

(19)



(10)

LT 4441 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4441**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/045**

A61K 31/045

(21) Paraiškos numeris: **98-054**

A61K 31/045

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 04 21**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 10 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1999 01 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/RU96/00028**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 02 01**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 04 21**

(31, 32, 33) Prioritetas: **96101194, 1996 01 31, RU**

(72) Išradėjas:

Sergei Dmitrievich Burlakov, RU
Dmitry Dmitrievich Genkin, RU
Kirill Gennadievich Surkov, RU
Viktor Veniaminovich Tets, RU

(73) Patent savininkas:

Sergei Dmitrievich Burlakov,
Lunacharskogo pr. 58/2-8, 194353 St.Petersburg, RU
Dmitry Dmitrievich Genkin,
Kronversky pr. 73/39-39, 197198 St.Petersburg, RU
Kirill Gennadievich Surkov,
Lermontova ul. 22-2-33, 198320 St.Petersburg, RU
Viktor Veniaminovich Tets, Nevsky pr. 114-36, 191025 St.Petersburg, RU

(74) Patentinis patikėtinis:

Tania Sterlina, 37, Naugarduko g. 34-10, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Antigliukokortikoidinis vaistinis preparatas

(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas medicinai ir veterinarijai, būtent prie nesteroidinės kilmės antigliukokortikoidinių vaistinių preparatų. Išradimo tikslas - žemo toksiškumo ir aukšto efektyvumo naujos klasės vaistinių preparatų sukūrimas, jautrių žinduolių ląstelių reguliacijai gliukokortikoidiniais hormonais.

Išradimo naujumą sudaro nesteroidinės kilmės vabzdžių feromono, jo sintetinio analogo arba junginio (kurį sudaro ilgagrandininis neprisotintas alifatinis alkoholis, aldehidas arba eteris) panaudojimas pasirenkamajam gliukokortikoidinių hormonų veikimo slopinimui žinduolių ląstelėse. Kiekvieno iš išvardintų elementų linijinės angliavandenilinės grandinės ilgis yra nuo 10 iki 21 anglies atomų ribose.

Terapinio efekto padidinimui įmanomas panaudojimas kartu dviejų arba daugiau feromonų ir/arba jų sintetinių analogų ir junginių, parinktų pagal skirtingą hidrofobiškumą, kuris proporcingas alifatinių angliavandenilinių grandinių ilgiams: nurodytų grandinių ilgių skirtumas turi būti ne mažiau kaip penki. Pateikti vaistinių preparatų gamybos pavyzdžiai, palyginamųjų bandymų rezultatai, kurie parodė jų aukštą efektyvumą.

5

Technikos sritis

Išradimas priskiriamas medicinai, būtent nesteroidinės kilmės antigliukokortikoidiniams preparatams, kurie neturi savo cheminėje sudėtyje steroidinio branduolio. Išradimo paskirtis - apsaugoti žinduolių somatines ląsteles nuo gliukokortikosteroidinių hormonų poveikio.

Technikos lygis

Yra žinomos medžiagos naudojamos medicinoje, kurios slopina gliukokortikoidų aktyvumą:

1. Medžiagos, stabdančios steroidinių hormonų sintezę įvairiose stadijose (fermentų inhibitoriai, kurie katalizuoja tam tikras steroidinių hormonų sintezės stadijas [Modifiers of steroid-hormone metabolism: a review of their chemistry, biochemistry and clinical applications., J.Steroid Biochem., vol. 5, pp. 501-523, 1974.]):

a) difenilmetano dariniai, pavyzdžiui amfenonas β , slopinantis steroidinių hormonų sintezę 11- β -, 17- ir 21-hidroksilazės stadijose;

b) piridino dariniai (SU-c serija), pavyzdžiui metiraponas, slopinantis sintezę 11 β - hidroksilazės stadijoje;

c) pakeisti α, α - gliutaramidai, pavyzdžiui, aminoglutetimidas, kuris, slopindamas 20- α -hidroksilazę ir C-20, C-22 - liažę, stabdo pregnenolono sintezę iš cholesterino;

d) steroidinės medžiagos, pavyzdžiui trilostanas (3 β - pakeistas steroidas - 3 β - hiroksi - 5 - androsten - 17 - onas), slopinantis 3 β - dezoksisteroidhidrogenazę - 5,4 - izomerazę [Potts G.O., Creange J.E., Hording H.R. and Shahe, H.P., Trilostane, an orally active inhibitor of steroid biosynthesis, Steroids, v. 32, pp. 257].

