



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2008144663/15, 12.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
12.04.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.04.2006 **IB** PCT/IB2006/051170  
19.05.2006 **IB** PCT/IB2006/051610

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2010 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 10.12.2011 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Park SH et al. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. Am J Respir Crit.Care Med. 1997 Aug; 156(2 Pt 1):600-8 [онлайн] [найдено 2010-12-17] Найдено из базы данных PubMed PMID: 9279246. Nguyen QT et al. LU135252, an endothelin(A) receptor antagonist did not prevent pulmonary** (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: 13.11.2008

(86) Заявка PCT:  
**IB 2007/051328 (12.04.2007)**(87) Публикация заявки PCT:  
**WO 2007/119214 (25.10.2007)**Адрес для переписки:  
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,  
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.  
Н.В.Кузенковой

(72) Автор(ы):

**КЛОЗЕЛЬ Мартина (СН),  
ГАТФИЛЬД Йон (СН),  
РУ Себастьян (СН)**

(73) Патентообладатель(и):

**АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ  
ЛТД (СН)****(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ЭНДОТЕЛИНА, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ РАННЕЙ СТАДИИ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ФИБРОЗА ЛЕГКИХ**

(57) Реферат:

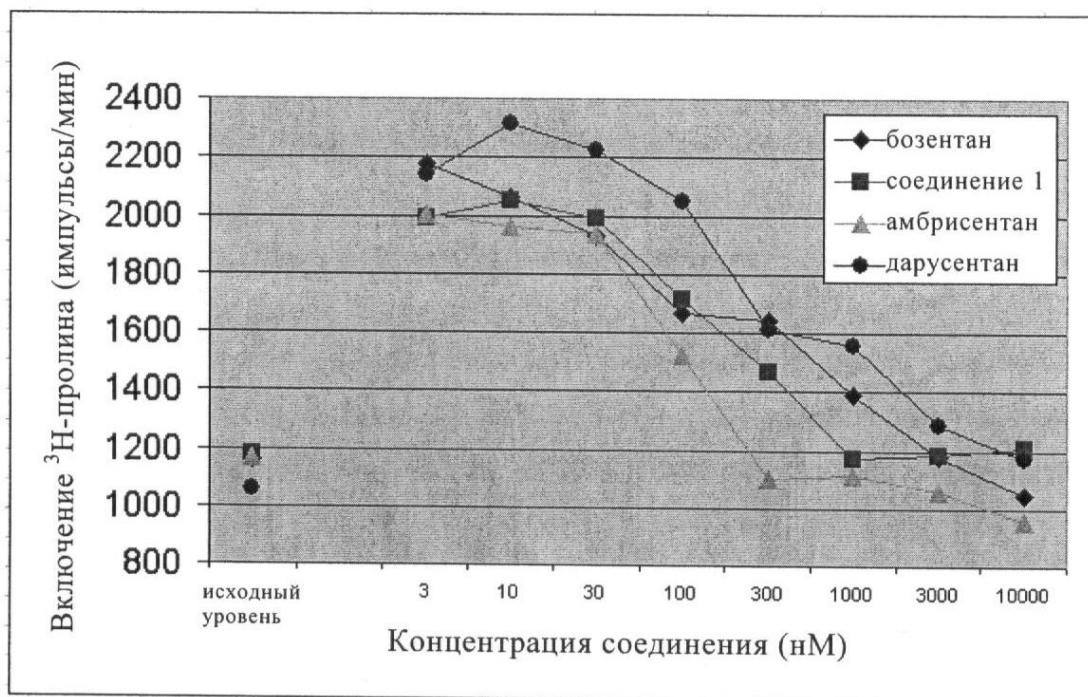
Предложено применение рецептора эндотелина, выбранного из группы, включающей дарусентан, амбрисентан, {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпиридин-2-илокси)этокси]пиримидин-4-ил}амида пропиルスulfамовой кислоты, и

бозентана (Tracleer®) для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения ранней стадии идиопатического фиброза легких (ИФЛ), где изменение по типу «сотового легкого» на КТВР или КТ-«сканах» либо отсутствует, либо является минимальным. Показано, что заявленные антагонисты

рецептора эндотелина полностью ингибируют индуцируемый ET-1 неосинтез коллагена, доводя его до исходного уровня. Показана максимальная эффективность бозентана в

предупреждении клинического ухудшения ИФЛ у больных с ранней стадией заболевания. 8 з.п. ф-лы, 4 ил., 5 табл.

Кривые зависимости ответа от дозы антагонистов рецептора эндотелина, для которых проводили анализ антагонистической активности в отношении индуцируемого ET-1 неосинтеза коллагена (включение  $^3\text{H}$ -пролина)



Соединение 1: {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпириимидин-2-илокси)этокси]пириимидин-4-ил}амид пропилсульфамовой кислоты

Фиг. 1

(56) (продолжение):

vascular remodelling or lung fibrosis in a rat model of myocardial infarction. *Br J Pharmacol.* 2000 Aug; 130(7): 1525-30. [онлайн] [найдено 2010-12-20]. Найдено из базы данных PubMed PMID: 10928953. Попова Е.Н. и др. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и хронические идиопатические интерстициальные пневмонии: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium medicum* 2005 т.7 №4 [онлайн] [найдено 2010-12-20]. Найдено из базы данных YANDEX. CLINICALTRIALS.GOV. Efficacy and safety of oral bosentan in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (BULD 1) [он-лайн] 23 October 2003 (2003-10-23) [найдено 2010-12-17]. Найдено из интернета: URL:<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00071461?term=bosentan+fibrosis&rank=2>. US 5716632 A, 10.02.1998. US 5310562 A, 10.05.1994. AU 5427080 A, 17.07.1980. Crestani B. et al. [Drug treatments for idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev.Pneumol.Clin.* 2005 Jun; 61(3):221-31 Реферат [онлайн][найдено 2010-12-17]. Найдено из базы данных PubMed PMID: 16142196. Sharma SAT. Steroids and/or cytotoxic agents should be used early in the management of patients with IPF- -the pro argument. *Can Respir J.* 2004 Apr;11(3):207-9. [онлайн] [найдено 2010-12-17]. Найдено из базы данных PubMed PMID: 15124038. Clozel M. et al. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan. *Ann Med.* 2005;37(1):2-12. Реферат [онлайн] [найдено 2010-12-17]. Найдено из базы данных PubMed PMID: 15902842. Mitsaers SE et al. Effect of endothelin receptor antagonists (BQ-485, Ro 47-0203) on collagen deposition during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Pulm Pharmacol Ther.* 1998 Apr-Jun;11(2-3):221-5. Реферат [онлайн] [найдено 2010-12-17]. Найдено из базы данных PubMed PMID: 9918760 Hay DW et al. Endothelin receptor subtypes in human and guinea-pig pulmonary tissues. *Br J Pharmacol.* 1993 Nov; 110(3): 1175-83. [онлайн] [найдено 2010-12-27]. Найдено из базы данных PubMed PMID: 8298806.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008144663/15, 12.04.2007**

(24) Effective date for property rights:  
**12.04.2007**

Priority:

(30) Priority:  
**13.04.2006 IB PCT/IB2006/051170**  
**19.05.2006 IB PCT/IB2006/051610**

(43) Application published: **20.05.2010 Bull. 14**

(45) Date of publication: **10.12.2011 Bull. 34**

(85) Commencement of national phase: **13.11.2008**

(86) PCT application:  
**IB 2007/051328 (12.04.2007)**

(87) PCT publication:  
**WO 2007/119214 (25.10.2007)**

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.**  
**15, "EVROMARKPAT", pat.pov. N.V.Kuzenkovej**

(72) Inventor(s):

**KLOZEL' Martina (CH),**  
**GATFIL'D Jon (CH),**  
**RU Sebast'en (CH)**

(73) Proprietor(s):

**AKTELION FARMAS'JuTIKLZ LTD (CH)**

**(54) ANTAGONISTS OF ENDOTELINE RECEPTOR INTENDED FOR EARLY STAGE OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

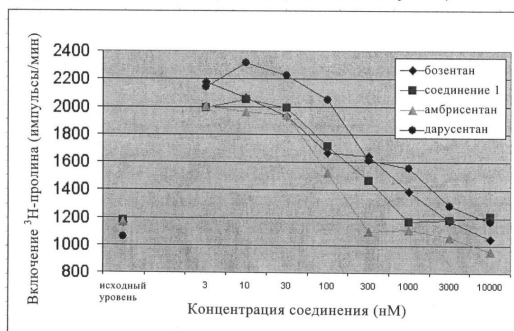
SUBSTANCE: claimed is application of endothelin, selected from group, including darusentan, ambrisentan, {5-(4-bromphenyl)-6-[2-(5-brompyrimidin-2-yloxy)ethoxy]pyrimidin-4-yl}amide of propylsulfamonic acid, and bosentan (Tracleer®) for preparation of medication intended for treatment of early stage of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), where change by type of "cell lung" on HRCT or CT - scans is either absent or is minimal. It is shown that claimed antagonists of endothelin receptor completely inhibit ET-1-induced collagen synthesis, bringing it to initial level.

EFFECT: demonstrated is maximal efficiency of bosentan in prevention of clinical IPF aggravation in

patients with early stage of disease.

9 cl, 4 dwg, 5 tbl

Кривые зависимости ответа от дозы антагонистов рецептора эндотелина, для которых проводили анализ антагонистической активности в отношении индуцируемого ET-1 неосинтеза коллагена (включение <sup>3</sup>H-пролина)



Соединение 1: {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпиридин-2-илокси)этоксипиримидин-4-ил]амид пропилсульфамовой кислоты

Фиг. 1

Настоящее изобретение относится к применению антагонистов рецептора эндотелина (ниже в настоящем описании обозначены как ERA) для лечения ранней стадии идиопатического фиброза легких (ниже в настоящем описании обозначена как ранняя стадия ИФЛ или ранний ИФЛ).

Идиопатический фиброз легких (ИФЛ), известный также под названием криптогенный фиброзирующий альвеолит, представляет собой четко выраженное клиническое нарушение, относящееся к группе интерстициальных болезней легких (ИБЛ). ИФЛ представляет собой прогрессирующее заболевание, которое отличается наличием характерной для обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) гистологической картины, выявляемой при хирургической биопсии легкого. Название ИФЛ использовали потому, что заболевание рассматривали как хроническое воспалительное заболевание, приводящее к паренхимальному фиброзу. Однако полученные в последнее время данные позволяют предположить существование механизма аномального заживления ран, сопровождающегося прогрессирующим накоплением внеклеточного матрикса, пониженным уровнем гибели фибробластных-миобластных клеток, непрерывным апоптозом эпителиальных клеток и аномальной реэпителизацией. Прогрессирующее отложение фиброзной ткани в интерстициальных областях легкого приводит к пониженной растяжимости легкого и уменьшенному газообмену.

Симптомы, как правило, начинаются постепенно, и пациенты жалуются на непродуктивный кашель, учащенное дыхание, которое сначала возникает при физической нагрузке, а затем в состоянии покоя. На поздней стадии заболевания могут наблюдаться цианоз, Cor Pulmonale («Сердце Легочное» - увеличение правого желудочка сердца, возникающее в результате заболевания легкого) и периферический отек.

При наличии хирургической биопсии легкого, свидетельствующей о гистологических проявлениях ОИП, для установления точного диагноза ИФЛ согласно принятым нормативам (Американское Торакальное Общество (American Thoracic Society). Идиопатический фиброз легкого: диагноз и лечение. Международное согласованное решение (Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement). Американское Торакальное общество (ATS) и Европейское Дыхательное Общество (European Respiratory Society (ERS)). Am J Respir Crit Care Med; 161, 2000, сс.646-64) необходимо:

- 1) исключить другие причины ИБЛ,
- 2) провести исследования аномальной функции легких, которые включают выявление ограничения жизненной емкости легких и/или ухудшение газообмена или снижение диффузной способности легких для монооксида углерода (ДЛСО),
- 3) выявить аномалии на обычной рентгенограмме грудной клетки или путем сканирования с помощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

Критерии для установления диагноза ИФЛ при отсутствии хирургической биопсии легкого требуют корреляции между всеми клиническими и радиологическими данными.

