

(19)



(10) **LT 96-079 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **96-079** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 38/22**  
**A61P 29/00**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1996 05 31**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 10 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: **—**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US94/12621**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1994 11 02**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **1996 05 31**
- (30) Prioritetas: **146520, 1993 11 02, US**
- (71) Pareiškėjas:  
**NEUROBIOLOGICAL TECHNOLOGIES, INC., 1440 Regatta Boulevard,  
Richmond, CA 94804, US**
- (72) Išradėjas:  
**Irwin A. BRAUDE, US**
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:  
**Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabalienės kontora METIDA, Verslo  
centras VERTAS, Gynėjų g. 16, LT-01109 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:  
**Kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus panaudojimas vaistų gamyboje**

(57) Referatas:

Išradime siūloma kortikotropiną išlaisvinantį faktorių (CRF) panaudoti vaistų, skirtų pacientams, sergantiems vienu iš chroniškų uždegiminių artritidų, tokiu kaip reumatinis artritas, gydymui, gamyboje. CRF sumažina chroniškos ligos epizodinius uždegimo paūmėjimus. Vaistiniai preparatai CRF pagrindu rodo priešuždegiminį poveikį net ir esant įsisenėjusiai ligai.

**LT 96-079 A**

Šis išradimas daugiausia susijęs su kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus (CRF) arba jo analogų panaudojimu sutinimo mažinimui, kai, esant chroniškiems uždegimams, atsiranda epizodiniai paūmėjimai.

Žmones kamuojančių ligų tarpe yra ir chroniški uždegiminiai artritidai, kuriems priklauso reumatinis artritas, Reiterio sindromas, ankilozinė spondiliozė, psoriazinis artritas ir uždegiminė žarnyno liga. Vien reumatinis artritas Jungtinėse Valstijose kasmet yra apie 33000 mirčių priežastis. Iki šiol ši liga yra nepagydoma, o to priežastis nėra aiški. Sergantiems artritu, laikas nuo laiko kyla "protrūkliai" arba epizodiški paūmėjimai, kurie tęsiasi nuo savaitės iki mėnesio.

Steinman ("Autoimuninė liga", Scientific American, pp.107-114, September, 1993) aptaria keletą galimų naujų autoimuninės ligos, tokios kaip reumatinis artritas, gydymo traktuočių. Viename iš jų siūloma kurti maketus, kurie tikėtų į HLA (žmogaus limfocitų antigeno) įtrūkimą, bandant eliminuoti T ląsteles. Pagal kitą traktuotę, laikoma, kad monokloninis antikūnas, kuris susijungia su auglio nekrozės faktoriumi, turėtų didinti sąnarių judrumą ir mažinti nelankstumą, susijusį su reumatinium artritu. Vis tik, iki šiol nėra patvirtinta, kad šios galimos naujos traktuotės pasirodys terapiškai efektyvios.

Norint padėti ieškoti gydymo būdų, buvo sukurti ir išstbulinti gyvuliukų modeliai, naudojant artritu imlias žiurkių linijas. Šalia kitų galimų nenormalumų, "Luiso" artritu imlios žiurkės pasižymi deficitiniu hipotalaminiu CRF atsaku į įvairius stimulus, ir todėl tyrinėtojai gali eksperimentiškai sukelti uždegiminius artritus bei kai kurias kitas autoimunines ligas. Piebald-Viral-Glaxo ("PVG") žiurkių modelio atveju, skirtingai nuo Luiso linijos žiurkių, neatrodo, kad gyvuliukai turėtų hipotalamo-hipofizio-adrenalinės ("HPA") ašies defektą, bet vis dėlto jie yra imlūs artritu.

JAV patente Nr.5006330 (paskelbtas 1991 m. balandžio 9 d., išradėjai Sternberg ir kt.) aprašomas Luiso žiurkių gyvuliukų modelio, kuriame eksperimentiniams gyvuliukams sukeltas artritas, kaip reakcija į A grupės streptokokų ląstelių sienelių fragmentų poveikį, panaudojimas, modeliuojant žmonių reumatinį artritą. Sternberg ir kt. parodo, kaip galima panaudoti šį modelį, nustatant žinduolių jautrumą uždegiminėms ligoms. Sternberg ir kt. aprašo "CRH" (kortikotropiną išlaisvinančio hormono) matavimą, suleidus įvairius

agentus. CRH yra kitas pavadinimas kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus (čia ir toliau "CRF"), kuris yra 41 aminorūgštį turintis neuropeptidas, esantis smegenyse ir periferinių nervų galūnėse, ir kuris stimuliuoja ACTH išlaisvinimą iš hipofizio ląstelių smegenyse ir iš tokių periferinių padėčių, kaip nervų galūnės ir leukocitai. Sternberg ir kt. taip pat aprašo CRF injekcijas ir po jų einančius ACTH ir kortikosterono matavimus.

Buvo aprašyta, kad antikūnai, nukreipti prieš CRF, dalinai panaikina uždegiminį atsaką, ir tai įvairiems tyrinėtojams leido manyti, kad CRF yra prouždegiminis agentas. [Karalis ir kt. "Autokriniškas arba parakriniškas uždegiminis kortikotropiną išlaisvinančio hormono poveikis *in vivo*", *Science*, 254, 421-423 (1991)].

JAV patente Nr.4489163 (išradėjai Rivier ir kt., paskelbtas 1984 m. gruodžio 18 d.) aprašomas žiurkių CRF ir jo analogai. Žmogaus CRF turi tą pačią seką, kaip ir žiurkių CRF. Yra daugybė šioje srityje žinomų CRF analogų. JAV patente Nr.4415558 (išradėjai Vale, Jr. ir kt., paskelbtas 1983 m. lapkričio 15 d.) aprašoma avies CRF sintezė, analogai ir oCRF išskyrimas iš avino hipotalamo ekstraktų. Rasta, kad sintetinis oCRF mažina kraujo spaudimą.

Labai panašus peptidas - souvadžinas - aprašytas *Regulatory Peptides*, 2, pp.1-13 (1981). Souvadžinas yra 40 aminorūgščių turintis peptidas, ir buvo paskelbta, kad jo biologinis aktyvumas pasireiškia žinduolių kraujo spaudimo mažinimu ir ACTH bei  $\beta$ -endorfino sekrecijos stimuliavimu.

JAV patente Nr.4528189 (išradėjai Lederis ir kt., paskelbtas 1985 m. liepos 9 d.) ir JAV patente Nr.4533654 (išradėjai Lederis ir kt., paskelbtas 1985 m. rugpjūčio 6 d.) aprašomi peptidai, panašūs į žiurkės ir avies CRF, bei jų analogai, ir buvo rasta, kad šis baltojo siurbtuko ir karpio urotenzinas atitinkamai stimuliuoja ACTH ir mažina kraujo spaudimą. CRF giminingas peptidas - baltojo siurbtuko urotenzinas - turi tą pačią aminorūgščių seką, kaip ir karpio urotenzinas, išskyrus tai, kad 24-osios padėties aminorūgštis yra izoleucinas, o 27-osios - glutamino rūgštis.

Ling ir kt., *BBRC*, 122, pp.1218-1224 (1984) aprašo ožkos CRF struktūrą, kuri yra tokia pati, kaip ir avies CRF. Esch ir kt., *BBRC*, 122, pp.899-905 (1984) aprašo jaučio CRF struktūrą, kuri skiriasi nuo avies ir ožkos CRF tik viena aminorūgštimi (33-je padėtyje yra asparaginas, o ne serinas, kaip ožkos ir avies). Kiaulės CRF išskyrė ir charakterizavo Patthy ir kt., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82, pp.8762-8766 (1985). Kiaulės CRF turi tokią pačią

aminorūgščių seką (1-39 liekanos), kaip ir žiurkės/žmogaus CRF ir skirasi nuo jų tik 40-je ir 41-je padėtyse. 40-je padėtyje gali būti arba asparaginas arba izoleucinas, o 41-ji liekana yra fenilalaninamidas.

