

(19)



(10)

LT 4310 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

- (11) Patento numeris: **4310**
- (21) Paraiškos numeris: **96-148**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1996 10 22**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 12 29**
- (45) Patento paskelbimo data: **1998 03 25**
- (51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/44**
A61K 31/21
A61K 31/195
A61K 31/34
A61K 31/22
A61K 33/08
A61K 33/26
A61K 38/55
A61K 31/535
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/DE95/00421**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1995 03 28**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 10 22**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **44 10 997.0, 1994 03 30, DE**
- (72) Išradėjas:
Eike Albrecht Noack, DE
Georg Kojda, DE
- (73) Patento savininkas:
ISIS PHARMA GmbH, Galileistrasse 6, D-08056 Zwickau, DE
- (74) Patentinis patikėtinis:
Leonas Antanas Kučinskas, 4, Kaštonų g. 5-7, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmaciniai preparatai ir vaistai endotelio disfunkcijų profilaktikai ir gydymui

(57) Referatas:

Pateiktas išradimas apibūdina azoto monoksidą išlaisvinančių arba transportuojančių junginių, endogeninės azoto monoksido sintezės stimuliatorių bei guanilatciklazės stimuliatorių naudojimą endotelio disfunkcijų ir šių disfunkcijų lydimų arba jų sukeltų susirgimų profilaktikai, gydymui ir šalinimui bei minėtų junginių naudojimą farmacinių preparatų išvardintoms naudojimui srityse gamybai.

Išradimo taikymo sritis

Čia pateiktas išradimas skirtas azoto monoksidą išlaisvinančių ir/arba transportuojančių junginių, endogeninės azoto monoksido sintezės stimuliatorių bei guanilatciklazės stimuliatorių naudojimui endotelio disfunkcijos bei endotelio disfunkcijų sukeltų arba jų lydimų susirgimų gydymui ir šalinimui. Išradimas kartu suteikia ir galimybę gaminti farmacinius preparatus išvardintoms indikacijoms.

Žinomas technikos lygis

Organiniai azoto rūgšties esteriai, tokie kaip gliceroltrinitratas (GTN) (Murrel, Lancet: 80, 113, 151 (1879)), pentaeritritiltetranitratas (PETN) (Risemann et al., Circulation, Vol. XVII, 22 (1958), US-PS 2 370 437), izosorbid-5-mononitratas (ISMN) (DE-OS 22 21 080, SE-OS 27 51 934, DE-OSD 30 28 873, DE-PS 29 03 927, DE-OS 31 02 947, DE-OS 31 24 410, EP-PS 45 076, EP-PS 57 847, EP-PS 59 664, EP-PS 64 194, EP-PS 67 964, EP-PS 143 507, US-PS 3 886 186, US-PS 4 065 488, US-PS 4 417 065, US-PS 4 431 829), izosorbiddinitratas (ISDN) (L. Goldberg, Acta Physiolog.Scand. 15, 173 (1948)), propatilnitratas (Médard, Mem. Poudres 35: 113 (1953)), trolnitratas (FR-PS 984 523) arba nikorandilis (US-PS 4 200 640)) ir panašūs junginiai yra vazodilatatoriai, kurie iš dalies jau kelis dešimtmečius plačiai taikomi, ypač gydant tokias indikacijas, kaip krūtinės angina arba išeminė širdies liga (IŠL) (Nitrangin[®], Pentalong[®], Monolong[®], Isoket[®], Elantan[®] ir kt.). Panašiai arba geriau farmakologiškai veikia, naudojant aukščiau išvardintoms indikacijų sritims, naujesnio tipo organiniai nitratai, kaip, pvz., SPM 3672 (N-[3-nitratopivaloil]-L-cistein-etilo esteris (US-PS 5 284 872) bei jų dariniai. Ilgą laiką žinomas taip pat ir organinių nitritų, tokių kaip izoamilo nitritas, naudojimas kaip koronarinių dilatatorių

(Brunton, Lancet: 97 (1867)). Kiti azoto monoksidą išlaisvinantys arba transportuojantys junginiai, kaip, pvz., tionitritai, tionitratai, S-nitrozotiolai arba nitrozoproteinai (Harrison et al., Circulation 87: 1461-1467 (1993)) bei pakeisti furoksanai (1,2,5-oksadiazol-2-oksidai, furazan-N-oksidai) (Feelisch et. al., Biochem. Pharmacol. 44: 1149-1157 (1992)) arba pakeisti sidnoniminai, ypač molsidominas (DE-AS 16 95 897, DE-AS 25 32 124, DD-PS 244 980) taip pat yra aprašyti kaip veiklūs koronariniai dilatatoriai. Visos šios medžiagos pačios arba jų farmakologiškai aktyvūs metabolitai, pvz., molsidomino metabolitai "SIN 1" ir "SIN-1A" (Noack, Nitroglycerin VII, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1991, 23-28) bei jų dariniai ir struktūriniai analogai (Noack ir Feelisch, Molecular mechanism of nitrovascular bioactivation; "Endothelial Mechanisms of Vasomotor Control" (leidėjai Drexler ir kt.), p. 37-50, Steinkopf Verlag, Darmstadt, F.R.G (1991)), *in vivo* gali išlaisvinti arba pernešti azoto monoksidą.

Galeninių farmacinių preparatų gamyba iš organinių nitratų arba nitritų bei kitų azoto monoksidą išlaisvinančių arba transportuojančių junginių krūtinės anginos arba išeminės širdies ligos gydymui yra plačiai žinoma. Jie gaminami farmacijos specialistams įprastais būdais ir pagal visuotinai priimtas taisykles, pasirenkant technologiją ir naudojamas pagalbines galenines medžiagas visų pirma pagal perdirbamą veikliąją medžiagą. Ypač svarbūs yra tokie klausimai, kaip jos cheminės ir fizinės savybės, pasirinkta vartojimo forma, pageidaujama veikimo trukmė bei vaistinės ir pagalbinės medžiagos nesuderinamumo išvengimas. Vaistinių medžiagų su *angina pectoris* bei išeminės širdies ligos indikacijomis visų pirma yra aprašyti peroralinis, parenteralinis, sublingvalinis arba transdermalinis vartojimo būdai tablečių, dražečių, kapsulių, tirpalų, aerozolių arba pleistrų forma (DD-PS 293 492, DE-AS 26 23 800, DE-OS 33 25 652, DE-OS 33 28 094, DE-PS 40 07 705, DE-OS 40 38 203, JP paraiška 59/10513 (1982)).

Be ilgamečio žinomo nitrinančiai veikiančių medžiagų vartojimo, yra aprašytas jų taikymas susirgimų, kylančių dėl patologiškai padidėjusios aminorūgščių, savo sudėtyje turinčių sieros, koncentracijos organizmo skysčiuose, gydymui ir

profilaktikai. Tokios patologinės būklės, kylančios dėl įgimtų ar įgytų defektų šių aminorūgščių metabolizme ir pasireiškiančios minėtų aminorūgščių padidėjusia koncentracija kraujyje ir šlapime (homocistinurija), vadinamos bendru homocisteinemijos terminu (WO 92/18002).