2. Medžiagos, slopinančios gliukokortikoidinių hormonų ir jų receptorių sąveiką [Голиков В.П. <<Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта>> М. Медицина, 1990]:

- 5 a) steroidinės medžiagos, pavyzdžiui, mifepristonas (11 β - pakeistas steroidinis darinys - 11 β - (4-dimetilaminofenil) - 17 β - hidroksi - 17 α - (prop-1-inil) - estra - 4,9 - dien - 3 - onas), sudarantis kompleksą su gliukokortikoidinių hormonų receptoriais, kuris neleidžia pasiekti atitinkamą gliukokortikoidinį efektą [C.M. Bamberger and G.P. Chrousos, Glucocorticoid receptor and RU486 in man., Steroid receptor and antihormones. Annals of New-York Academy of Science, v.761, pp. 296-310, 1995.];
- 10 b) nesteroidinės medžiagos [Duax .L., Griffin J.F., Weeks C.M. and Wawrzak, The mechanism of action of steroid antagonist: insights from cristallographic studies, J. Steroid Biochem., v. 31, pp. 481-492, 1988.], pavyzdžiui, drotaverino hidrochloridas (izochinolino darinis - 1 - (3,4 - dietoksiben ziliden) - 6,7 - dietoksi - 1,2,3,4 - tetrahidroizochinolinas)
- 15 arba acetilsalicilo rūgštis [Голиков В.П. <<Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта>>, М. Медицина, 1990].

20 Aukščiau išvardintos vaistinės medžiagos, naudojamos tam tikros vaistinės formos sudėtyje, duoda atitinkamą antigliukokortikoidinį efektą.

25 Yra žinoma, kad aukščiau išvardintos medžiagos turi visą eilę esminių trūkumų:

1. Medžiagos, slopinančios gliukokortikoidų sintezę, priklausomai nuo fermentų-taikinių, inhibuoja ir kitų steroidinių hormonų sintezę: lytinių steroidų ir/arba mineralokortikoidų, skatina inhibuojamų fermentų substratų-pirmtakų kaupimą, kurie irgi pasižymi hormoniniu aktyvumu.
2. Aniros grupės preparatai turi labai žemą specifinį aktyvumą, tai yra pasižymi kaip antigliukokortikoidiniu taip ir steroidiniu antihořmonaliniu aktyvumu.
- 35 3. Visos steroidinės medžiagos mažiau arba daugiau sutrikdo steroidų balansą organizme ir potencialiai gali sudaryti metabolitus, kurie pasižymi kitu aktyvumu, negu pati įvedama į organizmą medžiaga.

Mažiausiai aukščiau nurodytų trūkumų turi vaistinis preparatas mifepristonas (RU486), turintis steroidinį branduolį. Jo specifiškumas pasireiškia tuo, kad jis blokuoja tam tikrus gliukokortikoidinius receptorius ir pagal savo farmakologinius efektus labiausiai artimas mūsų pareikštai vaistinių preparatų grupei. Smulkiau jis aprašomas [C.M. Bamberger and G.P. Chrousos, Glucocorticoid receptor and RU456 in man, Steroid receptor and antihormones. Annals of New York Academy of Science, v. 761, pp. 296-310, 1995.] arba [H.J. Klosterterboer, G.H. Deckers, M.E. de Gooer, R. Dijkema, E.O.M. Orlemans, and W.G.E.J. Schoonen. Pharmacological properties of a new selective antiprogesterone: Org 33628, Steroid receptor and antihormones. Annals Of New-York Academy of Science, v. 761, pp. 192-201, 1995.]

Toliau pareikšto vaisto efektyvumas, bus lyginamas būtent su mifepristonu. Tačiau ir šis preparatas turi nemažai trūkumų:

- šis preparatas yra efektyvus tik naudojant didelėmis dozėmis (400 mg/per dieną);
- šio preparato struktūroje yra steroidinis branduolys;
- šis preparatas taip pat jungiasi su lytinių steroidų, progestinų ir mineralokortikoidų receptoriais.

