

P02 01650

**AMINO-TETRALIN-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA SZÍV- ÉS ÉR-
RENDSZERI BETEGSÉGEK GYÓGYKEZELÉSÉRE HASZNÁLHATÓ
GYÓGYSZEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány szerint 5,6-dihidroxi-2-(metil-amino)-tetalint vagy 5,6-di(izobutiroil-oxi)-2-metil-amino-tetalint vagy ezeknek a vegyületeknek farmakológiai szempontból elfogadható sóját angiotenzint konvertáló enzim inhibitorával kombinálva alkalmazzák olyan gyógyszerek előállítására, amelyek a bal szívkamra rendellenes működésének kezelésére vagy újraformálására használhatók.

TK



AMINO-TETRALIN-SZÁRMAZÉKOK ALKALMAZÁSA SZÍV- ÉS ÉR- RENDSZERI BETEGSÉGEK GYÓGYKEZELÉSÉRE HASZNÁLHATÓ GYÓGYSZEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány 5,6-dihidroxi-2-(metil-amino)-tetralinnak és farmakológiai szempontból elfogadható sóinak, valamint 5,6-(diizobutiroil-oxi)-2-(metil-amino)-tetralinnak és farmakológiai szempontból elfogadható sóinak szív működési rendellenességek – mindenekelőtt a pangásos szívelégtelenség – gyógyítására használható gyógyszerek előállítására való alkalmazására vonatkozik.

A gyógykezelésben az utóbbi években tapasztalható fejlődés ellenére a halált előidéző okok közül még ma is az egyik leggyakoribb a pangásos szívelégtelenség.

A tüneti gyógykezelésnek rendszerint az a célja, hogy csökkentse az elégtelenül működő szív terhelését és javítsa a szív motorikus működését.

A közelmúltban bebizonyították, hogy a szívelégtelenség olyan lényeges biokémiai és neurohumorális változásokkal van összefüggésben, amelyekben különböző tényezők játszanak szerepet.

Tény, hogy ha a szív teljesítménye csökken, a szervezetben kompenzációs mechanizmusok lépnek működésbe a keringési homeosztázis fenntartása céljából.

Szívelégtelenség esetén az említett mechanizmusok aktiválásával kapcsolatos érösszehúzódnás megnöveli a perifériás erek ellenállását.

Ez azzal a következménnyel jár, hogy a terhelésnek a már legyengült szív igénybevételét tovább fokozó növekedése betegség kifejlődését eredményező ördögi kör kialakulásához vezet.

Ezt az általános érösszehúzódnást elsősorban a szimpatikus



idegrendszer aktiválódása okozza, amelyet a vérplazmában levő pirokatechin-aminok – mindenekeelőtt az adrenalin – koncentrációjának a szívelégtelenség korai jeleként bekövetkező növekedése idéz elő.

Úgy tűnik, hogy a szimpatikus idegrendszer aktiválódása és a betegség súlyossága egymással szorosán összefügg, sőt megállapították azt is, hogy a vérplazma noradrenalin-koncentrációja és a halálózási arányszám között közvetlen összefüggés van.

A pangásos szívelégtelenség gyógykezelésének ezért egyrészt a hemodinamikai faktoroknak, másrészt a neurohumorális rendszer farmakológiai szabályozásának a javítására kell irányulnia.

A betegek többsége esetében a dopaminerg hatóanyagok látشانak megfelelőbbnek arra, hogy szívelégtelenség kezelésére alkalmas, elfogadott gyógyszerekké váljanak.

A többi gyógyszerrel összehasonlítva elsősorban a dopamin rendelkezik különleges tulajdonságokkal, mert mind a dopaminergiás, mind az alfa- és a béta-adrenergiás receptorokat stimulálja.

A dopaminergiás receptoroknak két típusa létezik: az egyik típushoz tartozók – az érrendszer simaizmain levő DA₁-receptorok – a vesében, a bélfodorban, az agyban és a verőerek környezetében játszanak szerepet az értágulásban, míg a másik típushoz tartozó, az idegsejt-kapcsolódások előtt elhelyezkedő DA₂-receptorok megakadályozzák, hogy a szimpatikus idegeknek az idegdúc utáni végződéseiből noradrenalin szabaduljon fel és jusson el a véredényekhez, valamint a szívhez.

A dopaminnek a szívelégtelenség kezelésére való felhasználhatóságát azonban korlátozza az a tény, hogy szájon keresztül alkalmazva hatástalan.