Organinių nitratų ir kitų aukščiau minėtų medžiagų klasių antiišeminis veikimas paaiškinamas hemodinaminiais efektais, ypač širdį nukraunančiu efektu, kuris veda prie taupesnio deguonies suvartojimo širdyje arba koreguoja IŠL atveju būnantį O₂ esančio kiekio ir poreikio disbalansą. Priežastis - žemo spaudimo venų išplėtimas (veninis pooling'as) arba grįžtančio kraujo tūrio sumažinimas ir tiesioginis dilatacinis koronarų veikimas, ypač koronarų stenozių srityje. Tokiu būdu tikriausiai teigiamai veikiama būtent poststenozinė sumažėjusi perfuzija (teigiamas Steal efektas), kadangi organiniai nitratai aterosklerotiniuose kraujagyslių arealuose veikia akivaizdžiai stipriau, negu sveikose kraujagyslių atkarpose (Kodja et al., Endothelium 1 (Suppl.): Abstr. 299, p. s76 (1993)), ypač koronarinių stenozių srityje. Šį grynai hemodinaminį efektą sukelia radikaliniis azoto monoksidas NO, išlaisvinamas iš visų nitrovazodilatatorių, nepaisant labai skirtingos junginių cheminės sudėties. Tačiau bioaktyvacijos keliai, pagaliau atvedantys prie NO pateikimo vietoje, t.y. kraujagyslės endotelio ląstelėje ir lygiojo raumens ląstelėje, yra labai įvairūs (Noack ir Feelisch, Molecular mechanism of nitrovascular bioactivation; "Endothelial Mechanisms of Vasomotor Control" (leidėjai Drexler ir kt.), p. 37-50, Steinkopf Verlag, Darmstadt, F.R.G. (1991)). Tai paskutiniaisiais metais buvo neabejotinai išaiškinta, įvairiomis technikomis tiesiogiai matuojant NO (Methode Noack et al., Neuroprotocols 1: 133-139 (1992)). NO veikia vazodilatatiškai, aktyvuodamas tirpią guanilatciklazę. Taip stimuliuojama cGMP sintezė iš GTP. cGMP savo ruožtu veda prie įvairių fosforinimo (pvz., proteinkinazių) reakcijų, skatinančių Ca kaupimąsi ląstelės viduje (Karczewski et al., Z.Kardiol. 79 (Suppl. 1): 212 (1990)). Krintant laisvo Ca²⁺ intraceliuliniam lygiui, gaunama relaksacija. Nuo 1987 metų žinoma, kad endotelinės kilmės išlaisvinantis faktorius (EDRF) yra identiškas NO arba NO turinčiai medžiagai (Palmer et al., Nature, 327: 524-526 (1987); Ignarro et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 84: 9265-9269 (1987)) ir turi svarbią reikšmę vietinei kraujotakai.

Endotelio ląstelės kraujagyslių vidinės sienelės srityje sudaro vientisą vienasluoksnę kultūrą. Taip suaugusiam žmogui gaunamas maždaug 800 m² bendras paviršius, kurio specifinė masė yra nuo 1,5 iki 2 kg ir atitinka žmogaus kepenų specifinę masę. Šiuo metu turimais duomenimis, endotelio ląstelės vykdo dvejopą funkciją: mechaninę ir funkcinę. Pirma, jos atlieka tam tikrą barjerinę funkciją, kuri turi užkirsti kelią kraujo sudėtinių dalių, tokių kaip, pvz., mažo tankio lipoproteinai (Low-density-Lipoproteine, LDL), skverbimuisi į vidinę kraujagyslės sienelę (intimą). Antra, jos turi endokrininę funkciją. Veikiant įvairiems stimulams, padidėja sintezė tokių bioaktyvių medžiagų, kaip EDRF/NO ir prostaglandinas I₂ (PGI₂), kurios daro fundamentalią įtaką kraujo ląstelių funkcijai (Pohl ir Busse, Eur. Heart J.: 11 (Suppl.B) 35-42 (1990)), regioninei hemodinamikai (Furchgott, Circ. Res. 53: 557-573 (1983)) ir struktūrinei kraujagyslių sienelės sandarai (Di Corleto, Exp. Cell Res. 153: 167-172 (1984)). Taip savaime paaiškėja, kad, nepriklausomai nuo priežasties, pažeidus endotelį (endotelio pažeidimai dėl hipercholesterinemijos (T.J. Verbeuren et al., Circ. Res. 58: 552-564 (1986), endotelio pažeidimai po infarktinėje fazėje (M.R. Sigreid et al., Circ. 86 (Suppl.1): 21 (1992))), pasireiškia patologinė įtaka endotelio funkcijoms, galinti turėti įvairių pasekmių. Joms priklauso regioninė vazokonstrikcija arba vazospazmas ir persitvarkymo arba augimo procesai kraujagyslės sienelėje, traktuojami kaip pradiniai aterogenezės procesai.

Endotelio disfunkcija bendrai pasireiškia kaip endotelio sukeltos fiziologinės vazodilatacijos apribojimas arba išnykimas. Tuo pat metu stebimas NO sukeltos kraujagyslių relaksacijos, NO teikiamos kraujagyslės apsaugos ir NO slopinamų augimo procesų intimoje ir medijoje sustiprėjimas arba susilpnėjimas. Be to, endotelio disfunkcija pasižymi proliferaciniais procesais kraujagyslės sienelėje dėl suintensyvėjusios mitogenezės, padidėjusia endoteline leukocitų ir makrofagų migracija ir sulipimu bei padidėjusia mažo tankio lipoproteinų (LDL), žalojančių endotelį, oksidacija. Ji nuolat stebima, esant patologinei būklei sergant ateroskleroze, hipertonija, hipercholesterinemija, cukriniu diabetu ir širdies nepakankamumu (Creager et al., J. Clin. Invest. 86: 228-234 (1990); Linder et al., Circulation 81: 1762-

1769 (1990); Zeiher et al., *Circulation* 83: 391-401 (1991)). Taip pat hipoksija ir nestiprios traukos jėgos yra endotelio disfunkciją sukeliantys momentai. Ji, be kita ko, veda prie to, jog vazoaiktyvios medžiagos, tokios kaip acetilcholinai ir serotoninai, normaliomis sąlygomis sukeliančios vazorelaksaciją, dėl jų sukeliamų tiesioginių vazokonstriktinių efektų sukelia lygiuosiuose kraujagyslės raumenyse vazokonstriktiją, turinčią neigiamos įtakos ligos vaizdui (Golino et al., *N. Engl. J. Med.* 324: 641-648 (1991)). Taigi, fiziologinė vazomotorinė reguliacija esant endotelio disfunkcijai yra ne tik sutrikusi, bet ir atvirkščia. Dar ryškiau šie pakitimai yra išreikšti, esant aterosklerotiniam vidinės kraujagyslės sienelės pakitimui (Ludmer et al., *N. Engl. J. Med.* 315: 1046-1051 (1986)).