Согласно отчету общества LeadDiscovery (2006 г.) идиопатический фиброз легких (ниже в настоящем описании ИФЛ) представляет собой разрушающее организм, постоянно прогрессирующее и приводящее к летальному исходу заболевание, для которого существующие в настоящее время методы лечения являются недостаточно эффективными.

Точные данные о распространенности и встречаемости ИФЛ отсутствуют.

Предполагалось, что распространенность составляет от 3 до 6 случаев на 100000, однако она может составлять от 13 до 20 случаев на 100000. Распространенность является более высокой для пожилых людей (две трети пациентов находятся в возрасте свыше 60 лет) и для мужчин. Среднее выживание после установления

5 подтвержденного результатами биопсии диагноза ИФЛ составляет мене 3 лет.

Было установлено, что ни одна из терапий не позволяет увеличивать выживаемость или качество жизни пациентов с ИФЛ. Существующий в настоящее время подход к лечению все еще основан на выдвинутом ранее предположении, что ИФЛ

10 представляет собой воспалительный процесс, сопровождающийся одновременным ремоделированием легкого в результате фиброза. Поэтому указанный подход включает противовоспалительную терапию, предусматривающую применение кортикостероидов, иммунодепрессантных/цитотоксических средств (таких, например,

15 как азатиоприн, циклофосфамид) или их комбинации. Однако поскольку применяемые в настоящее время терапии оказывают лишь незначительное благоприятное воздействие и сопровождаются побочными действиями, а также вследствие полной неизученности патогенеза ИФЛ существует выраженная потребность в новых терапевтических подходах. Противофиброзная терапия направлена на уменьшение

20 отложения матрикса или усиление расщепления коллагена, и в настоящее время изучается возможность применения многочисленных агентов, включая колхицин, D-пеницилламин, интерферон-гамма и пирфенидон. Для некоторых пациентов с ИФЛ оказывается жизненно необходимой трансплантация легкого.

Нейрогормон эндотелин-1 (ЕТ-1) принадлежит к семейству состоящих из 21

25 аминокислоты пептидов, высвобождаемых из эндотелия, и он представляет собой один из наиболее сильных известных сосудосуживающих агентов. ЕТ-1 может стимулировать также фиброз, пролиферацию клеток и ремоделирование, и он обладает также провоспалительным действием. ЕТ-1 может модулировать

30 производство и обновление матрикса путем изменения метаболизма фибробластов, стимулируя синтез коллагена или снижая производство интерстициальной коллагеназы. На моделях фиброза легкого с использованием животных была подтверждена активация паракринной системы легочного ЕТ. Установлена связь ЕТ-1 с ИФЛ у человека. У пациентов с ИФЛ повышен уровень ЕТ-1 в эпителии

35 дыхательных путей и пневмоцитах типа II по сравнению с контрольными индивидуумами и пациентами с неспецифическим фиброзом.

Таким образом, ЕТ-1 может играть основную роль в патогенезе ИФЛ. В настоящее время компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), а также классическая

40 компьютерная томография (КТ) наряду с легочной функциональной пробой представляют собой наилучшие неинвазивные средства для оценки степени заболевания и попытки определения стадии его развития. Как правило, на ранней стадии заболевания ИФЛ проявляется на КТ-«сканах» в основном в виде понижения прозрачности легкого по типу «матового стекла» со слабым изменением по типу

45 «сотового легкого» или без него. Понижение прозрачности по типу «матового стекла» соответствует в гистологическом отношении «лоскутному» альвеолярному септальному фиброзу, т.е. заполненным макрофагами воздушным полостям с интерстициальным воспалением. На более поздней стадии «матовое стекло»

50 заменяется более выраженными ретикулярными затемнениями, и изменения приобретают вид «сотового легкого». Последнее свидетельствует о разрушении легкого, которое сопровождается дилатацией бронхиол, соединяющихся с ближайшими дыхательными путями. Сотовидные повреждения имеют тенденцию к

медленному увеличению с течением времени (King Jr. T.E. Idiopathic interstitial pneumonias in Interstitial Lung Disease, 4-е изд., под ред. Schwartz, King, изд-во BC Decker Inc Hamilton-London, 2003, сс.701-786).

5 Изменения по типу «сотогового легкого» можно полуколичественно оценивать с помощью КТВР на уровне долек или зон с использованием шкалы от 0 до 5 или от 0 до 100 с шагом 5 (Lynch D.A. и др., Am J Respir Crit Care Med, 172, 2005, сс. 488-493; Akira M. и др., Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT Radiology, 189, 1993, сс.687-691).

10 Раннюю стадию ИФЛ можно охарактеризовать наилучшим образом (но не ограничиваясь только этими признаками) по отсутствию или присутствию небольших изменений по типу «сотогового легкого» на КТВР- или СТ-«сканах», а также по присутствию изменений по типу «матового стекла» в одном или обоих легких. Более точно раннюю стадию ИФЛ можно охарактеризовать как ИФЛ, ассоциированный с  
15 отсутствием или присутствием небольших изменений по типу «сотогового легкого» в момент установления диагноза. В редких случаях КТВР не позволяет выявить понижение прозрачности легкого по типу «матового стекла» и/или присутствие изменений по типу «сотогового легкого» и/или ретикуляции (образование сеточки).  
20 Однако ранний ИФЛ можно диагностировать также с помощью обычных диагностических средств, включая (но не ограничиваясь только ими) визуализацию с помощью магнитного резонанса, бронхоальвеолярный лаваж, биопсию легкого с целью гистологического анализа (например, хирургическую, трансбронхиальную биопсию или осуществляемую посредством медиастиноскопии).

25 Кроме того, ранний ИФЛ можно диагностировать также с помощью сердечно-легочного нагрузочного теста.

Несмотря на то, что КТВР-«сканах» можно обнаружить лишь слабое изменение по типу «сотогового легкого» или не выявить его совсем, изменение по типу «сотого  
30 легкого» можно обнаружить на гистологических срезах.

Понятие «слабое изменение по типу «сотогового легкого»» или «небольшое изменение по типу «сотогового легкого»» означает, что изменение по типу «сотого  
35 легкого» присутствует менее чем на 25% всех легочных полей. В другом варианте осуществления изобретения понятие «слабое изменение по типу «сотогового легкого»» или «небольшое изменение по типу «сотогового легкого»» означает, что изменение по типу «сотогового легкого» присутствует менее чем на 10% всех легочных полей.

Согласно отчету общества LeadDiscovery (2006 г.) установление диагноза для пациентов с ранней стадией ИФЛ остается большой проблемой.

40 Бозентан (Tracleer®) представляет собой вводимое оральным путем лекарственное средство для легочной артериальной гипертензии ЛАГ (класс III и IV в Соединенных Штатах, класс III в Европе). Бозентан представляет собой антагонист рецептора эндотелина двойного действия, который обладает аффинностью к рецепторам как эндотелина ET<sub>A</sub>, так и ET<sub>B</sub>, что позволяет предотвращать вредные воздействия ET-1.  
45 Бозентан конкурирует с ET-1 за связывание как с ET<sub>A</sub>-, так и с ET<sub>B</sub>-рецепторами, при этом он обладает несколько более высокой аффинностью к рецепторам ET<sub>A</sub> (константа ингибирования Ki=4,1-43нМ), чем к рецепторам ET<sub>B</sub> (Ki=38-730 нМ).

50 В 2003 г. была проведена оценка эффективности бозентана в клиническом исследовании (BUILD-1) на пациентах, страдающих идиопатическим фиброзом легких (ИФЛ). В исследованиях не было выявлено влияния на основной конечный параметр, представляющий собой способность переносить физическую нагрузку. Однако было установлено, что бозентан обладал эффективностью в отношении вторичных

параметров, связанных со смертью и ухудшением заболевания, что дало убедительное обоснование для проведения фазы III исследования смертности/заболеваемости, связанной с ИФЛ.

5 Полный анализ результатов BUILD-1-исследования, представленный на конференции Американского торакального общества (ATS) (23 мая 2006 г.), включал  
оценку воздействия лечения бозентаном пациентов (n=99), у которых с помощью  
биопсии легкого был подтвержден диагноз ИФЛ. Результаты, полученные при BUILD-  
1 для пациентов с подтвержденным с помощью биопсии ИФЛ, оказались  
10 неожиданными и дали право на дальнейшую клиническую оценку эффективности  
бозентана для этого показания. Фаза III исследования смертности и заболеваемости у  
пациентов с доказанным с помощью биопсии ИФЛ (BUILD-3-исследование) была  
начата в конце 2006 г. и продолжается в настоящее время.

15 В WO 2004/105684 описано применение комбинации NAC, SAPK и бозентана для  
лечения ИФЛ. Однако в публикации не упомянута ранняя стадия ИФЛ.

В WO 2005/110478 описано применение комбинации пирфенидона или аналога  
пирфенидона и бозентана для лечения ИФЛ. Кроме того, в WO 2005/110478 описано  
применение комбинации IFN-гамма и бозентана для лечения ИФЛ. Однако в  
20 публикации не упомянута ранняя стадия ИФЛ.

При создании изобретения неожиданно было установлено, что указанная  
эффективность бозентана ограничена пациентами с ранней стадией ИФЛ. Таким  
образом, бозентан можно применять для лечения ранней стадии ИФЛ. Были  
проведены другие тесты, которые продемонстрировали, что и другие ERA также  
25 можно применять для лечения ранней стадии ИФЛ.

Настоящее изобретение относится к применению антагониста рецептора  
эндотелина или фармацевтической композиции, содержащей антагонист рецептора  
эндотелина, либо пирфенидона, либо интерферона-гамма, для получения  
30 лекарственного средства, предназначенного для лечения ранней стадии  
идиопатического фиброза легких.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к  
указанному выше применению, в котором антагонист рецептора эндотелина  
представляет собой обладающий двойным действием антагонист рецептора  
35 эндотелина или антагонист рецептора эндотелина смешанного типа.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к  
указанному выше применению, в котором антагонист рецептора эндотелина  
представляет собой селективный антагонист рецептора эндотелина, который  
40 избирательно связывается с ET<sub>A</sub>-рецептором.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к  
указанному выше применению, в котором антагонист рецептора эндотелина  
представляет собой селективный антагонист рецептора эндотелина, который  
избирательно связывается с ET<sub>B</sub>-рецептором.

45 Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к  
указанному выше применению, в котором антагонист рецептора эндотелина  
выбирают из числа соединений, представленных в таблице 1.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к  
50 указанному выше применению, в котором антагонист рецептора эндотелина  
выбирают из группы, включающей дарусентан, амбрисентан, атрасентан,  
ситаксентан, авосентан, ТВС-3711, тезосентан, клазосентан, {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-  
бромпириимидин-2-илокси)этокси]пириимидин-4-ил}амид пропиルスulfамовой кислоты

и бозентан.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором антагонист рецептора эндотелина выбирают из группы, включающей дарусентан, амбрисентан, ситакссентан, авосентан, ТВС-3711, {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпириимидин-2-илокси)этокси]пириимидин-4-ил} амид пропилсульфамовой кислоты и бозентан.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором антагонист рецептора эндотелина представляет собой бозентан.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором изменение по типу «сотового легкого» на КТВР- или КТ-«сканах» либо отсутствует, либо является минимальным.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором изменение по типу «сотового легкого» на КТВР- или КТ-«сканах» присутствует менее чем на 25% общей площади легочных полей.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором изменение по типу «сотового легкого» на КТВР- или КТ-«сканах» присутствует менее чем на 10% общей площади легочных полей.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором процент области легочных полей, характеризующейся понижением прозрачности легкого по типу «матового стекла», может представлять собой любую величину, превышающую ноль и составляющую до 80%.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором бозентан вводят пациенту в суточной дозе 125 мг с использованием более низкой начальной дозы или без ее использования.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к указанному выше применению, в котором бозентан вводят пациенту в суточной дозе 250 мг с использованием более низкой начальной дозы или без ее использования.

