

35 (57) Формула изобретения

1. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома, включающий введение эффективных количеств легочного сурфактанта и гексапептида формулы Н-Тур-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-ОН (I) или его фармацевтически приемлемой соли в млекопитающего, нуждающегося в этом.
 2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемая соль это
- 40 диацетат гексапептида формулы (I).

45

