

(19)



(10) **LT 3734 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3734**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/27**
C07C 271/44

(21) Paraiškos numeris: **IP1735**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 91/00195, 1991 03 14**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9000948, 1990 03 16, SE**

(72) Išradėjas:

Carl-Axel Wilhelm Edvard Bauer, SE
Leif Aake Svensson, SE

(73) Patent savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Bambuterino panaudojimas farmacinių kompozicijų, pasižyminčių lipidus
mažinančiu poveikiu, gamybai

(57) Referatas:

Bambuterino arba jo farmaciškai priimtinių druskų panaudojimas farmacinių kompozicijų, pasižyminčių lipidus mažinančiu poveikiu, gamybai.

Išradimas susijęs su bis-dimetilkarbamatinės provaistinės medžiagos terbutalino panaudojimu, o būtent 5-[2-(tret-butilamino)-1-hidroksietil]-m-fenilen-bis(dimetilkarbonato) panaudojimu, kurio supaprastintas pavadinimas „bambuterinas“, arba jo farmaciškai priimtinių druskų panaudojimu, ruošiant farmacines kompozicijas, pasižyminčias lipidus mažinančiu poveikiu.

Bambuterinas, aprašytas Europos patente EP 43807, yra provaistinė medžiaga terbutalino, kuris yra b-2-adrenerginis agonistas (junginys giminingas b-2-adrenoreceptoriams), ir gali būti panaudotas astma sergančių ligonių gydymui. Anksčiau nebuvo pranešta apie jo poveikį lipoproteinų metabolizmui.

Teigiama koreliacija tarp didelio pavojaus susirgti išemine širdies liga ir padidinta mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentracija yra aprašyta V. P. Kastelli, J. T. Doil, T. Gordon ir kt. „ATL-cholesterinas ir kiti lipidai sergant išemine širdies liga". The Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study, ed 55., 767-772, 1977. Manoma, kad padidinta aukšto tankio lipoproteinų (ATL) koncentracija gali sumažinti pavojų susirgti išemine širdies liga. T. Gordon, V. P. Kastelli, M. S. Hjortland ir kt., „Aukšto tankio lipoproteinai, kaip apsauginis faktorius prieš išeminę širdies ligą. Framingamini tyrimas." Am. J. Med. 62, 707-714, 1977 teigia, kad santykis tarp MTL-cholesterino ir ATL-cholesterino yra geresnis pavojaus atsirasti susirgimui rodiklis, negu kiekvieno iš jų reikšmė atskirai, kadangi MTL perneša susidariusį kepenyse cholesterolį link paviršinių kepenų audinių, o ALT perneša jį atgal į kepenis tolimesniam metabolizmui.

Kraujyje yra įvairios cholesterolio formos, iš jų svarbiausios yra ATL-aukšto tankio lipoproteinai ir MTL-mažo tankio lipoproteinai.

Ankstesniuose tyrimuose atrasta, kad b-2-adrenoreceptorių agonistas terbutalinas žymiai padidina sveikų, nesergančių nutukimu, žmonių ATL-cholesterolio kiekį (P. L. Huper ir kt. N. Engl. J. Med. 305, p. 1455, 1981). Be to, žinoma (R. Jain ir kt., Clin. Chem. 29, p.1031, 1983), kad gali egzistuoti tarpusavio priklausomybė tarp plazmos cholinesterazės slopinimo ir lipoproteinų metabolizmo, sumažinanti MTL-cholesterolio kiekį. Tačiau plazmos cholinesterazės slopinimo atveju visada yra pavojus, kad poveikis nebus selektyvus būtent plazmos cholinesterazei. Neselektyvus inhibitorius sukelia toksinius poveikius, sąlygotus acetilcholinesterazės slopinimo. Tokiu būdu, norint gauti efektyvų lipidus mažinantį poveikį, pageidautinas ATL-cholesterolio kiekio padidėjimo ir plazmos cholinesterazės slopinimo poveikio, dėl kurio mažėja MTL kiekis, derinys.

Atsižvelgiant į anksčiau pateiktus duomenis, buvo nuspręsta išbandyti, ar pasižymi lipidus mažinančiu poveikiu bambuterinas, kuris yra plazmos cholinesterazės specifinis inhibitorius, generuoja b-2-adrenoreceptorių agonistą terbutaliną ir užtikrina reikšmingą jo veikimo trukmės pailgėjimą iki 24 val., lyginant su 8 val. įprastoms tabletėms, kurių sudėtyje yra terbutalino, arba su 12 val. lėtai išskiriančioms terbutaliną tabletėms (t. y. lyginant su grynu terbutalinu). Lipidus mažinančios kompozicijos sudėtyje yra 5-30 mg bambuterino, pageidautina 10-20 mg. Ypatingai pageidautina naudoti bambuterino HCl druską. Pageidautina farmacinių kompozicijų forma yra tabletės, tačiau gali būti naudojamos ir kitos formos, tokios kaip kapsulės, tirpalai peroraliniam naudojimui ar tirpalai injekcijoms.