Следующий вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению антагониста рецептора эндотелина индивидуально или в комбинации с интерфероном-гамма (например, интерфероном-гамма-1b) или пирфенидоном для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения ранней стадии ИФЛ.

Пирфенидон и интерферон-гамма (например, интерферон-гамма-1b) можно покупать у коммерческих поставщиков или синтезировать согласно методам, известным в данной области.

Ранняя стадия ИФЛ может быть определена как стадия заболевания, на которой изменение по типу «сотового легкого» на КТВР- или КТ-«сканах» отсутствует или является минимальным. В одном из вариантов осуществления изобретения изменение по типу «сотового легкого» присутствует менее чем на 10% общей площади легочных полей. В предпочтительном варианте осуществления изобретения изменение по типу «сотового легкого» при оценке с использованием шкалы от 0 до 100% присутствует менее чем на 8% или менее чем на 5%, или менее чем на 3%, или менее чем на 2% общей площади легочных полей. Наиболее предпочтительно изменение по типу «сотового легкого» присутствует менее чем на 1% общей площади легочных полей. В



другом варианте осуществления изобретения изменение по типу «сотового легкого» при оценке с использованием шкалы от 1 до 5 соответствует баллу менее 3, предпочтительно менее 2, наиболее предпочтительно менее 1.

5     Дополнительным признаком является наличие понижения прозрачности по типу «матового стекла» в одном или обоих легочных полях, однако эти признаки не являются исчерпывающими. Процент области легочных полей, характеризующейся  
10     картиной «матового стекла», при раннем ИФЛ может иметь любую величину, которая превышает ноль и составляет до 80%, предпочтительно от более чем 2% и вплоть до 80% (Akira M. и др., Idiopathic pulmonary fibrosis: progression of honeycombing at thin-section CT Radiology, 189, 1993, сс.687-691).

15     Когда оказывается невозможным с высокой достоверностью диагностировать ИФЛ с помощью клинических/радиологических признаков, указанных в согласованных руководствах ATS/ERS, то, как правило, осуществляют биопсию легких для исключения или подтверждения диагноза ранней стадии ИФЛ (ссылка: American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS), Am J Respir Crit Care Med, 161, 2000, сс.646-64).

20     Антагонисты рецептора эндотелина (ERA):

25     Антагонисты рецептора эндотелина, как указано выше, охватывают широкий диапазон структур, и их можно применять индивидуально или в комбинациях и в способах, предлагаемых в настоящем изобретении. Примеры антагонистов рецептора эндотелина, которые можно применять согласно настоящему изобретению,  
30     включают (но не ограничиваясь только ими) указанные ниже антагонисты рецептора эндотелина. Указанные ниже ссылки на антагонисты рецептора эндотелина, включены в настоящее описание во всей их полноте.

35     Эндотелин-1 представляет собой сильный эндогенный сосудосуживающий агент и гладкомышечный митоген, который сверхэкспрессируется в плазме и ткани легкого пациентов с легочной артериальной гипертензией и легочным фиброзом. Существует два класса рецепторов эндотелина: ET<sub>A</sub>-рецепторы и ET<sub>B</sub>-рецепторы, которые играют в значительной степени различные роли в регулировании диаметра кровеносных сосудов. При хронических патологических ситуациях патологические воздействия ET-1  
40     могут опосредоваться как ET<sub>A</sub>-, так и ET<sub>B</sub>-рецепторами.

45     Были созданы два типа ERA: ERA двойного действия, которые блокируют как ET<sub>A</sub>-, так и ET<sub>B</sub>-рецепторы, и селективные ERA, которые блокируют только ET<sub>A</sub>-рецепторы.

50     Антагонист рецептора эндотелина двойного действия (который называют также антагонистом рецептора эндотелина смешанного типа) блокирует как ET<sub>A</sub>-, так и ET<sub>B</sub>-рецепторы. Бозентан (Tracleer®) представляет собой первый ERA, разрешенный для применения FDA (см. US 5292740 или US 5883254; которые включены в настоящее описание в качестве ссылки во всей полноте).

55     Селективные ERA связываются в большей степени с ET<sub>A</sub>-рецептором по сравнению с ET<sub>B</sub>-рецептором. В настоящее время проводятся клинические испытания таких селективных ERA, как ситакссентан, атрасентан, авосентан, амбрисентан (BSF 208075) и ТВС 3711.

60     Синтез амбрисентана описан в US 5932730 и US 5969134.

65     Синтез {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпиримидин-2-илокси)этокси]пиримидин-4-ил} амида пропилсульфамовой кислоты описан в WO 2002/53557.

Антагонисты рецептора эндотелина	
Соединения и классы соединений	Ссылка/производитель
бозентан	US 5883254; (CAS №157212-55-0); Roche Holding AG, Actellion, Genentech
ситаксентан	US 5594021; (CAS №184036-34-8); ICOS Texas Biotechnology, I.P.
дарусентан BMS-187308	WO 99/16446; (CAS №221176) Bristol-Meyer Squibb; Clin. Cardiol., том 236, октябрь 2000 г.
BMS-193884	Bristol-Meyer Squibb; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, ee. 54-65
BMS-20794	Bristol-Meyer Squibb; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, ee. 54-65
BSF-208075; амбрисентан	Abbott Laboratories, Myogen, Inc.
CGS-27830	Novartis; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
IRL-3630	Novartis; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
IRL-1038 энрасентан	SmithKline Beechem
FR-139317	Fujisawa Pharmaceutical Co.,Ltd.; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
J-104121	Merck/Banyu; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
J-104132	Merck/Banyu; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
L-744453	Merck; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
L-749329	Merck; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
L-753037	Merck; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
L-754142	Merck; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
LU135252	Knoll AG; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
LU208075	Knoll AG; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
LU302146	Knoll AG; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
LU224332	Knoll AG; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
LU302872	Knoll AG; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
PD-142893	Parke-Davis; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
PD-145065	Parke-Davis; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
PD-147953	Parke-Davis; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
PD-156123	WO 95/05376
RO 46-2005	Hoffmann-La Roche; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
RO 47-0203	Hoffmann-La Roche; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
RO 48-5695	Hoffmann-La Roche; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
RO 61-1790	Hoffmann-La Roche; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
RO 63-0612	Roche; Clin. Cardiol., том 23, октябрь 2000 г.
SB-209670	SmithKline Beecham; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
SB-217242	SmithKline Beecham; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
SB-234551	SmithKline Beecham; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
SB-247083	SmithKline Beecham; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
TA-0115	Tanabe Seiyaku Co.; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
TA-0201	Tanabe Seiyaku Co.; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
TBC11251	Texas Biotechnology Co.; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
TBC-3711	Texas Biotechnology Co.
TBC-11251	Texas Biotechnology Co.; Clin. Cardiol., том 23, октябрь 2000 г.
ZD 1611	Zeneca Group plc.; Pharmacotherapy, 22(1), 2002, cc.54-65
сульфизоксазол(4-амино-N-(3,4-диметил-5-изоксазолит)бензолсульфонамид	(CAS №127-69-5); Biochem. Biophys. Res. Commun., 201 228
сульфонамидные производные	WO 01/049685; Texas Biotechnology Corp.
3-сульфамойлпиразольные производные	EP 1072597; Pfizer Ltd.
бифенилизоксазолсульфонамидные производные	US №6313308, WO 00/056685; Bristol Myers Squibb Co.
4-гетероциклсульфонамидил-6-метокси-5-(2-метоксифенокси)-2-пиридилпиримидиновые производные и их соли	WO 00/052007; Hoffmann-La Roche & Co.
3-ацетиламинопропионовая кислота и производные 3-сульфониламинопропионовой кислоты	EP 1140867; BASF AG
фенилсульфонамидные производные и их соли	US №6107320; Bristol Myers Squibb Co.
пиррольные производные и их кислотнo-аддитивные соли и соли с щелочными металлами	JP 2000063354; Sumitomo Seiyaku, KK

Антагонисты рецептора эндотелина	
Соединения и классы соединений	Ссылка/производитель
фураноновые и тиофеноновые производные	US №6017916; Warner Lambert Co.
5 пиримидилсульфонамидные производные	EP 959072; Tanabe Seiyaku Co.
пиримидилсульфонамидные производные	EP 959072; Tanabe Seiyaku Co.
бензотиазиновые производные, их кислотно-аддитивные соли и соли присоединения оснований	GB 2337048; Warner Lambert Co.
10 фенилизоксазолсульфонамидные производные, их энантимеры, диастереомеры и соли	US №5939446; Bristol Myers Squibb Co.
5-бензодиоксолициклопентенпиридиновые производные, включая 5-(2,2-дифтор-1,3-бенздиоксол-5-ил)циклопентенпиридиновые производные и (5S,6R,7R)-6-карбокси-5-(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)-7-(2-(3-гидрокси-2-метилпропил)-4-метоксифенил)-2-N-изопропиламиноциклопентен-(1,2-b)пиридин	EP 1049691; Banyu Pharm. Co. Ltd.
15 производные аминокислот и их соли, включая (R-(R*,S*))-гамма-((3-(1H-индол-3-ил)-2-метил-1-оксо-2-(((трицикло(3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ))дец-2-илокеи)карбонил)амино)пропил)амино)бензолпентановая кислота	US №5922681; Warner Lambert Co.
производное 1,5-кетопростагландина E при условии, что оно не содержит альфа-связанный состоящий из 8 или более атомов углерода каркас, включая 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-18S-метилпростагландин E1	US №6197821; EP 978284; R-Tech Ueno Ltd.
20 пиридилтиазольные производные	US №5891892; Warner Lambert Co.
пирролидиновые и пиперидиновые производные, их аналоги и соли	US №6162927; EP 1003740; Abbott Laboratories
производные пирролидинкарбоновой кислоты, их соли и стереоизомеры	US №6124341; EP 991620; Abbott Laboratories
20 бифенильные производные формулы (I), их энантимеры, диастереомеры и соли	US №5846985; Bristol Myers Squibb Co.
соединение S-19777 формулы (I)	JP 10306087; Saukyo Co. Ltd
сульфонамидные производные формулы (I) и их соли	JP 10194972; Tanabe Seiyaku Co.
25 производные пропановой кислоты с альфа-цепью, содержащей по меньшей мере 8 атомов C в каркасе	US №6242485; EP 857218; R-Tech Ueno Ltd.
аминоалкокси- или сульфалкоксифуран-2-оны или тиофен-2-оны, все имеющие формулу (I), и их соли	US №6133263, WO 9737985; Warner Lambert Co.
аминоалкокси-5-гидрокеифуран-2-оны, их аналоги на основе аминокислотамино- и алкилсульфоновой кислоты, все имеющие формулу (I), их таутомерные кетокислотные формы с открытой цепью и их соли	US №6297274; WO 9737985; Warner Lambert Co.
30 пирролидиновые производные	EP 888340; Abbott Laboratories
фенилаланиновые производные формулы (I)	US №5658943; Warner Lambert Co.
N-изоксазолилбифенилсульфонамидные производные формулы (I) и их соли, включая N-(3,4-диметил-5-изоксазолил)-2'-(гидроксиметил)(1,1'-бифенил)-2-сульфонамид	US №6271248; US №6080774; Bristol Myers Squibb Co.
3-арил- (или циклоалкил-) 5Н-фуран-2-оны формулы (I) и их соли, сольваты и гидраты	US №5998468; WO 9708169; Warner Lambert Co.
35 N-(изоксазолил-4'-гетероциклилалкил)-1,1'-бифенил-2-сульфонамиды формулы (I) и их энантимеры, диастереомеры и соли	US №5612359; Bristol Myers Squibb Co.
тиено(2,3-d)пиримидиновые производные (I), содержащие карбоксильную группу или сложноэфирную группу и группу, отличную от карбоксильной, которая способна образовывать анион или группу, которая может превращаться в него	US №6140325; EP 846119; Takeda Chem, Ind. Ltd.
40 2-(5Н)-фураноновые производные формулы (I) и их соли	US №5922759; US №6017951; WO 97002265; Warner Lambert Co.
гетероциклические пиридинсульфонамидные производные формулы (I) и их N-оксиды, соли и пролекарства	US №6258817; US №6060475; US №5866568; EP 832082; ZENECA
производные ангидрида дигидропиридинкарбоновой кислоты формулы (I) и их соли	US 5576439; Ciba Geigy Corp.
45 N-пиримидинилсульфонамидные производные формулы (I) и их соли	US 5739333; EP 743307; Tanabe Seiyaku Co.
ароиламидоацили-С-замещенные глициновые производные формулы (I) и их соли	US 5977075; EP 821670; Novartis AG