Ehhez hasonlóan a dobutamint – a dopamin egyik szintetikus



analogonját – is csak intravénásan lehet alkalmazni.

Hosszú ideje kutatják már, hogy az amino-tetralin-származékokat mint a dopamin szerkezeti analogonjait milyen célokra lehet gyógyszerként alkalmazni.

Ezzel kapcsolatban azonban meg kell jegyeznünk, hogy mind-ezen vegyületek közül eddig még egyet sem vezettek be a gyógykezelési gyakorlatba.

A fenti vegyületek egyike – az 5,6-dihidroxi-2-(metil-amino)-tetralin-hidrobromid – a 4 134 997 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (Joseph G. Cannon) koszorúerek tágítására alkalmas hatóanyagként szerepel.

Cannon az előző bekezdés szerinti vegyületet kutyák vénájába percnként körülbelül 10 µg/kg testtömeg (8,5-13,9 µg/kg testtömeg) dózisban juttatta be folytonos infúzióval, és kimutatta, hogy ennek hatására jelentős mértékben megnövekedett a koszorús ereken átfolyó vér áramlási sebessége.

A leírásban ezentúl CHF 1035-nek nevezett 5,6-di(izobutiroil-oxi)-2-(metil-amino)-tetralint először a 2 123 410 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban említik egy sor más amino-tetralin-származék között, amelyeket – az adrenergiás receptorokon kifejtett hatásuk miatt – hörgőgörcsellenes potenciális hatóanyagokként ismertetnek.

Mind a továbbiakban a kísérletek során használt rövidítéssel CHF 1024-nek nevezett 5,6-dihidroxi-2-(metil-amino)-tetralinról, mind a CHF 1035-ről megállapították már, hogy szelektíven az adrenergiás β_2 -receptorokra hat.

Meglepetéssel tapasztaltuk, hogy a már ismert β_2 -agonista aktivitás mellett mind a CHF 1024, mind a CHF 1035 rendelkezik figyelemre méltó perifériás DA₂-aktivitással és preszinaptikus α_2 -aktivitással, aminek a következtében a szívelégtelenségben szenvedő

dő betegek magas szimpatikus tónusa csökken.

Állatkísérletek során bebizonyosodott, hogy az α_2 -, a β_2 - és a DA₁/DA₂-receptorokra gyakorolt kombinált hatásaik, valamint a szívre gyakorolt izotrop aktivitásuk révén mind a CHF 1024-nek, mind a CHF 1035-nek van értágító hatása.

A CHF 1024 és a CHF 1035 már igen kis dózisokban hatásos, még szájon keresztül alkalmazva is.

A találmány szerinti amino-tetralin-származékok perifériás α_2 -adrenergiás és perifériás β_2 -dopaminergiás hatásait mindezideig még nem ismertették.

Éppen ellenkezőleg, Hilditch A. és Drew G. M. lépből származó verőércsíkok elernyedését vizsgálva korábban megállapította, hogy az 5,6-dihidroxi-2-(metil-amino)-tetralin dopaminreceptor-antagonistaként hatástalan [European Journal of Pharmacology, **72**, 287-296 (1981)].

Ezzel szemben mi megállapítottuk, hogy a CHF 1024 és a CHF 1035 egyaránt agonistaként hat a dopaminergiás receptorokra, és mindkét vegyület szelektíven hat a preszinaptikus DA₂-receptorokra.

A vegyületek α_2 -adrenergiás és DA₂-dopaminergiás aktivitását kötődési tesztek keretében (1. és 3. példa), patkány neuronálisan stimulált izolált ondóvezetékében (2. példa) és nyúl végbél-farkcsonti izmában (4. példa) értékeltük ki.

A vegyületeknek a szív- és érrendszerre gyakorolt hatásait intravénás és intraduodenális alkalmazásuk után elaltatott patkányok felhasználásával *in vivo* körülmények között értékeltük ki (5. példa).

1. példa

A CHF 1024-nek és a CHF 1035-nek az adrenergiás α_2 -receptorokkal szemben mutatott affinitását emberi vérlemezkéken és patkány agykérgén vizsgáltuk.

Receptormarkerként az antagonistá hatású [³H]-rauwolscint használtuk, amely reverzibilisen, specifikusan és telítődésig kötődik.

A CHF 1024 sokkal nagyobb affinitást mutatott, mint a dopamin: affinitása a vérlemezkékben kilencszer, az agykéregben pedig tizenöt-ször volt nagyobb a dopaminénál. A CHF 1035 affinitása hasonló volt a referenciavegyületként használt dopaminéhoz.