Endotelis su savo autokrine ir parakrine veikla ne tik padeda išsaugoti sveiką kraujagyslės sienelę, bet ir daro įtaką egzogeninių NO išlaisvintojų, tokių kaip PETN arba GTN, poveikiui, pats sintetindamas EDRF/NO. Pašalinus endotelį nuo kraujagyslės sienelės, pvz., mechaniniu būdu (invazinės kateterinės diagnostikos metu arba ne kūne nuo izoliuotų kraujagyslės segmentų), arba nuslopinus endotelinę NO gamybą specifiniais inhibitoriais, nitrovazodilatorių, tokių kaip GTN arba PETN, vazodilatacinis veikimas sustiprėja (Busse et al., *Cardiovasc. Pharmacol.* 14 (Suppl. 11): S81-S85 (1989); Kodja et al., *J. Vasc. Res.* 29: 151 (1992A)). Farmakologinis endotelinės NO sintezės slopinimas veda prie tokio paties efekto koronariniuose nervuose (Kodja et al., *Naunyn-Schmiedeberg, Arch. Pharmacol.* 346: R35 (1992B)). Žinoma, kad kalcio antagonistų, ypač 1,4-dihidropiridino tipo (DHP's), veikimas pašalinus endotelį susilpnėja (Kodja et al., *Bas. Res. Cardiol.* 86: 254-256 (1991)). Tolesni tyrimai parodė, kad šios medžiagos tikriausiai yra endotelinės NO sintezės ir išlaisvinimo stimulatoriai (Günther et al., *Basic Res. Cardiol.* 87: 452-460 (1992)). Taip pat kinių, pvz., bradikinino, biologinis poveikis vyksta, stiprėjant endotelinei EDRF/NO sintezei ir išlaisvinimui (V.A. Briner et al., *Am. J. Physiol.* 264: F322-F327 (1993); Kelm et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154: 236-244 (1988)).

Išradimo išdėstymas

Endotelio disfunkcijos šiandien yra traktuojamos kaip dažnų ir patofiziologiniu požiūriu reikšmingų širdies ir kraujotakos sistemos susirgimų, tokių kaip aterosklerozė, sukėlėjai. Todėl šių disfunkcijų ir jas lydinčių arba jų sukeltų susirgimų profilaktika, gydymas ir šalinimas yra svarbi terapinė būtinybė.

Buvo rasta, kad azoto monoksidą išlaisvinančių ir/arba transportuojančių junginių, endogeninės azoto monoksido sintezės stimuliatorių bei guanilatciklazės stimuliatorių, ypač tirpių guanilatciklazės stimuliatorių, naudojimas yra tinkamas endotelio disfunkcijų bei šias disfunkcijas lydinčių ir/arba jų sukeltų susirgimų profilaktikai, gydymui ir šalinimui. Šios endotelio disfunkcijos ir susirgimai visų pirma yra endotelio pakenkimai, sukelti hipercholesterinemijos, hipoksijos sukelti endotelio pažeidimai, endotelio pažeidimai, sukelti žalingų mechaninių ir cheminių veiksnių, ypač medikamentiniu arba mechaniniu būdu vėl atvėrus stenoazines kraujagysles, pvz., po perkutaninės transluminalinės angiografijos (PTA) ir perkutaninės transluminalinės koronarų angiografijos (PTCA), endotelio pakenkimai po infarktinėje fazėje (endotelio disfunkcija esant reperfuzijai), endotelio sukelta reokliuzija po šuntavimo operacijos, periferinių arterijų kraujotakos sutrikimai bei širdies ir kraujotakos sutrikimai, tokie kaip aterosklerozė, hipertoniya, įskaitant pulmonalinę ir portalinę hipertoniya, hipertoninė širdies liga, diabetinė mikroangiopatija ir makroangiopatija, koronarinės širdies ligos, širdies nepakankamumas ir kiti susirgimai, kurių priežastys yra endotelio disfunkcijos.

Azoto monoksidą išlaisvinantys ir/arba transportuojantys junginiai, endogeninės azoto monoksido sintezės stimulatoriai bei guanilatciklazės stimulatoriai šiame išradime yra, be kita ko, tiesiogiai arba netiesiogiai guanilatciklazę veikiantys junginiai, netiesioginiais guanilatciklazės stimulatoriais laikant junginius, galinčius išlaisvinti guanilatciklazės stimulatorius arba kokiu nors kitu būdu padidinti jos fermentiškai aktyvią koncentraciją ir/arba antagonistiškai veikiančius guanilatciklazės inhibitorius arba kokiu kitu būdu mažinančius jos fermentiškai aktyvią koncentraciją.

Kaip netiesioginiai guanilatciklazės stimulatoriai taip pat naudojami junginiai, tinkantys padidinti endogeninei NO sintezei arba išlaisvinimui, tokie kaip kalcio antagonistai, ypač 1,4-dihidropiridino tipo, pvz., nifedipinas, felodipinas, nimodipinas, amlodipinas ir kiti. Taip pat tinka vartoti junginius, galinčius padidinti kininų kiekį endotelyje. Visų pirma tai - kininų receptorių stimulatoriai, tokie kaip kininai arba analogiškai veikiančios medžiagos, endotelinės kininų sintezės stimulatoriai bei kininų skaidymo inhibitoriai, ypač angiotenzino virtimą katalizuojančio fermento blokatoriai (ACE-blokatoriai), tokie kaip kaptoprilas, enalaprilas, moeksiprilas, ramiprilas ir jiems giminiškos veikliosios medžiagos. Labiausiai pageidaujama šio išradimo įdiegimo forma yra junginių, bendrai veikiančių išlaisvinant ir/arba transportuojant endogeninį ir egzogeninį azoto monoksidą. Specialiai tinkamos medžiagų klasės ir junginiai čia yra organiniai nitratai, ypač gliceroltrinitratas, pentaeritritetranitratas, izosorbid-5-mononitratas, izosorbiddinitratas, manitolheksanitratas, inozitolheksanitratas, propatilnitratas, trolnitratas, nikorandilis, naujesni nitratai, tokie kaip SPM 3672 bei jų farmakologiškai suderinami dariniai, organiniai nitritai, tokie kaip izoamilo nitritas, tionitritai, tionitratai, S-nitrozotiolai, tokie kaip S-nitrozo-N-acetil-D,L-penicilaminas, nitrozoproteinai, azoto monoksidą išlaisvinantys furoksanų dariniai, azoto monoksidą išlaisvinantys sidnoniminų derivatai, ypač molsidominas, mezokarbas bei jų analogai, kompleksiniai nitrozilo junginiai, ypač geležies-nitrozilo junginiai, tokie kaip natrio nitroprusidas bei pats azoto monoksidas. Kadangi azoto monoksido išlaisvinimas ir/arba transportavimas *in vivo* dažnai vyksta per farmakologiškai aktyvius metabolitus, pastarieji iš principo taip pat tinka naudoti pagal šį išradimą. Tuo pat metu galima naudoti visų aukščiau išvardintų junginių farmokologiškai suderinamus derivatus. Galimi variantai visų pirma yra vartojami sudėtiniai junginiai, druskos arba fermentais ar hidrolizės būdu skaidomi junginiai, tokie kaip esteriai, amidai ir panašūs.

