

(19)



(10)

LT 4355 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patento numeris: **4355** (51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/135**
A61K 31/22
- (21) Paraiškos numeris: **97-147**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 09 15**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 02 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **1998 06 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP96/01060**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 03 13**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 09 15**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **MI95A000532, 1995 03 17, IT**
- (72) Išradėjas:
Paolo Chiesi, IT
Stefano Bongrani, IT
Roberta Razzetti, IT
Maurizio Civelli, IT
Alberto Umile, IT
- (73) Patento savininkas:
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A., Via Palermo 26/A, I-43100 Parma, IT
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
Aminotetralino darinys širdies ir kraujagyslių susirgimų gydymui

- (57) Referatas:

Išradime aprašomas 5,6-diizobutiroloksi-2-metilaminotetralino ir jo aktyvaus metabolito - 5,6-dihidroksi-2-metilaminotetralino - bei šių junginių farmaciškai tinkamų druskų panaudojimas vaistų, skirtų širdies ir kraujagyslių susirgimams, ypatingai kongestiniam širdies nepakankamumui gydyti, gamyboje.

Šis išradimas yra susijęs su 5,6-diizobutiroiloksi-2-metilaminotetralino panaudojimu farmacinių kompozicijų, skirtų širdies sutrikimų, ypač kongestinio širdies nepakankamumo, gydymui, gamyboje.

Nežiūrint per pastaruosius metus pasiektos terapijos pažangos, kongestinis širdies nepakankamumas vis dar yra viena iš pagrindinių mirties priežasčių.

Simptominė terapija dažniausiai siekia sumažinti dekompenсуotos širdies apkrovimą ir pagerinti jos mechaninę funkciją.

Neseniai buvo įrodyta, kad širdies nepakankamumas yra susijęs su svarbiais biocheminiais ir neurohumoraliniais pokyčiais, kurie apima įvairius faktorius.

Iš tikrųjų, kai širdies išmetimas sumažėja, organizmo kompensacijos mechanizmai palaiko apytakos cirkuliacinę homeostazę.

Širdies nepakankamumo atveju su jau aptartais mechanizmais susijusi vazokonstrikcija sukelia periferinių kraujagyslių pasipriešinimo padidėjimą.

Jo pasekmė yra padidėjęs apkrovimas, kuris savo ruožtu didina jau susilpnėjusios širdies įtempimą, paleisdamas ydingą ratą, ir skatina patologijos vystymąsi.

Šią generalizuotą vazokonstrikciją dažniausiai sukelia simpatinės nervų sistemos aktyvacija, atsirandanti dėl plazmos katecholaminų, ypač adrenalino, kuris yra ankstyvasis širdies dekompenсуacijos signalas, kiekio padidėjimo.

Atrodo yra glaudus ryšys tarp simpatinės nervų sistemos aktyvacijos laipsnio ir ligos sunkumo; be to, atrodo yra nustatytas tiesioginis ryšys tarp noradrenalino kiekio plazmoje ir mirtingumo.

Dėl to, iš vienos pusės, kongestinio širdies nepakankamumo gydymas turi būti nukreiptas į hemodinaminių faktorių pagerinimą, o iš kitos pusės - į neurohumoralinės sistemos farmakologinę moduliaciją.

Dopaminerginiai vaistai yra kandidatai pasidaryti pripažintais vaistais prieš širdies veiklos nepakankamumą daugumai pacientų.

Konkrečiai imant, dopaminas turi savitas charakteristikas, lyginant su kitais medokamentais, nes jis stimuliuoja tiek dopaminerginius, tiek ir alfa- ir beta-adrenerginius receptorius.

Egzistuoja dviejų tipų dopaminerginiai receptoriai: (1) lokalizuoti kraujagyslių sistemos lygiuosiuose raumenyse (DA_1 receptoriai), kurie yra kraujagyslių išsiplėtimo inkstų, mezenterinėje, galvos smegenų ir vainikinėje srityse tarpininkai; ir (2) lokalizuoti presinaptinėje padėtyje (DA_2 receptoriai), kurie inhibuoja noradrenalino išsiskyrimą iš postganglijinių simpatinių nervų galų į kraujagysles ir širdį.