A CHF 1035-nek a receptorral szemben mutatott kisebb affinitása valószínűleg a molekula észtereződésének tulajdonítható.

	CHF 1024	CHF 1035	Dopamin
Emberi vérlemezkék	$3,39 \times 10^{-7}$ ($\pm 0,13$)	$2,70 \times 10^{-5}$ ($\pm 0,45$)	$3,04 \times 10^{-6}$ ($\pm 0,38$)
Patkányagy-kéreg	$2,62 \times 10^{-7}$ ($\pm 0,58$)	$2,65 \times 10^{-6}$ ($\pm 0,67$)	$4,06 \times 10^{-6}$ ($\pm 0,97$)

A táblázatban IC₅₀-értékeket közlünk, amelyek megadják, hogy milyen koncentrációban kell a hatóanyagot alkalmazni a [³H]-rauwolscine fajlagos kötődésének 50%-os gátlásához.

2. példa

Neuronálisan stimulált, elkülönített patkány-ondóvezetékben dopaminnal összehasonlítva értékeltük ki a CHF 1024 és a CHF 1035 amino-tetralin-származékok α₂-adrenergiás aktivitását.

Az eredményeket a következő táblázatban IC₅₀-értékekben kifejezve közöljük, amelyek megadják azt a hatóanyag-mólkoncentrációt, amelynél az elektromos úton kiváltott összehúzó hatás 50%-osan gátolt.

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

C.I. = 95%-os konfidencia-intervallum.

A CHF 1024-es és a CHF 1035-ös vegyületek külön-külön kö-

rülbelül 20-70-szer olyan hatásosak, mint a dopamin.

3. példa

A perifériás dopaminergias DA₂-aktivitás (kötődési teszt)

A CHF 1024-nek a perifériális dopaminergias DA₂-receptorokkal szembeni affinitását szarvasmarha mellékvese-kéregállományán annak alapján értékeltük ki, hogy a CHF 1024 hogyan befolyásolja a [³H](-)szulpirid és a rendszer specifikus kötőhelyei közötti kölcsönhatást.

Referenciavegyületként dopamint alkalmaztunk.

Az eredményeket IC₅₀-értékekben, vagyis a fajlagos kötődés 50%-os gátlásához szükséges mólkoncentrációban kifejezve az alábbi táblázatban közöljük.

	CHF 1024	Dopamin
Szarvasmarha mellékvese-kéregállomány [³ H]-szulpirid	2,1 x 10 ⁻⁸	2,3 x 10 ⁻⁷

A CHF 1024-nek a DA₂-receptorokkal szemben mutatott affinitása 18-szorosa volt a dopaminénak.

4. példa

A perifériás dopaminergias DA₂-aktivitás (*in vitro* körülmények között végzett vizsgálat)

A CHF 1024-nek és a CHF 1035-nek a perifériális dopaminergias DA₂-receptorokra kifejtett hatását nyúl elektromos úton stimulált végbél-farcsonti izmában vizsgáltuk.

Mindkét vegyületre vonatkozóan megállapítottuk, hogy dózisfüggően gátolják az elektromos ingerléssel kiváltott összehúzódást, és körülbelül 3-szor olyan hatásosak, mint a referenciavegyületként alkalmazott dopamin.

Az eredményeket a következő táblázatban IC₅₀-értékekben ki-

fejezve közöljük, amelyek megadják azt a hatóanyag-mólkoncentrációt, amelynél az elektromos úton kiváltott összehúzóadás 50%-osan gátolt.

	CHF 1024	CHF 1035	Dopamin
IC ₅₀ (M)	3,73 x 10 ⁻⁸	2,96 x 10 ⁻⁸	9,93 x 10 ⁻⁸
C.I.	3,16 - 4,36	2,14 - 3,88	4,79 - 18,21

C.I. = 95%-os konfidencia-intervallum.

A szelektív DA₂-antagonista domperidon kompetitív módon antagonizálta a CHF 1024, a CHF 1035 és a dopamin által kifejtett hatásokat.