Kiekviena veiklioji medžiaga parenkama, vadovaujantis bendraisiais farmakologijos principais ir terapiniu būtinumu, kurie yra žinomi specialistui. Be to, be pageidaujamo farmakologinio efekto reikia atsižvelgti į sveikatos būklę, ligos stadiją, fizinę kondiciją, žinomą veikimą ir šalutinį poveikį, kontraindikacijas, gydymo dažnumą,

vartojimo trukmę, vaistų tarpusavio sąveiką bei paralelų vaistų vartojimą. Skiriamos terapinės dozės, orientuojamos į tas, kuriomis veikliosios medžiagos naudojamos jau žinomoms indikacijoms. Paros dozė, priklausomai nuo veikliosios medžiagos, gali siekti iki 500 mg. Paprastai pakankama paros dozė yra 350 mg. Dozė ir intervalai turi būti parenkami taip, kad nusistovėtų kuo pastovesnė terapinė koncentracija plazmoje. Pagal šį išradimą naudojami junginiai gali būti skiriami vieni arba kaip galeninio preparato dalis, kaip atskira veiklioji medžiaga arba kombinuojant su kitomis veikliosiomis medžiagomis arba žinomais širdies ir kraujotakos vaistais, pavyzdžiui, ACE blokatoriais, antiaterosklerotikais, antihipertentikais, β blokatoriais, cholesterino kiekį mažinančiais vaistais, diuretikais, kalcio antagonistais, koronarų dilatatoriais, lipidų kiekį mažinančiais vaistais, periferiniais vazodilatatoriais, trombocitų agregacijos blokatoriais arba kitomis, taip pat kaip širdies ir kraujotakos vaistai vartojamomis medžiagomis.

Galeniniai preparatai gaminami pagal farmacijos specialistui žinomas bendras metodikas ir taisykles, parenkant naudotinas technologijas ir galenines pagalbines medžiagas visų pirma pagal veikliąją medžiagą. Ypatingą reikšmę čia turi tokie klausimai, kaip jos cheminės ir fizinės savybės, pasirinkta aplikacijos forma, pageidaujama veikimo trukmė, veikimo vieta bei vaistinės ir pagalbinių medžiagų nesuderinamumo išvengimas. Todėl specialisto kompetencija yra, remiantis žinomais medžiagų ir gamybos proceso parametrais, įprastu būdu pasirinkti vaisto formą, pagalbines medžiagas ir gamybos technologiją. Toji vaistinė forma turi būti tokia, kad, siekiant palaikyti pastovią koncentraciją plazmoje, joje esantis veikliosios medžiagos kiekis leistų paskirstyti paros dozę į 1-2 vienkartinės dozės išlaisvinimu reguliuojamose sistemose ir iki 10 vienkartinių dozių kitose vaistų formose. Taip pat tinka nuolatinė aplikacija ilgalaikėmis infuzijomis.

Pagal šį išradimą, išvardinti junginiai gali būti aplikuojami per burną, intraveniškai, parenteraliai, sublingvaliai arba per odą. Visi vaistiniai preparatai geriausiai turi būti pateikiami skysta arba kieta forma. Tam tinka tirpalai, ypač gaminant lašus, injekcijas arba aerozolius, taip pat suspensijos, emulsijos, sirupai, tabletės, aptrauktos tabletės,

dražetės, kapsulės, žirneliai, milteliai, pastilės, implantantai, žvakutės, kremai, geliai, tepalai, pleistrai arba kitos transdermalinės sistemos.

Farmacinių preparatų sudėtyje yra įprastinės, galeniniuose preparatuose naudojamos organinės arba neorganinės transportuojančios ir pagalbinės medžiagos, pačios chemiškai indiferentinės veikliosios medžiagos atžvilgiu. Čia tinka, pvz., vanduo, druskų tirpalai, alkoholiai, augaliniai aliejai, polietilenglikoliai, želatina, laktozė, amilozė, magnio stearatas, talkas, aukštos dispersijos silicio dioksidas, parafinas, riebiųjų rūgščių monogliceridai ir digliceridai, celiuliozės derivatai, polivinilpirolidonas ir panašūs. Preparatas gali būti sterilizuojamas ir, jei būtina, maišomas su pagalbėmis medžiagomis, tokiomis kaip užpildančios, jungiamosios, minkštinančios, formas atskiriančios, aliejinės, ardančios, higrostatinės medžiagos, adsorbentai, konservantai, stabilizatoriai, emulgatoriai, tirpikliai, druskos osmosiniam slėgiui veikti, buferiniai tirpalai, dažančios, kvapiosios, aromatinės medžiagos arba saldikliai. Specialistas farmacininkas pagal žinomus medžiagų parametrus pats pasirinks, kad būtų išvengta vaistinės medžiagos ir pagalbinių medžiagų nesuderinamumo.

Čia pateikiamas išradimas atveria naujas terapines galimybes veikti patologines būkles, skatinančias endotelio disfunkciją, tokias kaip hipoksija, aukštas cholesterolio lygis serume, aukštas kraujospūdis, diabetas, poststenozinė reperfuzija esant, pvz., miokardo infarktui ir mechaniniam bei cheminiam pažeidimui ir kt., arba visiškai užkirsti kelią endotelio disfunkcijos atsiradimui. Todėl terapinis tinkamų junginių, nesvarbu kokio galeninio preparato pavidalu, taikymas leidžia, kaip jau sakyta, visų pirma imtis šios etiologijos širdies ir kraujagyslių susirgimų, kaip, pvz., aterosklerozės ir dėl jos kylančių ligų, profilaktikos ir aktualios terapijos. Tai - širdies vainikinių kraujagyslių ligos, kraujagyslių stenozės ir periferinių arterijų kraujotakos sutrikimai, mikroangiopatijos ir makroangiopatijos dėl cukrinio diabeto ir t.t. Minėti junginiai netikėtai parodė savarankišką endotelį saugantį poveikį, nepriklausomą nuo iki šiol žinomų savybių, ypač grynai hemodinaminių ir antiišeminių, kaip, pvz., organinių nitratų, arba jų veikimo esant homocisteinemijai. Todėl jų vartojimas gali sustabdyti

šiuos patologinius procesus arba juos netgi pakreipti atvirkštine linkme, jei tik jie nėra negrįžtami. Taigi, kalbama apie netikėtą, naują veikimo komponentę, kuri iki šiol nebuvo aprašyta ir kurios tokioje formoje nebuvo laukta.