Tačiau dopamino panaudojimą širdies nepakankamumo gydymui riboja tai, kad jis yra neaktyvus, vartojant jį peroraliniu būdu.

Taip pat ir dobutaminas - sintetinis dopamino analogas - gali būti vartojamas tik intraveniniu būdu.

Aminotetralino dariniai buvo tiriami ilgą laiką kaip dopamino struktūriniai analogai, ieškant jų, kaip medikamentų, galimo panaudojimo.

Tačiau iki šiol nei vienas iš šių darinių nėra naudojamas terapijoje.

Vienas iš jų - 5,6-dihidroksi-2-metilaminotetralino hidrobromidas - buvo aprašytas JAV patente Nr. 4134997 (Joseph G. Cannon), kaip medžiaga, plečianti vainikines kraujagysles.

Nepertraukiamos intraveninės infuzijos būdu Cannon leido junginį šunims maždaug $10 \mu\text{g/kg}$ gyvulio svorio per minutę greičiu (8,5-13,9 ribos) ir parodė esminį kraujotakos padidėjimą vainikinėmis širdies kraujagyslėmis.

5,6-diizobutiroiloksi-2-metilaminotetralinas (toliau vadinamas CHF 1035) pirmą kartą buvo aprašytas GB patente Nr. 2123410 tarp eilės aminotetralino darinių, kaip potencialių antibronchospastikų, veikiančių adrenerginius receptorius.

Ir 5,6-dihidroksi-2-metilaminotetralinas (toliau vadinamas CHF 1024), ir CHF 1035 anksčiau buvo apibūdinti kaip junginiai, turintys dominuojantį selektyvų aktyvumą β_1 adrenerginiams receptoriams.

Dabar nelauktai atrasta, kad apart jau žinomo β_1 agonistinio aktyvumo, CHF 1024 ir CHF 1035 turi žymius periferinių DA_2 ir α_2 presinaptinius aktyvumus, sukeliančius simpatinio tonuso, kuris yra padidintas pacientams su širdies nepakankamumu, sumažėjimą.

Tyrimai su gyvuliais parodė, kad CHF 1024 ir CHF 1035 turi kraujagyslių plėtimo aktyvumą dėl jų kombinuoto poveikio į α_2 , β_1 ir DA_1/DA_2 receptorius, o taip pat ir inotropinį širdies aktyvumą.

Yra pakankamai efektyvios net ir mažos šių junginių dozės, netgi vartojant peroraliniu būdu.

Šio išradimo aminotetralino darinių periferinis α_2 adrenerginis ir periferinis DA_2 dopaminerginis aktyvumas iki šiol niekada dar nebuvo aprašytas.

Priešingai, Hilditch A. ir Drew G. M. (*European Journal of Pharmacology* vol.72, p.287-296 (1981)) anksčiau patvirtino, kad 5,6-dihidroksi-2-metilaminotetralinas yra neaktyvus kaip dopamino receptoriaus agonistas, atpalaiduojant blužnies arterijų juosteles.

Mes parodėme, kad ir CHF 1024, ir CHF 1035 turi agonistinį aktyvumą į dopaminerginius receptorius ir kad jie yra selektyvūs presinaptiniams DA_2 receptoriams.

Šių junginių α_2 adrenerginis ir DA_2 dopaminerginis aktyvumas buvo įvertinamas surišimo testuose (1 ir 3 pavyzdžiai), bandyme su izoliuotais neuroniškai stimuliuotų žiurkių sėkliniais latakais (2 pavyzdys) ir bandyme su trijųšio tiesiosios žarnos pritvirtinimo prie stuburgalio raumenimis (4 pavyzdys).

Šių junginių poveikis į širdies ir kraujagyslių sistemą buvo įvertinamas *in vivo* anestezuotose žiurkėse tiek po intraveninio, tiek ir po intraduodeninio suleidimo (5 pavyzdys).

1 pavyzdys

CHF 1024 ir CHF 1035 afiniškumas α_2 adrenerginiams receptoriams buvo tiriamas su žmogaus trombocitais ir žiurkės smegenų žieve.

Dėl surišimo grįžtamumo, įsisotinimo ir specifiškumo receptoriaus markeriu buvo naudojamas antagonistas [3H]-rauvolscinas.

