

(19)



(10) **LT 3045 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3045**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/47,
A61K 31/52**

(21) Paraiškos numeris: **IP177**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 08 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 03 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 09 25**

(31,32,33) Prioritetas: **1198/91, 1991 04 12, HU**

(72) Išradėjas:

**Zoltan Kapui, HU
Istvan Hermecz, HU
Laszlo Tardos, HU
Katalin Marmarosi, HU
Lelle Vasvari-nee-Debreczy, HU
Agnes Horvath, HU**

(73) Patent savininkas:

CHINOIN GYOGYSZER-ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT, 1-5, To utca, Budapest IV, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmacinė medžiaga ir jos gamybos būdas

(57) Referatas:

Išradimas yra apie 1-(3',4'-dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksiizochinolino, arba 1-(3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino, arba (3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino teofilin-7-acetato ar jų monohidrato, kaip veikliųjų sudėtinių dalių, panaudojimą gaminant medikamentus, kurie vartojami gydymui ar apsaugai nuo sąlygų, susidarantių dėl padidinto trombocitų sulipimo aktyvumo, sumažėjus prostaciklino atpalaidavimui.

Šis išradimas yra apie farmacinę kompoziciją, kurios veikliąją dalį sudaro 1-(3',4'-dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksiizochinolinas (toliau, papaverinas), arba 1-(3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-
5 dihidroizochinolinas. (toliau, nošpanas), arba (3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino teofilino-7-acetatas ar jo monohidratas (toliau, depogenas). Taip pat kalbama apie jų gavimo būdą. Išradime minima farmacinė kompozicija yra paruošiama
10 taip, kad

papaverinas, arba

nošpanas, arba

15 depogenas, arba pastarojo monohidratas,

pagaminti žinomais būdais, yra sumaišoma su užpildais, skiedikliais ir inertinėmis medžiagomis, paprastai
20 naudojamomis vaistų gamyboje, ir yra paverčiama į farmacinį preparatą, naudingą gydant ar apsaugant nuo sąlygų, kurios susidaro dėl padidinto trombocitų sulipimo aktyvumo, sumažėjus prostaciklino atpalaidavimui. Papaveriną galima pagaminti taikant
25 būdus, kurie jau skelbti literatūroje: tarp jų, Compt. Rend. 149, 210 (1909); Ber. 42, 29-45 (1909); ir Vengrijos patentų aprašymuose Nr.Nr. 108.865, 149.740, 155.539 ir 171.731. Nošpano gamybos būdas yra publikuotas Vengrijos patento aprašyme Nr. 150.535, o
30 depogeno - Vengrijos patento aprašymuose Nr.Nr. 167.246 ir 194.179.

Yra žinoma (US-SP 3.035.366 ir Acta Pharmaceutica Hungarica 49, 50-53, 1979), kad depogenas, vartojant
35 nuo 100 iki 300 mg kasdien, pasižymi pašaliniu kraujo indų praplėtimo poveikiu ir galūnių indų atsparumo mažinimu. Depogenas pagerina kai kuriuos kraujotakos

parametrus, ypač eritrocitų plastiškumą. Todėl depogeną galima efektyviai naudoti gydant klinikinius negalavimus, silpną kraujo mikrocirkuliaciją ir antrinę audinių hipoksiją, kylančius dėl eritrocitų plastiškumo susilpnėjimo.

Paveikus kraujotakos savybes, būtent, padidinus kraujo takumą, galima palankiai įtakoti daugelį patologinių būsenų (pvz., sumažinti trombozių pavojų pooperaciniu laikotarpiu, miokardo infarkto profilaktikai, paspartinti lėtai gyjančių dėl silpnos kraujo apytakos žaizdų gijimą, opas, emboliją, smegenų infarktus, šokus, chroniškas kraujo indų ligas, raišumą, senatvės smegenų kraujotakos sutrikimus, cukraligę), o tas turi didelę tiek sistemine, tiek vietinę gydomąją reikšmę (Vengrijos patento aprašymas Nr. 197.207). Anot Vengrijos patento aprašymo Nr. 197.207 depogenas, pagerindamas kraujotakos parametrus, teigiamai įtakoja trombocitų veiklą, pvz., sulipimą.

Mes nustatėme, kad aprašytų šiame išradime kompozicijų veikliosios sudėtinės medžiagos veikia kraujo trombocitus ne tik netiesiogiai, pagerindamos kraujotakos parametrus, bet ir tiesiogiai. Palyginome acetilsalicilo rūgšties (ASR), salicilo rūgšties (SR), pentoksifilino (Pentox arba Trental), nošpano, papaverino ir depogeno slopinantį poveikį in vitro triušių trombocitų sulipimui. Triušių kraujo trombocitų sulipimas buvo indukuojamas adenozindifosfatu (ADF), arachino rūgštimi (AR), kolagenu ir Ca. jonoforu A-23187. Tarp ištirtų junginių depogenas stipriausiai slopino in vitro trombocitų sulipimą (1 ir 2 pav., taip pat, 1 lent.).

35 1 lentelė

In vitro IC_{50} dydžiai, įvertinus ištirtų junginių įtaką triušių trombocitų sulipimui.