Toliau pateikiami pavyzdžiai ir grafikai turi išsamiau paaiškinti išradimo esmę ir įdiegimą, neapribodami jo taikymo masto.

Atlikimo pavyzdžiai

1 Pavyzdys

Ekperimentai su farmakologiniu *in vivo* modeliu (Naujosios Zelandijos triušiu)

Atliekant bandymus su gyvūnais, jų šėrimas cholesteroliu yra tinkamas būdas per kelias savaites ar mėnesius išprovokuoti endotelio disfunkciją, leidžiančią tirti ir įvertinti vaistų poveikį (Jayakody et al., Can. J. Physiol. Pharmacol. 63: 1206-1209 (1985); Verbeuren et al., Circ. Res. 58: 552-564 (1986); Freiman et al., Circ. Res. 58: 783-789 (1986)).

Grupės po 9 Naujosios Zelandijos triušių patelės 15 savaičių buvo šeriamos standartiniu arba cholesterolu praturtintu (0,75%) maistu (40 g/kg/ dienai). Šėrimas cholesterolu sukėlė jo lygio plazmoje padidėjimą nuo $69,8 \pm 10,4$ iki $907,1 \pm 85,5$ mg/dl ir aortos srityje sukėlė aterosklerotinius pakenkimus, kurie nudažius sudanu IV buvo įvertinti kompiuterine lazerinio skanavimo technika. Aortos pakitimai apėmė aortos lanke $73,3 \pm 1,9\%$, krūtinės aortoje $46,3 \pm 2,5\%$ ir pilvo aortos srityje $49,6 \pm 3,5\%$ plotą (Fig. 2, kontrolė).

2 Pavyzdys

Aterosklerozės pažeistų kraujagyslių kontraktyvumas paveikus fenilefrinu išliko nepakitęs, tačiau endotelio sukeltos vazorelaksacijos funkcijos, davus $1 \mu\text{M}$ acetilcholino, palyginti su kontroliniais gyvūnais (standartinė dieta), pakito tokiu būdu, kuris geriausiai gali būti apibūdintas kaip endotelio disfunkcija. Cholesteroliu šertų gyvūnų (+) torakalinės aortos segmentuose matyti žymiai susilpnėjęs jautrumas acetilcholinui, palyginti su kontrolinių gyvūnų (Fig. 1). Tarp išmatuotos endotelio disfunkcijos laipsnio ir aterosklerotinių pakenkimų sunkumo buvo nustatyta tiesioginė koreliacija ($r = 0,67$, $p < 0,0001$) (Fig. 3). Šie duomenys įrodo, kad, šeriant cholesteroliu, išsivystė endotelio disfunkcija.

3 Pavyzdys

Dvi kitos grupės po 9 baltuosius Naujosios Zelandijos triušius papildomai gavo pentaeritritiltetranitrata (PETN) (6 mg/kg/dienai), vaistą įterpiančią į presuotą pašarą. Gyvūnams, kurie drauge gavo PETN, pasireiškė žymi aterosklerotinių pakenkimų redukcija. Šių pakenkimų apimtis buvo nustatyta, kaip ir 1 Pavyzdyje. Buvo rasta žymiai sumažėjusi aterosklerotinių pakenkimų dalis visose aortos dalyse (aortos lanke: $58,6 \pm 2,1\%$, torakalinėje aortoje $34,7 \pm 2,0\%$, abdominalinėje aortoje $39,3 \pm 3,1\%$) (Fig. 2).

4 Pavyzdys

Taip pat ir šeriant PETN nebebuvo stebimas žymus maksimalios ($1 \mu\text{M}$ acetilcholino) endotelio sukeltos relaksacijos skirtumas, lyginant su cholesteroliu nešertais gyvūnais (endotelio disfunkcija), taigi šie rezultatai rodo vienareikšmę teigiamą nitrovazodilatatoriaus PETN efektą, kadangi šis užkirto kelią endotelio disfunkcijai pagal čia pateiktą išradimą (Fig. 3 ir 4; I lentelė).

Palyginus Fig. 3 ir 4 matyti, kad PETN gali sumažinti aterosklerotinių pažeidimų apimtį ir pagerinti endotelio funkciją. Prastesnis koreliacijos koeficientas PETN grupėje rodo, kad PETN taip pat veda prie glaudaus aterosklerotinių pakenkimų ir endotelio funkcijos santykio išsardymo.

I lentelė rodo PETN (6 mg/kg/dienai) įtaką endotelio disfunkcijos Naujosios Zelandijos triušių torakalinėje aortoje, indukuotos šeriant cholesterolio dieta (0,75%; 15 savaičių), raidai. Nuo endotelio priklausomo vazodilatoriaus acetilcholino veikimo stiprumas išreikštas koncentracija ($-\log M$; pD_2 dydis), kuri duodant kumuliacinėmis dozėmis, antagonizuoja pusę vazokonstriktoriaus fenilefrino poveikio (kuo aukštesnis dydis, tuo stipresnis acetilcholino veikimas). Maksimalus dilatacinis poveikis išreikštas procentine vazokonstriktoriaus fenilefrino, kuris esant maksimaliai veikliai koncentracijai buvo antagonizuojamas acetilcholinu (1 μM), norma. Tik cholesterolio pašaru (kontroliniai gyvūnai) indukuota endotelio disfunkcija matoma iš žymiai sumažėjusio acetilcholino veikimo stiprumo ir maksimalaus poveikio (*, $p < 0,05$). Tuo pat metu šeriant ir PETN, skirtumų nebeaptinkama. Be to, PETN žymiai (#, $p < 0,05$) pagerina acetilcholino veikimo stiprumą ir tuo pačiu endotelio funkciją po šėrimo cholesteroliu, tuo tarpu kai po standartinio pašaro gaunamas žymus endotelio funkcijos pablogėjimas. Visa tai drauge rodo teigiamą PETN efektą endotelio funkcijai, eksperimentiniu būdu indukavus aterosklerozę. PETN rezorpciją ir priplūdimą plazmoje galima pademonstruoti ir praėjus 24 valandoms po paskutinio gyvūnų šėrimo, matuojant pentaeritrilmononitrato (PEMN) metabolitų koncentracijas plazmoje (Fig. 5).