JAV patente Nr.4801612 (išradėjas Wei, paskelbtas 1989 m. sausio 31 d.) aprašomas korikotropiną išlaisvinančio faktoriaus arba jo analogų panaudojimas, skiriant juos pacientui, uždegiminio atsako (ūmaus) stabdymui odos arba gleivinės membranose, o JAV patente Nr.5137871 (paskelbtame 1992 m. rugpjūčio 11 d., išradėjas Wei) aprašomas CRF (arba jo druskų, arba jo analogų) panaudojimas, gydant pacientus nuo smegenų sužeidimo arba ligos, nervų sistemos arba raumenų ligų, kurių faktorius yra edema.

Kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus (CRF) skyrimas pacientams, sergantiems vienu iš chroniškų uždegiminių artritidų, tokių kaip reumatinis artritas, sumažina epizodinius uždegiminės ligos paūmėjimus. Šiame išradime siūlomos CRF dozės duoda priešuždegiminius rezultatus, priklausomai nuo dozės, net ir įsisenėjusios ligos atveju. Taigi, įgyvendinant išradimą, siūloma tokių nepagydomų ligų, kurios nepasiduoda dabartinei terapijai, gydymui panaudoti CRF arba jo analogus.

Gydymas turi būti atliekamas sveikatos apsaugos specialistų, paprastai terapeutų, priežiūroje, ir gali būti kombinuojamas su kitais vaistais ir gydymo būdais. Kadangi priešuždegiminiai efektai ir kiti pagerėjimo rezultatai pasireiškia jau po kelių dienų, gydant epizodinius paūmėjimus, kurie paprastai užtruktų nuo savaitės iki kelių mėnesių, tai, atliekant gydymo kursą CRF, pacientai pajunta efektyvų nemalonių arba netgi nepakeliamų simptomų sumažėjimą.

#### Trumpas brėžinių aprašymas

Figūra 1 yra perspektyvinis vaizdas, iliustruojantis dvi imlių mikobakterijomis sukeliama artritui Liuiso "LEW/N" pelių patinėlių letenėles, kur 10 letenėlė yra kontrolė, o į 12 letenėlę buvo įleista *Mycobacterium* artritui sukelti;

Figūra 2 grafiškai iliustruoja kojos letenėlės sutinimo (vienas vienetas atitinka 0,001 colio), naudojant artritui imlių žiurkių gyvuliukų modelį, priklausomybę nuo laiko kontroliniams gyvuliukams ir gyvuliukams, gydytiems pagal šį išradimą, naudojant dvi skirtingas dozes (50 ir 100  $\mu$ g CRF; suleista po oda, kilogramui kūno svorio), kuriems

kojos letenėlės ištinimas matuotas letenėlėje, į kurią suleista mikobakterijų (kairioji užpakalinė);

Figūra 3 yra panaši į Fig.2, tik ji iliustruoja letenėlių, kurios yra priešingoje pagal skersinę plokštumą pusėje nuo letenėlių, į kurias buvo padarytos injekcijos (dešinioji užpakalinė), matavimus;

Figūra 4 grafiškai iliustruoja dešinėsios užpakalinės letenėlės iš Fig.3 artrito požymių priklausomybę nuo laiko;

Figūra 5 yra panaši į Fig.4, tik matuota kita letenėlių pora (priekinė kairioji ir priekinė dešinioji);

Figūra 6, įskaitant A-E dalis, yra panaši į Fig.2, tik didesnė šio išradimo preparato dozė (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kūno svorio) leidžiama po oda į mikobakterijomis paveiktos kojos letenėlę (kairioji užpakalinė), praėjus 40 dienų po ligos sukėlimo;

Figūra 7, įskaitant A-E dalis, yra panaši į Fig.6, tik matuota priešingos pagal skersinę plokštumą kojos letenėlė (dešinioji užpakalinė); ir

Figūra 8 grafiškai iliustruoja artrito požymių priklausomybę panašiai, kaip ir Fig.4, tik formatas panašus į Fig.6.

Galimas dalykas, kad ankstesni pranešimai, kad CRF randamas žinduolių, sergančių uždegiminiu artritu, galūnėse ir kad CRF yra prouždegiminis agentas, yra korektiški, nes galima manyti, kad šis peptidas gali būti arba prouždegiminis arba priešuždegiminis, priklausomai nuo susidariusio endogeninio peptido kiekio, priklausančio nuo to, kaip "uždegiminė" ląstelė reaguoja į CRF arba kai CRF susidaro uždegiminio atsako eigoje. Tačiau tolimesnis šio darbo aprašymas rodo, kad CRF skyrimas pacientui gali būti terapiškai efektyvus, stabdant epizodinius paūmėjimus ir chroniškus uždegiminius atsakus nuo dozės priklausančiu būdu. Taigi, šis išradimas yra skirtas CRF panaudojimui vaistų, skirtų pacientų, sergančių chroniškais uždegiminiais artritidais, tokiems kaip reumatinis artritas gydymui, gamyboje.

Šio išradimo praktikoje naudojamas CRF. Terminas "CRF" apima ir CRF analogus bei CRF giminingus, žinomus šioje srityje peptidus. CRF terapinės kompozicijos, skirtos laikymui, gali būti pagamintos liofilizuotų sukibusių dalelių arba vandeninių tirpalų formoje, sumaišant norimo grynumo laipsnio CRF su pasirinktais fiziologiškai priimtinais

nešikliais, priedais arba stabilizuojančiomis medžiagomis. Priimtini nešikliai, pagalbinės medžiagos arba stabilizuojančios medžiagos turi būti vartotojui netoksiškos medžiagos, jei vartojamos jų reikiamos dozės ir koncentracijos. Tokios medžiagos yra buferiai, tokie kaip fosfatas, citratas ir kitos organinės rūgštys; antioksidantai, įskaitant askorbo rūgštį; žemos molekulinės masės (mažiau nei 10 liekanų) polipeptidai; baltymai, tokie kaip serumo albuminas, želatina arba imunoglobulinai. Kaip kiti komponentai gali būti glicinas, glutaminas, asparaginas, argininas arba lizinas; monosacharidai, disacharidai ir kiti angliavandeniai, įskaitant gliukozę, manozę arba dekstrinus; chelatus sudarantys agentai, tokie kaip EDTA; cukrų alkoholiai, tokie kaip manitolis arba sorbitolis; druskas sudarantys kontrajonai, tokie kaip natriis; ir/arba nejoninės paviršiaus aktyvios medžiagos, tokios kaip Tween, Pluronic arba PEG.

Vaisto vartojimo būdas gali būti bet koks iš žinomų būdų, įskaitant, bet neapsiribojant, intraartikulinį, intraveninį, intratekalinį, poodinį, injekcinį, intranazalinį, peroralinį arba per implantuotą įtaisą. Tinkami implantatai apima, pavyzdžiui, gelio putų, vaško arba mikrodalelių pagrindu pagamintus implantatus. Geriau, kai į vietiniam vartojimui skirtus preparatus įeina agentai, palengvinantys perdavimą per odą, tokie kaip tirpinimo agentai, arba naudojami palengvinantys perdavimą per odą įtaisai, tokie kaip žinomos kryptingos perdavimo sistemos ir tobulinamos greitai besivystančios vaistų perdavimo per odą technologijos.