	ADF	Kolagenas	AR	A-23187
	IC_{50} (μ M)			
ASR	4050	2610	780	2440
Pentoksifilinas	2660	2050	1870	2770
Nošpanas	740	580	810	840
Papaverinas	190	270	130	1060
Salicilo rūgštis	1380	1300	1010	2610
Depogenas	247	140	140	230

- 5 Tiek paveikslai, tiek ir lentelė rodo, kad sulipimą slopinantis depogeno poveikis yra 10-20 kartų didesnis, negu pasaulyje vartojamo ASR, sulipimą slopinančio reagento. Pagal mūsų paskutiniuosius bandymus, depogenas ne tik slopina trombocitų sulipimą, indukuotą arachino rūgšties, ADF, kolageno ir Ca jonoforo A-23187, bet taip pat stabdo trombocitų sulipimą, indukuojamą trombocitus aktyvuojančio faktoriaus (TAF). Priklausomai nuo dozės depogenas slopina trombocitų sulipimą, kuri indukuoja μ M TAF.

15

2 lentelė

Junginys	TAF indukuoto trombocitų sulipimo slopinimas IC_{50} (μ M/l)
Papaverinas	656
Depogenas	684
Nošpanas	756
Pentoksifilinas	1000

- 20 Slopinamas TAF indukuotą trombocitų sulipimą, depogenas tuo pačiu metu slopina ir 5×10^{-8} M koncentracijos TAF indukuotą serotoninino atpalaidavimą iš triušių trombocitų.

3 lentelė

Junginys	Serotonino atpalaidavimo slopinimas	
	IC ₅₀ (μ M/1)	
Papaverinas	48,2	
Depogenas	118	
Nošpanas	96	
Pentoksifilinas	800	

5 Depogenas pasižymi stipriu priešsulipiminiu poveikiu taip pat ir ex vivo bandymuose, nepriklausomai nuo to, ar yra vartojamas į vidų, ar leidžiamas į veną, (3 ir 4 pav.). Šis depogeno efektas yra žymiai stipresnis, negu pentoksifilino.

10 Toliau buvo ištirtas in vivo depogeno antitrombozinis poveikis anestezuotiems triušiams. Depogenas buvo suleistas triušiams į veną nuo 2,5 iki 7,5 mg/kg dozėmis. Vena vugararis buvo sujungiamas su arteria carotis plastmasinio indo pagalba. Jame patalpintas

15 medvilninis siūlas atlieka induktoriaus vaidmenį. Trombai, prilipę prie šio siūlo paviršiaus, buvo sveriami, ir gautas dydis lyginamas su tuo, kuris nustatomas nepaveiktiems gyvūnams (pagal Herrmann R.G. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139, 548-552, 1972).

20

4 lentelė

Depogeno (mg/kg)	Slopinimo efektas (%)	
	<u>Ex vivo</u> sulipimas	<u>In vivo</u> trombo susiformavimas
2,5	30±4	25±3
5,0	45±5	45±5
7,5	55±6	60±7

25 Iš minėtų išradime veikliųjų sudėtinių dalių išsamiau buvo tirtas sulipimą slopinantis depogeno poveikio

mechanizmas. Mes įrodėme, remdamiesi in vitro bandymų rezultatais, kad stipri fosfodiesterazės (FDE) inhibicija sudaro depogeno slopinančio sulipimą poveikio pagrindą (5 pav. ir 5 lent.).

5

5 lentelė

Junginys	FDE inhibicija	Sulipimo slopinimas			
		AR	Kolagenas	A23187	ADF
Papaverinas	7,5	130	270	1060	190
Depogenas	24,8	240	140	228	247
Nošpanas	62	810	580	840	740
Pentoksifilinas	190	1870	2050	2770	2660

10 Dėl depogeno fosfodiesterazę slopinančio poveikio trombocituose padidėja viduląstelinis cAMP (cikloadenozinmonofosfato) kiekis. Padidėjęs cAMP kiekis slopina ciklooksigenazės fermentą, kuris gamina stipriai sulimpanti tromboksana A_2 . Kita vertus, padidintas cAMP lygis slopina trombocitų fosfolipazės

15 A_2 fermentą, kuris katalizuoja arachino rūgšties - ciklooksigenazės fermento substrato - atpalaidavimą ir tuo pačiu yra slopinamas tromboksano A_2 gaminimas.

20 Kaip rodo in vitro bandymai, depogenas žymiai padidina prostaciklino atpalaidavimą iš aortos (6 pav.). Turint galvoje PGI_2 atpalaidavimą, depogenas yra gerokai pranašesnis už pentoksifiliną, nes santykis dozių, kurios slopina trombocitų sulipimą ir kurios didina PGI_2 atpalaidavimą, yra mažesnis depogeno atveju, negu

25 pentoksifilino (6 lent.). Tuo būdu, abiejų minėtų poveikių efektyvių dozių diapozonai yra arčiau vienas kito naudojant depogeną, negu pentoksifiliną.

