P0300985

MEGNÖVELT HATÁSSZÉLESSÉGŰ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY

SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft., Budapest, HU

A bejelentés napja: 2003. 04.15.

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya megnövelt hatásszélességű, kardiotonikus hatású gyógyászati készítmény.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény. hatóanyagként egyrészt egy digitálisz hatású anyagot, másrészt valamely ciklikus GMP foszfodiészterázgátlót tartalmaz a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyagok mellett.

2005 MÁJ 06

14247

P0300985

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA

MEGNÖVELT HATÁSSZÉLESSÉGŰ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY

SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft., Budapest, HU

Feltaláló: Egri János, Budapest, HU

A bejelentés napja: 2003. 04.15.

A találmány tárgya megnövelt hatásszélességű, kardiotonikus hatású gyógyászati készítmény.

A digitálisz hatású anyagokat nagyon régen használják kardiotonikumként olyan esetekben, amikor a szívfunkció gyenge, a szívizom müködése elégtelen és ennek következtében a szívösszehúzódások ereje gyenge. A digitálisz hatású anyagok a szívizomrostok szarkolemmális Na^+/K^+-ATPáz gátlásával fokozzák a kontrakcióhoz szükséges szabad intracelluláris kalciumkoncentrációt, így pozitív inotrop hatást érnek el.

A digitálisz hatású anyagok adagolásának hátránya, hogy aritmiát okozhatnak, ami egyrészt a kamra izomrostjai refrakteritásának csökkenésével, másrészt késői

utópotenciálok keletkezésével magyarázható. A ritmuszavarok elkülönült kamra extraszisztolék, először bigeminia, a későbbiekben súlyos kamrai tachikardia alakul ki. A digitálisz hatású anyagok jellemzője a szűk terápiás szélesség, azaz a pozitív inotrop és az aritmogén dózis közötti különbség kicsi.

A találmány célja olyan kardiotonikus hatású gyógyászati készítmény előállítása, amely megnövelt terápiás szélességgel rendelkezik, és a szedésekor így nem áll fenn az aritmia bekövetkezésének veszélye.

Azt találtuk, hogy a fenti célt elérjük a találmány szerinti gyógyászati készítménnyel, amely hatóanyagként egyrészt egy digitálisz hatású anyagot, másrészt valamely ciklikus GMP foszfodiészterázgátlót tartalmaz a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyagok mellett.

A találmány azon a felismerésen alapul, hogy ha valamely ciklikus GMP (guanozin-monofoszfát) foszfodiészterázgátló adagolásával a ciklikus GMP foszfodiészteráz enzím gátlásán keresztül megakadályozzuk a jelenlevő ciklikus GMP elbontását, akkor tulajdonképpen felerősítjük a szervezetben folyamatosan keletkező nitrogén-monoxid hatását, mivel a ciklikus GMP aktiválja a nitrogén-monoxidot termelő NO-szintáz enzímet. A nitrogen-monoxid hatásának felerősítése egyrészt értágító hatást fejt ki, másrészt megnöveli a digitálisz hatású anyagok hatásszélességét.

A leírásban és az igénypontokban digitálisz hatású anyagon a Digitalis családba tartozó növényekből (például Digitalis purpurea, Digitalis lanata, Digitalis lutea) kinyerhető glikozidokat vagy a digitaloidokat azaz hasonló hatású,a Strophantus családba tartozó növényekből (például Strophanthus gratus, Strophanthus kombe) vagy egyéb növényekből (például Scilla maritima, Convallaria majalis stb.) kinyerhető glikozidokat és e glikozidok kémiai átalakításával nyerhető termékeket értjük. Idetartoznak például a következők: lanatozid A, lanatozid B, lanatozid C, K-sztrofantin, G-sztrofantin (ouabain), szcillaren A, konvallatoxin stb.

Előnyös digitálisz hatású anyag a purpurea glikozid.

Ciklikus GMP foszfodiészterázgátlón a ciklikus guanozin-monofoszfát metabolizmusát gátló szereket értjük, amelyek tulajdonképpen a ciklikus GMP foszfodiészteráz különböző izoenzímjeit gátolják. Ezek az izoenzímek egyébként a ciklikus GMP-t bontják el. A ciklikus GMP foszfodiészterázgátlók közül például az alábbiakat említjük meg:
cikletanin [kémiai neve (±)-3-(4-klór-fenil)-1,3-dihidro-6-metilfuro-[3,4-c]piridin-7-ol] egyébként ismert vérnyomáscsökkentő és diuretikus hatású gyógyszer-hatóanyag [4,383,998 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás],
vinpocetin [kémiai neve eburnamenin-14-karbonsav-etilészter] agyi értágító hatású gyógyszer-hatóanyag [4,035,370 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás],
sildenafil [kémiai neve 1-[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1*H*-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-fenil-szulfonil]-4-metil-piperazin] az impotencia kezelésére alkalmazott gyógyszer-hatóanyag,
zaprinaszt [kémiai neve 1,4-dihidro-5-(2-propoxi-fenil)-7*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-on] allergia ellenes hatású gyógyszer-hatóanyag,
ibudilaszt [kémiai neve 2-metil-1-[2-(1-metil-etil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1-propanon] allergia ellenes, asztma ellenes és értágító hatású gyógyszer-hatóanyag [3,850,941 lsz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás],
rolipram [4-[3-ciklopentil-oxi)-4-(metoxi-fenil)]-3-pirrolidinon] [4,193,926 lsz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás],
pimobendan [4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxi-fenil)-1*H*-benzimidazol-5-il]-3(2H)-piridazinon kardiotonikus hatású gyógyszer-hatóanyag] [4,361,563 lsz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás],
vesnarinon [1-(3,4-dimetoxi-benzoil)-4-(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-6-kinolinil)-piperazin] kardiotonikus hatású gyógyszer-hatóanyag] [4,415,572 lsz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás],
ODQ [1*H*-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]kinoxalin-1-on],
WIN-58237 [1-ciklopentil-3-metil-6-(4-piridil)-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-(5H)-on],