CHF 1024 rodė daug didesnę afiniškumą nei dopaminas: 9 kartus trombocituose ir 15 kartų smegenų žievėje. CHF 1035 afiniškumas buvo panašus į dopamino, naudoto kaip palyginamasis junginys.

Gali būti, kad žemesnis CHF 1035 afiniškumas receptoriui susijęs su molekulės esterifikacija.

	CHF 1024	CHF 1035	Dopaminas
Žmogaus trombocitai	$3,39(\pm 0,13) \times 10^{-7}$	$2,70(\pm 0,45) \times 10^{-6}$	$3,04(\pm 0,38) \times 10^{-6}$
Žiurkės smegenų žievė	$2,62(\pm 0,58) \times 10^{-7}$	$2,65(\pm 0,67) \times 10^{-6}$	$4,06(\pm 0,97) \times 10^{-6}$

Rezultatai išreikšti kaip IC_{50} - vaisto molinė koncentracija, reikalinga [3H]-rauvolsino specifinio surišimo 50% inhibicijai.

2 pavyzdys

Aminotetralino darinių CHF 1024 ir CHF 1035 α_2 adrenerginis aktyvumas, lyginant su dopaminu, buvo įvertinamas, panaudojant izoliuotus neuroniskai stimuliuotų žiurkių sėklinius latakus.

Rezultatai yra išreikšti kaip IC_{50} dydis - vaisto molinė koncentracija, kuri sukelia 50% elektriškai indukuoto susitraukimo inhibiciją:

	CHF 1024	CHF 1035	Dopaminas
IC_{50} (M)	$2,70 \times 10^{-7}$	$7,14 \times 10^{-8}$	$4,91 \times 10^{-6}$
P.I.*	2,15 - 3,38	5,63 - 9,05	4,19 - 5,75

* P.I. 95% pasikliautiniai intervalai

Junginiai CHF 1024 ir CHF 1035 atitinkamai parodė 20 ir 70 kartų stipresnę poveikį negu dopaminas

3 pavyzdys - Periferinis DA_2 dopaminerginis aktyvumas (surišimo testas)

CHF 1024 afiniškumas periferiniams DA_2 dopaminerginiams receptoriams buvo tiriamas su jaučio antinksčio žieve, įvertinant jo poveikį į [3H]-(-)-sulpirido sąveiką su šios sistemos specifinėmis surišimo vietomis.

Dopaminas buvo naudojamas kaip palyginamasis junginys.

Rezultatai, išreikšti kaip IC_{50} (molinė koncentracija, reikalinga specifinio surišimo 50% inhibicijai), pateikti žemiau:

	CHF 1024	Dopaminas
Jaučio antinksčio žievės [3H]-sulpiridas	$2,1 \times 10^{-8}$	$2,3 \times 10^{-7}$

CHF 1024 afiniškumas DA_2 receptoriams yra 11 kartų didesnis negu dopamino.

4 pavyzdys - Periferinis DA_2 dopaminerginis aktyvumas (*in vitro* testas)

CHF 1024 ir CHF 1035 poveikis į periferinius DA_2 dopaminerginius receptorių buvo tiriamas, panaudojant elektriškai stimuliuotus triušio tiesiosios žarnos pritvirtinimo prie stuburgalio raumenis.

Abu junginiai skatino nuo dozės priklausomą elektriškai stimuliuoto susitraukimo inhibiciją ir turėjo apie 3 kartus stipresnę veikimą negu dopaminas, kuris panaudotas kaip palyginamasis junginys.

Žemiau duodamoje lentelėje yra pateiktos IC_{50} reikšmės (vaisto molinė koncentracija, kuri sukelia elektriškai indukuoto susitraukimo 50% inhibiciją):

	CHF 1024	CHF 1035	Dopaminas
IC_{50} (M)	$3,73 \times 10^{-8}$	$2,96 \times 10^{-8}$	$9,93 \times 10^{-8}$
P.I.*	3,16 - 4,36	2,14 - 3,88	4,79 - 18,21

* P.I. 95% pasikliautiniai intervalai

CHF 1024, CHF 1035 ir dopamino sukeltus efektus konkurentiškai veikė selektyvus DA_2 -antagonistas – domperidonas.