5. példa

A szív- és érrendszerre *in vivo* körülmények között kifejtett hatások

Hím albino patkányokat (Sprague Dawley, 350-400 g) elaltattunk 60 mg/kg testtömegdózisban alkalmazott nátrium-pentobarbitállal, majd intravénás infúzióval (6 mg/h) fenntartottuk a narkotizált állapotot. A légcsőbe a spontán lélegzés megkönnyítése céljából kanült vezetünk be, és a testhőmérsékletet Homiothermic Blanket Control System (Harvard, Anglia) alkalmazásával 37 °C-on tartottuk.

Kanült vezetünk be a jobboldali combverőérbe az artériás vérnyomás méréséhez, valamint a baloldali nyaki vénába vagy a nyombélbe a gyógyszer beadagolásához. Folyamatosan ellenőriztük nyomásmérő jelátalakító műszerrel az átlagos artériás vérnyomást és ECG-jelre bekapcsoló, átlagos teljesítményerősítő műszerrel a szívritmust.

A körülbelül 15-perces stabilizálási idő eltelte után 30 percen keresztül intravénás infúzióval percenként 0,23 µg/kg testtömeg, 0,69 µg/kg testtömeg, valamint 2,3 µg/kg testtömeg dózisban CHF 1024-et alkalmaztunk, majd az infúzió befejezése után további 30

percig regisztráltuk a szív- és érrendszeri paramétereiket.

A nyombélbe 1 mg/kg testtömeg dózisnak megfelelő mennyiségben CHF 1035-öt adagoltunk.

A CHF 3035-re adott válaszreakciót külön-külön, valamint együttesen intravénásan alkalmazott szelektív β_2 -adrenoceptor-antagonista ICI 118.551 (0,2 mg/kg testtömeg), valamint ugyancsak intravénásan alkalmazott dopaminergiás szelektív DA₂-antagonista domperidon (0,3 mg/kg testtömeg) jelenlétében és távollétében egyaránt meghatároztuk. Az antagonistákat 10 perccel a gyógyszernek a nyombélbe való beadagolása előtt alkalmaztuk.

A CHF 1024 intravénás alkalmazásával kiváltottuk az átlagos artériás vérnyomás dóziszfüggő csökkenését, ami még az infúzió befejezése után is tapasztalható volt.

A következő táblázatban az alapértékekhez képest mért eltérések átlagértékeinek és a közepes négyzetes \pm szórásértékek megadásával szemléltetjük, hogy az előző bekezdés szerinti vegyület intravénás infúzió formájában való alkalmazása hogyan befolyásolta narkotizált patkányok esetében az átlagos artériás vérnyomást.

CHF 1024 hordozó anyag	pg/kg/ /min)	n	Az infúzió megindítása után eltelt percek száma		Az infúzió befejezése után eltelt percek száma	
			5	30	5	30
--	i.v.	7	1,7 \pm 2,0	3,7 \pm 2,9	4,0 \pm 2,2	2,0 \pm 2,4
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 = a vizsgált állatok száma.

A kifejezetten alacsony vérnyomás dacára nem tapasztaltuk a pulzusszám növekedését.

Ehhez hasonló módon a nyombélbe 1 mg/kg testtömeg dózisban bejuttatott CHF 1035 a pulzusszám befolyásolása nélkül jelentős mértékben csökkentette a vérnyomást.

Az alacsony vérnyomásban megmutatkozó válaszreakciót az jellemezte, hogy a vérnyomás először gyorsan és feltűnően nagy mértékben csökkent (az alkalmazás után 5 perc elteltével az alapértékhez képest körülbelül 45%-os csökkenést mutató csúcshatást tapasztaltunk), majd a vérnyomás lassan növekedett (az alkalmazás után 2 óra elteltével az alapértékhez képest még mindig körülbelül 20%-os csökkenést mértünk).

Kimutattuk, hogy a β_2 -antagonistával végzett előkezelés jelentős mértékben csökkentette a csúcshatást, míg a DA_2 -antagonista nagymértékben megrövidítette a válaszreakcióként jelentkező alacsony vérnyomás időtartamát (a vérnyomás a beadástól számított 60 percen belül teljesen visszaállt az alapértékre). A két antagonisták együttes alkalmazása teljesen megszüntette az alacsony vérnyomásos válaszreakciót.

Így tehát kimutattuk, hogy a vegyület a Cannon által ismertettnél sokkal kisebb dózisokban alkalmazva is aktív, és az alacsony vérnyomást kiváltó hatásban mind az adrenergiás β_2 -receptorok, mind a dopaminerg DA₂-receptorok szerepet játszanak.

Úgy tűnik, hogy a vegyület hosszú ideig tartó hatása mindennekelőtt a DA_2 -stimulációnak tulajdonítható.