Антагонисты рецептора эндотелина	
Соединения и классы соединений	Ссылка/производитель
50 бензотиазиновые диоксиды формулы (I) и их соли	US 5599811; EP 811001; Warner Lambert Co.
N-изоксазолил-4'-замещенные 1,1'-бифенил-2-сульфонамидные производные формулы (I) и их энантимеры, диастереомеры и соли	US 5760038; EP 725067; Bristol Myers Squibb Co.
производные 4-оксо-2-бутеновой кислоты формулы (I) и 3-гидрокси-2-(5Н)-фураноновые производные формулы (II) и их соли	WO 9623773; JP 8523414; Banya Pharm. Co. Ltd.
азааминокислоты формулы (I)	ZA 9501743 Abbott Laboratories

	еульфонамиды формулы (I) и их соли	US 6004965 EP 799209; Hoffmann-La Roche & Co.
	арильные производные формулы (I) и их соли	US 6207686 EP 792265; Fujisawa Pharm. Co. Ltd.
	производные феноксибензилуксусной кислоты и аналоги формулы (I) и их соли	US 5559135 WO 9608487; Merck & Co. Inc.
5	3- (и S-) бензолсульфонамидизоксазолные производные формулы (I) и их соли	US 5514696 Bristol Myers Squibb Co.
	антагонисты эндотелина формулы (I) и их соли, сложные эфиры и пролекарства	ZA 9500892 Abbott Laboratories
	производные феноксибензилуксусной кислоты формулы (I) и их соли	US 5538991; WO 9608486; Merck & Co. Inc.
	N-изоксазол-4-гетероар(алкил)бифенил-2-сульфонамидные производные формулы (I) и их энантиомеры, диастереомеры и соли	EP 702012; Bristol Myers Squibb Co.
10	пирролидиновые и пиперидиновые производные формулы (I) и их соли	US 5622971; US 5731434; US 5767144; EP 726324; Abbott Laboratories
	пептидные производные формулы (I) и их соли	US 5550110; EP 767801; Warner Lambert Co.
	порфирины формулы (I) или их комплексы с металлами или соли	JP 7330601; Kowa Co. Ltd.
	триазиновые или пиримидиновые производные формулы (I)	US 5840722; EP 752854; BASF AG
	бициклические пиперазиновые производные формулы (I) и их соли	DE 4341663; BASF AG
15	бензолсульфонамидные производные формулы (I) и их соли, включая 4-трет-бутил-N-(5-(4-метилфенил)-6-(2-(5-(3-тиенил)пиримидин-2-илокси)этоксипиримидин-4-ил)бензолеульфонамид	US 5728706; EP 658548; Tanabe Seiyaku Co.
	RES-1214 формулы (I)	JP 7133254; Kyowa Hakko Kogyo
	бициклические пиримидин- или 1,4-дiazелиновые производные формулы (I) и их кислотно-аддитивные соли	US 5693637; EP 733052; EP733052; BASF AG; Hoechst AG
20	5,11-дигидро-11-оксидбензо(b,e)дiazелиновые производные формулы (I)	US 5420123; Bristol Myers Squibb Co.
	диарил- и арилоксипроизводные формулы (I), их соли, N-оксиды и пролекарства	US 6211234; EP 728128; Rhone Poulenc Rorer Ltd.
	непептидные производные, содержащие циклобутановое кольцо формулы (I) и их соли	US 5492917; WO 9508989; Merck & Co. Inc.
	аминокислотные производные формулы (I) и их соли	WO 9508550; Abbott Laboratories
25	замещенные 2-(5H)-фураноновые, 2-(5H)-тиофеноновые и 2-(5H)-пирролоновые производные формулы (I) и их соли	EP 714391; Warner Lambert Co.
	циклопентеновые производные формулы (I) и их соли	US 5714479; EP 714397; Banya Pharm. Co. Ltd.
	циклопентановые производные формулы (I) и их соли	WO 9505372; Banya Pharm. Co. Ltd.
	тиенопиримидиновое производное формулы (I) или одна из его солей	EP 640606; Takeda Chem. Ind. Ltd.; Takeda Pharm. Ind. Ltd.
30	слитые с гетероароматическим кольцом циклопентеновые производные формулы (I) и их соли	US 5389620; US 5714479; EP 714897; Banya Pharm. Co. Ltd.
	замещенные феналкилом фенильные производные формулы (I) и их соли	US 5686478; EP 710235; Merck & Co. Inc.
	бензимидазолиновые производные, замещенные производными феноксибензилуксусной кислоты формулы (I), и их соли	US 5391566; WO 9503044; Merck & Co. Inc.
	тритерпеновые производные формулы (I) и их соли	JP 6345716; Shionogi & Co. Ltd.
35	N-ацил-N-(амино- или гидроксид-алкил)трипептидные производные формулы (I) и их соли	US 5888072; EP 706532; Fujisawa Pharm. Co. Ltd.
	нафталинсульфонамидоизоксазолы формулы (I) и их соли	US 5378715; Bristol Myers Squibb Co.

Антагонисты рецептора эндотелина		
	Соединения и классы соединений	Ссылка/производитель
40	дериватизированные фосфоновой кислотой аминокислоты формулы (I), их энантиомеры, диастереоизомеры, эпимеры и соли	US 5481039; EP 039586; ADIR & CIE
	антагонист эндотелина формулы (I) или его соли	US 5420133; Merck & Co. Inc.
	пептидные производные формулы (I) и их соли	WO 9419368; Banya Pharm. Co. Ltd.
	антагонист эндотелина формулы (I) или его соли	US 5374638; Merck & Co. Inc.
45	соединения формулы (I) и их соли	US 5352800; Merck & Co. Inc.
	1,4-дигидро-4-хинолиноны и родственные соединения формулы (I) и их изомеры и соли	US 5985894; EP 498721; Roussel-Uclaf, Hoechst Marion Roussel
	циклические депсипептиды формулы (I)	GB 2266890; Merck & Co. Inc.
	конденсированные тиадиазольные производные формулы (I) и их соли	US 5550138; EP 562599; Takeda Pharm. Ind. Ltd.
	соединения формулы (I) и их соли	US 5550138; EP 562599; Takeda Pharm. Ind. Ltd.
50	очищенный циклический депсипептидный антагонист эндотелина формулы (I)	US 5240910; Merck & Co. Inc.
	кохинмицины (IV) и (V)	US 5240910; Merck & Co. Inc.
	пептидные производные (I) или их соли	JP 5194592; Takeda Pharm. Ind. Ltd./
	циклические пептиды (I) или их соли	JP 5194589; Takeda Pharm. Ind. Ltd.
	пептиды формулы (I) и их соли	US 5614497; EP 552489; Takeda Pharm. Ind. Ltd.

	циклические гексапептидные производные формулы (I) и их соли, включая цикло-(D-Asp-Trp-Asp-D-Leu-Leu-D-Trp) (Ia)	EP 552417; Takeda Pharm. Ind. Ltd.
	инданы и индановые производные формулы (I) и их соли	EP 612244; SmithKline Beecham Corp.
5	циклические пептидные производные формулы (I) и их соли	US 561684; US 5883075; EP 528312; Takeda Pharm. Ind. Ltd.
	пептидные аналоги эндотелина (E1) формулы (I) и их соли	US 5352659; EP 499266; Takeda Pharm.Ind. Ltd.
	циклические депсипептиды формулы (A)	EP 496452; US 4810692; Merck & Co. Inc.
	N-((2'-((4,5-диметил-3-изоксазолил)амино)сульфонил)-4-(2-оксазолил)(1,1'-бифенил)-2-ил)метил)-N-3,3-триметилбутанамид и его соли	US 6043265; Bristol Myers Squibb Co.
10	N-(4,5-диметил-3-изоксазолил)-2'-((3,3-диметил-2-оксо-1-пирролидинил)метил)-4'-(2-оксазолил)(1,1'-бифенил)-2-сульфонамид и его соли	US 6043265; Bristol Myers Squibb Co.
	замещенные бифенилсульфонамидные производные формулы (I) их энантиомеры и диастереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли	US 5780473; Abbott Laboratories
	соединения формулы (I) и их соли, включая промежуточные продукты, получаемые в процессе синтеза	US 6162927; Abbott Laboratories
	замещенные гетероциклом бифенилсульфонамиды	US 5780473
15	кристаллическая натриевая соль производного 2-пиримидинилокси-3,3-дифенилпропионовой кислоты	WO 2001030767; BASF AG
	фенильные производные, замещенные гетероарильными (предпочтительно тиенилметоксигруппой) фрагментами и их производные	US 6124343; Rhone-Poulence Rorer Ltd.
	1,3-бензодиоксольные производные	US 6048893; Rhone-Poulence Rorer Ltd.
20	бифенилсульфонамиды формулы (I)	US 1998-91847P; EP 1094816; Bristol Myers Squibb Co.
	соединение (I) или его соль	EP 950418; Takeda Pharm. Ind. Ltd.
	карбоновая кислота формулы (I) или (II), включая s-триазинил- или пиримидинилзамещенные производные алкановой кислоты	EP 1014989; Knoll AG
	антагонист эндотелина формулы (I)	AU 739860; Knoll AG
25	N-(3,4-диметил-5-изоксазолил)-4'-(2-оксазолил)(1,1'-бифенил)-2-сульфонамид и его соли	US 5916907; US 5612359; Bristol Myers Squibb Co.
	N-((2'-((4,5-диметил-3-изоксазолил)амино)сульфонил)-4-(2-оксазолил)(1,1'-бифенил)-2-ил)метил)-N-3,3-триметилбутанамид и его соли	US 5916907; US 5612359; Bristol Myers Squibb Co.
	пирролидиновые производные формулы (I) и их соли, включая (2R,3R,4S)-2-(3-фтор-4-метокефенил)-4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(2-N-пропил-N-пентансульфониламино)этил)пирролидин-3-карбоновую кислоту	US 1997-794506; EP 885215; Abbott Laboratories
30	феноксифенилуксусные кислоты и их производные общей формулы (I)	US 5565485; Merck & Co. Inc.