6 lentelė

Junginys	Sulipimą indukuojantys junginys			
	AR	Kolagenas	A23187	ADF
	Dozė, slopinanti sulipimą			
	Dozė, skatinanti PGI ₂ atpalaidavimą			
Depogenas	3,3	1,8	3,14	3,4
Pentoksifilinas	10,5	11,5	15,5	14,9

5 Mes ištyrėme depogeno įtaką tromboksano ir prostaciklino kiekiams žiurkių kraujo plazmoje, kurioms 4 dienas buvo į vidų duodamos 5 mg/kg arba 10 mg/kg dozės. Penktąją dieną nustatėme tromboksano ir prostaciklino kiekius kraujo plazmoje (7 lent.)

10 7 lentelė

Depogeno dozė, vartojama į vidų mg/kg/d. per 4 dienas	TxA ₂	PGI ₂ pg/ml plazmos	PGI ₂ /TxA ₂
Kontrolė	59,2±2,9	227,7±12,3	3,8
5 mg/kg	48,7±3,9	206,4±11,2	4,2
10 mg/kg	33,7±3,6	363,8±19,3	11

15 10 mg/kg depogeno žymiai sumažino tromboksano ir padidino PGI kiekius plazmoje, ir tuo pastūmė PGI-tromboksano pusiausvyrą į PGI pusę. Šis PGI-tromboksano pusiausvyros pastūmėjimas link PGI yra esminis depogeno antitrombozinio veikimo bruožas.

20 Aukščiau pateikti duomenys parodo, kad farmacinės kompozicijos veikliosios sudėtinės dalys, minimos šiame išradime, yra naujos rūšies antitromboziniai reagentai. Jie veikia dviem skirtingais keliais. Iš vienos pusės, jie tiesiogiai slopina trombocitų sulipimą, o iš kitos - netiesiogiai, didindami plazmoje PGI₂ kiekį, sumažina
25 trombocitų sulipimo gebą. Apie tokį, dvigubą veikimo

mechanizmu pasižyminti antitrombozinį reagentą, nebuvo skelbta literatūroje.

- 5 Veikliosios sudėties dalys, minimos šiame išradime, be jau žinomo taikymo terapijoje, taip pat gali būti panaudojamos pataloginiais atvejais, kai sėkmingai naudojamas salicilo rūgšties darinys, pvz. kolfartas (Colffarit), vietoje salicilo rūgšties darinio.
- 10 Veikliosios sudėties dalys, minimos šiame išradime, visų pirma, depogenas, turi ir kitų pranašumų, palyginus su plačiai vartojama ASR. Yra žinomas stiprus neigiamas ASR poveikis skrandžiui bei žarnoms, kaip antai, virškinamojo trakto opos, kraujo išsiliejimas
- 15 skrandyje. Depogenas neturi tokio neigiamo poveikio ir netgi pasireiškia jo silpnas priešopinis veikimas skrandžiui. Pagal matavimo duomenis sulipimą slopinanti depogeno dozė 25-50 % sumažina opų susidarymą žiurkėse, sužadinus joms rūgštinę reakciją etanolium ir
- 20 indometacinu.
- Gydant minėti vaistai gali būti vartojami kapsulių, tablečių, prolanguoto veikimo tablečių, injekcijų, tirpalų ar sirupų piliulėse arba ekstraktų pavidalais.
- 25 Įprasta dozė, priklausomai nuo paciento amžiaus bei svorio ir ligos laipsnio, gali būti tarp 100-400 mg per dieną.
- 30 Farmacinių kompozicijų, minimų šiame išradime, veikliosios sudėtinės dalys gali būti pagamintos, taikant metodus, žinomus "per se". Žodžiais "per se" apibūrinami visi šios srities būdai, kurie buvo žinomi prieš šio pareiškimo prioriteto datą. Vaistų gamyboje žinomais būdais yra paruošiamos šių kompozicijų
- 35 tabletės ir injekcijos:

1 pavyzdys

80 mg tabletė. (1)

1-(3',4'-Dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-
dihidroizochinolino hidrochloridas 80 mg

Magnio stearatas 6 mg

Talkas 8 mg

Polividonas 12 mg

Krasmolas 70 mg

Laktozė 104 mg

5

2 pavyzdys

80 mg tabletė. (2)

1-(3',4'-Dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-
dihidroizochinolino hidrochloridas 80 mg

Magnio stearatas 4 mg

Talkas 6 mg

Bespalvė želatina 8 mg

Amilozės zolis 62 mg

Laktozė 120 mg

10

3 pavyzdys

160 mg tabletė

1-(3',4'-Dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-
dihidroizochinolino 1,3-
dimetilksantinilacetatas 150 mg

Magnio stearatas 12 mg

Talkas 15 mg

Polividonas 20 mg

Krasmolas 130 mg

Laktozė 205 mg

15

4 pavyzdys

160 mg tabletė

1-(3',4'-Dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino 1,3-dimetilksantinilacetato monohidratas	160 mg
Magnio stearatas	14 mg
Talkas	18 mg
Polividonas	20 mg
Krasmolas	135 mg
Laktozė	210 mg

5

5 pavyzdys

40 mg tabletė. (1)

1-(3',4'-Dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksi-3,4-dihidroizochinolino hidrochloridas	40 mg
Magnio stearatas	2 mg
Talkas	3 mg
Bespalvė želatina	4 mg
Amilozės zolis	31 mg
Laktozė	120 mg