18 mérsékelt pangásos szívelégtelenségben szenvedő beteg részvételével (NYHA II-III. csoport), kettős vakpróbával végzett, randomizált kísérletet hajtottunk végre placebo alkalmazásával, hogy tanulmányozzuk, milyen hatásokat gyakorol a vegyület a hemodinamikai paraméterekre és a neurohumorális rendszerre.

Három egymást követő napon mindegyik beteg két aktív CHF



1035-dózist, valamint 1 placebodózist kapott.

A következő hemodinamikai paramétereket határoztuk meg:

- a tüdő hajszálereinek elszorításkor mért nyomása (PCWP) (Hgmm);
- keringési index (CI) [$l/(min \cdot m^2)$];
- lökettérfogat-jelzőszám (SVI) [$ml/(min \cdot m^2)$];
- a teljes vérhálózat ellenállása (SVR) ($dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$);
- pulzusszám (HR) (a szívverések száma/min);
- átlagos vérnyomás (BPM) (Hgmm).

A fenti paramétereket úgy határoztuk meg, hogy Swan-Ganz-katétert vezetünk be a jobb szívkamrába, majd mértük a vizsgált gyógyszer hemodinamikai paramétereit beadagolás előtt [„pre-dose” (PD)], valamint a beadagolást követően [„after-dose” (AD)] 300 perc elteltéig, az első két órában 20 percenként, majd 60 percenként.

A vegyület neurohormonokra gyakorolt hatásainak kiértékelése céljából mind a CHF 1035, mind a placebo alkalmazása előtt és 140 perccel alkalmazásuk után meghatároztuk továbbá a vérplazmában a noradrenalin (NE) koncentrációját (pg/ml), valamint az adrenalin (E) koncentrációját (pg/ml).

A három különböző dózisban alkalmazott CHF 1035 a következő táblázatban közölt változásokat idézte elő a hemodinamikai és a neurohumorális paramétereknél:

	5 mg		10 mg		15 mg	
	PD	AD	PD	AD	PD	AD
PCWP	22±5	18±4*	20±6	16±9*	21±7	16±6*
CI	3±1	3,4±1*	2,7±1	3,4±1*	3±1	4±1*
SVI	139±12	43±11	38±7	45±10*	40±10	49±11*
SVR	1243±2	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

*: $p < 0,05$.

Ezzel szemben a placebo alkalmazásakor ugyanezek a paraméterek nem változtak.

Az eredmények azt bizonyítják, hogy a vizsgálat szerinti dózisekben alkalmazott CHF 1035 jelentős mértékben javítja a hemodinamikai paramétereket, és rendkívül kedvező farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik.

Míg a perifériás érellenállást illetően dóziszfüggő csökkenést észleltünk – amelynek mértéke a három különböző dózisszint esetében az említés sorrendjében -15,4%, -27,0% és -35,2% volt –, a pulzusszámot illetően csak viszonylag kis mértékű, klinikai szempontból lényegtelen növekedést tapasztaltunk.

A szívkamra utóterhelésének a perifériás érellenállások mérséklődését kifejező csökkenése a keringési index jelentős mértékű növekedését eredményezi.

Ki kell ezenkívül emelni, hogy a tüdő hajszálereinek elszorításakor mért nyomás jelentős mértékben csökken, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer kivált vénás értágulatot is, aminek következményeként mérséklődik a szív balkamrájának az előterhelése.

A CHF 1035 általános arteriális és vénás hemodinamikai hatása tehát a gyógyszer perifériás értágító aktivitásának tulajdonítható.

Ez a perifériás receptorokon mutatott nyilvánvaló aktivitás képes lenne neurohumorális hiperreaktivitást előidézni, amelynek következményeként megnövekszik a vérplazmában a noradrenalin- és az adrenalinkoncentráció, és ez beteg egyének esetében nem kívánt válaszreakció.

Ezzel szemben a fenti eredmények azt bizonyítják, hogy a CHF 1035 képes anélkül szisztemikus értágulatot előidézni, hogy kiváltaná a vérplazmában a pirokatechin-amin koncentrációjának bármilyen mértékű növekedését.

A vegyület értágító aktivitása a receptorokkal szemben megnyilvánuló tulajdonságaiból – mindenekelőtt az idegsejt-kapcsolódás előtt elhelyezkedő DA₂- és α₂-receptorokon kifejtett hatásából – származik. Közismert, hogy ezeknek a receptoroknak a stimulálása gátolhatja a pirokatechin-amin felszabadulását.