Антагонисты рецептора эндотелина		
	Соединения и классы соединений	Ссылка/производитель
35	соединения формулы (I), а именно новые пиридиновые производные, включая N-(2-пиридил)сульфонамиды и их фармацевтически приемлемые соли	US 5641793; Zeneca Limited
	N-гетероциклические сульфонамиды формулы I, их фармацевтически приемлемые соли и содержащие их фармацевтические композиции	US 5668137; Zeneca Limited
	феноксифенилуксусные кислоты и производные общей структурной формулы I	US 5668176; Merck & Co. Inc.
40	соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, включая 2-бензо>1,3-диоксол-5-ил-4-(4-метокефенил)-4-оксо-3-(3,4,5-триметоксибензил)бут-2-еновую кислоту	US 5691373; Warner Lambert Co.
	феноксифенилуксусные кислоты и производные общей структурной формулы I	US5767310; Merck & Co. Inc.
	N-гетероциклические сульфонамидные производные и их фармацевтически приемлемые соли	US 5861401; US 6093951; Zeneca Limited
45	гетероциклические производные формулы I и их соли, включая N-гетероциклические сульфонамиды	US 5866569; Zeneca Limited
	пиримидины формулы I	US 5883254, 6121447, 6274734; Hoffmann-La Roche Inc.
	непептидные производные формулы I	US 6017916; Warner Lambert Co.
	кетокислотные производные формулы I и их фармацевтически приемлемые соли	US 6043241; Warner Lambert Co.
	1,2-дигетероэтиленсульфонамиды	US 6136971; Roche Colorado Corporation
50	соединения формулы (I) и их соли или гидраты	US 6218427; Shionogi & Co. Ltd.
	пептиды формулы (I) и их соли	US 6251861; Takeda Chemical Industries, Ltd.
	замещенные пиазин-2-илсульфонамидные (3-пиридилные)производные формулы I, их соли и содержащие их фармацевтические композиции	US 6258817; Zeneca Limited

	производные 4,5-дигидро-(1H)-бенз(г)индазол-3-карбоновой кислоты формулы I и их соли	US 6291485; Teikoku Hormone Mtg. Co., Ltd.
	непептидные антагонисты эндотелина I формулы I	US 6297274; Warner Lambert Company
	производные карбоновой кислоты формулы I и их соли, энантимеры и диастереомеры	EP 946524; BASF AG
5	4'-гетероцикл(алкил)-N-изоксазолилбифенил-2-илсульфонамиды формулы (I) и их энантимеры, диастереоизомеры и соли	US 5846990; Bristol Myers Squibb Co.
	бифенилсульфонамиды формулы (I)	WO 20001389; Bristol Myers Squibb Co.
	антагонисты эндотелина формулы (I)	WO 9916444, EP 1019055; Knoll AG
	антагонисты эндотелина формулы (I)	DE 19743140; Knoll AG
10	пирролидиновые производные формулы (I) и их соли	WO 9730045; Abbott Laboratories
	канреноат калия	US 5795909
	канренон	US 5795909
	дициренон	US 5795909
	мекереноат калия	US 5795909
	прореноат калия	US 5795909
15	4-амино-5-фурил-2-ил-4H-1,2,4-триазольные производные	Chinese Chemical Letters, 14(8), 2003, cc.790-793
	3-алкилтио-4-арилденамино-5-(2-фурил)-1,2,4-триазольные производные	Chinese Chemical Letters, 14(8), 2003, cc.790-793
	BMS-346567	Рефераты 226 <sup>th</sup> ACS National Meeting, New York, NY, 7-11 сентября 2003 г., MEDI-316., Bristol Myers Squibb
20	алкансульфонамиды формулы I	WO 2003055863
	слитые с бензольным кольцом гетероциклы формулы I	WO 2003013545
	(S*)-(4,6-диметилпиримидин-2-илокси)-[(5S*)-2-оксо-5-фенил-1-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-5-ил]уксусная кислота	WO 2003013545
	(S*)-(3,5)-диметоксифеноксид[(1S*)-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]уксусная кислота	WO 2003013545
25	N-фенилимидазолевые производные	US 2003004202; US 2003153567; US 6620826
	пиримидинсульфонамиды формулы I	WO 2002053557
	арилалкилсульфонамиды формул I и II	WO 2002024665
	пиримидинпиперазины формул I и II	US 2002061889; US 6670362
	пиримидиниламиды арилэтенсульфоновой кислоты формулы I	US 2003220359
30	Антагонисты рецептора эндотелина	
	Соединения и классы соединений	Ссылка/производитель
	родственные меркаптопирролидинкарбоксамидам соединения формулы I	US 2002049243; US 6541638
35	метил(о-толилкарбамоилметил)амид (2S,4R)-4-меркапто-1-(нафталин-2-сульфонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты	US 2002049243; US 6541638
	N-аминокарбонил-β-аланины формулы I	WO 2001090079
	4-(4-пиримидинилокси)-2-бутин-1-ольные производные формул I и II	US 2003087920
	пиримидинилоксипропионаты формулы I	WO 2001005771
40	(S)-2-(4-метокси-5-метилпиримидин-2-илокси)-3-метокси-3,3-дифенилпропионовая кислота	WO 2001005771
	2-пиримидинилоксипропаноаты и их аналоги формул I и II	WO 2000073276
	пирролидинкарбоксилаты формул I и II	US 6124341
	N-(пиридилпиримидинил)гетероциклсульфонамиды	US 6417360
	4-(гетероциклсульфонамидо)-5-(2-метоксифеноксид)-2-фенильные производные формулы I	US 6242601
45	пиридилпиримидины формулы I	US 6242601
	моноаргининовые соли	US 6300359
	(E)-3-[1-н-бутил-5-[2-(2-карбоксифенил)метокси-4-хлорфенил]-1H-пирозол-4-ил]-2-[(5-метокси-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил]проп-2-еновая кислота	US 6300359
	3-карбомоилокси-2-арилоксипропионаты и их аналоги формулы I	US 6509341
50	индолные производные формулы I	US 6017945; US 6136843; US 6306852; US 2001014677; US 6384070
	производные α-оксикислот формулы I	US 6686369
	4-бензодиоксолипирролидин-3-карбоксилаты и их аналоги формулы I	WO 9730046
	изоксазолы и имидазолы формулы I	US 6030970; US 6174906
	фурановые и тиофеновые производные формул I и II	US 6017952; US 6051599

	N-изоксазолитиофенсульфонамиды и их аналоги формул I и II	US 5490962; US 5518680; US 5594021; US 5962490; US 6139574; US 6342610; US 6331637; US 6514518; US 6632829
5	N-изоксазолил(гетеро)аренсульфонамиды формул I и II	US 5571821; US 5490962; US 5464853; US 5514691; US 5518680; US 5501763; US 5594021; US 5962490; US 6030991; US 6139574; US 6331637; US 6376523; US 6541498; US 6514518; US 6613804
	N-(4-пиримидинил)сульфонамиды формулы I	EP 713875
	аримидазолилпропеноаты и родственные соединения формулы I	US 2003153567; US 6620826
10	дикалиевая соль (E)-3-[втор-бутил-1-[2-[N-(фенилсульфонил)]карбоксамидо-4-метоксифенил]-1H-имидазол-5-ил]-2-[(2-метокси-4,5-метилendioксифенил)метил]-2-пропеновой кислоты	US 2003153567; US 6620826
	пиримидиновые и триазиновые производные формул I и II	US 5932730; US 6197958; US 6600043
	индановые и инденовые производные формулы I	US 6271399; US 6087389; US 6274737; US 2002002177; US 6448260
	слитые с гетероароматическим кольцом циклопентеновые производные формулы I	US 5389620; US 5714479
15	(5RS,6SR,7RS)-6-карбокси-7-(4-метоксифенил)-5-(3,4-метилendioксифенил)циклопентен[1,2-b]пиридин	US 5389620; US 5714479
	пиридо[2,3-d]пиримидины формул I и II	US 5654309
	пиридо[2,3-d]пиримидин-3-уксусная кислота формулы I1	US 5654309
	4-гетероциклисульфониламидил-6-метокси-5-(2-метоксифенокси)-2-пиридилпиримидиновые производные формулы I	WO 200052007
20	производные альфа-гидроксикарбоновой кислоты формулы I	DE 19614533
	2-(4,6-диметилпиримидин-2-илокси)-3,3-дифенилмасляная кислота	DE 19614533
	2-формиланилиновые производные формулы V	WO 2003080643

Антагонисты рецептора эндотелина	
Соединения и классы соединений	Ссылка/производитель
6a-{3-[2-(3-карбоксиакрилоиламино)-5-гидроксифенил]акрилоилоксиметил}-2,2,6b,9,9,12a-гексаметил-10-оксо-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,9,9,12a,12b,13,14b-октадекагидро-2H-пизен-4a-карбоновая кислота или ее соли	WO 2003080643
алкансульфонамиды формул I или Ia	WO 2003055863
{6-[2-(5-бромпиримидин-2-илокси)этокси]-5-пара-толилпиримидин-4-ил}амин этансульфоновой кислоты	WO 2003055863
N-фенилимидазолные производные формулы I или их соли	US 2003004202
(E)-3-[2-бутил-1-[2-(2-карбоксифенил)метокси-4-метокси]фенил-1H-имидазол-5-ил]-2-[(2-метокси-4,5-метилendioксифенил)метил]-2-пропеновая кислота	US 2003004202
слитые с бензольным кольцом гетероциклические производные формулы I и их соли	WO 2003013545

35 В таблицу 1 включены также следующие ERA:  
атрасентан, авосентан, тезосентан, клазосентан и {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-  
бромпиримидин-2-илокси)этокси]пиримидин-4-ил}амид пропилсульфамовой кислоты.  
Количество вводимого антагониста рецептора эндотелина и схема приема  
40 лекарственного средства, применяемые в способах, предлагаемых в настоящем  
изобретении, зависят также от различных факторов, таких как возраст, вес, пол и  
медицинское состояние пациента, серьезность патологического состояния, путь и  
частота введения и конкретный применяемый антагонист рецептора эндотелина, и  
таким образом, могут варьироваться в широких пределах. Для введения индивидууму  
45 можно использовать суточную дозу, составляющую от примерно 0,001 до 100 мг/кг  
веса тела, или от примерно 0,005 до примерно 60 мг/кг веса тела, или от примерно 0,01  
до примерно 50 мг/кг веса тела, или от примерно 0,015 до примерно 15 мг/кг веса тела,  
или от примерно 0,05 до примерно 30 мг/кг веса тела, или от примерно 0,075 до 7,5  
50 мг/кг веса тела, или от примерно 0,1 до 20 мг/кг веса тела, от примерно 0,15 до 3 мг/кг  
веса тела.

Количество антагониста рецептора эндотелина, которое вводят человеку, как правило, составляет от примерно 0,1 до 2400 мг, или от примерно 0,5 до 2000 мг, или

от примерно 0,75 до 1000 мг, или от примерно 1 до 1000 мг, или от примерно 1,0 до 600 мг, или от примерно 5 до 500 мг, или от примерно 5,0 до 300 мг, или от примерно 10 до 200 мг, или от примерно 10,0 до 100 мг.

Суточную дозу можно вводить в виде одной-шести доз в день.

5 В предпочтительном варианте осуществления изобретения бозентан вводят индивидууму в суточной дозе, составляющей примерно 62,5 мг, дважды в день, или составляющей 125 мг, дважды в день для взрослых пациентов.

10 Антагонисты рецептора эндотелина и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в виде лекарственного средства (например, в форме фармацевтических препаратов). Фармацевтические препараты можно вводить внутрь, например, орально (например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий), путем ингаляции, назально (например, в форме назальных спреев) или ректально (например, в форме суппозиториев). Однако введение можно осуществлять также парентерально, 15 например, внутримышечно или внутривенно (например, в форме инъекционных растворов).

20 Антагонисты рецептора эндотелина и их фармацевтически приемлемые соли можно подвергать обработке с использованием фармацевтически инертных неорганических или органических адьювантов для приготовления таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул. В качестве таких адьювантов для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул можно применять лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли и т.д.

25 Пригодными адьювантами для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые субстанции и жидкие полиолы и т.д. Пригодными адьювантами для приготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

30 Пригодными адьювантами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла.

Пригодными адьювантами для суппозиториев являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы.

35 Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солиubilизаторы, повышающие вязкость субстанции, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, подслащивающие вещества, красители, корригенты, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие агенты или антиоксиданты. Они могут содержать также другие обладающие терапевтической 40 ценностью субстанции.