Terapiškai efektyvios CRF arba jo analogų dozės žmonėms pagal šį išradimą, geriausiai yra bent jau apie 0,01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Sistemiskai vartojant (pvz., poodiniu arba intraveniniu būdu), geresnė dozė yra maždaug nuo 0,1 iki 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , geriausia - maždaug nuo 1 iki 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Vartojant lokaliu būdu (pvz., leidžiant į sąnarį), tinkamiausia dozė yra maždaug nuo 1 iki 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Vartojamos CRF dozės gali būti įleidžiamos lėtai, pavyzdžiui, suleidžiant po oda arba per odą, arba jas galima įleisti tiesiai į skaudamą kūno dalį.

Gydomieji pacientai turi būti sveikatos apsaugos specialisto, tokio kaip terapeutas, priežiūroje, kuris pats gali suleisti terapinę kompoziciją, turinčią CRF, arba paskirti pacientui tokią kompoziciją, kurią jis pats gali susileisti (tokią kaip, pavyzdžiui, iš anksto užpildyti švirkštai). Ypatingai tinkamos yra sisteminio vartojimo formos, nes uždegimas pasireiškia protrūkiiais daugelyje vietų. Nors šiame išradime siūlomas CRF panaudojimas,

kaip bus pailiuosuota toliau, pasirodo esąs veiksmingas, deĵa, nutraukus gydymą, veiksmingumas dingsta. CRF bei jo analogai gali būti kombinuojami ir su kitais vaistais.

Pagal šį išradimą, CRF vartojimas potencialiai gali tęstis iki maždaug trijų savaičių, bet ilgą laiką vartojant, pradeda pasireikšti šalutiniai efektai (pvz., Kušingo sindromas). Taigi, šio išradimo praktikoje pirmiausiai numatoma jį panaudoti ūmių epizodinių protrūkių gydymui, o CRF gali būti pradedamas vartoti ir praėjus 40 dienų nuo epizodinio uždegiminio paūmėjimo.

Nors peptidai paprastai yra vandenyje tirpūs, jeigu jie yra tipiškai sintezuoti, jie gali būti vartojami farmaciškai tinkamų netoksiškų druskų, tokių kaip druskų, sudarytų su rūgštimis, formoje. Druskų, sudarytų su rūgštimis, pavyzdžiais yra hidrochloridas, hidrobromidas, sulfatas, acetatas, citratas, benzoatas, sukcinatas, maleatas, askorbatas, tartratas ir panašios. Šalia to, kad CRF gali būti vartojamas bet kokiame farmakologiškai priimtiname nešiklyje, priklausomai nuo pageidaujamo vartojimo būdo, jis gali būti kartu su skystu nešikliu inkorporuojamas į liposomas, mikrokapsules, polimerus arba vaško pagrindu pagamintus ir kontroliuojamo vaisto išsiskyrimo preparatus, arba jis gali būti tablečių, piliulių arba kapsulių formoje.

CRF arba jo analogai gali būti naudojami gydyti pacientams, sergantiems vienu iš chroniškų uždegiminių artritidų. Laikoma, kad į chroniškus uždegiminius artritidus įeina reumatinis artritas, Reiterio sindromas, ankilozinė spondiliozė, psoriazinis artritas ir uždegiminė žarnyno liga. Gydymas CRF ypatingai tinkamas, esant epizodiniams paūmėjimams, ir duoda priešuždegiminius rezultatus priklausomai nuo dozės. Eksperimentai rodo, kad nežiūrint į vartojimo laiką (pvz., ir praėjus apie 40 dienų nuo epizodinio paūmėjimo), naudojant išradime siūlomą CRF, sumažinamas uždegimas ir esant įsisenėjusiai ligai; tačiau rasta, kad kai gydymas nutraukiamas, uždegimo simptomai vėl pasireiškia. Taigi, šiame išradime siūlomas preparatas yra skirtas daugiau palengvinimui, o ne visiškam išgydymui.

### Eksperimentinė dalis

Terapinis veiksmingumas parodomas, naudojant adjuvantinio artrito modelį, kuriame artritui sukelti į artritui imlių Liuiso "LEW/N" žiurkių patinėlių kairiosios užpakalinės kojos letenėlę įšvirkščinama negyvų *Mycobacterium* bakterijų.

Kaip parodyta fig.1, praėjus maždaug šešiolikai dienų nuo ligos sukėlimo (t.y. gyvuliukai paveikti valgomosios druskos tirpalu), gyvuliukų letenėlės yra tokios, kaip 10 letenėlė; tačiau tuoj pat po ligos sukėlimo, letenėlė, į kurią buvo suleista mikobakterijų, (o vėliau, kaip toliau bus aprašyta, ir kitos letenėlės) yra tokia, kaip 12 letenėlė, t.y. pasireiškia ištinitas. Kojos letenėlės ištinitas yra uždegimo signalas. Žinoma, kad uždegimą lydi paraudimas, ištinitas, karštis ir skausmas, kaip kūno reakcija į sužeidimą arba kitokį poveikį. Praėjus penkioms dienoms po ligos sukėlimo, po oda buvo leidžiamas CRF du kartus per dieną 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  arba 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozėmis. Vaisto leidimas du kartus per dieną buvo tęsiamas 20 dienų. Praėjus maždaug 16 dienų nuo ligos sukėlimo, CRF apdorotų gyvuliukų ištinitas arba uždegimas buvo palyginti nedidelis.

Pradedant nuo pirmosios vaisto leidimo dienos (t.y. penktą dieną po negyvų mikobakterijų suleidimo) ištinito dydis buvo nustatomas kroncirkuliu, matuojant kairiosios užpakalinės (į kurią buvo įleista mikobakterijų) letenėlės storį. Šis matavimas naudotas "pirminio" arba ūmaus uždegimo laipsniui įvertinti. Vėliau (praėjus maždaug dar 10-12 dienų), sutinsta ir pasireiškia uždegimas ir dešiniojoje užpakalinėje letenėlėje. Tai vaizduoja chronišką uždegiminį atsaką.

Fig.2 pavaizduoti kontrolinių žiurkių, žiurkių, gavusių du kartus per dieną 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kūno svorio CRF dozę, ir žiurkių, gavusių du kartus per dieną 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kūno svorio CRF dozę, kairiosios užpakalinės letenėlės, kurioje yra pirminis uždegimas, ištinito duomenys (matuota 32 dienas). Vertikaliąją ašį padalinta vienetais, kur vienas vienetas atitinka 0,001 colio. Kaip matyti iš fig.2 duomenų, CRF panaudojimas pagal šį išradimą duoda priešuždegiminius rezultatus, ir jie priklauso nuo dozės. Fig.2 parodytos trys kreivės prasideda praėjus 5 dienoms nuo mikobakterijų suleidimo į kairiąją užpakalinę letenėlę. Kai du kartus per dieną suleidžiama 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  CRF dozė, ištinitas, lyginant su kontrole, sumažėja. Dar didesnis sumažėjimas stebimas, suleidus 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$

Fig.3 pavaizduoti panašūs kaip ir fig.2 duomenys, tik matuota dešinėsios užpakalinės letenėlės ištinimo laipsnis, kuris atitinka chronišką uždegiminį atsaką. 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  arba 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  CRF dozių suleidimas pradėtas, praėjus penkioms dienoms po poveikimo mikobakterijomis, kaip ir fig.2, tačiau dešinioji užpakalinė letenėlė pradeda tinti vėliau negu kairioji užpakalinė letenėlė, pailiustruota fig.2. Be to, dešinioji užpakalinė letenėlė sutinsta mažiau, negu kairioji užpakalinė letenėlė. Tai savaime aišku, nes dešinioji užpakalinė letenėlė nėra tiesiogiai paveikta, kaip kairioji užpakalinė letenėlė. Vis dėlto, kaip galima pastebėti, pradedant maždaug nuo 11 dienos, dešinioji užpakalinė letenėlė pradeda tinti; tačiau, kai gyvuliukai gavo CRF pagal šį išradimą, ištinimas yra labai nedidelis (tiek esant 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , tiek ir 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozėms).