10

6 pavyzdys

40 mg tabletė. (2)

1-(3',4'-Dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino hidrochloridas	40 mg
Magnio stearatas	3 mg
Talkas	4 mg
Polividonas	6 mg
Krasmolas	35 mg
Laktozė	52 mg

15

7 pavyzdys

40 mg injekcija. (1)

1-(3',4'-Dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino hidrochloridas	40 mg
Natrio piro-sulfurosum	2 mg
Etanolis, 96 % t/s	132 mg
Vanduo	2 ml

5

8 pavyzdys

40 mg injekcija. (2)

1-(3',4'-Dimetoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino hidrochloridas	40 mg
Natrio piro-sulfurosum	2 mg
Etanolis, 96 % t/s	130 mg
Vanduo	2 ml

10

9 pavyzdys

100 mg tabletė

1-(3',4'-Dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino hidrochloridas	100 mg
Magnio stearatas	8 mg
Talkas	10 mg
Polividonas	15 mg
Kraskmolas	82 mg
Laktozė	120 mg

15

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš veikliosios dalies ir pagalbinės medžiagos, tinkamos vaistų gamybai, besiskirianti tuo, kad jos veiklioji dalis susideda iš

1-(3',4'-dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksiizochinolino, arba

1-(3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino, arba

(3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino teofilin-7-acetato ar jų monohidrato.

2. Farmacinės kompozicijos pagal 1 punktą panaudojimas gydymui ir profilaktikai ligų, kurias sukelia padidintas trombocitų sulipimo aktyvumas, sumažėjus prostaciklino atpalaidavimui.

3. Farmacinė kompozicija pagal 1 ir 2 punktus, besiskirianti tuo, kad jos pagrindu pagaminti vaistai yra kapsulių, tablečių, prailginto veikimo tablečių, injekcijų, tirpalų ar sirupų pavidalais.

4. Būdas gauti farmacinę kompoziciją, besiskiriantis tuo, kad veikliąją dalį, sudarytą iš

1-(3',4'-dimetoksibenzil)-6,7-dimetoksiizochinolino, arba

1-(3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino, arba

(3',4'-dietoksibenzil)-6,7-dietoksi-3,4-dihidroizochinolino teofilin-7-acetato ar jų monohidrato

5 sumaišo žinomais vaistų gamyboje "per se" metodais su pagalbinėmis medžiagomis, būtent, užpildais, skiedikliais ir inertinėmis medžiagomis, tinkamomis vaistų gamyboje ir paverčia farmaciniu preparatu.

10 5. Farmacinės kompozicijos pagal 1 punktą panaudojimas gyvūnų ligų gydymui ir profilaktikai, kurias sukelia padidintas trombocitų sulipimo aktyvumas, sumažėjus prostaciklino atpalaidavimui.