Taip pat žinomi vabzdžių feromonai - medžiagos su specifiniu kvapu, kurias išskiria į aplinką vabzdžiai. Medžiagų kvapas veikia tos pačios rūšies vabzdžių specifinius (feromoninius) receptorius, sukeldamas jų charakteringą elgesio reakciją arba procesą, pavyzdžiui, priešingos lyties vabzdžių susibūrimą į vieną vietą, pasiruošimą apvaisinimui ir kitą [B.H. Буров, А.П.Сазон, Биологически активные вещества в защите растений, Москва, 1987, с.79.].

Viena iš feromonų grupių yra ilgagrandiniai alifatiniai neprisotintieji alkoholiai, eteriai, acetatai, kurie savo linijinėje angliavandenilinėje grandinėje turi nuo 10 iki 21 anglies atomų. Šitos grupės feromonai naudojami prieš žemės ūkio kenkėjus ir buitinius vabzdžius [B.H. Буров, А.П.Сазон, Биологически активные вещества в защите растений, Москва, 1987, с.79. с.96-116].

Tam tikros fizikinės ir cheminės feromonų ir jų sintetinių analogų ir junginių savybės, tokios kaip didelis alifatinės ilgagrandinės struktūros hidrofobiškumas, suteikia jiems galimybę lengvai tirpti riebaluose ir sunktis į biologines membranas, dėl ko sutrinka jų (biologinių membranų) fizikinės ir mechaninės savybės (skystumas,

praeinamumas). Dėl šių savybių įmanomas feromonų panaudojimas kartu su kitais preparatais jų skvarbumo per odą pagerinimui [R.O.Potts, Francoer M.L., Topical pharmaceutical containing penetration enhancers. Eur. Pat. Appl. Nr. 331382 (Cl.A61 K 47/0006 Sep. 1989, US Appl. 161926, 29 Feb. 1988.).]

Aukščiau aprašytas hidrofobiškumas paaiškina jų biologinių savybių panaudojimą medicinoje ir biologijoje dabartiniu laiku:

- 1) **anestezuojanti savybė**, apsprendžianti jų, kaip anestetikų panaudojimą [M.J.Pringle, K.B.Brown, K.Miller, Can the lipid theories of anaesthesia account for the cutoff in anesthetic potency in homologous series of alcohols?, Mol. Pharmacol., 1981, vol.19, N. 1, 49-55.];
- 2) **savybė veikti bakterijas** [T.Nanba, Y.Hattori, Y.Tsuda, H.Miyaji, Dentifrices containing fat acids and unsaturated alcohols for dental caries contrl., Jpn Kokai Tokio Koho JP 6388123 [8888123] (CIA 61 K 31/2O) 19 Apr. 1988.] ir **virusus** [J.Sands, D.Auperin, Snipes, Extreme sensitivity of enveloped viruses, including *herpes simplex*, to long-chain unsaturated monoglycerides and alcohols, antimicrob. Agent Chemother., vol. 15, N. 1 pp. 67-73; J.Sands, P.Landin, D.Auperin, A.Reinhardt, Enveloped virus inactivation by fatty acid derivatives, Antimicrob. Agent Chemother., vol. 15, N. 1 pp. 134-136.], kas lemia jų panaudojimą šiems tikslams medicinoje ir biologijoje;
- 3) **savybė indukuoti eritrocitų lizę** [Osorio e Castro, et al., Hemolysis of erythrocytes and fluorescence polarisation changes elicited by peptide toxins, aliphatic alcohols related glycols and benzylidene derivatives, Biochim.Biophys. Acta, 1990, vol. 1029, N.2, pp. 252-258.], apsprendžianti jų kaip eritrocitų lizės induktorių panaudojimą.

Akivaizdu, kad aukščiau aprašytos feromonų grupės bei jų sintetinių analogų ir jų darinių žinomos savybės, ir jų panaudojimas biologijoje, žemės ūkyje ir kosmetikos tikslams neturi nieko bendro su jų gliukokortikoidiniu aktyvumu (smulkiau tai bus įrodyta

žemiau). Todėl niekas iš žinomų specialistų niekada nesidomėjo feromonais, siekiant feromonų pagalba išgauti antigliukokortikoidinį efektą.