5 pavyzdys - Širdies ir kraujagyslių poveikio tyrimas *in vivo*

Albinosų žiurkių patinai (Sprague Dawley, 350-400 g) buvo anestezuojami natrio pentobarbitaliu (60 mg/kg) ir palaikoma intraveninė infuzija (6 mg/kg). Spontaninio kvėpavimo palengvinimui į trachėją įleista

kaniulė, o kūno temperatūra buvo palaikoma 37°C Homoeothermic Blanket Control System (Harvard, England).

Arterinio kraujo spaudimo matavimui į dešinės šlaunies arteriją ir vaistų suleidimui į kairę jungo veną arba dvylikapirštę žarną buvo įleistos kaniulės. Vidurkinis arterinis spaudimas ir širdies plakimų skaičius buvo nenutrūkstamai kontroliuojami atitinkamai slėgio transduktoriais ir vidutinio stiprinimo stiprintuvu, valdomu EKG signalo.

Po stabilizacijos laikotarpio (apie 15 min), 30 min. intraveninės infuzijos būdu įvedamas CHF 1024 (0,23, 0,69 ir 2,3 $\mu\text{g/kg/min}$), ir nutraukus infuziją, 30 min. bėgyje registruojami širdies ir kraujagyslių parametrai.

CHF 1035 buvo leidžiamas intraduodeniškai (1 mg/kg).

Atsakas į CHF 1035 buvo nustatomas esant ir nesant selektyvaus β_2 -adrenoceptoriaus antagonisto ICI 118.551 (0,2 mg/kg i.v.) ir selektyvaus DA₂-dopaminerginio antagonistu domperidono (0,3 mg/kg i.v.), tiek po vieną, tiek ir derinyje. Antagonistai suleidžiami 10 min prieš intraduodeninį vaisto suleidimą.

CHF 1024 intraveninis suleidimas sukėlė nuo dozės priklausomą vidurkinio arterinio spaudimo sumažėjimą, kuris išlieka net po infuzijos nutraukimo.

Čia yra pateiktas intraveniškai suleisto junginio poveikis į anestezuotų žiurkių vidurkinį arterinį spaudimą. Vidurkis $\pm$ st.nukr. reikšmės (išreikštos kaip nukrypimai nuo pagrindinės reikšmės).

	$\mu\text{g/kg/min}$ i. v.	n*	min po infuzijos pradžios		min po infuzijos pabaigos	
			5	30	5	30
Tirpiklis	-	7	$1,7 \pm 2,0$	$3,7 \pm 2,9$	$4,0 \pm 2,2$	$2,0 \pm 2,4$
CHF 1024	0.23	6	$-6,3 \pm 2,1$	$-13,7 \pm 4,2$	$-8,3 \pm 3,4$	$-8,0 \pm 3,3$
	0.69	6	$-24,0 \pm 3,8$	$-25,7 \pm 5,4$	$-12,7 \pm 5,2$	$-6,7 \pm 3,3$
	2.3	6	$-47,7 \pm 7,4$	$-48,7 \pm 5,7$	$-34,0 \pm 6,3$	$-25,3 \pm 7,1$

n* gyvuliukų skaičius

Nepaisant pastebimai sumažėjusio kraujospūdžio, širdies susitraukimų skaičiaus padidėjimo nebuvo pastebėta.

Analogiškai, intraduodeninis CHF 1035 1 mg/kg kiekio suleidimas žymiai sumažino kraujo spaudimą, bet neturėjo poveikio širdies susitraukimų skaičiui.

Hipotenzinis atsakas buvo apibūdinamas greitu ir aiškiai išreikštu kritimu (maksimalus efektas yra apie 45% sumažėjimas, imant nuo bazinės reikšmės, per 5 min po vaisto suleidimo), o po to sekė lėtas atsistatymas (apie 20% sumažėjimas nuo bazinės reikšmės vis dar išlieka 2 valandas po vaisto suleidimo).

Buvo parodyta, kad maksimalus efektas yra žymiai sumažėjęs, jeigu prieš tai paveikiama β_2 -antagonistu, o DA_2 -antagonistas žymiai sutrumpina hipotenzinį atsaką (bazinė reikšmė visiškai atsistato, praėjus 60 min po vaisto suleidimo). Abiejų antagonistų derinio suleidimas visiškai panaikino hipotenzinį atsaką.