15

20

25

30

35

Sulipimo inhibicija
IC₅₀ μM/l

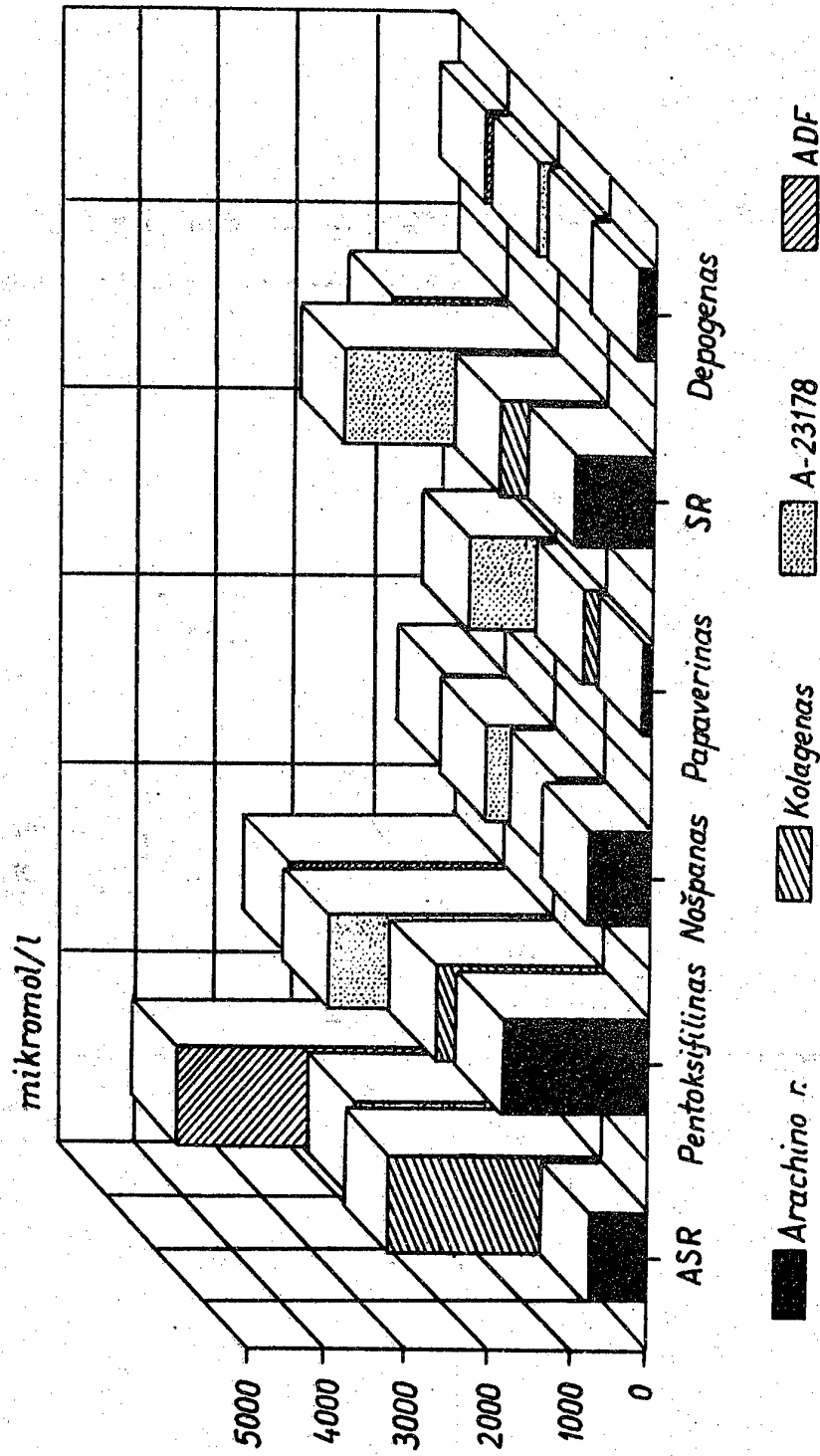


Fig. 1

Priešsulpiminis Depogeno ir Pentoksifilino
poveikis žmogaus kraujo trombocitams

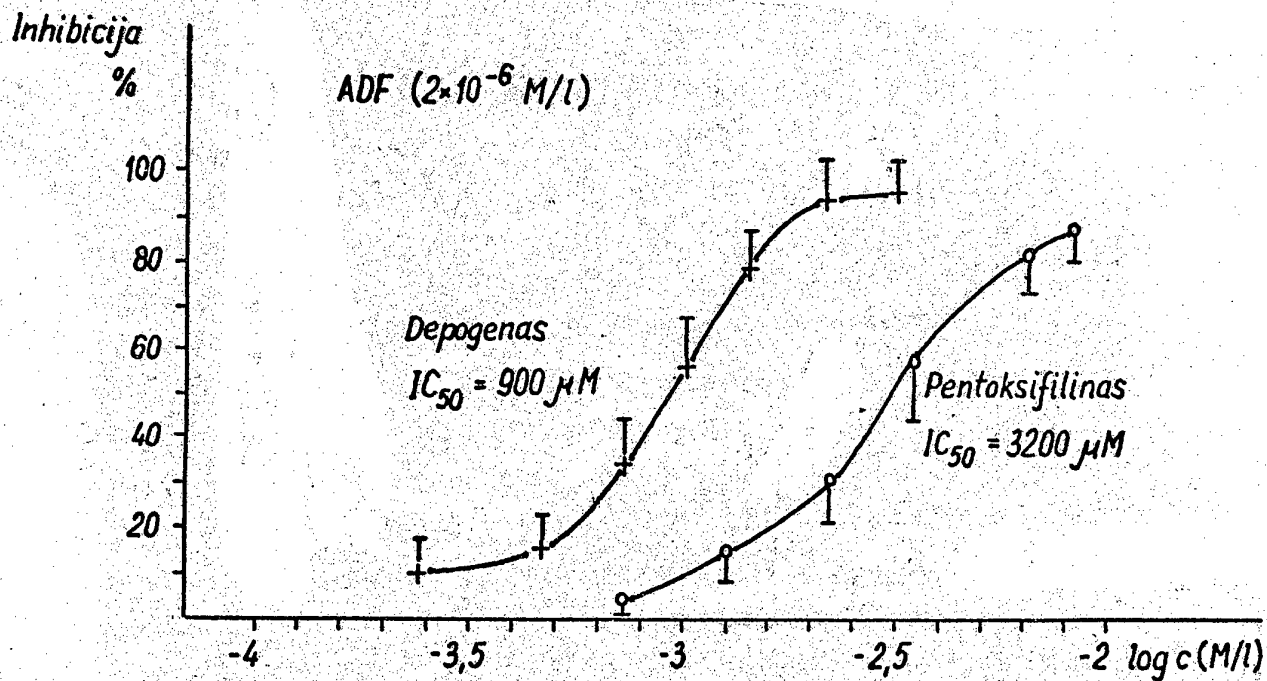


Fig. 2

Depogeno ir Pentoksifilino poveikis ADF indukuotam
ex vivo trombocitų sulipimui po suleidimo į veną
anestezuotiems triušiams