5

Išradimo tikslas

10 Išradimo tikslas - pašalinti aukščiau išvardintų antigliukokortikoidinių analogų trūkumus ir sukurti naują klasę vaistinių preparatų, kurie efektyviai ir specifiskai slopintų gliukokortikoidų veikimą bei galėtų būti tinkami įvairių patologinių būklių korekcijai, be to turėtų aukštą terapinį indeksą ir žemą toksiškumą.

15 Tikslas pasiekiamas panaudojant nesteroidinės kilmės vabzdžių feromoną (t.y. neturinčio savo cheminėje struktūroje steroidinio branduolio), kaip antigliukokortikoidinį preparatą, arba jo sintetinį analogą, kuris yra neprisotintas ilgagrandininis alifatinis alkoholis, aldehidas arba eteris, kurie savo angliavandenilinėje grandinėje turi
20 nuo 10 iki 21 anglies atomų.

Pasirinkimas paremtas tyrimų rezultatais, kuriuos atliko šio išradimo autoriai. Jie aptiko aukščiau išvardintų junginių naujas biologines savybes, tame tarpe galimybę slopinti gliukokortikoidų recepterinę sąveiką su žinduolių somatiniu, ląstelių receptoriais.

25

Būtent šitos aukščiau išvardintų junginių savybės, nežinomos autoriams iš prieinamų informacijos šaltinių, padėjo realizuoti šio išradimo uždavinį.

30 Be to, tam, kad padidintume terapinį efektą, kaip antihormonalinį preparatą galima panaudoti kelių feromonų ir/arba jų sintetinių analogų mišinį. Parinkimas įeinančių į mišinį medžiagų vyksta pagal žymiai skirtingą hidrofobiškumą, kuris yra proporcingas angliavandenilinės grandinės ilgiui: angliavandenilinių grandinių ilgių skirtumas turi būti ne mažiau penkių.

35

Tam, kad supaprastintume konkrečių vaistinių formų gamybą galima panaudoti feromonų darinius ir/arba jų sintetinius analogus, parinktus dėl tų pačių sumetimų.

Vaistinė forma vabzdžių feromonų pagrindu jungia savyje vieną, dvi arba daugiau vaistinių medžiagų, sumaišytų su apirogeniniu vandeniu, fiziologiškai suderintu buferiniu tirpalu (kitu tinkamu farmacinių nešikliu) arba patalpinamų į mikrokapsules (pavyzdžiui, 5 dirbtinės lipidinės struktūros - liposomos arba kiti farmaciškai tinkami nešikliai) ir pagaminama tablečių, kapsulių, injekcinių tirpalų, tepalų ir kitų vaistinių formų pavidalu.

Pareiškiamosios vaistinės formos struktūra įgalina išgauti vaistinius preparatus, efektyviai ir specifiškai slopinančius 10 gliukokortikoidinių receptorių funkciją, ir tinkamų plataus profilio patologinių būsenų vaistinei korekcijai.

Galimybė pagaminti pareikštą vaistinį preparatą iliustruojama tokiais praktiniais pavyzdžiais.