Amint már említettük, az ipari országokban a pangásos szív-elégtelenség egyike a halált és keresőképtelenséget kiváltó leggyakoribb okoknak, és a klinikai gyakorlatban leggyakrabban előforduló kóros állapotok közé tartozik, amely az Amerikai Egyesült Államokban közel 4 millió, Európában pedig 14 millió embert érint.

Ennek a kóros állapotnak a gyógyszeres kezelésére jelenleg vizelethajtó szereket, az angiotenzint konvertáló enzim (ACE) működését gátló inhibitorokat és digitáliszt használnak.

A szakértők erősen hisznek abban, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegek farmakológiai kezelése elmarad az optimálistól, továbbá hatékonyabb kezelésre van szükség a komplikációk megelőzéséhez és ezáltal a megbetegedések számának, valamint a halálozási arányszámnak a csökkenéséhez.

Kimutattuk, hogy a vizelethajtó szerekkel vagy vizelethajtó szerekkel és ACE-inhibitorokkal és/vagy vizelethajtó szerekkel és digitálisszal végzett alapgyógykezelés mellett kiegészítő gyógykezelés keretében alkalmazott CHF 1035 javítja a pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek klinikai állapotát és testgyakorlásra való képességét.

Azt is kimutattuk, hogy a farmakodinamikai hatások tovább

tartanak, mint ameddig a hatóanyag koncentrációja a vérplazmában észlelhető. A testben levő hatóanyag kinetikájától független, hogy ezek a hatások időben hogyan alakulnak.

Kiértékeltek, hogy a kiegészítő gyógykezelés keretében alkalmazott CHF 1030 milyen hatásokat fejt ki vizelethajtó szerekkel vagy vizelethajtó szerekkel és az angiotenzint konvertáló enzim inhibitorával kezelt olyan betegeknél, akik kissé magas vérnyomásuk, a koszorús erek megbetegedése vagy idült szívizombántalom miatt pangásos szívelégtelenségben (NYHA II-III. csoport) szenvedtek.

Az összegyűjtött betegeket a kettős vakpróbával végzett kiegészítő kezeléshez véletlenszerűen osztottuk be a placebo, valamint a vizsgált hatóanyagot három különböző dózisban (5 mg, 10 mg, 15 mg) kapó betegek csoportjában.

A kísérleti gyógykezelés a vizsgálat első napjától a vizsgálat 28. napjáig tartott.

A betegek klinikai állapotát meghatározó paramétereknek a következőket tekintettük:

- tüdőbeli pangás;
- általános pangás;
- centrális hemodinamika és
- regionális véráramok.

A kezelésekre adott funkcionális válaszreakciót erőfeszítést igénylő tesztekkel, 6 perces sétáltatással és 130 méteres sétáltatással értékeltük ki.

A placeboval összehasonlítva a CHF 1035 javította a betegek funkcionális és klinikai állapotát.

Ez a javulás a NYHA funkcionális csoport, az erőfeszítést igénylő teljesítmény, a tüdőbeli és az általános pangás, a centrális hemodinamikai változások és a kisebb regionális/szervi véráramok

vonatkozásában mutatkozott meg.

A klinikai állapot kiértékeléséhez több, mint 60 tünetegyüttest vagy tünetet értékeltünk ki.

Statisztikai célra összegeztük a tünetekre és – amennyiben alkalmazhatók voltak – a tünetegyüttesekre adott pontszámokat, hogy megkapjuk a pangásos szívelégtelenség esetében patofiziológiai jelentőségű klinikai vegyület-pontértékeket (CCS-ek).

Három CCS-t határoztunk meg olyan módon, hogy összeadtunk néhány tünetegyüttesre és tünetre adott pontszámot. Minden egyes tünetegyüttest és tünetet csak egy CCS meghatározásához használtunk fel. A centrális hemodinamikára (CH, 0-17), a tüdőbeli pangásra (PC, 0-26) és az általános pangásra (SC, 0-8) kapott klinikai vegyület-pontértékek a NYHA funkcionális csoporttal a CHF 1035-tel végzett kiegészítő gyógykezelés előtt összefüggést ($p=0,013$; $p=0,001$; $p=0,001$), a CHF 1035-tel végzett kiegészítő gyógykezelés után pedig pozitív korrelációt mutattak ($p=0,001$; $p=0,022$; $p<0,001$).