Gali būti naudojamos standartinės farmacinės kompozicijos.

Tiriant bambuterino ir terbutalino lėto išsiskyrimo poveikį lipoproteinų apykaitai sveikiems savanoriams, kurių lipoproteinų kiekis normalus, buvo nustatyta, kad ir bambuterinas, ir terbutalinas teigiamai veikia lipoproteinų metabolizmą ir aterogeninį indeksą (S-MTL / S-ATL); kartu stebėtas statistiškai reikšmingas ir kliniškai tinkami ATL-cholesterino ir ApoA1 koncentracijos padidėjimas (ApoA1 pagrindinis baltyminis komponentas yra ATL), tuo metu, kai trigliceridų kiekis plazmoje mažėjo.

Lygiagrečiai pastebėtas lipoproteinlipazės aktyvumo padidėjimas, tai leidžia manyti, kad lipoproteinų koncentracijos plazmoje pakitimus apsprendžia lipoproteinų, turtingų trigliceridais, skilimo greičio padidėjimas. Nei vienam iš vaistų nepastebėtas poveikis į MTL-cholesterino kiekį.

Iš kitos pusės, kontroliniai tyrimai placebo pagalba, atlikti 16-ai pacientų, sergančių cukriniu diabetu, kuriems saikingai pablogėjęs lipoproteinų kiekis, parodė, kad skiriant 20 mg bambuterino vieną kartą į dieną per 6 savaites reikšmingai padidėja S-ATL-cholesterino ir sumažėja S-MTL-cholesterino kiekis, lyginant su placebo. Kartu pastebėtas ir S-cholesterino bei S-trigliceridų žymus sumažėjimas.

Žr.1 lentelę.

1 lentelė

Bambuterino poveikis lipoproteinų metabolizmo markeriams
16-ai pacientų, sergančių cukriniu diabetu

N=16	Prieš gydymą	Po 3 savaičių	Po 6 savaičių
<u>S-ATL-cholesterinas</u> (mmol/l)	1,06±0,31	P 1,12±0,34 B 1,29±0,35	1,18±0,33 1,26±0,35 p=0,0001
<u>S-MTL-cholesterinas</u> (mmol/l)	4,04± 0,92	P 4,11±0,89 B 3,85±0,98	4,11±0,93 3,90±0,97 p=0,004
<u>S-cholesterinas</u> (mmol/l)	5,92±1,08	P 6,02±0,93 B 5,76±1,14	6,00±0,89 5,78±1,05 p=0,029
<u>S-trigliceridai</u> (mmol/l)	1,86±1,62	P 1,69±1,10 B 1,38±0,86	1,58±0,98 1,36±0,86 p=0,026

P-placebo

B-bambuterinas

Remiantis 1 lentelėje pateiktais duomenimis galima teigti, kad bambuterinas palankiai veikia lipoproteinų metabolizmą ligoniams, kuriems lipoproteinų būklė saikingai pablogėjusi.

Bambuterino veikimas stabilus ir statistiškai reikšmingas ir prilygsta kitų gerai žinomų lipidus mažinančių vaistų poveikiui. Tokiu būdu, bambuterinas suteikia galimybę naudoti naują, patogų, lipidus mažinantį gydymą, kadangi jį pakanka skirti pacientui vieną kartą į dieną.

Išradimo apibrėžtis

1. 5-[2(tret-butilamino)-1-hidroksietil]-m-fenilen-bis(dimetilkarbamato) (bambuterino) arba jo farmaciškai priimtinių druskų panaudojimas farmacinių kompozicijų, pasižyminčių lipidus mažinančiu poveikiu, gamybai.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad naudojamas bambuterinas hidrochlorido druskos pavidalu.
3. Farmacinė kompozicija, kurioje aktyvus ingredientas yra bambuterinas arba jo farmaciškai priimtina druska, skirta panaudoti vaisto lipidų kiekiui kraujyje mažinti gamybai.
4. Panaudojimas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvus ingredientas yra bambuterinas hidrochlorido druskos pavidalu.