15 PIRMAS PAVYZDYS

Preparatas vieno feromono arba jo sintetinio analogo pagrindu

500 mg lipidų (dipalmitoilfosfatidilcholinai, fosfatidilserinas 20 moliniu santykiu 10:0,1) ir 100 mg Z-11-tetradecinolio (neprisotintas alifatinis alkoholis, turintis angliavandenilinės grandinės ilgį 14 anglies atomų ir transdvigubą jungtį 11 padėtyje) ištirpina 500 ml chloroformo, 22°C temperatūroje, ir patalpina į keturių litrų kolbą su storomis sienelėmis ir apvaliu dugnu. Kolba dedama ant rotoriaus garintuvo ir 25 65°C temperatūroje pašalinamas tirpiklis. Ant kolbos sienelių susidaro plona pusiauskaidri plėvelė. Kolba patalpinama į džiovinimo spintą ir džiovinama vakuume vieną valandą. Į kolbą įpila 10 ml du kartus distiliuoto dejonizuoto vandens ir po to kolba prapučiama geliu, intensyviai purtant 65°C temperatūroje vieną valandą, rehidruoja 30 plevelę. Susidaro 10 ml žalio atspalvio tiršto gelio. Jis skiedžiamas 90 ml fosfatinio buferio (pH 7,4; 22°C) ir kratomas 30 minučių 22°C temperatūroje. Susidaro 100 ml suspensijos, kuri apdorojama ultragarsu 44 kHz 30 kartų po 30 sekundžių su 1 minutės intervalais. Apdorota ultragarsu suspensija, azoto atmosferoje, du kartus nuosekliai 35 praleidžiama per polikarbonatines membranas, turinčias porų diametrą pradžioje 500, o toliau 100 nanometrų. Susidaro opalescuojanti suspensija, kuri sudaryta iš mažų vienasluoksnių 80-130 nanometrų didžio liposomų, turinčių 500 mg lipidų ir 100 mg Z-(11)-tetradecinolio.

100 ml gautos suspensijos disperguoja 120 ml pašildyto iki 80°C tepalinio pagrindo, sudaryto iš vazelino, vaško, sorbitolio trioleato (30:2:5). Pagamintą kremą fasuoja į tūteles po 2 g, turinčiu 1 mg Z-11-tetradecinolio, esančio 2 g liposomalinio kremo.

5

ANTRAS PAVYZDYS

10 Preparatas dviejų feromonų arba jų sintetinių analogų pagrindu

15 100 mg Z-(9)-tetradecenilacetato (neprisotintas alifatinis eteris, turintis angliavandenilinės grandinės ilgį 14 ir transdvigubą jungtį 9 padėtyje) ir 30 mg Z-(11)-heptadecinolio (neprisotintas alifatinis alkoholis, turintis grandinės ilgį 19 ir transdvigubą jungtį 11 padėtyje) ištirpina 500 ml sterilaus aluvų aliejaus. Gautą tirpalą įpila į flakonus, paskui sterilizuoja ir hermetizuoja. Pagamina vaistinę formą, kuri yra paruošta parenteraliniam (poodiniam) naudojimui.

20

TREČIAS PAVYZDYS

25 Preparatas vieno feromono darinio pagrindu - (alifatinio neprisotinto alkoholio (Z-(14)heptadecinolio benzilo eterio)

25

30 500 mg lipidų (fosfatidilcholinai, fosfatidiletanolaminai, cholesterolas moliniu santykiu 1:0, 01:0,5) ištirpina 400 ml dietilo eterio 22°C temperatūroje. 50 ml Z-(14)-heptadecinilbenzoato ištirpina 1ml. dimetilsulfoksido 60°C temperatūroje, vėliau atšaldo iki 22°C ir, intensyviai maišant, įpila lašais į 400 ml lipidų tirpalą dietilo eteryje. Į gautą tirpalą pripila 100 ml du kartus distiliuoto dejonizuoto vandens ir susidariusią dvifazę sistemą veikia ultragarsu iki fazių skirtumo ribos išnykimo ir dispersinės sistemos (emulsijos) susidarymo. Organinę fazę pašalina rotoriaus garintuve, esant temperatūrai didesnei už fazinio pavirto sunkiausiai išlydomo iš visų fosfolipidų, esančių mišinyje (60°C), palaipsniui didinant vakuumą iki 0,1 tor (garinimo pabaigoje). Susidaro 100 ml tiršto gelio, kurį užšaldžius skystu azotu liofiliškai džiovina. Susidaro milteliai, kurių bendra masė - 550 mg. Milteliai

35

presuojami į tabletes, turinčias 50 mg lipidų ir 5 mg Z-(14)-heptadecinilbenzoato, arba pakuojami į flakonus, turinčius 50 mg lipidų ir 5 mg Z-(14)-heptadecinilacetolio. Gaunama vaistinė forma, paruošta peroraliniam, parenteraliniam ir intranazaliniam vartojimui.