A tüdőbeli pangásra vonatkozó CSS a CHF 1035-ös kiegészítő gyógykezelés előtt és után egyaránt korrelációt mutatott a 130 m-es séta átlagos sebességével ($p=0,002/p=0,035$), valamint a bal szívkamrának a diasztolés szakasz végén ($p=0,026/p=0,019$) és a szisztolés szakasz végén mért belső méreteivel.

A pangásos szívelégtelenségnél a tüdőbeli pangás tűnt a funkcionális állapot legfontosabb meghatározó tényezőjének, és ennek pontértéke volt a legérzékenyebb a CHF 1035-ös kiegészítő gyógykezelésre.

Ráadásul a farmakológiai és a klinikai farmakológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a CHF 1035 a vizeletürítést a nátriumürítés és a káliumürítés befolyásolása nélkül fokozza.

A CHF 1035 az 5,6-dihidroxi-2-(metil-amino)-tetralin diizobuti-

roil-észtere, amelyet CHF 1024-nek nevezünk.

A CHF 1035 közvetlenül alkalmazása után a plazma- és a szövetészterázok hatására átalakul a farmakológiai szempontból aktív, dezészterezett vegyületté, amelyre a találmány szintén vonatkozik.

Ezeknek a kedvező tulajdonságainak köszönhetően a CHF 1035 előnyösen alkalmazható prodrugként szívrendellenességek, mindenekelőtt a pangásos szívelégtelenség gyógykezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

A hatóanyag napi dózisa 1-100 mg, előnyösen 2,5-20 mg.

A hatóanyagot bármilyen módon – előnyösen orálisan – lehet alkalmazni.

Orális alkalmazás céljára a hatóanyagot a gyógyszergyártásban szokásosan alkalmazott adalékanyagok és kötőanyagok felhasználásával szilárd vagy cseppfolyós készítményekké, célszerűen tablettákká lehet formálni.

A találmány keretében felhasznált hatóanyagok más, különösen előnyös alkalmazási formái a transzdermális kompozíciók, amelyek a hatóanyagot megfelelő koncentrációban tartalmazó, a bőrön alkalmazható ragasztóanyagok, amelyekből a hatóanyag fokozatosan felszabadul és bekerül a véráramba.

A bal szívkamra szívkoszorúér-elzáródás utáni rendellenes működését kísérletileg modellezve vizsgáltuk, hogy az ACE-inhibitorral kombinálva alkalmazott CHF 1024 milyen hatással van az adrenergias aktivitásra és a bal szívkamra újraformálódására.

A bal szívkamra infarktus utáni újraformálódásához hozzátartozik a kamra fokozatos kitágulása, az infarktust túlélő izomsejtek túlfejlődése, a sejtállomány átrendeződése és a neurohumorális aktiválás. A neurohumorális válaszreakciót befolyásoló hatóanyagok –

mindenekelőtt az angiotenzint konvertáló enzim inhibitorai (ACEi) – kedvező hatást gyakorolnak a szívizominfarktus, valamint a pangásos szívelégtelenség kezelése során. Az ACE-inhibíció napjainkban ténylegesen ajánlott gyógykezelés pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek számára. Miután bebizonyítottuk, hogy a CHF 1024 csökkenti a szimpatikus hiperaktivitást (1), patkányokon végzett kísérlet keretében a balkamra rendellenes működésének (LVD) ACE inhibitorral való megakadályozásával igazoljuk, hogy a hatóanyag alkalmazása további előnyökkel járhat.

Ennek a kísérletnek tehát az volt a célja, hogy 1) vizsgáljuk, milyen hatást fejt ki CHF 1024 négy héten át tartó infúziója a morfológiai, a hemodinamikai és a neurohumorális változókra rendellenes működésű balkamrával rendelkező, ACEi-t kapó patkányokban és hogy 2) összehasonlítsuk ezeket a hatásokat a csak ACEi-vel négy hétig kezelt patkányoknál tapasztaltakkal.

ACEi-ként ennél a vizsgálatnál delapril alkalmaztunk.

Szívizominfarktust (MI) váltottunk ki 134 patkánynál, amelyekben baloldalon elköttük a szívkoszorúeret. Hat patkánynál nem végeztünk operációt. Két hónap elteltével a szívizominfarktuson bizonyítottan átesett, túlélő állatokat egy 4-hetes kezelésnek vetettük alá. Az állatokat véletlenszerű kiválasztással osztottuk be a következő kezeléseket kapó állatok valamelyik csoportjába: 1) $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nap}^{-1}$ delapril ($n=12$); 2) $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nap}^{-1}$ delapril és $0,33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nap}^{-1}$ CHF 1024 ($n=13$); és 3) vivőanyag (0,05% aszkorbinsav, $n=12$).