Fig.4 pavaizduoti rezultatai, gauti su gyvuliukais, tokiu pačiu būdu kaip ir fig.3, tik naudojama įvertinimo sistema, kurioje "0" reiškia, kad nėra artrito, o "4" reiškia labai išreikštą artritą. Artrito požymiai įvertinami, kombinuojant faktorius, įskaitančius kojos letenėlės procentinį pakenkimą, bei bendruosius ligos simptomus (tokius kaip ištinimas, paraudimas ir formos iškraipymas). Fig.4 duomenys rodo, kad abi CRF dozės (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ir 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) yra aktyvios, mažinant artrito požymius, nors 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozė duoda didesnę efektą. Fig.4 pavaizduoti duomenys gauti, matuojant dešiniąją užpakalinę letenėlę.

Fig.5, atliekant tokius pačius matavimus kaip ir fig.4, įvertintos abi priekinės letenėlės. Tai yra ir fig.4, ir fig.5 vaizduoja daugiau chronišką, o ne ūmias situacijas. Tačiau priekinių letenėlių, panaudotų fig.5 duomenims gauti, tinimo pradžia ir kiti simptomai yra dar labiau uždelsti ir mažiau išreikšti negu dešinėsios užpakalinės letenėlės, panaudotos fig.4 duomenims gauti. Iš fig.5 duomenų ypatingai matosi, kad CRF vartojimas pagal šį išradimą yra labai efektyvus, gydant chronišką uždegiminių artritų klinikinius pasireiškimus.

Fig.2-5 apibendrintuose rezultatuose gydymas buvo pradėtas, praėjus penkioms dienoms po ligos sukėlimo. Kita eksperimentų serija atlikta, sukeliant ligą taip pat kaip ir anksčiau, ir gyvuliukai gydomi pagal šio išradimo būdą 20 dienų (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozės leidžiamos po oda du kartus per dieną), tik gydymo kursas pradedamas, praėjus 5 dienoms, 10 dienų, 15 dienų, 25 dienoms arba 40 dienų po ligos sukėlimo. Šių eksperimentų duomenys apibendrinti fig.6-8.

Fig.6 A-E dalys iliustruoja kairiosios užpakalinės kojos letenėlės matavimus. A dalyje pavaizduota kontrolinių žiurkių ir žiurkių, kurios pradėtos gydyti praėjus 5 dienoms po ligos sukėlimo (pažymėta neužtušuota rodykle) ir gydymas baigtas po 20 dienų (parodyta užtušuota rodykle), gydymo rezultatai. Taigi, pradėdant gydyti tiksliai praėjus 5 dienoms po ligos sukėlimo, letenėlės storis labai sumažėja, lyginant su kontrole, ir storio mažėjimas tęsiasi tol, kol nutraukiamas gydymas; tada tinimas vėl prasideda ir vis didėja, kol maždaug po 60 dienų nebesimato skirtumo tarp gydytos letenėlės ir kontrolinės (negydytos) letenėlės. Panašiai, B dalis iliustruoja duomenis su kontrolinėmis ir bandomosiomis žiurkėmis, kurioms gydymas pradėtas 10 dieną ir baigtas 30 dieną, C dalis - gydymas pradėtas 15 dieną ir baigtas 35 dieną, D dalis - gydymas pradėtas 25 dieną ir baigtas 45 dieną ir E dalis - gydymas pradėtas 40 dieną ir baigtas 60 dieną. Šie duomenys rodo, kad, gydant CRF, labai sumažėja letenėlės ištinimas net ir esant įsisenėjusiai ligai, ką iliustruoja E dalis. Taigi, kaip matyti iš fig.6 E dalies, kai gydymas pradėtas praėjus 40 dienų po ligos sukėlimo, gydomos letenėlės ištinimas sumažėja.

Fig.7 A-E dalys iliustruoja panašius į fig.6 aprašytus duomenis, tik matuotas gyvuliukų dešinėsios užpakalinės kojos letenėlės ištinimas. Tai yra, kaip ir fig.3, kadangi matuojamas būtent dešinėsios užpakalinės letenėlės sutinimas (mikobakterijų injekcija padaryta į kairiąją užpakalinę letenėlę ir ji atspindi ūmų uždegimą), tai dešinioji užpakalinė letenėlė atspindi chroniškus uždegiminius atsakus. Šie duomenys dar kartą parodo, kad CRF vartojimas pagal išradimą labai mažina ištinimą net ir esant įsisenėjusiai ligai, kai pasireiškia chroniški uždegimai.

Eksperimentuose, panašiuose į fig.6 ir fig.7 pavaizduotus eksperimentus, bet kuriuose artrito laipsnis buvo vertinamas pagal požymių sistemą, aprašytą prie fig.4, parodoma, kad gydymas pagal šį išradimą yra efektyvus ir bendrųjų požymių atžvilgiu, nors galbūt netaip aiškiai matomas, negu pagal letenėlės ištinimo mažinimą. Kiekvienoje iš fig.8 A-E dalių gyvuliukų gydymo pradžia pažymėta neužtušuotomis rodyklėmis. Gydymo pabaigos laikas pažymėtas užtušuotomis rodyklėmis.

Taigi, kaip parodyta fig.8 A dalyje, praėjus penkioms dienoms po to, kai į gyvuliuko kairiosios užpakalinės kojos letenėlę buvo suleista negyvų mikobakterijų, buvo pradėta gydyti CRF pagal šį išradimą dešinioji užpakalinė letenėlė ir gydymas tęsiamas 20 dienų. Gydymo eigoje artrito požymiai sumažėjo, lyginant su kontrole, bet nutraukus gydymą, šie

požymiai vėl sustiprėjo. Taigi, CRF tikslinga naudoti terapinėje praktikoje, o ne profilaktikoje. Tačiau svarbu pažymėti (tai iliustruoja fig.8 D dalis), kad gydymas CRF net ir po 25 dienų yra dar efektyvus.

Reikia priminti, kad aukščiau duotas išradimo aprašymas, tinkamiausi šio išradimo realizavimo variantai ir pavyzdžiai yra skirti išradimo iliustracijai ir neriboja šio išradimo apimties, kurią nusako pridedama apibrėžtis.

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus (CRF), įskaitant jo druskas, analogus arba jo analogų druskas, panaudojimas vaistų, skirtų gydyti pacientams, sergantiems vienu iš chroniškų uždegiminių artritidų, gamyboje.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad CRF arba jo analogų druskos yra neorganinių arba organinių farmaciškai tinkamų rūgščių druskos.
3. Panaudojimas pagal 1 arba 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad pagamintas vaistas yra skirtas reumatinio artrito gydymui.
4. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-3 punktų, besiskiriantis tuo, kad pagamintas vaistas yra skirtas uždegimo epizodinių paūmėjimų sumažinimui.
5. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-4 punktų, besiskiriantis tuo, kad pagamintas vaistas yra efektyvus, kai jis naudojamas praėjus ne daugiau 40 dienų, skaičiuojant nuo uždegimo paūmėjimo pradžios.
6. Panaudojimas pagal 1-5 punktus, besiskiriantis tuo, kad pagamintas vaistas vartojamas ne ilgiau, kaip tris savaites be pertraukos.
7. Panaudojimas pagal 1-6 punktus, besiskiriantis tuo, kad pagamintas vaistas yra vartojamas vietiniu, intraartikuliniu, intraveniniu, intratekaliniu, subkutaniniu, intranasaliniu, peroraliniu būdu arba per implantuotus įtaisus.
8. Panaudojimas pagal 1-7 punktus, besiskiriantis tuo, kad vienkartinė pagaminto vaisto dozė yra mažiausiai 0,01  $\mu\text{g}$  veikliosios medžiagos kilogramui kūno svorio.
9. Panaudojimas pagal 1-7 punktus, besiskiriantis tuo, kad vienkartinė pagaminto vaisto dozė, vartojant ją lokalinėms injekcijoms, yra nuo 1 iki 100  $\mu\text{g}$  veikliosios medžiagos kilogramui kūno svorio.
10. Farmacinė kompozicija chroniškų uždegiminių artritidų gydymui, besiskirianti tuo, kad joje yra efektyvus kiekis CRF ir/arba jo druskų, analogų arba jo analogų druskų ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