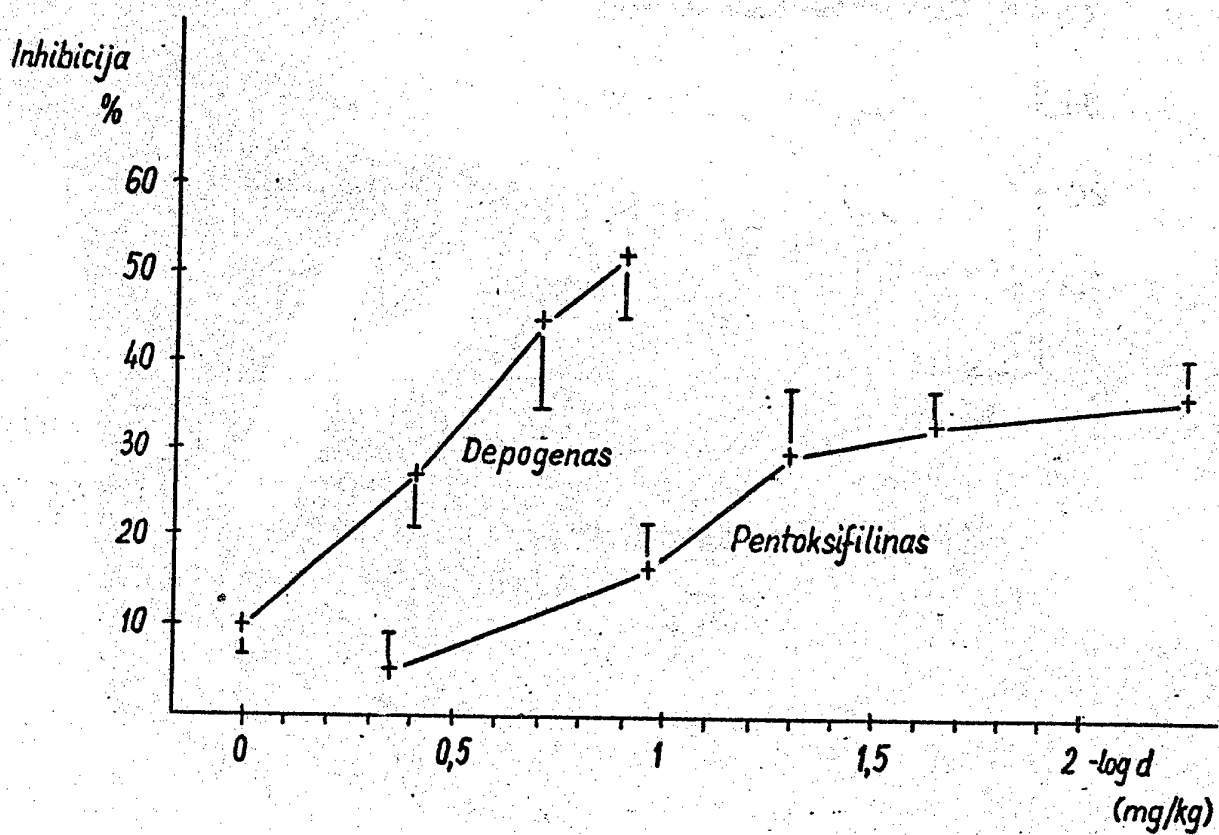


Fig. 3

Depogeno ir Pentoksifilino, patekusių pro burną
anestezuotiems triušiams, poveikis ADF indukuotam
ex vivo trombocitų sulipimui