Delapril feloldottunk annyi ivóvízben, hogy végül $0,043 \text{ mg/ml}$ koncentrációjú oldatot kapjunk. A delapriloldatokat minden 3. napon frissen készítettük el, és koncentrációjukat minden 15. napon úgy állítottuk be, hogy az átlagos dózis $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{nap}^{-1}$ legyen.

A CHF 1024-et 4 héten át folyamatosan adagoltuk egy ozmotikus miniszivattyúval, amelyet a nyak mögött ültettük be a bőr alá.

Koncentrált CHF 1024-oldatokat úgy hígítottunk fel 10%-os desztillált vizes aszkorbinsavoldattal, hogy végkoncentrációjuk 40 mM legyen ($0,33 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{nap}^{-1}$ átlagos adagolási sebesség).

A kezelés 4. hetének megkezdésekor a patkányokat külön helyeztük el metabolikus ketrecekben, hogy a pirokatechin-aminokiválasztások méréséhez 24 órás vizeletmintát gyűjtsünk. A kezelési fázis befejezése után az állatokat 50 mg/kg testtömeg dózisban intraperitoneálisan alkalmazott pentobarbitállal narkotizáltuk. Egy mikrocsúccsal rendelkező nyomásmérő műszert vezetünk be a jobboldali nyaki verőérbe a szisztolés és a diasztolés vérnyomás (SBP, DBP) regisztrálása céljából, majd előretoltuk a bal szívkamrába, hogy mérjük az LV-nyomásokat. Ezt követően a szívet diasztolés fázisban megállítottuk az LV-hisztomorfometriás analízis elvégzése céljából. Csak azoknál a patkányoknál végeztük el az analízist, amelyeknél a 6-10 szeriális keresztmetszetben hisztológiai úton meghatározott, az LV-terület százalékában kifejezett átlagos infarktusméret $\geq 12\%$ volt. Minden egyes kísérleti csoportban 6 vivőanyaggal, 6 csak delaprillal és 8 delaprillal és CHF 1024-gyel kezelt, valamint 6 nem operált állatot vizsgáltunk.

A norepinefrin vizelettel való kiválasztását a csak delaprillal végzett kezelés nem befolyásolta, a CHF 1024-es kezelés azonban a vivőanyaggal kezelt csoporthoz képest 40%-kal csökkentette.

Az LV kétdimenziós és háromdimenziós morfometriás elemzéseit a korábban már ismertetett módszer (1), valamint a háromdimenziós kiértékelésekhez továbbfejlesztett módszer (2) szerint végeztük.

A bal szívkamra geometriáját befolyásolta az infarktus. Ez kitű-

nik abból, hogy a nem operált állatokkal összehasonlítva a vivő-anyag-infúzióval kezelt MI csoport állatainál nagyobb lett az LV-kamra ekvatoriális sugara (+30%, $p=0,005$) és a teljes LV magasság (+8%, $p=0,047$), valamint eltolódott az LV-kamra középpontja („kamraeltolódás”, $p < 0,001$).

Természetes, hogy a leírásban közölt ismeretek alapján a találmánnyal kapcsolatban lehetőség van számos módosításra és változtatásra. Így tehát magától értetődik, hogy a találmány a mellékelt igénypontok szerinti oltalmi körön belül a leírásban példaként ismertetett eljárástól eltérő módon is megvalósítható.

Szabadalmi igénypontok

1. 5,6-Dihidroxi-2-(metil-amino)-tetralinnak vagy 5,6-di(izobutiroil-oxi)-2-metil-amino-tetralinnak vagy ezen vegyületek farmakológiai szempontból elfogadható sóinak az alkalmazása angiotenzint konvertáló enzim inhibitorával kombinálva a bal szívkamra rendellenes működésének a kezelésére vagy újraformálására alkalmas gyógyszerek előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy a bal szívkamra újraformálása szívizominfarktus következménye.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, **azzal jellemezve**, hogy az angiotenzint konvertáló enzim inhibitora delapril.

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

helyett a meghatalmazott:

*napj nélkül
2002.09.09
RK*

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Dr. Palágyi Tivadar
szabadalmi ügyvivő