Taigi buvo parodyta, kad junginys yra aktyvus panaudojant daug mažesnes, negu aprašo Cannon, dozes, ir kad tiek β_2 -adrenerginiai, tiek ir DA_2 -dopaminerginiai receptoriai yra įjungti į hipotenzinį atsaką.

Konkrečiau, atrodo, kad DA_2 stimuliacija yra atsakinga už junginio ilgalaikį aktyvumą.

Norint nustatyti junginio poveikį tiek į hemodinaminčius parametrus, tiek ir į neurohumoralinę struktūrą, buvo atliktas atsitiktinis dvigubai aklas tyrimas, lyginant su placebo, su 18 pacientų, turinčių vidutinį širdies nepakankamumą (NYHA II-III klasė).

Kiekvienas pacientas trijų dienų laikotarpyje gavo 2 aktyvaus CHF 1035 dozes ir 1 placebo dozę.

Buvo įvertinami šie hemodinaminiai parametrai:

- plaučių kapiliarų spaudimas (PCWP) (mmHg);
- širdies indeksas (CI) ($l/min/m^2$);
- susitraukimo tūrio indeksas (SVI) ($ml/min/m^2$);
- sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas (SVR) ($dyn \cdot sek \cdot cm^{-5}$);
- širdies susitraukimų skaičius (HR) (susitr./min);

- vidutinis kraujo spaudimas (BPm) (mmHg).

Įvertinimas buvo atliekamas kateterizuojant dešinę širdies dalį (Swan-Ganz kateteris) ir matuojant testuojamo medikamento hemodinaminius parametrus prieš suleidimą (PD) ir per sekančias 300 min po suleidimo (AD) kas 20 min per pirmas 2 valandas, o po to kas 60 minučių.

Tiriant junginio poveikius neurohormonams, buvo nustatomi noradrenalino (NE) (pg/ml) ir adrenalino (E) (pg/ml) kiekiai plazmoje prieš ir praėjus 140 min po CHF 1035 ir placebo suleidimo.

3 dozių CHF 1035 suleidimas sukėlė tokius hemodinaminių ir neurohumoralinių parametrų pokyčius:

	5 mg		10 mg		15 mg	
	PD	AD	PD	AD	PD	AD
PCWP	22±5	18±4*	20±6	16±9*	21±7	16±9*
CI	3±1	3,4±1*	2,7±1	3,4±1*	3±1	4±1*
SVI	39±12	43±11	38±7	45±10*	40±10	49±11*
SVR	1243±27	1052±265*	1382±45	1009±315*	1359±36	881±257*
HR	74±11	78±11*	70±11	76±12	74±12	80±10*
BPm	85±12	82±12	85±10	77±13*	87±11	79±12*
NE	299±135	301±156	285±244	244±88*	340±162	308±133
E	56±29	42±21*	65±42	62±44	53±25	58±24

* p<0,05

Priešingai, placebo suleidimas nesukėlė tų pačių parametų pokyčių.

Šie rezultatai įrodo, kad šiame tyrime naudotos CHF 1035 dozės duoda aiškų hemodinaminių parametų pagerinimą, ir šis junginys yra apibūdinamas ypatingai palankiu farmakologiniu profiliu.

Tuo metu kai yra stebimas nuo dozės priklausantis periferinių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimas (3 dozių lygiams atitinkamai - 15,4%; -27,0%; -35,2%), atsiranda tik su juo susijęs širdies susitraukimų skaičiaus padidėjimas, kuris nėra klinikiškai reikšmingas.

Skilvelinės galinės apkrovos sumažėjimas, kuri yra periferinių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimo išraiška, sukelia didelį širdies indekso padidėjimą.

Be to, reikėtų pabrėžti, kad yra sukeliamas žymus plaučių kapiliarų spaudimo sumažėjimas, o tai reiškia, kad medikamentas taip pat sukelia veninių kraujagyslių plėtimąsi, o tuo pačiu ir kairiojo skilvelio priešapkrovos sumažėjimą.

Taigi, bendras CHF 1035 hemodinaminis efektas gali būti priskiriamas šio medikamento periferinių kraujagyslių (tiek arterijų, tiek ir venų) išplėtimo aktyvumui.

