

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043054**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.04.20**

**(21)** Номер заявки  
**201991331**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2017.12.13**

**(51)** Int. Cl. **A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

---

**(54) N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО АГЕНТА**

---

**(31)** 16204412.7

**(32)** 2016.12.15

**(33)** EP

**(43)** 2019.11.29

**(86)** PCT/EP2017/082512

**(87)** WO 2018/108960 2018.06.21

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЗАМБОН С.П.А. (IT)**

**(72)** Изобретатель:  
**Россolini Джан Мария, Паллекки Лучия, Серджи Франческо (IT)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** BLASI FRANCESCO ET AL. "The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections", RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 117, 16 June 2016, (2016-06-16), pages 190-197, XP029670736, ISSN: 0954-6111, DOI: 10.1016/J.RMED.2016.06.015, the whole document

GIULIA LANDINI ET AL. "Effect of high N-acetylcysteine concentrations on antibiotic activity against a large collection of respiratory pathogens", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 10 October 2016, (2016-10-10), XP055458381, ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.01334-16, the whole document

CEDRIC CHARRIER ET AL. "Cysteamine (Lynovex®), a novel mucoactive antimicrobial & antibiofilm agent for the treatment of cystic fibrosis", ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES, BIOMED CENTRAL LTD, LO, vol. 9, no. 1, 30 November 2014, (2014-11-30), page 189, XP021206325, ISSN: 1750-1172, DOI: 10.1186/S13023-014-0189-2, the whole document  
US-A1-2014243304

---

**(57)** Изобретение относится к N-ацетилцистеину для применения при лечении бактериальных инфекций, вызванных патогеном, выбранным из комплекса Burkholderia ceracia (BCC) и штаммов Stenotrophomonas maltophilia (S. maltophilia).

---

**B1**

**043054**

**043054 B1**

### **Область техники изобретения**

Изобретение относится к N-ацетилцистеину (далее в данном документе NAC) для применения для ингибирования или супрессии роста и/или уничтожения чувствительных штаммов патогенов, выбранных из комплекса *Burkholderia ceracia* (далее в данном документе BCC) и *Stenotrophomonas maltophilia* (далее в данном документе *S. maltophilia*).

Более конкретно, настоящее изобретение относится к NAC для применения при лечении заболевания, вызванного, по меньшей мере частично, патогеном, выбранным из BCC и штаммов *S. maltophilia*.

### **Уровень техники изобретения**

BCC представляет незначительный медицинский риск для здоровых людей. Тем не менее, дыхательные пути индивидуумов с ослабленной иммунной системой или хроническим заболеванием легких, в частности, с муковисцидозом, могут быть более восприимчивыми к инфекциям BCC. Инфекции, вызванные BCC, могут вызывать обострения, ускоряя снижение функций легких, например, у пациентов с муковисцидозом.

Образование колоний BCC имеет хронический характер, поэтому BCC может также вызывать инфекции у пациентов с заболеванием легких, отличным от муковисцидоза, таким как хроническое обструктивное заболевание легких и хроническая гранулематозная болезнь.

Инфекции, вызванные *S. maltophilia*, встречаются главным образом, но не исключительно, у истощенных индивидуумов и пациентов с ослабленным иммунитетом. *S. maltophilia* обычно ассоциирована с инфекциями дыхательных путей у людей; например, *S. maltophilia* может вызывать обострения при хроническом обструктивном заболевании легких и муковисцидозе.

Как BCC, так и *S. maltophilia* имеют фенотип множественной лекарственной устойчивости и характеризуются способностью образовывать биопленки. В силу этих особенностей они ответственны за хронизацию образования колоний в легких у индивидуумов с ослабленной иммунной системой или хроническим заболеванием легких, в частности, с муковисцидозом, которая может продолжаться несколько месяцев или лет, и которую трудно или невозможно остановить с помощью современных стратегий терапии антибиотиками.

### **Сущность изобретения**

Заявитель понимает, что возникновение инфекций BCC и *S. maltophilia* может привести к эпизодам легочных обострений, способным еще сильнее ухудшить клинические состояния индивидуумов, страдающих хроническими заболеваниями, поражающими также нижние отделы дыхательной системы, такими как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких.

Соответственно, перед заявителем стояла проблема лечения инфекций BCC и/или *S. maltophilia*, которые вызывают, по меньшей мере частично, эпизоды легочных обострений у индивидуумов, страдающих хроническим заболеванием, поражающим также нижние отделы дыхательной системы, такими как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких.