Экспериментальный раздел/биология:

45 Данные, полученные для бозентана, можно экстраполировать на другие указанные выше антагонисты рецептора эндотелина, поскольку было установлено, что эндотелин-1 (ЕТ-1) играет основную роль в развитии фиброза, и следовательно, лекарственные средства, которые применяют для направленного воздействия и ингибирования активности ЕТ-1, должны быть эффективными при лечении раннего фиброза.

50 Действительно, при оценке на уровне целого организма установлено, что у трансгенных мышей, в которых происходит сверхэкспрессия ЕТ-1, развивается фенотип фиброза (легочного и почечного). Этот фиброз является непосредственным последствием действия ЕТ-1, поскольку он не ассоциирован с повышением кровяного давления (1,2). На клеточном и биохимическом уровне установлено также, что



эндотелин является основным медиатором фиброза (3). ET-1 индуцирует хемотаксис и пролиферацию фибробластов, усиливает синтез и производство различных внеклеточных матричных белков типа ламинина, коллагена и фибронектина, ингибируя при этом активность коллагеназы. ET-1 индуцирует также экспрессию других профибротических факторов, таких как фактор роста соединительной ткани и трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ). ET-1 повышает также уровень провоспалительного эффектора, ядерного фактора-каппа В (NF- $\kappa$ B). На модели фиброза легкого (индуцированного блеомицином) у крыс было выявлено повышение уровней ET-1 до увеличения содержания коллагена, что наряду с тем фактом, что он локализован в развивающихся фиброзных повреждениях, дает дополнительное доказательство профибротической роли ET-1 в патогенезе на ранней стадии индуцированного блеомицином фиброза легкого (20).

Бозентан благодаря антагонистическому действию в отношении профибротических свойств ET-1 предупреждает инициацию фиброза (3). В клеточных культурах бозентан снижает синтез коллагена, повышает экспрессию коллагеназы, ингибирует отложение внеклеточного матрикса (4) и снижает экспрессию NF- $\kappa$ B (5). Вследствие этого бозентан представляет собой сильный профибротический агент *in vivo*, что установлено на различных моделях фиброза на животных (6-11).

Поскольку ET-1 играет основную роль в развитии фиброза, результаты, полученные для бозентана, можно экстраполировать на все другие антагонисты рецепторы эндотелина. Например, в клеточных культурах бозентан и другой антагонист рецептора эндотелина, PD 156707, ослабляют пролиферацию фибробластов, индуцируемую ET-1 в человеческих фибробластах (12), повышают производство матричной металлопротеазы-1 (коллагеназы) (4) и снижают способность к сокращению коллагенового матрикса (13). Другой антагонист рецептора эндотелина, BQ-123, снижает синтез фибронектина, индуцируемый ET-1 или ангиотензином II в крысиных мезангиальных клетках (14). Еще один антагонист, PED-3512-PI, повышает коллагеназную активность, индуцированную ET-1 и ET-3 в крысиных сердечных фибробластах (15).

На моделях фиброза *in vivo* установлено, что антагонист рецептора эндотелина FR139317 ослабляет экспрессию мРНК коллагена, ламинина и TGF- $\beta$  в почке крысы, имеющей диабет (16). Дарусентан снижает аккумуляцию коллагена при индуцируемом норэпинефрином ремоделировании аорты и фиброзе (17). Другие антагонисты рецептора эндотелина снижают сердечный фиброз на моделях сердечной недостаточности и гипертензии (18, 19).

Экспериментальная система для оценки антифибротических свойств бозентана и других антагонистов рецептора эндотелина

Эксперименты проводили на клеточной линии мышечных фибробластов Swiss 3T3 (Немецкая коллекция микроорганизмов и клеток, DSMZ ACC 173). Клетки выращивали в условиях дефицита питательных веществ в течение 24 ч в бессывороточной среде или среде, содержащей 0,5% сыворотки, после чего осуществляли инкубацию в течение 24 ч с эндотелином-1 в концентрации, обеспечивающей примерно 50% или предпочтительно 80% от его максимальной эффективности, в присутствии либо наполнителя, либо антагониста в возрастающих концентрациях, либо антагониста в комбинации с пирфенидоном.

Возможные цитотоксические действия исключали путем оценки пролиферации фибробластов с использованием реагента MTS (21). Неосинтез коллагена фибробластами оценивали путем измерения включения  $^3$ H-пролина (22).

С помощью указанного выше экспериментального метода были протестированы несколько антагонистов рецептора эндотелина.

Экспериментальные результаты:

На этой модели раннего фиброза, созданной в культуре клеток с использованием мышечных эмбриональных фибробластов линии Swiss 3T3, измеряли зависящее от концентрации действие ET-1 на неосинтез коллагена, при этом было получено значение  $EC_{50}$  (концентрация ET-1, вызывающая действие, составляющее 50% от максимального), равное 0,24нМ. С использованием ET-1 в концентрации 1нМ ( $EC_{80}$ ) проводили анализ антагонистической активности указанных ниже антагонистов рецептора эндотелина в отношении индуцируемого ET-1 неосинтеза коллагена. На фиг.1 представлены репрезентативные кривые зависимости ответа от дозы для выбранных протестированных соединений. Результаты для семи протестированных антагонистов рецептора эндотелина обобщены в таблице 2.

На основе этих результатов был сделан вывод о том, что все протестированные антагонисты полностью антагонизируют (ингибируют) индуцируемый ET-1 неосинтез коллагена, доводя его до исходного уровня, при этом значения  $IC_{50}$  составляют от 59 до 369нМ.

Таблица 2

Значения $IC_{50}$ для различных ERA в отношении индуцируемого ET-1 неосинтеза коллагена в фибробластах линии 3T3 (n≥2)	
Соединение	$IC_{50}$ (нМ)
Бозентан	214
соединение 1	114
амбрисентан	79
дарусентан	221
ТВС3711	59
ситаксентан	369
авосентан	330

Соединение 1={5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпиридин-2-илокси)этокси]пиридин-4-ил}амид пропилсульфамовой кислоты

После этого проводили тестирование комбинации пирфенидона (Sigma P-2116) и бозентана в отношении ингибирования индуцируемого ET-1 неосинтеза коллагена. Для этой цели фибробласты обрабатывали наполнителем, бозентаном (1 мкМ), пирфенидоном (1 мМ) или комбинацией бозентана и пирфенидона в течение 24 ч, после чего проводили оценку неосинтеза коллагена. На фиг.2 продемонстрированы воздействия различных комбинаций соединений на индуцируемый ET-1 неосинтез коллагена.

Результаты свидетельствуют о том, что применяемый индивидуально бозентан в концентрации 1 мкМ возвращает индуцируемый ET-1 синтез коллагена к исходному уровню, в то время как применяемый индивидуально пирфенидон ингибирует неосинтез коллагена на 55%. Комбинация обоих соединений обладает аддитивным действием на неосинтез коллагена, приводя к падению синтеза на 33% ниже исходного уровня.

Клиническое исследование

Исследование BUILD 1 представляло собой фазу II/III мультицентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования на пациентах с ИФЛ. Цель этого исследования заключалась в демонстрации того, что бозентан позволяет улучшать способность пациентов с ИФЛ переносить физическую нагрузку, что оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы (6MWT) на дистанцию. Вторичные цели исследования заключались в том, чтобы продемонстрировать, что

бозентан увеличивает время до смерти или момента, когда лечение становится безуспешным, улучшает результаты легочной функциональной пробы (ЛФП), одышку и качество жизни и является безопасным и хорошо переносимым популяцией пациентов. Безуспешность лечения оценивали либо по ухудшению ЛФП, либо по возникновению острой декомпенсации ИФЛ. Считалось, что происходит ухудшение ЛФП, если выполняются 2 из указанных ниже 3 критериев:

- снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $\geq 10\%$  по сравнению с исходным уровнем,

- снижение диффузионной способности легких для монооксида углерода (ДЛСО)  $\geq 15\%$  по сравнению с исходным уровнем,

- снижение насыщения  $O_2$  (уровень газа в крови) в состоянии покоя  $\geq 4\%$  по сравнению с исходным уровнем или повышение альвеолярно-капиллярного градиента  $O_2$  (A-a  $PO_2$ )  $\geq 8$  мм Hg.

Основные критерии включения: диагноз ИФЛ, установленный  $< 3$  лет тому назад либо на основе хирургической биопсии легкого, либо, если ее не делали, на основе согласованных критериев ATS/ERS (см. выше). Основными критериями включения являлись наличие ФЖЕЛ  $\geq 50\%$  по отношению к заданному уровню и ДЛСО  $\geq 30\%$  по сравнению с заданным уровнем.

В общей сложности 158 пациентов распределяли случайным образом на группы, которые обрабатывали бозентаном (n=74) или плацебо (n=84). В целом 154 распределенных случайным образом пациентов получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства и для каждого из них после оценки исходного уровня было получено по меньшей мере одно достоверное значение основного конечного параметра (n=71 в группе, обработанной бозентаном, n=83 в группе, обработанной плацебо). После периода отбора ( $\leq 4$  недель) пригодных пациентов распределяли на группы, которые обрабатывали либо бозентаном, либо плацебо (1:1), начинали вводить оральным путем бозентан в дозе 62,5 мг b.i.d. или соответствующую дозу плацебо и начиная с 4-й недели осуществляли повышающее титрование до достижения целевой дозы (125 мг b.i.d. или соответствующей дозы плацебо) в течение оставшейся части периода обработки, если не требовалось понижающее титрование по причинам переносимости. Запланированный период 1 обработки составлял 12 месяцев. Пациентов обследовали с регулярными интервалами времени вплоть до окончания периода 1 (ежемесячно в течение 12 месяцев) и вплоть до окончания исследования, т.е. до момента, когда последний пациент осуществлял свой последний визит. При каждом визите проводили 6MWT и легочную функциональную пробу.

Вся популяция пациентов, подвергнутых обработке, насчитывала 154 распределенных случайным образом пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого лекарственного средства и для каждого из которых после оценки исходного уровня было получено по меньшей мере одно достоверное значение основного конечного параметра (n=71 в группе, обработанной бозентаном, n=83 в группе, обработанной плацебо). Группы, подвергавшиеся разным обработкам, хорошо соответствовали друг другу с точки зрения демографических параметров и исходного состояния заболевания.

Хотя бозентан не привел к улучшению основного конечного параметра, т.е. 6MWT, к концу периода 1, в BUILD-1 была выявлена позитивная и клинически значимая тенденция касательно эффективности бозентана в отношении предупреждения клинического ухудшения. Наиболее важный клинический результат заключался в тенденции влияния обработки на ЛФП-балл, который определяли в терминах либо

случаев смерти, либо безуспешности лечения (ухудшение ЛФП или острая респираторная декомпенсация) в конце периода 1, и который представлял собой заранее определенный вторичный конечный параметр (22,5% в группе, обработанной бозентаном по сравнению с 36,1% в группе, обработанной плацебо, что соответствовало коэффициенту относительного риска 0,62,  $p=0,0784$ ). ЛФП-балл был в основном обусловлен изменением ФЖЕЛ и ДЛСО.

Для выявления популяции, для которой было достигнуто наиболее благоприятное воздействие обработки на ЛФП-балл, был осуществлен апостериорный (post hoc) анализ субпопуляций. Было установлено, что ни возраст, ни пол, ни место жительства, ни результаты исходных тестов ходьбы или легочной функциональной пробы не позволяют предсказать какое-либо конкретное воздействие обработки бозентаном. Неожиданно было установлено (как это видно из данных, представленных в таблице 3), что для 99 пациентов, которые были подвергнуты биопсии легкого для установления диагноза ИФЛ, обработка оказывала существенное статистически достоверное влияние, которое характеризовалось коэффициентом относительного риска 0,32 (95%-ный доверительный интервал (CI) составлял 0,14-0,74).