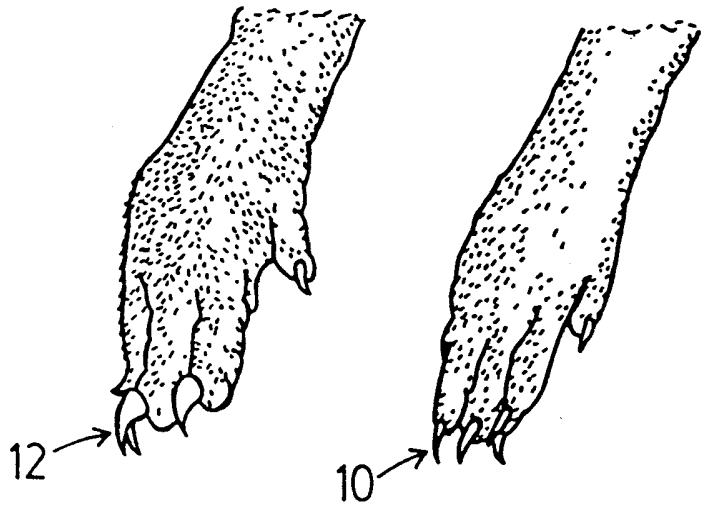


FIG. 1.

2/12

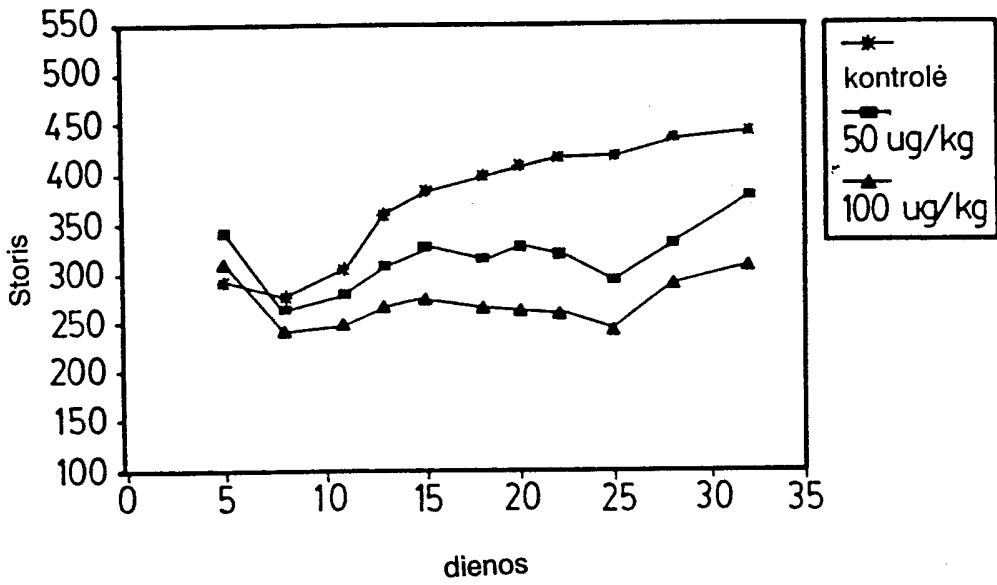


FIG. 2.

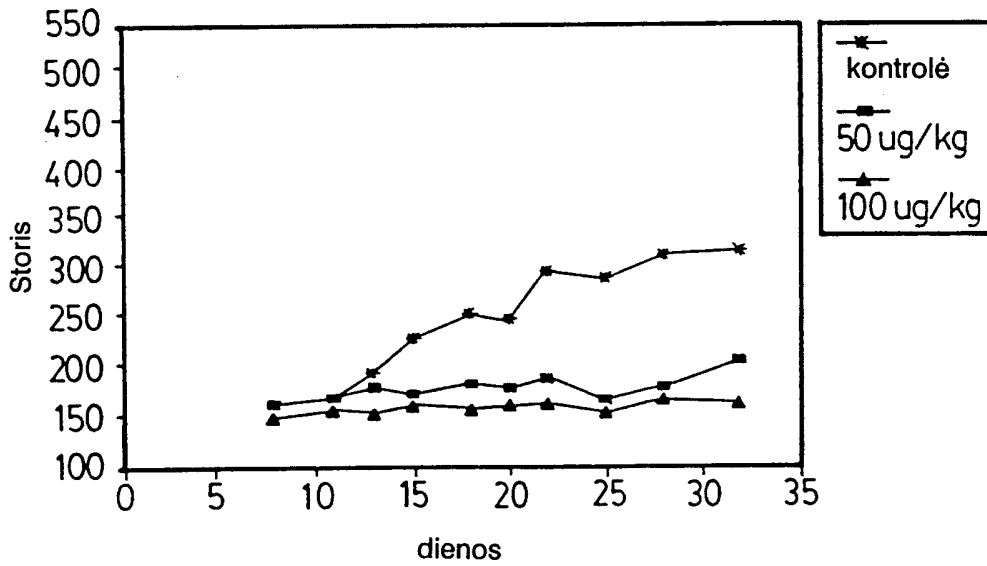


FIG. 3.

204

3/12

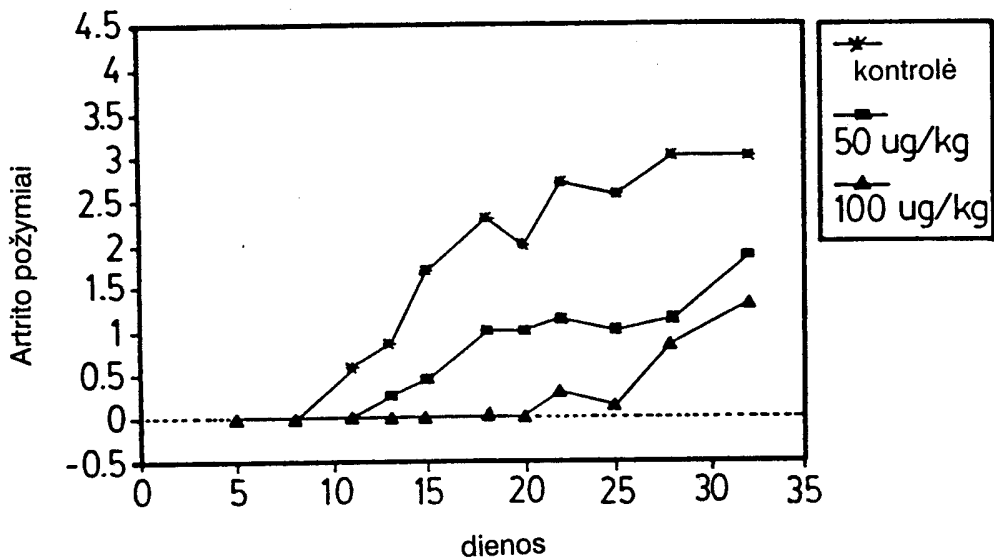


FIG. 4.