После длительного периода тестов и экспериментов заявитель неожиданно обнаружил, что NAC проявляет антимикробную активность в отношении постоянного количества клинических изолятов BCC и *S. maltophilia*, что приводит даже к бактерицидному эффекту. Еще более поразительно то, что в *in vitro* моделях биопленок BCC и *S. maltophilia* было обнаружено, что NAC обладает активностью, препятствующей образованию биопленок. Поэтому NAC может рассматриваться как терапевтическое средство, применяемое при лечении инфекций BCC и/или *S. maltophilia*, способствующее улучшению состояния пациентов с серьезной клинической картиной, таких как вышеупомянутые пациенты. Способность NAC ингибировать образование биопленок BCC и/или *S. maltophilia* предусматривает также, что NAC можно потенциально применять для профилактики образования этими патогенами колоний в легких, особенно у индивидуумов, страдающих хроническими заболеваниями, поражающими также нижние отделы дыхательной системы, такими как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких.

### **Подробное описание изобретения**

NAC является ацетилированным предшественником аминокислоты L-цистеина и восстановленного глутатиона (GSH). Исторически он применялся при ряде хронических респираторных заболеваний в качестве муколитического агента в сочетании с физиотерапией грудной клетки у пациентов с вязкой или густой слизью в дыхательных путях, также в качестве антидота при передозировке ацетаминофеном и как потенциальное лечение для заболеваний, характеризующихся свободными радикалами, окислительным повреждением.

В соответствии с настоящим изобретением заявитель неожиданно обнаружил, что NAC также эффективен для ингибирования или супрессии роста и/или уничтожения чувствительных штаммов BCC и *S. maltophilia*, которые, как известно, по меньшей мере частично, ответственны за эпизоды легочных обострений, дальнейшее ухудшение клинического состояния у индивидуумов, страдающих хроническими заболеваниями, поражающими также нижние отделы дыхательной системы, такими как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких.

Следовательно, целью настоящего изобретения является NAC для применения для ингибирования или супрессии роста и/или уничтожения чувствительного штамма патогена, выбранного из BCC и *S. mal-*

tophilia.

Другой целью настоящего изобретения является NAC для применения при лечении бактериальной инфекции, вызванной чувствительным штаммом патогена, выбранного из BCC и *S. maltophilia*.

Еще одной целью настоящего изобретения является NAC для применения при лечении эпизодов легочных обострений, вызванных, по меньшей мере частично, чувствительным штаммом патогена, выбранного из BCC и *S. maltophilia*, у индивидуума, страдающего хроническим заболеванием, поражающим также нижние отделы дыхательной системы, такими как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких.

В конкретном аспекте настоящего изобретения индивидуумы, страдающие хроническим заболеванием, как описано выше, являются пациентами с ослабленным иммунитетом и/или госпитализированными пациентами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к NAC для применения для ингибирования образования биопленок BCC и/или *S. maltophilia* и, в особенности, к NAC для применения в профилактике образования колоний микроорганизмов в легких путем ингибирования образования биопленок BCC и/или *S. maltophilia*, в частности у индивидуумов, страдающих хроническими заболеваниями, поражающими также нижние отделы дыхательной системы, такими как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких.

Согласно настоящему изобретению термины "индивидуум" или "пациент" используются взаимозаменяемо для обозначения представителя вида млекопитающих, предпочтительно человека.

Согласно настоящему изобретению термин "антибактериальный" означает уменьшение вредного воздействия бактерий путем ингибирования, супрессии их роста и/или их уничтожения.

Согласно настоящему изобретению термин "бактерицидный" означает оказание разрушающего воздействия на бактерии.

Согласно настоящему изобретению "бактериальная инфекция" относится к любой ситуации, в которой присутствие микробной популяции (микробных популяций) наносит ущерб млекопитающему-хозяину. Таким образом, индивидуум "страдает" от микробной инфекции, когда в теле или на теле индивидуума присутствует чрезмерное число микробных популяций или, когда из-за присутствия микробной популяции (микробных популяций) происходит разрушение клеток или тканей индивидуума.