5 Autoriai išbandė daug žinomų aprašytos grupės feromonų arba jų sintetinių analogų, antigliukokortikoidiniam poveikiui žinduolių somatinėms ląstelėms nustatyti. Pasirodė, kad tokiu poveikiu pasižymi visi feromonai. Konkretaus feromono parinkimą lemia jo prieinamumas ir galimybė jungtis su nešikliais, skvarbumas į biologines struktūras, 10 paruoštų formų saugojimo laikas, toksiškumas ir kt. priežastys, kurios nėra svarbios aprašyto šioje paraiškoje antihormonalinio efekto pasiekimui. Akivaizdu, kad konkrečių sutrikimų efektyviam gydymui gali būti taikomi įvairūs atitinkamos grupės feromonų deriniai. Ar rinktis feromonų junginius, ar jų sintetinius analogus, apsprendžia jų 15 sudedamųjų dalių skirtingas hidrofobiškumas, kuris ir nulemia skirtingą jų biologinį prieinamumą įvairiems audiniams ir organams. Pavyzdžiui, į inkstus geriau patenka mažiau hidrofobiniai preparatai, o į kepenis ir į smegenis - daugiau hidrofobiniai.

20 Žemiau pateiktose 1, 2, 3 lentelėse pateikti pareikšto preparato su analogais ir kontroline grupe bandymų palyginamieji duomenys.

25 1 *Lentelė* - pareikšto vaistinio preparato panaudojimo efektyvumas, esant skirtingoms sumodeliuotoms somatinėms patologijoms, dėl per didelio gliukokortikoidinių hormonų efekto.

30 2 *Lentelė* - pareikšto vaistinio preparato panaudojimo efektyvumas, esant odos atrofijai indukuotinai gliukokortikosteroidų pertekliaus (odos suplonėjimo slopinimas dėl betametazono poveikio).

35 3 *Lentelė* - pareikšto vaistinio preparato antigliukokortikoidinis (antikatabolinis) aktyvumas, esant sumodeliuotams fiziniams krūviams (plaukymas baseine).

40 Iš 1 ir 2 lentelių duomenų seka, kad pareikštas preparatas turi plačią efektyvų panaudojimo sritį, esant somatinių procesų patologijoms, dėl gliukokortikosteroidų poveikio ir citotoksinių faktorių, be to, jo efektyvumas žymiai aukštesnis negu jo analogų ir kitų plačiai

naudojamų preparatų.

Remiantis 3 lentelės duomenimis, galima išvada, kad pareikštas
feromonas žymiai efektyviau už jo analogus stabdo katabolinius (dėl
5 gliukokortikoidų poveikio) pakitimus organizme, esant intensyviems
fiziniams krūviams.

10

15

20

25

30

35

1 LENTELĖ

Pareikšto vaistinio preparato panaudojimo efektyvumas, esant skirtingoms sumodeliuotoms somatinėms patologijoms, dėl per didelio gliukokortikoidinių hormonų efekto.

Somatinės patologijos modelis	Vaistinis preparatas, įvedimo schema, dozės	Efektyvumo rodikliai
1	2	3
<i>Zucher</i> linijos žiurkių nutukimas, dėl gliukokortikosteroidų pertekliaus		Svorio prieauglio sumažėjimas 20 dieną; %
	Pareikštas vaistinis preparatas, 10 mg/kg, kasdien, vieną kartą per dieną į paodį	88
	Mifepristonas, 10 mg/kg, kasdien, vieną kartą per dieną į paodį (1 pavyzdys)	53
	Kontrolė	0
Skrandžio opa, 100% acto rūgšties aplikacijos ant skrandžio gleivinės su kasdieniniu hidrokortizono naudojimu 2,5 mg/kg ; žiurkės <i>Wistar</i>		Gijimo slopinimo pamaikinimas dėl lėtinio hirdokortizono naudojimo po 14 dienų; %
	Pareikštas vaistinis preparatas, 5 mg/kg, 14 dienų į raumenis (1 pavyzdys)	87 %
	Mifepristonas, 20 mg/kg, 3 kartus per dieną į raumenis, 14 dienų kursas	45 %
	Cimetidinas* 20 mg/kg, 3 kartus per dieną, 14 dienų į raumenis	15 %
	Kontrolė	0 %