Šis aiškiai išreikštas poveikis į periferinius receptorius galėtų sukelti neurohumoralinį hiperreaktyvumą, kurio pasekmė turėtų būti noradrenalino ir adrenalino kiekio padidėjimas plazmoje, o tai yra nepageidaujama reakcija patologiniam subjektui.

Priešingai, aukščiau pateikti rezultatai rodo, kad CHF 1035 sukelia sisteminį kraujagyslių plėtimąsi, nesukeldamas pastebimo katecholaminų kiekio padidėjimo plazmoje.

Šio junginio kraujagyslių plėtimo aktyvumas kyla iš jo receptoriaus savybių, ypatingai iš poveikio į presinaptinius DA₂ ir α₂ receptorius, kurių stimuliaciją, kas yra gerai žinoma, gali inhibuoti katecholaminų išsiskyrimas.

Kaip jau buvo minėta, kongestinis širdies nepakankamumas yra viena iš pagrindinių mirties ir invalidumo priežasčių industrinėse valstybėse ir yra labiausiai pasitaikantis sindromas klinikinėje praktikoje, pažeidžiantis beveik 4 milijonus žmonių JAV ir 14 milijonų žmonių Europoje.

Dabartinis šios būsenos farmakologinis gydymas apima diuretikus, angiotenziną konvertuojančio fermento (ACE) inhibitorius ir digitalio preparatus.

Tarp ekspertų egzistuoja aiški nuomonė, kad pacientų su širdies nepakankamumu gydymas vis dar yra mažai optimalus ir yra reikalingas žymiai efektyvesnis gydymas, norint užkirsti kelią komplikacijoms ir tokiu būdu sumažinti sergamumą ir mirtingumą.

Buvo parodyta, kad CHF 1035 pagerina pacientų su širdies nepakankamumu klinikinę būklę ir sugebėjimą atlikti fizinius pratimus, jeigu jis naudojamas kaip priedas prie bazinės terapijos su diuretikais, arba su diuretikais ir ACE inhibitoriais ir/arba su diuretikais ir digitalio preparatais.

Taip pat buvo parodyta, kad farmakodinaminiai poveikiai tęsiasi dar ir tada, kai vaisto jau nebegalima aptikti serume. Šių efektų laikinės charakteristikos nepriklauso nuo vaisto kinetikos organizme.

CHF 1035 efektai, kaip pridedamoji terapija, buvo įvertinti pacientų, sergančių NYHA II-III klasės kongestiniu širdies nepakankamumu dėl padidėjusio kraujospūdžio, koronarinės ligos arba chroninės kardiomiopatijos, vartojusių diuretikus arba diuretikus ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, atveju.

Atrinktiems pacientams buvo atsitiktinai paskirtas papildomas dvigubai aklas gydymas placebo arba trimis skirtingomis tiriamo vaisto dozėmis (5 mg, 10 mg, 15 mg).

Šį gydymą pacientai pradėjo 1 dieną ir tęsė iki 28 tyrimo dienos.

Pacientų klinikinės būklės nustatymui buvo nagrinėjami šie parametrai:

- plaučių perkrovimas;
- sisteminis perkrovimas;
- centrinė hemodinamika;
- vietinė kraujotaka.

Funkcinis atsakas į gydymą buvo įvertinamas fizinio krūvio testais, 6 minučių ėjimo testu ir 130 metrų ėjimo testu.

Lyginant su placebo, CHF 1035 pagerina funkcinę ir klinikinę pacientų būklę.

Šis pagerėjimas buvo tik tariamas NYHA funkcinės klasės, fizinio krūvio, simptomų ir plaučių bei sisteminio perkrovimo, centrinės hemodinamikos pokyčių ir sumažintos regionalinės/organų kraujotakos atžvilgiu.

Klinikinės būklės įvertinimui buvo vertinama daugiau nei 60 simptomų arba požymių.

Statistikiniais tikslais buvo sumuojami požymių ir simptomų (jeigu jie pritaikomi) "taškai", norint sudaryti junginio patofiziologinio reikšmingumo kongestinio širdies nepakankamumo gydymui klinikinius įvertinimus (CCS).