Таблица 3		
Produced by sturlor on 31MAR06 - Data dump of 14DEC05 Ro 47-0203, протокол: AC-052-320 Таблица PFTP_EOP1_BIO_T: ЛФП-баллы в конце периода 1 Серия анализов: Все обработаны - Пациенты, которые подвергались хирургической биопсии легкого		
	Плацебо N=50	Бозентан N=49
N ухудшение 95%-ный доверительный интервал	50 19(38,0%) 24,7%, 52,8%	49 6 (12,2%) 4,6%, 24,8%
воздействие обработки: относительный риск		0,32
95%-доверительный интервал		0,14, 0,74
p-значение согласно строгому критерию Фишера		0,0050
N	50	49
улучшение	0 (0,0%)	2(4,1%)
95%-ный доверительный интервал	0,0% 7,1%	0,5%, 14,0%
воздействие обработки: относительный риск		
95%-доверительный интервал		
p-значение согласно строгому критерию Фишера		0,2424
(стр.1/1)		

В отличие от этого, у 58 пациентов, для которых диагноз был поставлен без проведения хирургической биопсии легкого (ХБЛ), не было выявлено влияния обработки (коэффициент относительного риска 1,36, 95%-ный CI 0,70-2,65). Являются ли эти результаты просто случайными, можно установить только путем сравнения исходных характеристик обеих указанных подгрупп пациентов.

Как видно из таблицы 4, единственное очевидное различие заключается в том, что пациенты, не подвергавшиеся ХБЛ, были старше пациентов, которым осуществляли ХБЛ. Легочная функциональная проба не позволила выявить параметры, которые свидетельствовали бы о том, что в одной из групп степень развития заболевания была бы больше, чем в другой.

Таблица 4		
	Диагноз установлен на основе ХБЛ	Диагноз установлен без проведения ХБЛ

	плацебо N=50	бозентан N=49	плацебо N=34	бозентан N=24
Мужской пол (%)	80	64	67,6	70,8
средний возраст (г)	62,4	64,1	69	68,8
41-60 лет(%)	40,0	22,0	17,6	12,5
61-70 лет(%)	38	52	35,3	41,7
>70 лет (%)	22,0	24,0	47,1	45,8
вес (кг)	88,5	87	77	80,1
раса (белая %)	90	92	94,1	91,7
место жительства (% жителей США)	64	72	67,6	45,8
продолжительность симптомов ИФЛ (г)	2,4	2,2	2,6	2,7
ФЖЕЛ (%)	67,4	67,1	72,8	65,4
ДЛСО (%)	41,7	43,7	40,9	40,8
ОЁЛ (%)	65,1	64,1	67,7	66,0
ОО (%)	59,6	58	64	65,6
ОФВ <sub>1</sub> (%)	78,9	78,7	86,6	81,5

г - годы, % - процент от заданного значения; ОЁЛ -общая емкость легких; ОО - остаточный объем; ОФВ<sub>1</sub> - односекундный объем воздуха при форсированном выдохе.

20 Как видно из таблицы 5, единственное очевидное различие заключается в том, что пациенты, не подвергавшиеся ХБЛ, были старше пациентов, которым осуществляли ХБЛ. Результаты легочной функциональной пробы были хорошо сбалансированы между двумя группами.

25

Таблица 5				
А	Диагноз установлен на основе ХБЛ*		Диагноз установлен на основе данных КТ	
	плацебо N=50	бозентан N=50	плацебо N=34	бозентан N=24
мужской пол (%)	80	64	67,6	70,8
средний возраст (г)	62,4	64,1	69	68,8
41-60 лет(%)	40,0	22,0	17,6	12,5
61-70 лет(%)	38	52	35,3	41,7
>70 лет (%)	22,0	24,0	47,1	45,8
вес (кг)	88,5	87	77	80,1
раса (белая %)	90	92	94,1	91,7
место жительства(% жителей США)	64	72	67,6	45,8
продолжительность симптомов ИФЛ (г)	2,5	2,4	2,6	2,7
ФЖЕЛ (%)	67,4	67,1	72,8	65,4
ДЛСО (%)	41,7	43,7	40,9	40,8
ОЁЛ (%)	65,1	64,0	67,7	66,0
ОО (%)	59,6	58	64	65,6
ОФВ <sub>1</sub> (%)	78,9	78,7	86,6	81,5

45 \* «безопасная» популяция, в которой для одного пациента, которого обрабатывали бозентаном, не была проведена оценка эффективности после определения исходного уровня

г - годы, % - процент от заданного значения; ОЁЛ -общая емкость легких; ОО - остаточный объем; ОФВ<sub>1</sub> - односекундный объем воздуха при форсированном выдохе.

50 Единственным оставшимся логическим объяснением являлось то, что между указанными 2 группами имелись различия в КТВР-«сканах». Перед осуществлением централизованного прочтения (анализа) всех доступных СТ-«сканов» была выдвинута следующая гипотеза.

Были проанализированы три возможных объяснения того, почему на пациентов, подвергавшихся ХБЛ, лечение оказывало более благоприятное действие, чем на

пациентов, не подвергавшихся ХБЛ:

у пациентов, подвергавшихся хирургической биопсии легкого, имелось небольшое изменение по типу «сотового легкого» или оно совсем отсутствовало,

у пациентов, подвергавшихся хирургической биопсии легкого, был менее обширный фиброз и поэтому на основе КТ было более трудно поставить надежный диагноз,

у пациентов, подвергавшихся хирургической биопсии легкого, патология по типу «матового стекла» была существенно более выражена, чем у других пациентов.

Учитывая это, были сформулированы следующие гипотезы:

степень изменения по типу «сотового легкого» при ИФЛ является прогностическим фактором в отношении отсутствия ответа на лечение,

степень патологии по типу «матового стекла» является прогностическим фактором наличия ответа на лечение.

Анализы проводил один рентгенолог, который не имел информации о том, как пациенты распределены по группам. КТ-«сканы» для каждого пациента оценивали в отношении присутствия изменения по типу «сотового легкого», а также областей «матового стекла» в трех зонах легкого, а именно в верхней, средней и нижней зонах. Приращения изменений по типу «сотового легкого» (СЛ) и «матового стекла» округляли в большую сторону с точностью до 5%.

На фиг.3 обобщены результаты радиологических анализов 143 доступных КТВР-«сканов», полученных для пациентов, участвовавших в BUILD-1. Не прибегая к необходимости использования данных ХБЛ для установления диагноза ИФЛ, была осуществлена проверка гипотезы о том, что присутствие областей «матового стекла» или отсутствие изменения по типу «сотового легкого», а также преимущественное распределение патологии (субплевральное по сравнению с диффузным или аксиальное периферическое по сравнению с прочими) являются выраженными прогностическими факторами в отношении воздействия лечения бозентаном.

После этого был проведен анализ, в котором сравнивали балльную оценку степени изменения по типу «сотового легкого» (СЛ) с воздействием лечения. На фиг.4 продемонстрировано, что СЛ-балл вне зависимости от того, использовали ХБЛ для включения пациента в исследование BUILD 1 или нет, коррелировал с воздействием лечения (относительный риск). Такая же обратная корреляция была установлена для величины области «матового стекла» на исходных КТВР-«сканах». Результаты, представленные на чертеже, позволяют предположить, что максимальный эффект лечения бозентаном достигается у пациентов, для которых СЛ-балл составляет от 0 до 10% общей площади легочных полей, и/или когда в изображениях, полученных для пациентов, присутствуют области «матового стекла». Результаты, представленные на чертеже, позволяют предположить также, что максимальный эффект лечения бозентаном достигается у пациентов, для которых СЛ-балл составляет вплоть до 25% общей площади легочных полей, и/или когда в изображениях, полученных для пациентов, присутствуют области «матового стекла». Указанного воздействия лечения можно достигать также при его осуществлении в дополнение к основной терапии ИФЛ, например, с использованием интерферона-гамма 1b, пирфенидона, иматиниба, блокатора фактора альфа некроза опухоли, такого как этанерцепт и N-ацетилцистеин.

В заключение можно сделать вывод о том, что анализ полученных при проведении BUILD 1 данных продемонстрировал, что обладающий двойным действием антагонист рецептора эндотелина бозентан в основном обладает эффективностью в отношении предупреждения клинического ухудшения ИФЛ у пациентов с ранней стадией заболевания, у которых на КТВР-«сканах» легкого

присутствует слабое изменение по типу «сотового легкого» или оно отсутствует.

Ссылки

1. Hocher B., Schwarz A., Fagan K.A., Thone-Reineke C., El-Hag K., Kusserow  
5 Н. и др., Pulmonary фиброз and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice.  
Am J Respir Cell Mol Biol, 23(1), 2000, сс. 19–26.
2. Hocher B., Thone-Reineke C., Rohmeiss P., Schmager F., Slowinski T., Burst  
10 V. и др., Endothelin-1 transgenic mice develop glomerulosclerosis, interstitial  
фиброз, and renal cysts but not hypertension. J Clin Invest, 9(6), 1997, сс. 1380–  
1389.
3. Clozel M., Salloukh H., Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic  
15 potential of bosentan, Annals of Medicine, 37, 2005, сс. 2-12.
4. Shi-wen X., Denton C.P., Dashwood M.R., Holmes A.M., Bou-Gharios G.,  
Pearson J.D. и др., Fibroblast matrix gene expression and connective tissue  
20 remodeling: role of endothelin-1, J Invest Dermatol, 116(3), 2001, сс. 417–425.
5. Wilson S.H., Simari R.D., Lerman A., The effect of endothelin-1 on nuclear  
factor kappa B in macrophages, Biochem Biophys Res Commun, 286(5), 2001, сс.  
25 968–972.

30

35

40

45

50

6. Park S.H., Saleh D., Giaid A., Michel R.P., Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary фиброз and the effect of an endothelin receptor antagonist, *Am J Respir Crit Care Med*, 156(2 Pt 1), 1997, сс. 600–508.

5 7. Mulder P., Richard V., Derumeaux G., Hogie M., Henry J.P., Lallemand F. и др., Role of endogenous endothelin in chronic heart failure: effect of long-term treatment with an endothelin antagonist on survival, hemodynamics, and cardiac remodelling, *Circulation* 96(6), 1997, сс. 1976–1982.

10 8. Seccia T.M., Belloni A.S., Kreutz R., Paul M., Nussdorfer G.G., Pessina A.C. и др., Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II, *J Am Coll Cardiol*, 41(4), 2003, сс. 666–673.

20 9. Ramires F.J.A., Sun Y., Mady C., Ramires J.A.F., Weber K.T., Effect of endothelin on myocardial fibrosis in response to chronic administration of angiotensin II or aldosterone, *Circulation*, 100(18), 1999, с. 2500.

25 10. Boffa J.J., Tharaux P.L., Dussaule J.C., Chatziantoniou C. Regression of renal vascular фиброз by endothelin receptor antagonism, *Hypertension*, 37(2 Part 2), 2001, сс. 490–496.

30 11. Rockey D.C., Chung J.J., Endothelin antagonism in experimental hepatic fibrosis, Implications for endothelin in the pathogenesis of wound healing, *J Clin Invest*, 98(6), 1996, сс. 1381–1388.

35 12. Shi-wen X., Denton C.P., Holmes A., Dashwood M.R., Abraham D.J., Black C.M., Endothelins: effect on matrix biosynthesis and proliferation in normal and scleroderma fibroblasts, *J Cardiovasc Pharmacol*, 31(прил. 1), 1998, сс. 360–363.

40 13. Shi-wen X. и др., Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts, *Mol Biol Cell*. 15(6), 2004, сс. 2707-2719.

45 14. Gomez-Garre D., Ruiz-Ortega M., Ortego M., Largo R., Lopez-Armada M.J., Plaza J.J. и др., Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth, *Hypertension*, 27(4), 1006, сс. 885–892.

50



15. Guarda E., Katwa L.C., Myers P.R., Tyagi S.C., Weber K.T., Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts, *Cardiovasc Res*, 27(12), 1993, сс. 2130–2134.