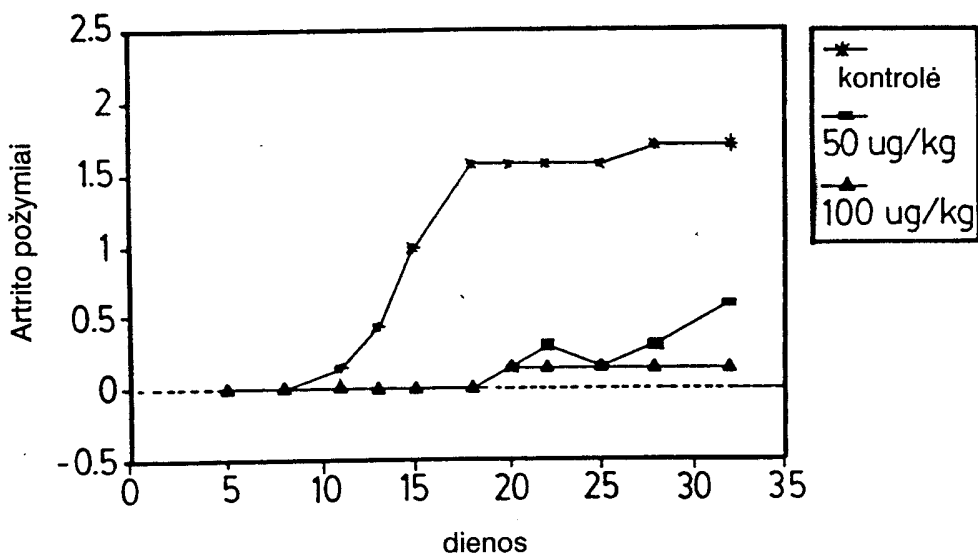


FIG. 5.

4/12

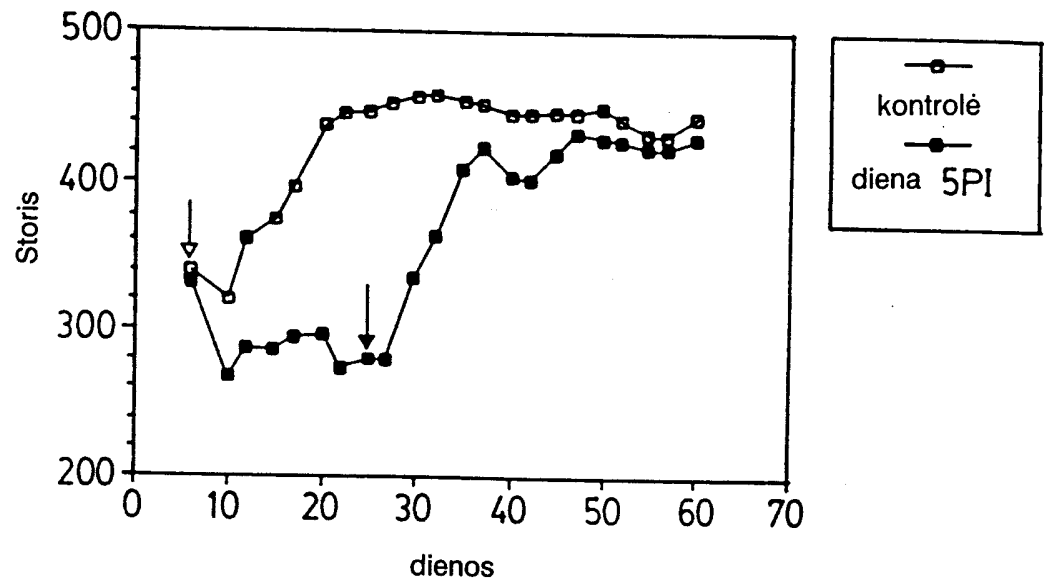


FIG. 6A.

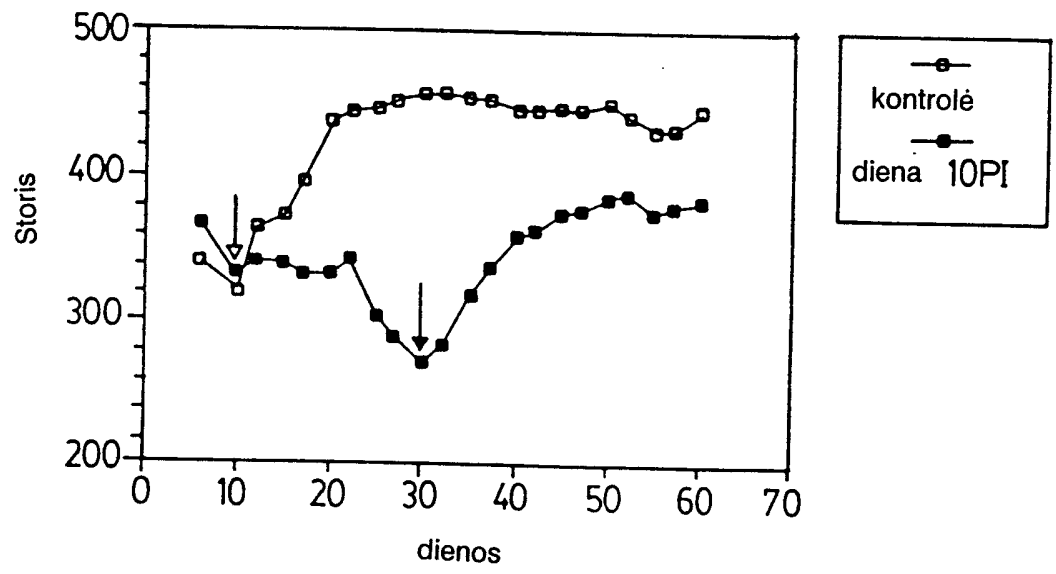


FIG. 6B.

5/12

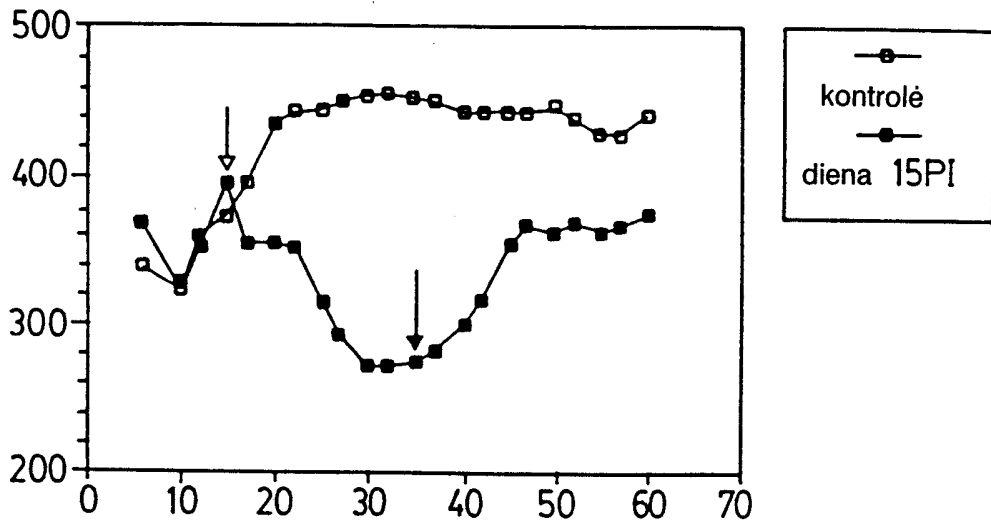


FIG. 6C.