1 LENTELEŠ tęsinys

1	2	3	
Beveislės žiurkės. Eksperimentinis miokardo infarktas		Nekrozės zonos sumažėjimas; %	
		1 para	7 para
	Kontrolė	0	0
	Pareikštas vaistinis preparatas 10 mg/kg, vieną kartą per dieną į raumenis (3 pavyzdys)	68	89
	Mifepristonas (RU 486) 20 mg/kg, vieną kartą per dieną į raumenis	17	28
	Nitroglicerinas**, vieną kartą į raumenis	30	55
Beveislės žiurkės. Timuso involiucija dėl traumos		Involiucijos slopinimas, %, masė STF***	
		1 para	7 para
	Kontrolė (intaktiniai gyvūnai)	0	0
	Pareikštas vaistinis preparatas 5 mg/kg, 3 kartus per dieną į raumenis, 5 dienų begyje po traumos	70	57
	Mifepristonas 20 mg/kg, 3 kartus per dieną į raumenis, 5 dienas po traumos	25	17
	Levamisolis**** 10mg/kg, 3 kartus per dieną į raumenis, 5 dienes po traumos	5	20

*Cimetidinas paimtas kaip papildomas preparatas palyginimui,
s kaip turintis kitus (nesusijusius su antigliukokortikoidiniu efektu)
veikimo mechanizmus, bet kaip labiausiai naudojamas šitos patologijos
gydymui.

***Nitroglicerinas paimtas paliginimui, kaip papildomas preparatas, turintis kitus (nesusijusius su antigliukokortikoidiniu efektu) veikimo mechanizmus, bet kaip dažniausiai naudojamas šitos patologijos gydymui.

5 *** STF - seruminio timinio faktoriaus koncentracija

**** Levamizolis paimtas kaip papildomas preparatas palyginimui, turintis kitus (nesusijusius su antigliukokortikoidiniu efektu) veikimo mechanizmus, bet dažniausiai naudojamas šitos patologijos gydymui.

10

2 LENTELE

15 Pareikšto vaistinio preparato panaudojimo efektyvumas, esant odos atrofijai, indukuotai gliukokortikosteroidų pertekliumi (odos atrofijos slopinimas (suplonėjimas) dėl betametazono ** poveikio; %)

Preparatas, įvedimo shema, dozės* ***	Odos suplonėjimo (atrofijos) slopinimas, dėl betametazono ** poveikio; %
1	2
Kontrolė	0
Mifepristonas (RU 486) 1,5 nM/cm ²	7
Pareikštas vaistinis preparatas 0,5 nM/cm ² (2 pavyzdys)	87
1,25 - dihidroksivitaminas D 3 **** 1 p M/cm ²	65

20 * Preparatai buvo įvedami kasdien per 10 dienu, įvedamo betametazono fone.

** Betametazonas 10 dienų kursas 2,5 nM/cm² kasdien.

*** Pelės C3H, 8-10 pelių grupėje.

25 **** 1,25 - dihidroksivitaminas D3 paimtas kaip papildomas preparatas paliginimui, turintis kitus (nesusijusius su antigliukokortikoidiniu efektu) veikimo mechanizmus, bet dažniausiai naudojamas šitos patologijos gydymui.

30

3 LENTELĖ

Pareikšto vaistinio preparato antigliukokortikoidinis (antikatabolinis) aktyvumas po sumodeliuotų fizinių krūvių (plaukymas baseine).

Vaistinis preparatas, dozės, įvedimo režimas	Raumeninės masės pasikeitimas; % 7 dieną	Miofibrilinės proteazės** aktyvumo pakeitimas, % 7 dieną	Gliukokortikoidinių receptorių leukocituose*** aktyvumo pasikeitimas; % 7 dieną
1	2	3	4
Intaktiniai gyvūnai*	0	0	0
Kontrolė	-10	+20	+35
Pareikštas vaistinis preparatas, 10 mg/kg peroraliai, po 5 min. po fizinio krūvio	+20	0	0
Mifepristonas (RU 486) 20 mg/kg peroraliai, po 5 min. po fizinio krūvio	+5	+7	+20

*Beveislinės žiurkės 6-8 gyvūnų grupėje.