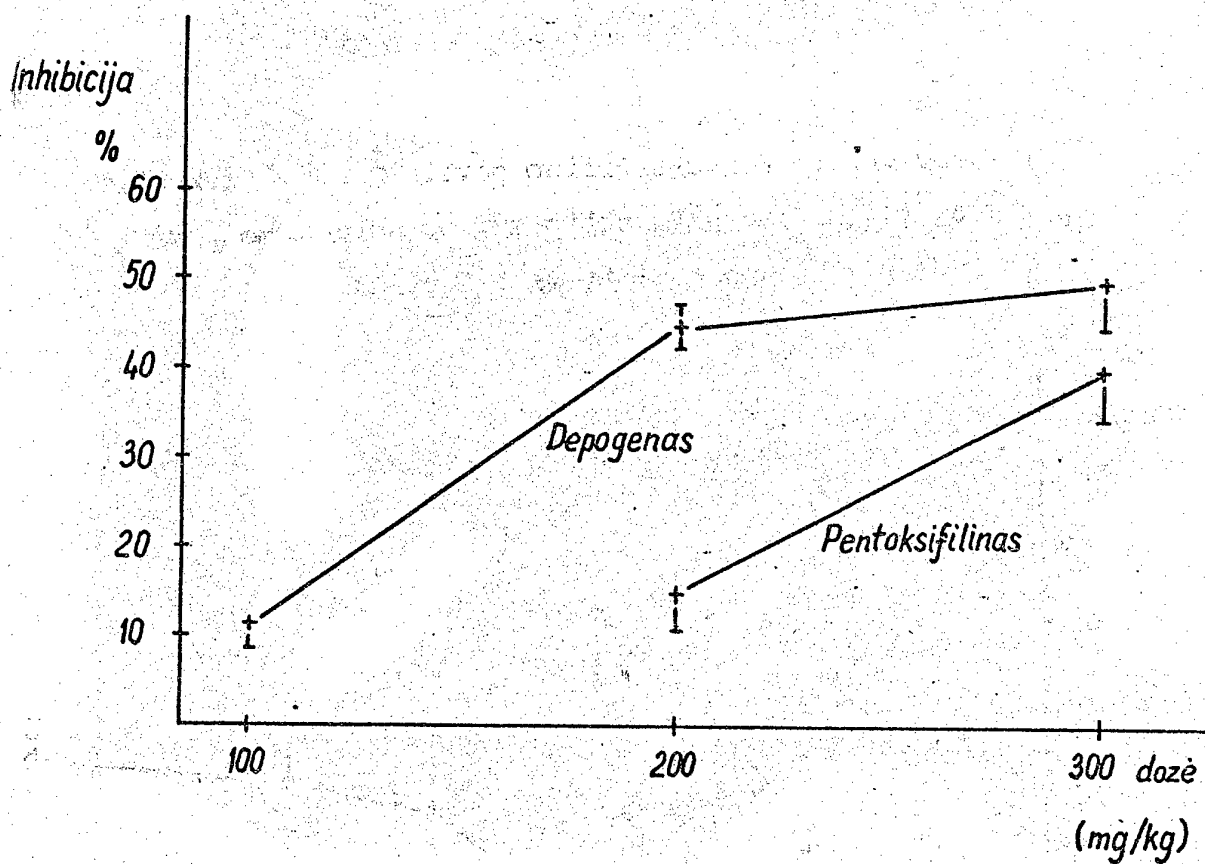
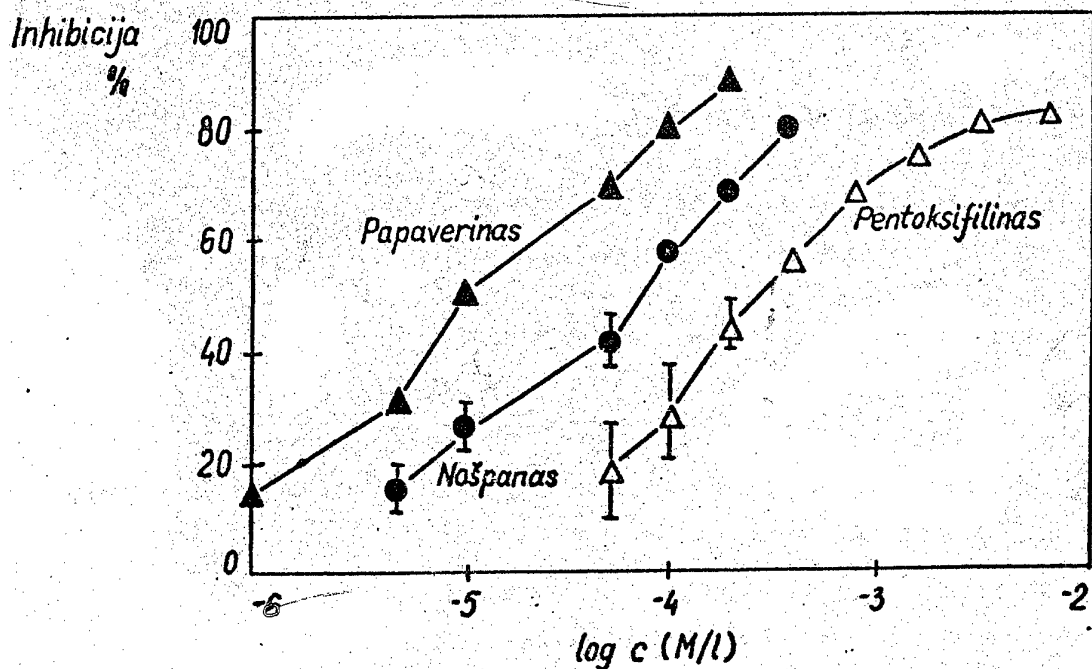
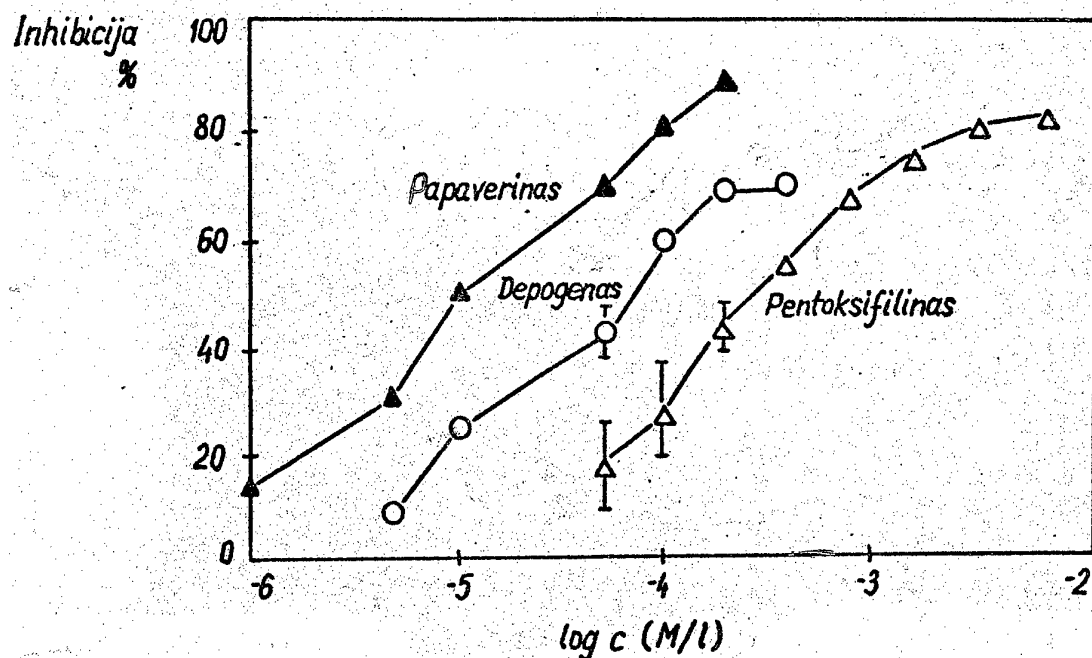