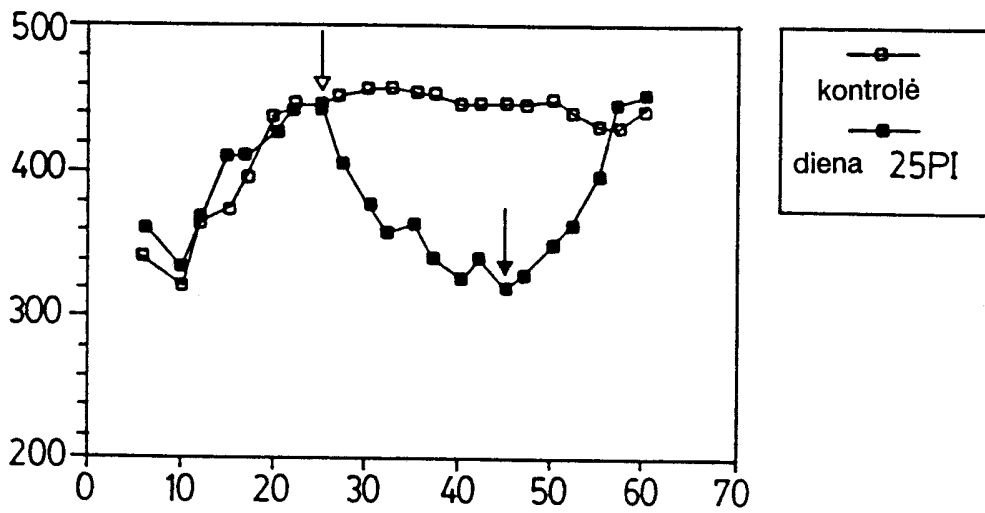


FIG. 6D.

207

6/12

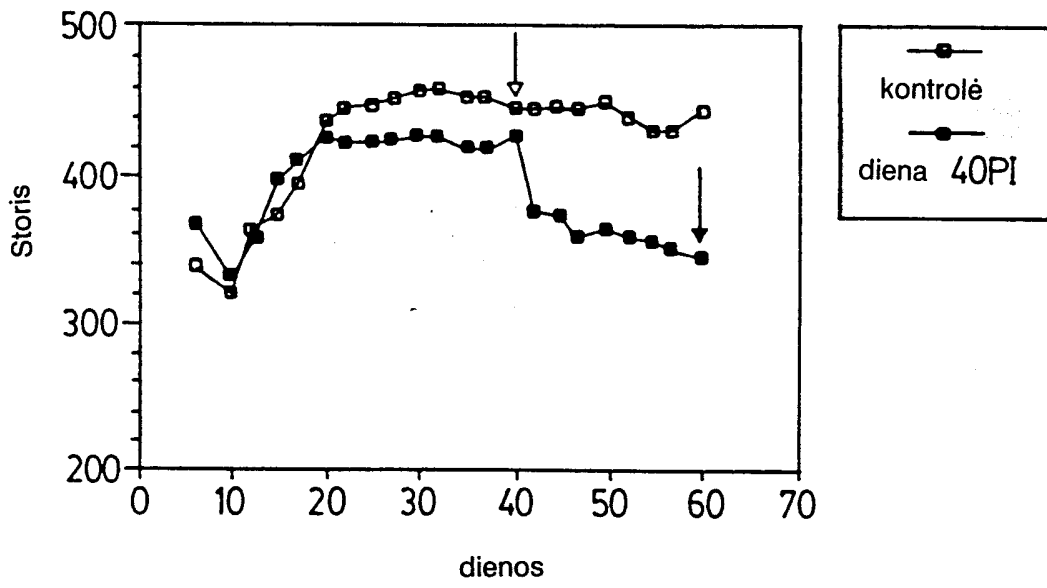


FIG. 6E.

7/12

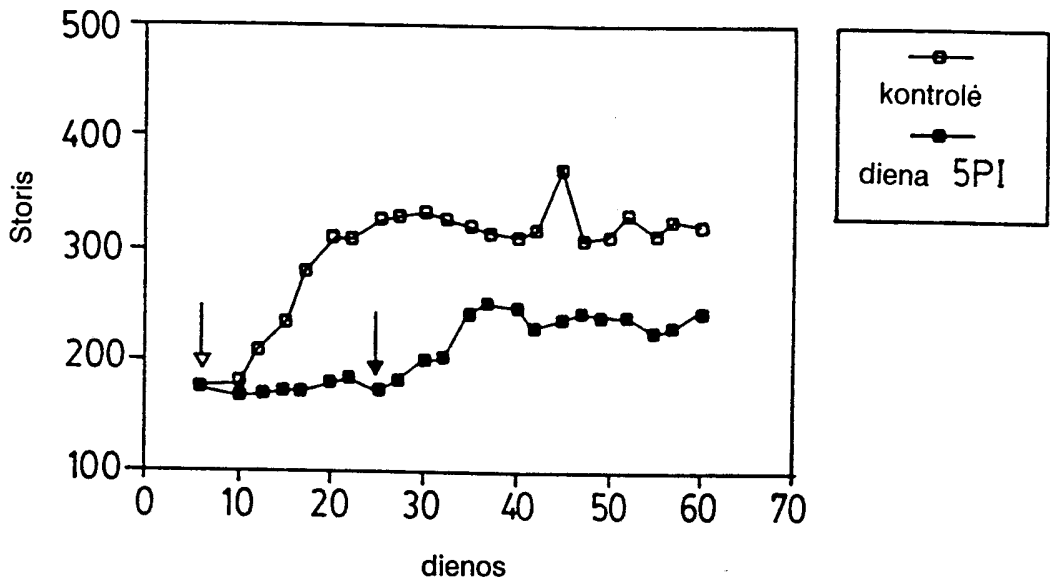


FIG. 7A.

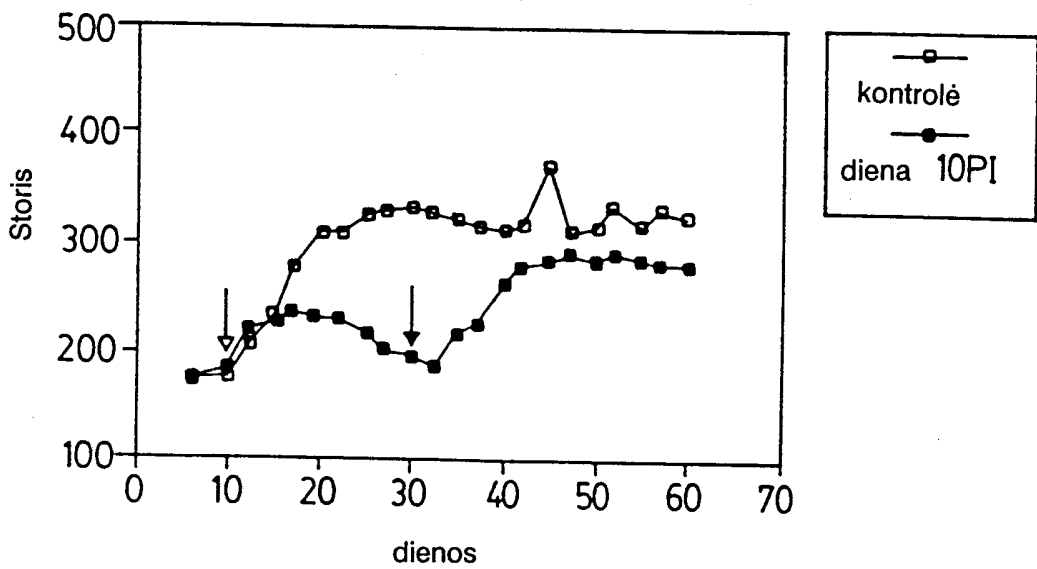


FIG. 7B.