I lentelė:

	Kontrolė		PETN	
	Standartas	Cholesterolis	Standartas	Cholesterolis
Acetilcholino veikimo stiprumas [pD ₂ dydžiai]	6,91 ± 0,02	6,12 ± 0,05*	6,62 ± 0,06#	6,47 ± 0,13#
Maks. dilatacinis acetilcholino poveikis [%]	84,8 ± 1,2	60,7 ± 8,5*	74,7 ± 4,9*	65,0 ± 4,7

5 Pavyzdys

Tipiškos tabletės sudėtis:

Pentaeritritiltetranitratas	ISIS PHARMA	20 mg
Laktozė	DAB 10	137 mg
Bulvių krakmolas	DAB 10	80 mg
Želatina	DAB 10	3 mg
Talkas	DAB 10	22 mg
Magnio stearatas	DAB 10	5 mg
Silicio dioksidas, aukštos dispersijos	DAB 10	6 mg

 237 mg

6 Pavyzdys

Tabletės su 20 mg pentaeritritilnitrato (PETriN) sudėtis:

PETriN		20 mg
Laktozė	DAB 10	137 mg
Bulvių krakmolai	DAB 10	80 mg
Želatina	DAB 10	3 mg
Talkas	DAB 10	22 mg
Magnio stearatas	DAB 10	5 mg
Silicio dioksidas, aukštos dispersijos	DAB 10	6 mg
		237 mg

7 Pavyzdys

Tabletės su 20 mg pentaeritritildinitrato (PEDN) sudėtis:

PEDN		20 mg
Laktozė	DAB 10	137 mg
Bulvių krakmolai	DAB 10	80 mg
Želatina	DAB 10	3 mg
Talkas	DAB 10	22 mg
Magnio stearatas	DAB 10	5 mg
Silicio dioksidas, aukštos dispersijos	DAB 10	6 mg
		237 mg

8 Pavyzdys

Tabletės su 20 mg eritritiltetranitrato (ETN) sudėtis:

ETN		20 mg
Laktozė	DAB 10	137 mg
Bulvių krakmolos	DAB 10	80 mg
Želatina	DAB 10	3 mg
Talkas	DAB 10	22 mg
Magnio stearatas	DAB 10	5 mg
Silicio dioksidas, aukštos dispersijos	DAB 10	6 mg
		237 mg

9 Pavyzdys

Tabletės su 20 mg izosorbidmononitrato (ISMN) sudėtis:

ISMN		20 mg
Laktozė	DAB 10	137 mg
Bulvių krakmolos	DAB 10	80 mg
Želatina	DAB 10	3 mg
Talkas	DAB 10	22 mg
Magnio stearatas	DAB 10	5 mg
Silicio dioksidas, aukštos dispersijos	DAB 10	6 mg
		237 mg

10 Pavyzdys

Tabletės su 20 mg izosorbiddinitrato (ISDN) sudėtis:

ISDN		20 mg
Laktozė	DAB 10	137 mg
Bulvių krakmolos	DAB 10	80 mg
Želatina	DAB 10	3 mg
Talkas	DAB 10	22 mg
Magnio stearatas	DAB 10	5 mg
Silicio dioksidas, aukštos dispersijos	DAB 10	6 mg
		237 mg

11 Pavyzdys

Tabletės su 40 mg pentaeritritiltetranitrato ir 40 mg propranololo hidrochlorido sudėtis:

PETN		20 mg
Propranololo hidrochloridas		40 mg
Laktozė		224 mg
Bulvių krakmolos		80 mg
Želatina		3 mg
Talkas		22 mg
Magnio stearatas		5 mg
Silicio dioksidas, aukštos dispersijos		6 mg
		420 mg

Išradimo esmei paaiškinti pateikiami grafikai.

Fig. 1:

Endotelio disfunkcijos išsivystymas, šeriant baltuosius Naujosios Zelandijos triušius cholesterolio dieta (0,75%; 15 savaičių). Pavaizduotas nuo endotelio priklausomo vazodilatatoriaus acetilcholino vazorelaksacinis veikimas ir kartu endotelio funkcionalumas, išreikštas procentiniu kiekiu dar trunkančios prieš tai buvusios vazokonstriktoriaus fenilefrino sukeltos kontrakcijos, esant nurodytoms koncentracijoms.

Fig. 2:

Aterosklerotinių pakitimų apimtis liumenaliniame įvairių aortos segmentų paviršiuje po šėrimo cholesterolio dieta (0,75%; 15 savaičių) (be kontrolės), tuo pat metu duodant PETN (6 mg/kg/dienai). Aterosklerotiniai pokyčiai buvo nuspalvinti sudanu IV, ir nusidažiusio paviršiaus procentinė dalis (lyginant su bendru paviršiumi) nustatyta kompiuterinio lazerinio skanavimo būdu. PETN sukelia žymų aterosklerotinių pažeidimų atsiradimo sumažėjimą ($p < 0,05$).

Fig. 3:

Aterosklerotinių pakitimų liuminaliniame torakalinės aortos segmentų paviršiuje po šėrimo cholesterolio dieta (0,75%; 15 savaičių) apimties santykis su tame pačiame segmente prieš tai nustatyta maksimalia relaksacija, indukuota 1 μM acetilcholino (endotelio funkcija). Kuo didesnis pažeistas paviršius, tuo blogesnė relaksacija, arba endotelio funkcija.

Fig. 4:

Tas pats grafikas, kaip Fig.3, tuo pat metu šeriant cholesteroliu ir PETN.

Fig. 5:

Pentaeritritilmononitrato kiekis baltųjų Naujosios Zelandijos triušių plazmoje, 24 valandas prieš imant kraują nutraukus pašaro davimą. Standartiniame pašare abiem

atvejais buvo pentaeritritiltetranitrato (150 mg/kg), o cholesterolio grupėje papildomai 0,75% cholesterolio. Pentaeritritiltetranitrato koncentracijos dydis, parengus plazmos mėginius, buvo nustatomas dujų chromatografijos/masės spektroskopijos metodu.

Išradimo apibrėžtis

1. Azoto monoksidą išlaisvinančių ir/arba transportuojančių junginių panaudojimas gamybai farmacinių preparatų, skirtų endotelio disfunkcijų bei šių disfunkcijų lydimų ir/arba jų sukeltų susirgimų, tokių kaip

- a) endotelio pažeidimai dėl cholesterinemijos,
- b) endotelio pažeidimai dėl hipoksijos,
- c) endotelio pakenkimai dėl žalingų mechaninių ir cheminių veiksnių, ypač medikamentais ir mechaniškai vėl atvėrus stenoazines kraujagysles, pvz., po perkutaninės transliumenalinės angiografijos (PTA) ir perkutaninės transliumenalinės karonarų angiografijos (PTCA),
- d) endotelio pažeidimai poinfarktinėje fazėje (endotelio disfunkcija esant reperfuzijai),
- e) endotelio sukelta reokliuzija po šuntavimo operacijos,
- f) periferinių arterijų kraujotakos sutrikimai dėl aterosklerotinių kraujagyslių sienelių pakitimų bei aterosklerozės apskritai,
- g) hipertoniya, įskaitant pulmonalinę ir portalinę hipertoniya,
- h) hipertoninė širdies liga,
- i) diabetinė mikroangiopatija ir makroangiopatija,
- j) širdies nepakankamumas,

išskyrus genetiškai sąlygotų fermentų defektų išprovokuotą arba įgytą homocisteinemiją bei jos sukeltus susirgimus, profilaktikai, gydymui ir šalinimui.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad farmacinių preparatų gamybai naudoja azoto monoksidą išlaisvinančius ir/arba transportuojančius junginius, tokius kaip