Согласно настоящему изобретению термин "обострение (обострения)" относится к увеличению тяжести заболевания или любого из его признаков или симптомов. В частности, легочные обострения могут быть идентифицированы как периодические эпизоды острого ухудшения респираторных симптомов пациента, выходящие за рамки суточных колебаний, приводящие к изменениям в лекарственной терапии, часто вызывающие осложнения, госпитализацию, смертельный исход и оказывающие сильное влияние на качество жизни, обусловленное состоянием здоровья.

Согласно настоящему изобретению термин "лечить" или "лечение" относится к сокращению, уменьшению, ослаблению, ограничению или уменьшению интенсивности, выраженности, степени бактериальной инфекции или связанных с ней симптомов, вызванных чувствительным штаммом BCC и *S. maltophilia* у индивидуумов, страдающих хроническим заболеванием, поражающим также нижние отделы дыхательной системы.

NAC коммерчески доступен и может быть также синтезирован способами, известными в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие NAC для применения в соответствии с настоящим изобретением вместе с носителем, подходящим для фармацевтического применения, состоящим из одного или нескольких эксципиентов, также включены в объем настоящего изобретения.

Согласно настоящему изобретению термин "носитель" включает любое вещество, которое может использоваться в качестве несущей среды для осуществления доставки NAC в нужный сайт *in vivo* или *in vitro*.

Согласно настоящему изобретению термин "эксципиент" включает любое инертное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию, чтобы дополнительно облегчить введение активного ингредиента.

Для композиций по настоящему изобретению можно использовать любой подходящий способ введения, включая пероральный, парентеральный (подкожный, внутримышечный или внутривенный) и ингаляционный способ введения.

В соответствии с настоящим изобретением термины "пероральный" или "перорально" относятся к введению в организм через рот, при этом абсорбция происходит в одной или нескольких из следующих областей тела: рот, желудок, тонкий кишечник и мелкие кровеносные сосуды слизистой оболочки полости рта.

Неограничивающие примеры лекарственных форм NAC для перорального введения включают, например, таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, гранулы, пилюли, капсулы, жидкости, гели, сиропы, суспензии и тому подобное, для перорального приема внутрь индивидуумом. Подходящие носители для перорального введения хорошо известны в данной области техники.

Для парентерального введения NAC может быть составлен в виде водных растворов, например, в

физиологически совместимых буферах или физиологическом солевом буфере (физиологическом растворе). Лекарственные формы для инъекций могут представлять собой единичные дозированные формы, например, ампулы, или контейнеры с множественными дозами с необязательно добавленным консервантом.

Для введения путем ингаляции НАС обычно может быть составлен в виде водных растворов и распыляться с помощью обычных распылителей, изготовленных из пластика или стекла, так что пациент получает оптимальное количество частиц подходящего размера. НАС также можно вводить прямой инстилляцией в нижние дыхательные пути путем интратрахеального введения или введения через слизистую; или прямую инстилляцию НАС можно осуществлять с помощью внутрилегочного аэрозольного распылителя или микроформатного аэрозольного распылителя.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены обычными способами, в соответствии с процессами, хорошо известными в данной области техники.

Предпочтительными фармацевтическими композициями по настоящему изобретению являются таблетки и флаконы.

Количество НАС для применения в соответствии с настоящим изобретением может варьировать в зависимости от способа введения, выбранного вида композиции, индивидуальных характеристик пациента, продолжительности лечения и вида сопутствующей терапии.

Например, эффективное количество НАС может вызывать сокращение, уменьшение, ослабление, ограничение или уменьшение интенсивности, выраженности, степени бактериальной инфекции или связанных с ней симптомов, вызванных чувствительным штаммом ВСС и *S. maltophilia* у индивидуумов, страдающих хроническим заболеванием, поражающим также нижние отделы дыхательной системы, таким как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких.

В конкретном аспекте эффективное количество НАС может уменьшать частоту, продолжительность или смягчать/ослаблять/ уменьшать тяжесть эпизодов легочных обострений, вызванных, по меньшей мере частично, чувствительным штаммом ВСС и *S. maltophilia* у индивидуума, страдающего хроническим заболеванием, поражающим также нижние отделы дыхательной системы, таким как, например, муковисцидоз и хроническое обструктивное заболевание легких, и/или ускорять улучшение симптомов указанных эпизодов.

В соответствии с одним из вариантов осуществления эффективное количество НАС может варьировать от 100 до 5800 мг/день для введения в однократной дозе или в повторных дозах. Предпочтительно, эффективное количество НАС может варьировать от 100 до 4600 мг/день.