16. Nakamura T, Ebihara I, Fukui M, Tomino Y and Koide H. Effect of a specific эндотелин рецептор A antagonist on mRNA levels for extracellular matrix components and growth factors in diabetic glomeruli. *Diabetes* 1995; 44: 895-899.

17. Dao H.H., Lemay J., de Champlain J., deBlois D. и Moreau P., Norepinephrine-induced aortic hyperplasia and extracellular matrix deposition are endothelin-dependent, *J Hypertension*, 19, 1973, сс. 1965-1973.

18. Hocher B., George I., Rebstock J., Bauch A., Schwarz A., Neumayer H.H. и др., Endothelin system-dependent cardiac remodeling in renovascular hypertension, *Hypertension*, 33(3), 1999, сс. 816–822.

19. Mulder P., Boujedaini H., Richard V., Derumeaux G., Henry J.P., Renet S. и др., Selective endothelin-A versus combined endothelin-A/endothelin-B receptor blockade in rat chronic heart failure, *Circulation*, 102(5), 2000, сс. 491–493.

20. Mutsaers S.E., Foster M.L., Chambers R.C., Laurent G.J., McAnulty R.J., Increased endothelin-1 and its localization during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 18(5), 1998, сс. 611-619.

21. Berridge M.V., Tan A.S., Characterization of the cellular reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): subcellular localization, substrate dependence, and involvement of mitochondrial electron transport in MTT reduction, *Arch Biochem Biophys.*, 303(2), 1993, сс. 474-482.

22. Zacharia L.C., Jackson E.K., Gillespie D.G., Dubey R.K., Catecholamines block 2-hydroxyestradiol-induced antimitogenesis in mesangial cells, *Hypertension*, 39 (4), 2002, сс. 854-849.

#### Формула изобретения

1. Применение антагониста рецептора эндотелина, выбранного из группы, включающей дарусентан, амбрисентан, {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпирими-дин-2-илокси)этокси]пиримидин-4-ил} амида пропилсульфамовой кислоты, и бозентана для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения ранней стадии идиопатического фиброза легких, где изменение по типу «сотового легкого» на КТВР или КТ-«сканах» либо отсутствует, либо является минимальным.

2. Применение по п.1, в котором антагонист рецептора эндотелина представляет собой дарусентан.

3. Применение по п.1, в котором антагонист рецептора эндотелина представляет собой амбрисентан.

4. Применение по п.1, в котором антагонист рецептора эндотелина представляет собой {5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпириимидин-2-илокси)этокси]пириимидин-4-ил} амид пропилсульфамовой кислоты.

5 5. Применение по п.1, в котором антагонист рецептора эндотелина представляет собой бозентан.

6. Применение по любому из пп.1-5, в котором изменение по типу «сотового легкого» на КТВР или КТ-«сканах» присутствует менее чем на 25% общей площади легочных полей.

10 7. Применение по п.6, в котором процент области легочных полей, характеризующейся понижением прозрачности по типу «матового стекла», может иметь любую величину, которая превышает ноль и составляет до 80%.

15 8. Применение по любому из пп.1-5, в котором изменение по типу «сотового легкого» на КТВР или КТ-«сканах» присутствует менее чем на 10% общей площади легочных полей.

20 9. Применение по п.8, в котором процент области легочных полей, характеризующейся понижением прозрачности по типу «матового стекла», может иметь любую величину, которая превышает ноль и составляет до 80%.

20

25

30

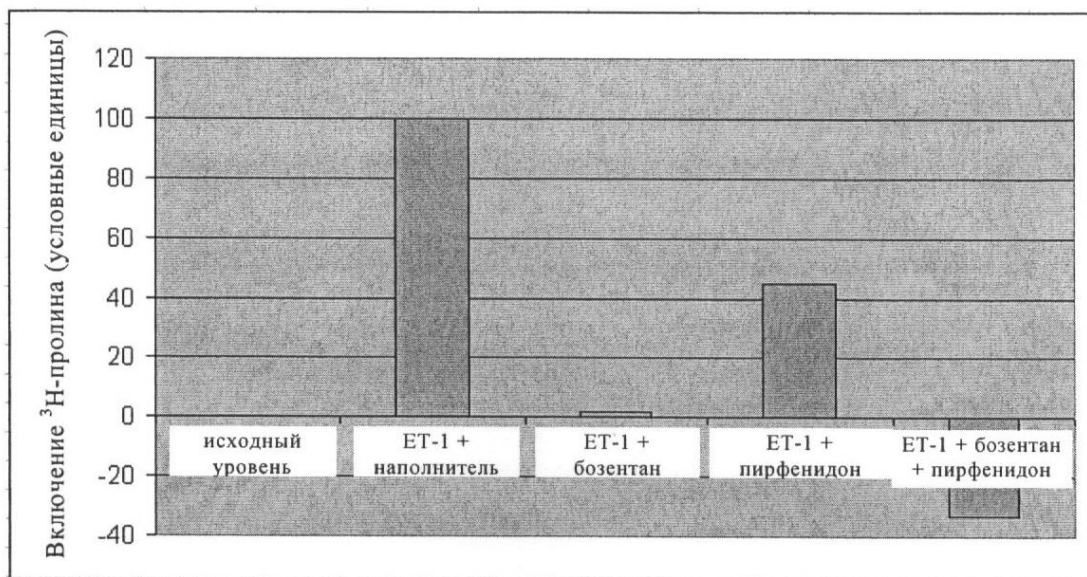
35

40

45

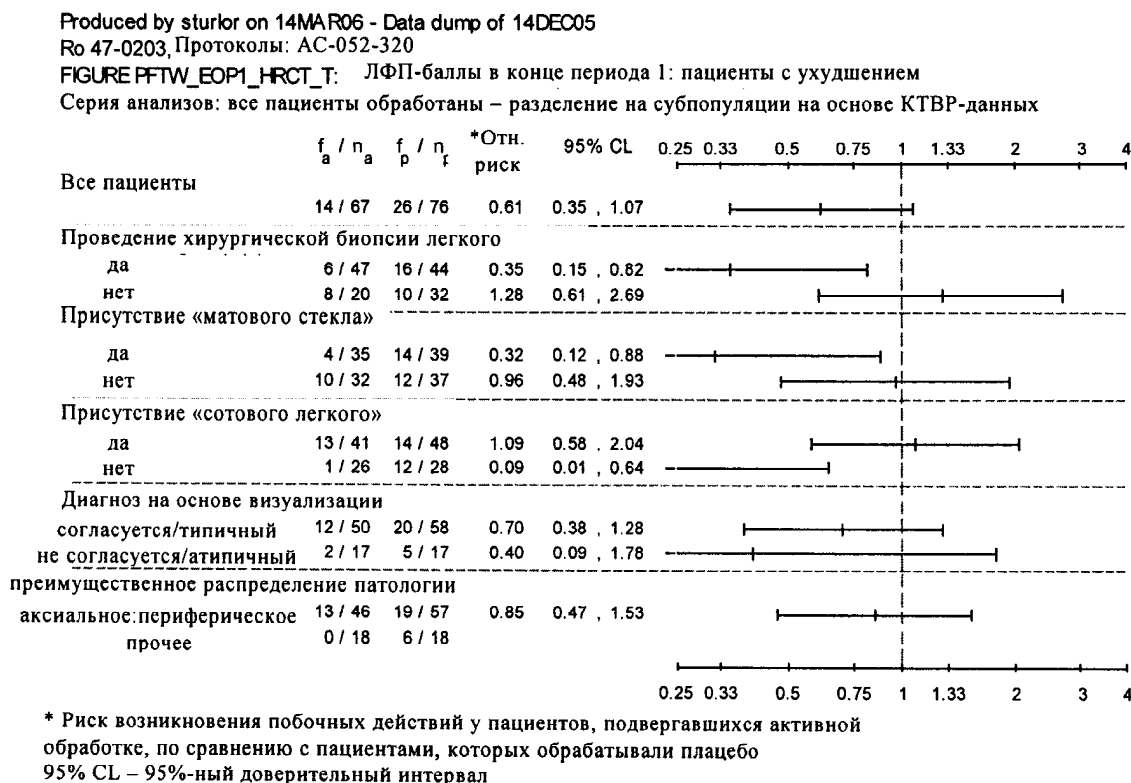
50

Воздействия различных комбинаций соединений на индуцируемый ET-1 неосинтез коллагена (включение <sup>3</sup>H-пролина). Исходный уровень синтеза был принят за 0 в условных единицах, индуцируемый ET-1 синтез, был принят за 100 в условных единицах (n=2).



Фиг. 2

Обобщение радиологических данных, полученных на основе 143 доступных КТВР-«сканов» для пациентов, участвовавших в BUILD-1



Фиг. 3

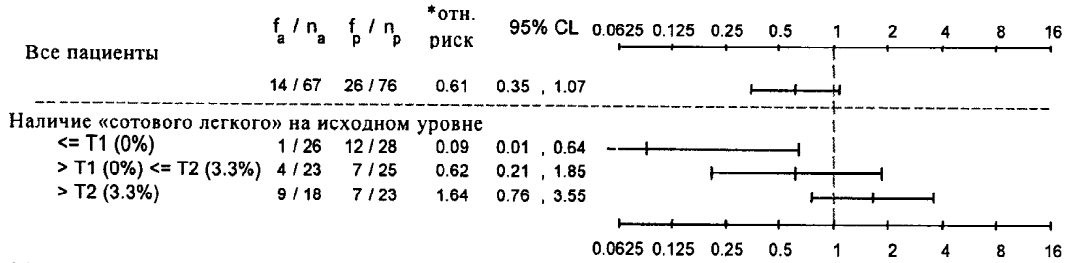
Демонстрация того, что СЛ-баллы, вне зависимости от того, требовалась ли ХБЛ или нет для включения в BUILD 1-исследование, коррелировали с воздействием обработки (RRR)

Produced by sturlor on 10APR06 - Data dump of 14DEC05

Ro 47-0203, Протоколы: AC-052-320

FIGURE PFTW\_EOP1\_HC1\_T: ЛФП-баллы в конце периода 1: пациенты с ухудшением

Серия анализов: все пациенты обработаны – разделение на субпопуляции на основе состояний на исходном уровне



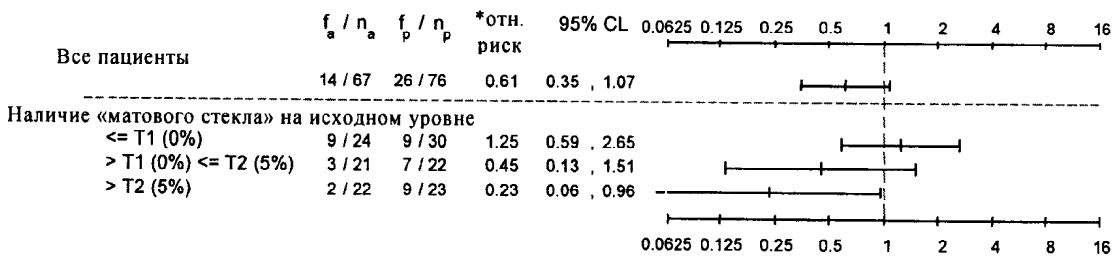
\* Риск возникновения побочных действий у пациентов, подвергавшихся активной обработке, по сравнению с пациентами, которых обрабатывали плацебо

Produced by sturlor on 11APR06 - Data dump of 14DEC05

Ro 47-0203, Протоколы: AC-052-320

FIGURE PFTW\_EOP1\_GG1\_T: ЛФП-баллы в конце периода 1: пациенты с ухудшением

Серия анализов: все пациенты обработаны – разделение на субпопуляции на основе состояний на исходном уровне



\* Риск возникновения побочных действий у пациентов, подвергавшихся активной обработке, по сравнению с пациентами, которых обрабатывали плацебо  
95% CL – 95%-ный доверительный интервал

Фиг. 4