Trys CCS buvo įvertinti, sudedant "taškus" tam tikriems simptomams ir požymiams; kiekvienas simptomas ir požymis panaudotas tik vienam CCS. Centrinės hemodinamikos (CH, 0-17), plaučių perkrovimo (PC, 0-26) ir sisteminio perkrovimo (SC, 0-8) CCS buvo susieti su NYHA funkcinė klase prieš ($p=0,013$; $p=0,001$; $p=0,001$) ir po ($p=0,001$; $p=0,022$; $p<0,001$) CHF 1035 pridėtinės terapijos.

Plaučių perkrovimo CCS taip pat buvo koreliuojamas su 130 m ėjimo greičiu ($p=0,002/p=0,035$) ir su kairiojo skilvelio galinės diastolės ($p=0,026/p=0,019$) ir galinės sistolės vidinėmis dimensijomis prieš/po CHF 1035 pridėtinės terapijos.

Pasirodė, kad plaučių perkrovimas yra svarbiausias kongestinio širdies nepakankamumo funkcinės būklės faktorius ir turėjo jautriausią CCS CHF 1035 pridėjimo terapijai.

Be to, farmakologiniai ir klinikiniai-farmakologiniai tyrimai parodė, kad CHF 1035 padidina šlapimo išsiskyrimą, tačiau neturi poveikio natrio ir kalio išsiskyrimui.

CHF 1035 yra 5,6-dihidroksi-2-metilaminotetralino, pavadinto CHF 1024, diizobutiroilo esteris.

Tuoju pat po suleidimo, plazmos ir audinių esterazės CHF 1035 paverčia į farmakologiškai aktyvią deesterintą formą, kurią taip pat apima šis išradimas.

Dėl šių palankių savybių CHF 1035 gali būti sėkmingai naudojamas kaip provaistas, gaminant farmacines kompozicijas širdies sutrikimų gydymui, ypač kongestinio širdies nepakankamumo gydymui

Veikliojo ingrediento dienos dozė gali svyruoti tarp 1 ir 100 mg, o geriau tarp 2,5 ir 20 mg.

Vartoti jį galima bet koku būdu, geriau – peroraliniu būdu.

Peroraliniam vartojimui junginys gali būti įdedamas į kietus arba skystus preparatus, geriau tabletes, naudojant farmacinėje praktikoje paprastai naudojamus priedus ir pagalbines medžiagas..

Kitas ypatingai tinkamas išradimo junginio vartojimo būdas yra transderminės sistemos, kurios yra adhezinės matricos, turinčios aktyvaus junginio tinkamą koncentraciją. Jos yra uždedamos ant odos, ir junginys palaipsniui išsiskiria ir patenka į cirkuliuojantį kraują.

Išradimo apibrėžtis

1. 5,6-diizobutiroiloksi-2-metilaminotetralino arba farmaciškai tinkamos jo druskos panaudojimas farmacinių kompozicijų, skirtų širdies sutrikimų, ypač kongestinio širdies nepakankamumo, gydymui, gamyboje.

2. Farmacinės kompozicijos, skirtos širdies sutrikimų, ypač kongestinio širdies nepakankamumo, gydymui, besiskiriančios tuo, kad jose yra 5,6-diizobutiroiloksi-2-metilaminotetralino arba farmaciškai tinkamos jo druskos kartu su tinkamomis pagalbinėmis medžiagomis.

3. Farmacinės kompozicijos pagal 1 ir 2 punktus, besiskiriančios tuo, kad veikliojo ingrediento dienos dozė jose yra nuo 1 iki 100 mg, geriau – nuo 2,5 iki 20 mg.

4. Farmacinės kompozicijos pagal 2 punktą, besiskiriančios tuo, kad gydymas šiomis kompozicijomis yra širdies nepakankamumo gydymas, kuriame veiklusis junginys yra skiriamas 1-100 mg/dienai, geriau- 2,5-20 mg/dienai, dozėmis.

5. 5,6-Dihidroksi-2-metilaminotetralino arba jo farmaciškai tinkamos druskos, kaip veikliojo 5,6-diizobutiroiloksi-2-metilaminotetralino metabolito, panaudojimas farmacinių kompozicijų, skirtų širdies sutrikimų, ypač kongestinio širdies nepakankamumo, gydymui, gamyboje.