В Европейском Союзе и Соединенных Штатах коммерчески доступны различные лекарственные формы, содержащие НАС, с различными показаниями к применению. Фармацевтические композиции, содержащие НАС, продаются, например, в Италии под торговым знаком FLUIMUCIL®.

Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны лечащим врачом с учетом состояния пациента.

Изобретение будет ниже дополнительно проиллюстрировано следующим неограничивающим примером.

### Примеры

Материалы/способы: Минимальные ингибирующие концентрации (MIC) НАС для 16 клинических изолятов *S. maltophilia* и 16 клинических изолятов ВСС (а именно, *B. ceracia*, *B. senocercacia*, *B. multivorans*, *B. metallica*, *B. seminalis*, *B. stabilis*) определяли способом микроразведений в бульоне. Антимикробную активность и активность НАС, препятствующую образованию биопленок, дополнительно исследовали на восьми отобранных штаммах (4 изолята *S. maltophilia* и 4 изолята ВСС), для которых MIC составила 16 мг/мл. Антимикробную активность оценивали, отслеживая влияние субминимальных ингибирующих концентраций (суб-MIC) (т.е. 4 и 8 мг/мл) на кривые роста, и анализируя активность по времени гибели (в концентрациях 16 и 32 мг/мл). Способность НАС ингибировать образование биопленок (в концентрациях 4, 8 и 16 мг/мл) исследовали с использованием высокопроизводительного МВЕС анализа и оценивали по количеству жизнеспособных клеток (VCC).

Результаты: MIC НАС составила 16 мг/мл для девяти и семи изолятов *S. maltophilia* и ВСС, соответственно, и 32 мг/мл для оставшихся изолятов. В суб-MIC концентрациях НАС замедлял рост всех тестируемых изолятов. В исследовании активности по времени гибели НАС в концентрации 32 мг/мл обладал бактерицидной активностью (т.е. уменьшение бактериального инокулята составило 3 log и более) в отношении *S. maltophilia* и одного изолята ВСС, а для трех дополнительных изолятов (два *S. maltophilia* и один ВСС) уменьшение составило 1,1-1,7 log КОЕ/мл, при этом для оставшихся изолятов уменьшение составило <1 log КОЕ/мл. Увеличение биопленки составило 6,7-7,1 log КОЕ/стержень планшета (peg) и 5,1-6,6 log КОЕ/стержень планшета (peg) для *S. maltophilia* и ВСС, соответственно. Было обнаружено, что НАС ингибирует образование биопленок *S. maltophilia* и двумя изолятами ВСС дозозависимым образом. Δlog КОЕ/стержень планшета (peg) в сравнении с контролем варьирует от 0,75 до 3,8 log КОЕ/стержень планшета (peg) и от 2,5 до 5,8 log КОЕ/стержень планшета (peg) при концентрациях НАС 8 мг/мл и 16 мг/мл, соответственно.

В заключение, для NAC было показано наличие характерной антимикробной активности в отношении штаммов BCC и *S. maltophilia*. Помимо того, что NAC ингибирует рост в концентрациях  $\geq 16$  мг/мл и замедляет скорость роста в субминимальных ингибирующих концентрациях, также было обнаружено, что NAC обладает некоторой цитотоксичной активностью в отношении BCC и *S. maltophilia*, иногда достигая бактерицидного эффекта (т.е. условно определенного как уменьшение бактериального инокулята на 3 log и более). Поразительно, что была показана также многообещающая эффективность NAC в профилактике образования этими патогенами биопленок.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение N-ацетилцистеина (NAC) для ингибирования или супрессии роста и/или уничтожения чувствительных штаммов, выбранных из комплекса *Burkholderia cepacia* (BCC) и *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*).

2. Применение NAC по п.1 для лечения легочной бактериальной инфекции, вызванной чувствительным штаммом патогена, выбранным из комплекса BCC и *S. maltophilia*.

3. Применение NAC по п.2 для лечения эпизодов легочных обострений, вызванных чувствительным штаммом патогена, выбранным из BCC и *S. maltophilia*, у индивидуума, страдающего хроническим заболеванием, в котором хроническое заболевание представляет собой муковисцидоз или хроническое обструктивное заболевание легких (COPD).

4. Применение по п.3, в котором NAC вводится ингаляционным путем.