- a) organinius nitratus, ypač

- gliceroltrinitratą (GTN), pentaeritritiltetranitrata (PETN), izosorbid-5-mononitrata (ISMN), izosorbiddinitratą (ISDN), manitolheksanitrata, izonitolheksanitrata, propatilnitrata, trolnitrata, nikorandilį arba SPM 3672 bei jų farmakologiškai suderinamus darinius,
- b) organinius nitritus, tokius kaip izoamilo nitritą,
 - c) tionitritus,
 - d) tionitratus,
 - e) nitrozotiolus, tokius kaip S-nitrozo-N-acetil-D,L-penicilaminą (SNAP),
 - f) nitrozoproteinus, azoto monoksida išlaisvinančius furoksanų darinius,
 - g) azoto monoksida išlaisvinančius sidnoniminų darinius, ypač mezokarbą, molsidominą arba jų farmakologiškai veiklius metabolitus,
 - h) kompleksinius nitrozilo junginius, tokius kaip geležies-nitrozilo junginius, ypač natrio nitroprusidą, ir
 - i) patį azoto monoksida (NO).

3. Panaudojimas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad farmacinių preparatų gamybai azoto monoksida išlaisvinančius ir/arba transportuojančius junginius kombinuoja su kitomis širdies ir kraujagyslių susirgimams gydyti taikomomis veikliosiomis medžiagomis, ypač su medžiagomis iš ACE blokatorių, antiaterosklerotikų, antihipertentikų, betablokatorių, cholesterolio kiekį mažinančių, diuretikų, kalcio antagonistų, koronarų dilatatorių, lipidų kiekį mažinančių, periferinių vazodilatatorių arba trombocitų agregacijos blokatorių indikacinių grupių.