**Vienas iš svarbiausių biocheminių rodiklių, kuris parodo gliukokortikoidų katabolinį poveikį miocitams.

***Parodo hormono ir receptoriaus sąveikos aktyvumą ir hormono poveikį į ląstelę-taikinį.

Be tikslinių eksperimentų, tyrinėjimų metu buvo pastoviai kontroliuojami pašaliniai ir toksiniai efektai - odos, gleivinių sudirginimai, virškinamojo trakto, širdies-kraujagyslių ir nervinės sistemų sutrikimai, alerginės reakcijos ir t.t. Pareikšto vaistinio preparato terapinis indeksas sudarė 100-300, kas yra žymiai plačiau, negu terapinis indeksas mifepristono (RU 486). Lytinių steroidų ir

mineralokortikoidų lygyo monitoringas išbandytų gyvūnų kraujyje nepasikeitė panaudojus pareikštą preparatą.

5 Mūsų manymu, pareikštas vaistinis preparatas atitinka išradimo reikalavimams: jis yra naujas (iš prieinamų šaltinių nėra žinoma apie vabzdžių feromonų naudojimą, kaip antihormonalinį preparatą), pritaikomas gamybai (tai įrodo pateikti pavyzdžiuose ir lentelėse duomenys) ir turi išradybinį lygį, t.y. neaktyvaizdus specialistui.

Atitikimą išradimo reikalavimams įrodo tokie argumentai:

10

1. Kiek žinoma autoriams, nei vienas iš žinomų nesteroidinių gliukokortikoidinių preparatų neslopina bakterijų ir virusų ir neindukuoja eritrocitų lizės dėl savo antigliukokortikoidinio veikimo, tai yra, kad iki šio laiko buvo nežinomas ryšis tarp
15 antigliukokortikoidinio efekto ir aprašytomis aukščiau (skyriuje technikos lygis) biologinėmis feromonų savybėmis.

20

2. Nurodytos skyriuje "technikos lygis" feromonų grupės biologinės savybės (bakterijų, virusų slopinimas, eritrocitų lizės indukavimas) pasireiškia tik koncentracijose, kurios yra keliais lygiais aukštesnės, negu (kaip matosi iš tyrimo rezultatų, pateiktų lentelėse) jų gliukokortikoidinis veikimas, kas yra
vienas iš nespiciškumo rodiklių (tai yra slopinimo, indukcijos), klasikinėje endokrinologijoje.

25

Tai papildomai įrodo, kad anksčiau žinomos feromonų savybės neturi nieko bendro su jų antigliukokortikoidiniu veikimu.

30

3. Yra žinoma, kad nei virusai, nei bakterijos, neturi receptorių gliukokortikoidams, jų nesintezuoja, todėl nei gliukokortikoidiniai hormonai, nei antigliukokortikoidai negali veikti.

35

4. Yra žinoma, kad eritrocitai neturi branduolio ir dėl to nesintezuoja gliukokortikoidinių receptorių, dėl ko jų neveikia gliukokortikoidai. Tokiu būdu, toks galingas efektas, kaip membranų lizė negali būti dėl antigliukokortikoidų poveikio.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nesteroidinės kilmės vabzdžių feromono, jo darinio arba jų sintetinio analogo, kuris yra neprisotintas alifatinis alkoholis, aldehidas arba eteris su linijinės alifatinės angliavandenilinės grandinės ilgiu 10-21 anglies atomų, panaudojimas kaip antigliukokortikoidinio preparato.
2. Antigliukokortikoidinis preparatas, **besiskiriantis** tuo, kad jis turi efektyvų kiekį nesteroidinės kilmės vabzdžių feromono ir/arba jo darinio ir/arba jų sintetinių analogų.
3. Preparatas pagal 2 punktą, **besiskiriantis** tuo, kad į jį įeina dviejų arba daugiau nesteroidinės kilmės vabzdžių feromonų ir/arba jų darinių ir/arba jų sintetinių analogų mišinys.
4. Preparatas pagal 2 ir 3 punktus, **besiskiriantis** tuo, kad nesteroidinės kilmės vabzdžių feromonų ir/arba jų darinių ir/arba jų sintetinių analogų linijinių alifatinių grandinių dalių, kurios sudaro mišinį, ilgių skirtumas yra ne mažesnis kaip penki.