Fig. 4

Išskirto iš triušių trombocitų fosfodiesterazės fermento inhibicija, veikiant Nošpanui, Depogenui ir Pentoksifilinui



Junginys	IC ₅₀ μM
Papaverinas	7,5
Depogenas	24,8
Nošpanas	62
Pentoksifilinas	190

Fig. 5

Nošpano, Depogeno ir Pentoksifilino poveikis PGI_2
atpalaidavimui triušių aortose

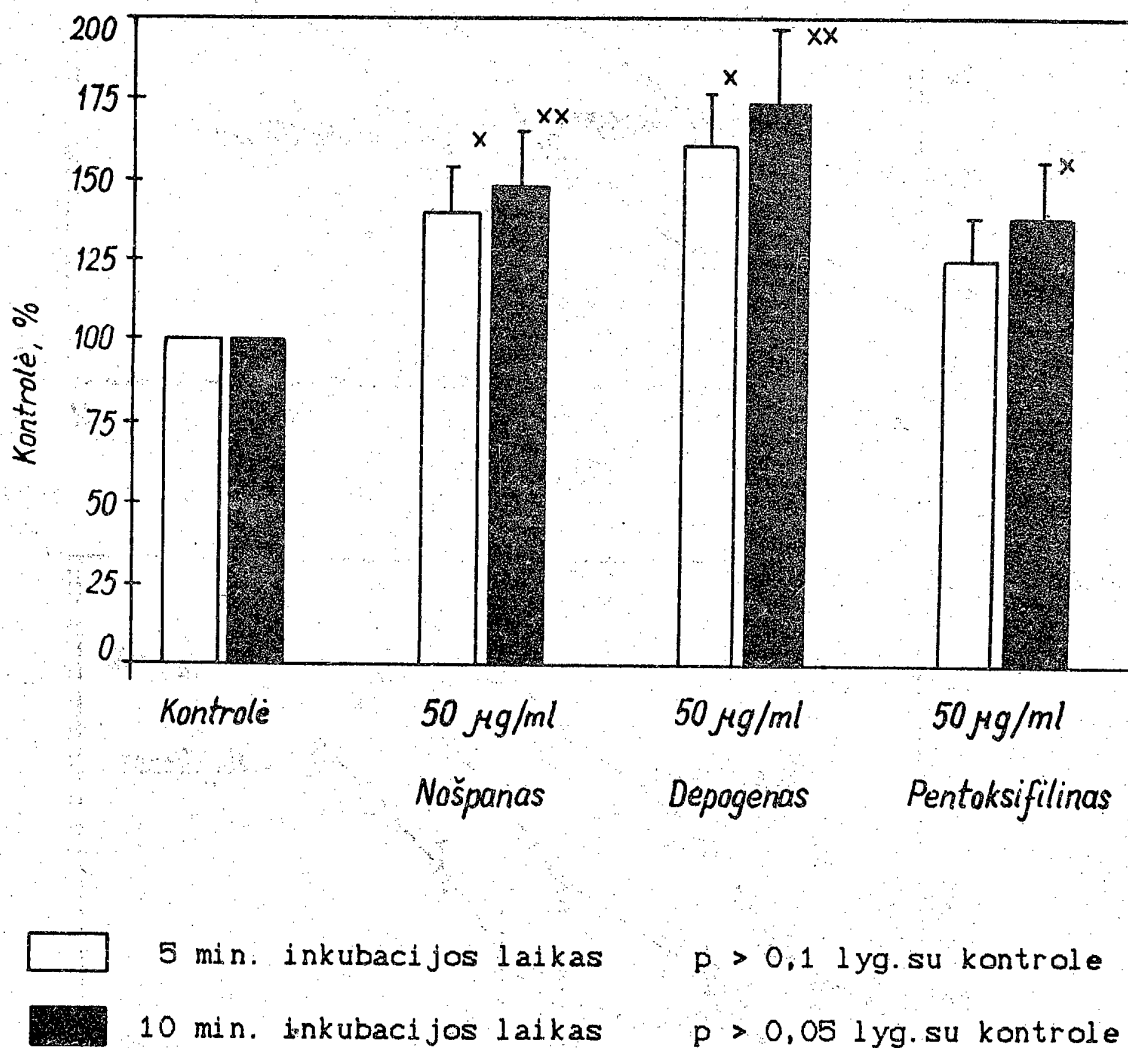


Fig. 6