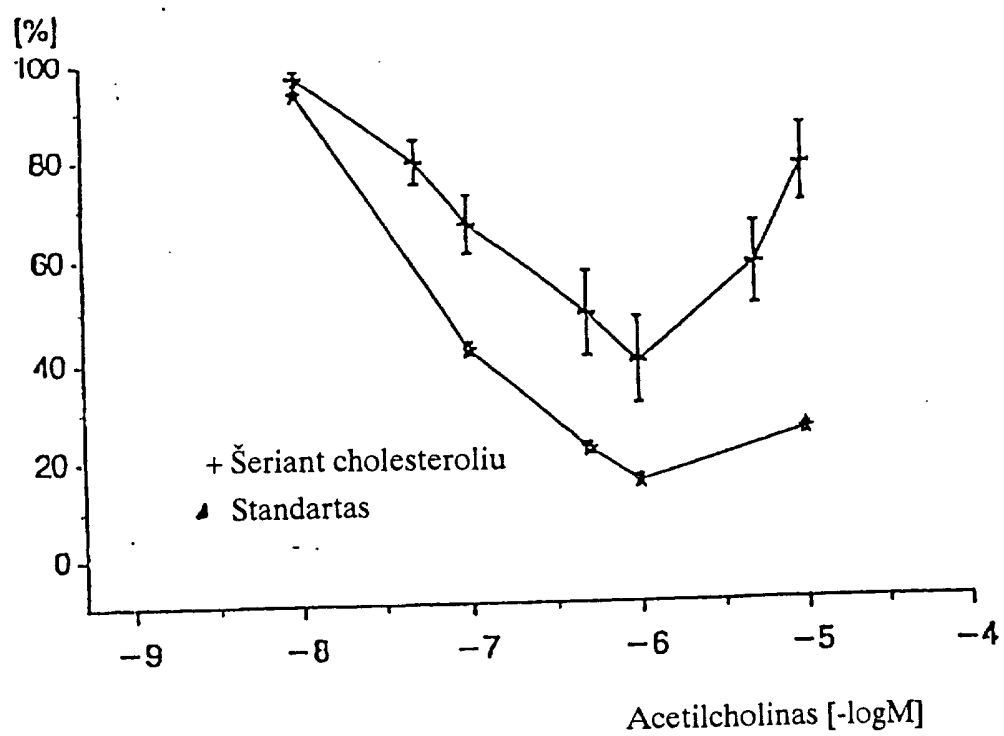


FIG. 1

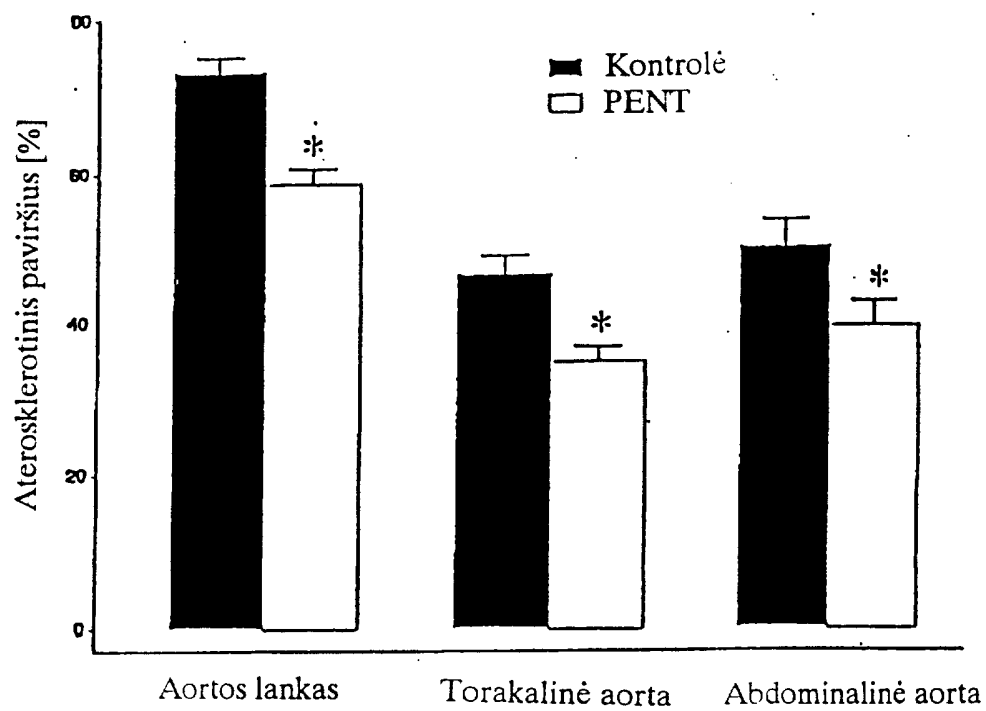


FIG. 2

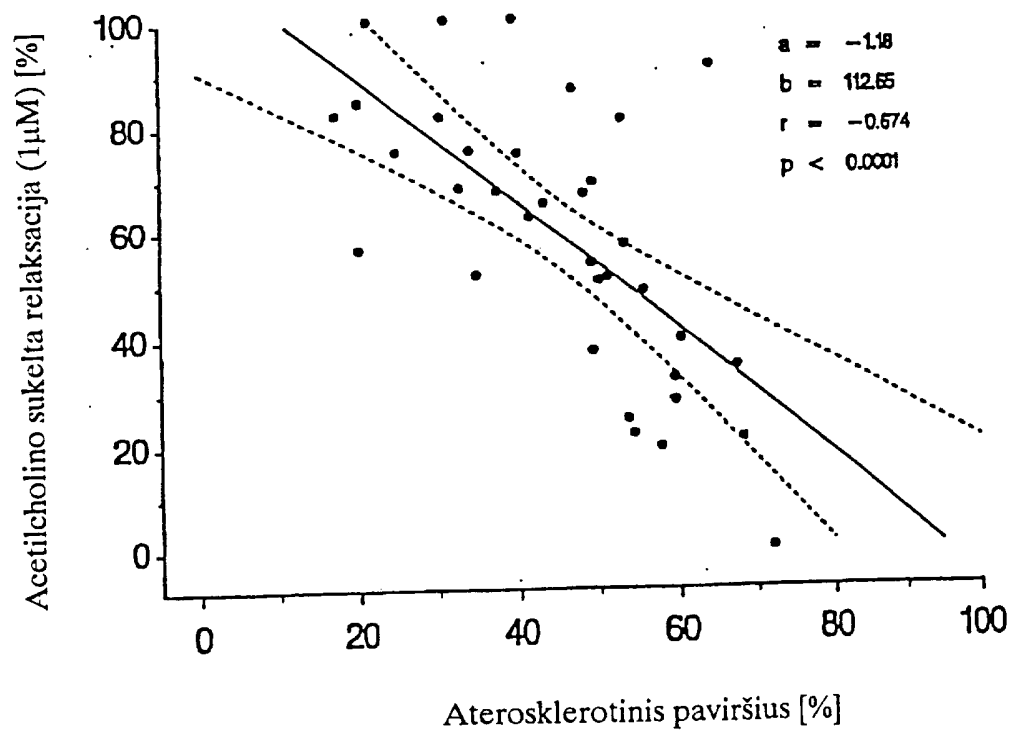


FIG. 3

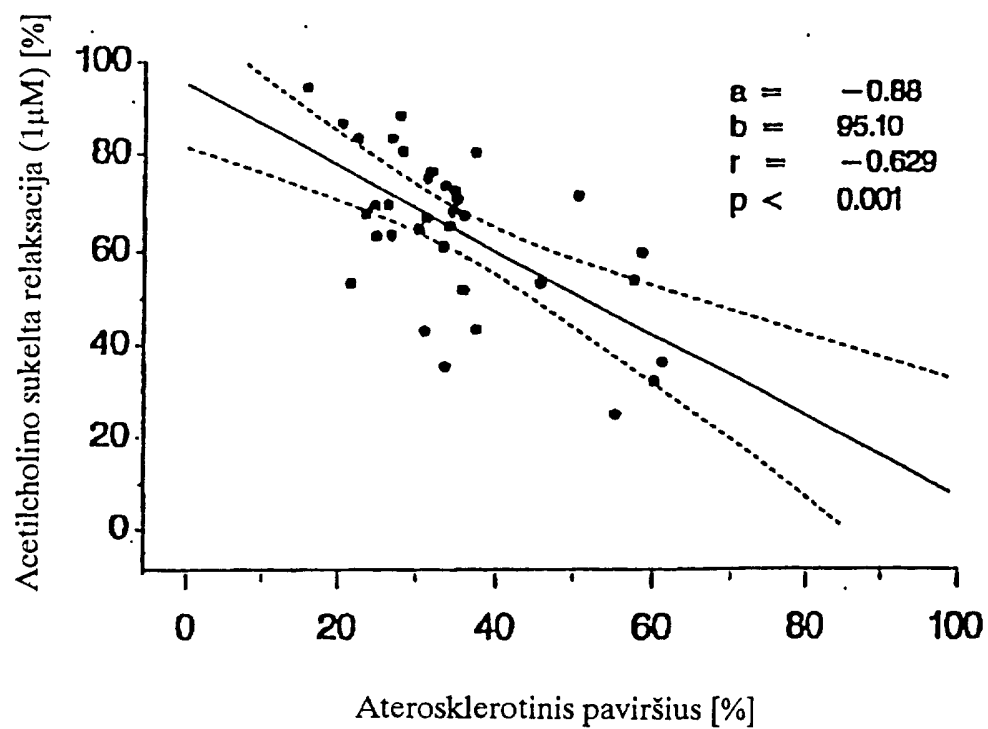


FIG. 4

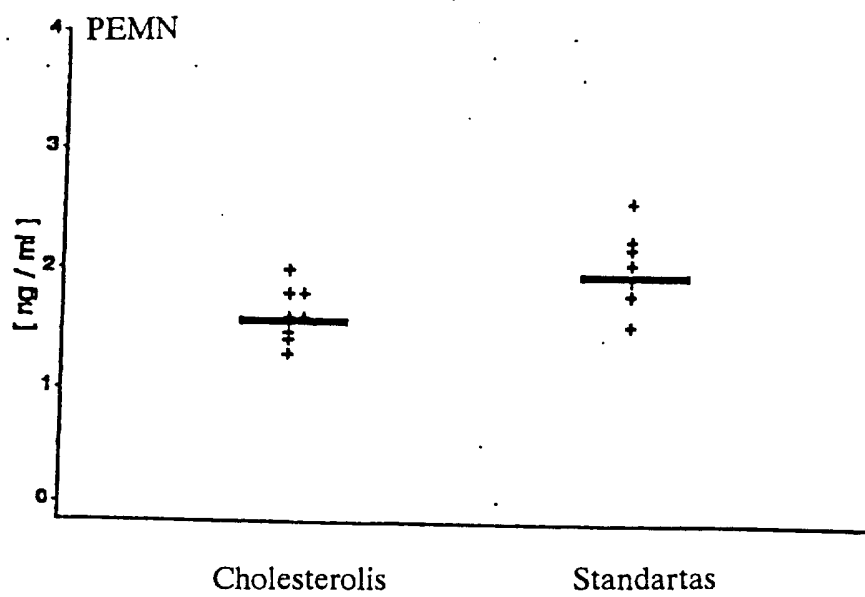


FIG. 5