ONO-1505 [4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil-amino]-2-(1H-imidazol-1-il)-6-metoxi-kinazolin-metán-szulfonát] és
DMPPO [1,3-dimetil-6-(2-propoxi-5-metán-szulfonil-amido-fenil)-pirazolo[3,4-d]-pirimidin-4-(5*H*)-on].

Előnyös ciklikus GMP foszfodiészterázgátló a cikletanin, vinpocetin, sildenafil és zaprinaszt, különösen előnyös a cikletanin.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény a digitálisz hatású anyagot és a ciklikus GMP foszfodiészterázgátlót többnyire (1-500):(500-1) tömegarányban, előnyösen (1-200):(200-1) tömegarányban tartalmazza. Kívánt és lehetséges esetben a digitálisz hatású anyag illetve a ciklikus GMP foszfodiészterázgátló gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója vagy gyógyászatilag alkalmas bázissal alkotott sója alakjában is jelen lehet a gyógyászati készítményben. A találmány szerinti gyógyászati készítmény általában perorális vagy parenterális beadásra alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmény lehet.

A perorálisan beadható szilárd gyógyászati készítmény lehet por, kapszula, tabletta, filmbevonatú tabletta, mikrokapszula stb., és vivőanyagként tartalmazhat kötőanyagokat, például zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t, stb; töltőanyagokat, például laktózt, glukózt, keményítőt, kalcium-foszfátot stb.; tablettázási segédanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot, poli(etilén-glikol)-t, szilícium-dioxidot stb.; nedvesítőszereket, például nátrium-lauril-szulfátot stb.

A perorálisan beadható folyékony gyógyászati készítmény oldat, szuszpenzió vagy emulzió, amelyek vivőanyagként például szuszpendálószert, így zselatint, karboxi-metil-cellulózt stb.; emulgeálószert, így szorbitán-monooleátot stb.; oldószert, így vizet, olajokat, glicerint, propilén-glikolt, etanolt; tartósítószereket, így p-hidroxi-benzoesav-metil- vagy -propil-észtert stb. tartalmaz.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmény általában a hatóanyag steril

oldatából áll.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt a hatóanyagok és egy vagy több vivőanyag összekeverésével, majd a kapott keverék önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé való alakításával állítjuk elő. A felsorolt és egyéb lehetséges gyógyszerformák, valamint előállításuk, továbbá a felhasználható vivőanyagok a szakirodalomból, például a Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990) kézikönyvből ismertek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény digitálisz hatású anyagként előnyösen purpurea glikozidot, ciklikus GMP foszfodiészterázgátlóként célszerűen cikletanint, vinpocetint, sildenafilt vagy zaprinasztot tartalmaz.

A találmány kiterjed továbbá valamely ciklikus GMP foszfodiészterázgátló hatóanyagnak egy digitálisz hatású anyag terápiás szélességét megnövelő gyógyászati készítmény előállításához történő felhasználására. Ha ezt a gyógyászati készítményt olyan betegnek adjuk be, aki valamely digitálisz hatású anyaggal történő kezelésben részesül, szintén elérjük a találmány célját, a digitálisz hatású anyag megnövelt terápiás szélességét.

Szabadalmi igénypontok:

1. Megnövelt hatásszélességű, kardiotonikus hatású gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egyrészt egy digitálisz hatású anyagot, másrészt valamely ciklikus GMP foszfodiészterázgátlót tartalmaz a gyógyszerkészítésnél szokásos vivőanyagok mellett.

2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy digitálisz hatású anyagként purpurea glikozidot tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy purpurea glikozidot és cikletanint tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy purpurea glikozidot és vinpocetint tartalmaz.

5. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy purpurea glikozidot és sildenafilt tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy purpurea glikozidot és zaprinastot tartalmaz.

7. Egy ciklikus GMP foszfodiészterázgátló hatóanyag felhasználása egy digitálisz hatású anyag terápiás szélességét megnövelő gyógyászati készítmény előállítására.

8. A 7. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy a ciklikus GMP foszfodiészterázgátló hatóanyag cikletanin vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sója.

9. A 7. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy a ciklikus GMP foszfodiészterázgátló hatóanyag vinpocetin.

10. A 7. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy a ciklikus GMP foszfodiészterázgátló hatóanyag sildenafil.

11. A 7. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy a ciklikus GMP foszfodiészterázgátló hatóanyag zaprinaszt.

SynoSens Kutató és Fejlesztő Kft.