8/12

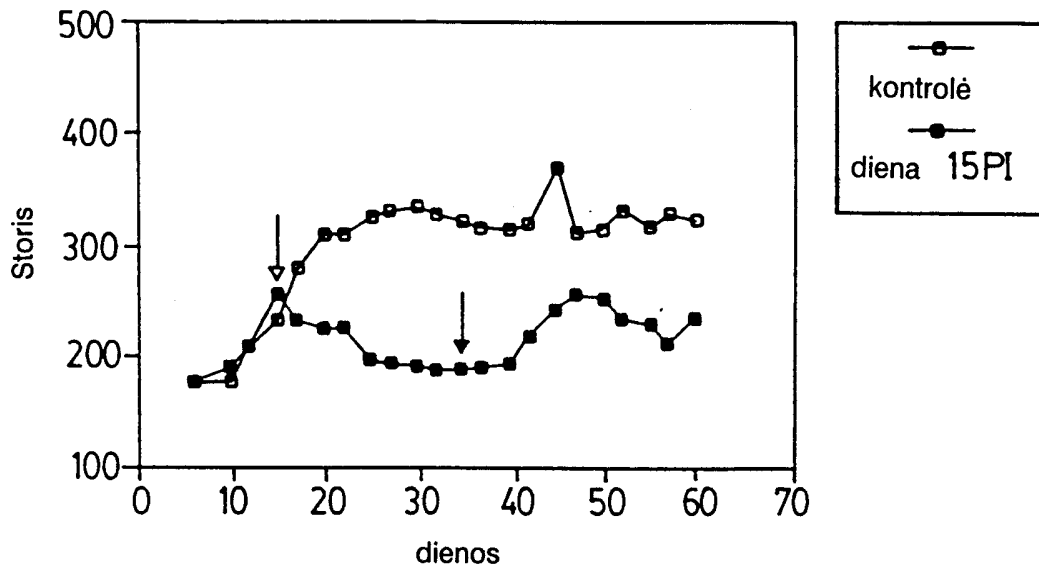


FIG. 7C.

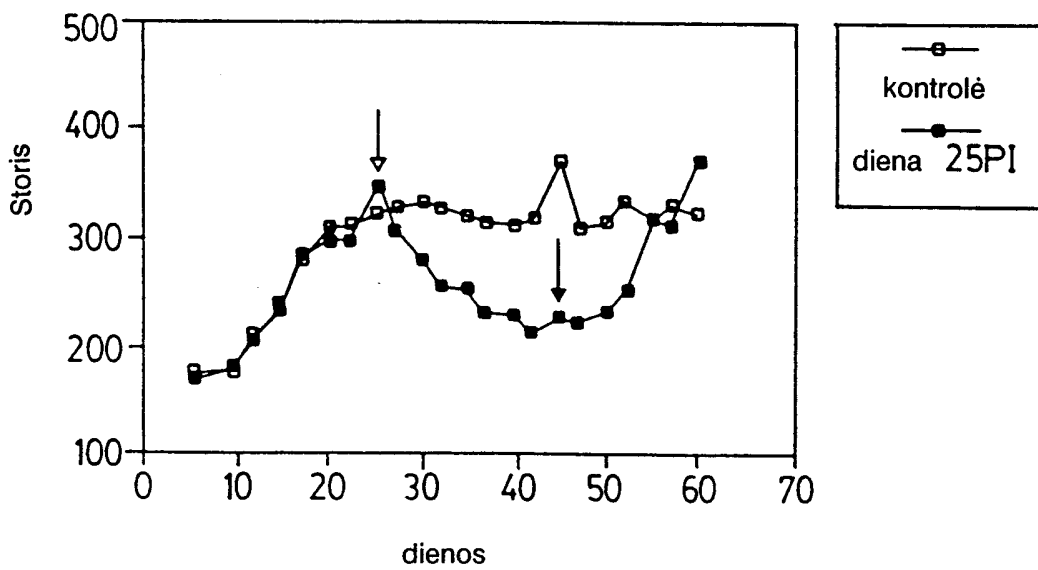


FIG. 7D.

9/12

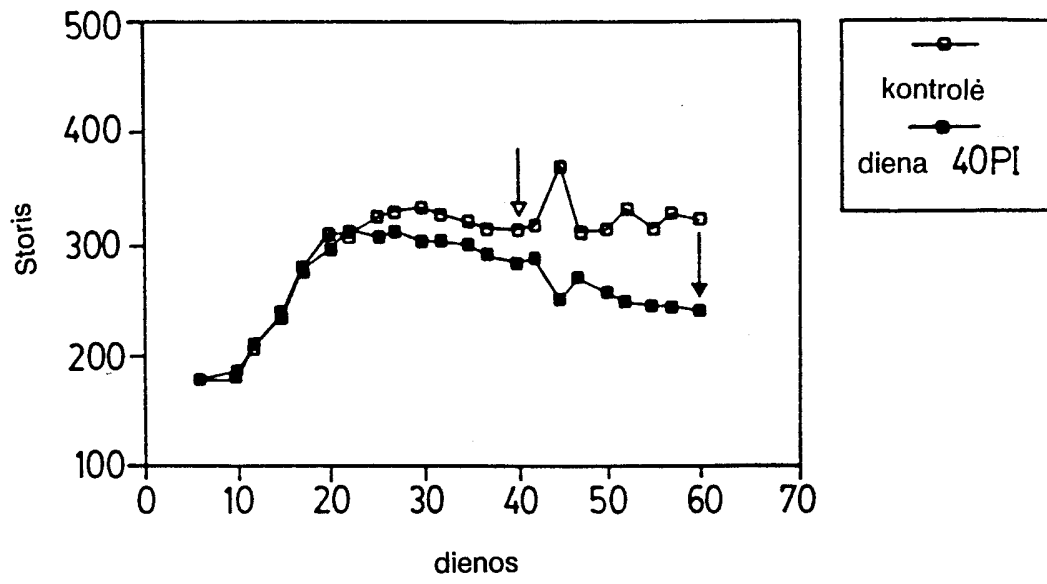


FIG. 7E.

10/12

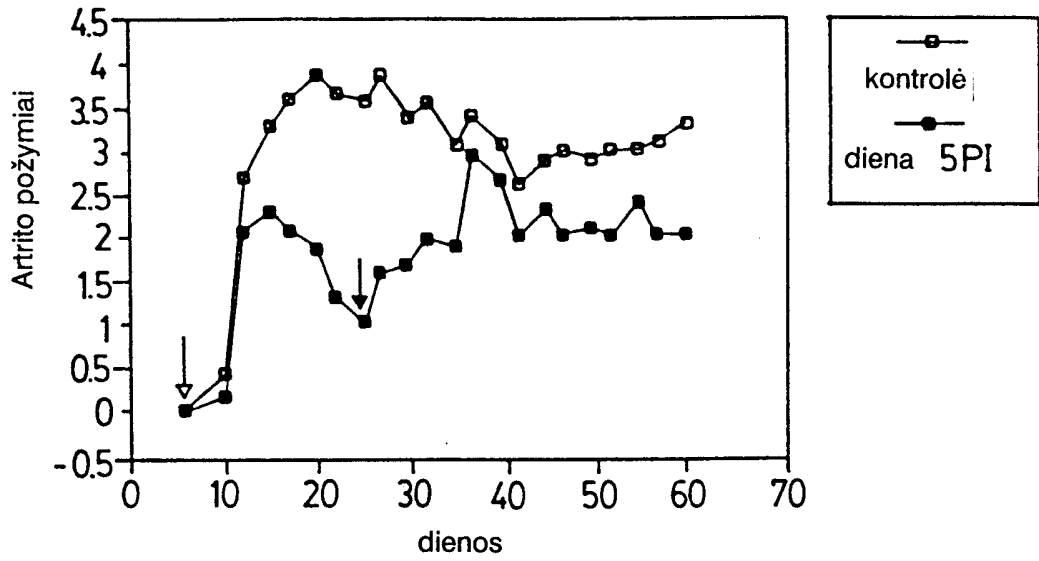


FIG. 8A.

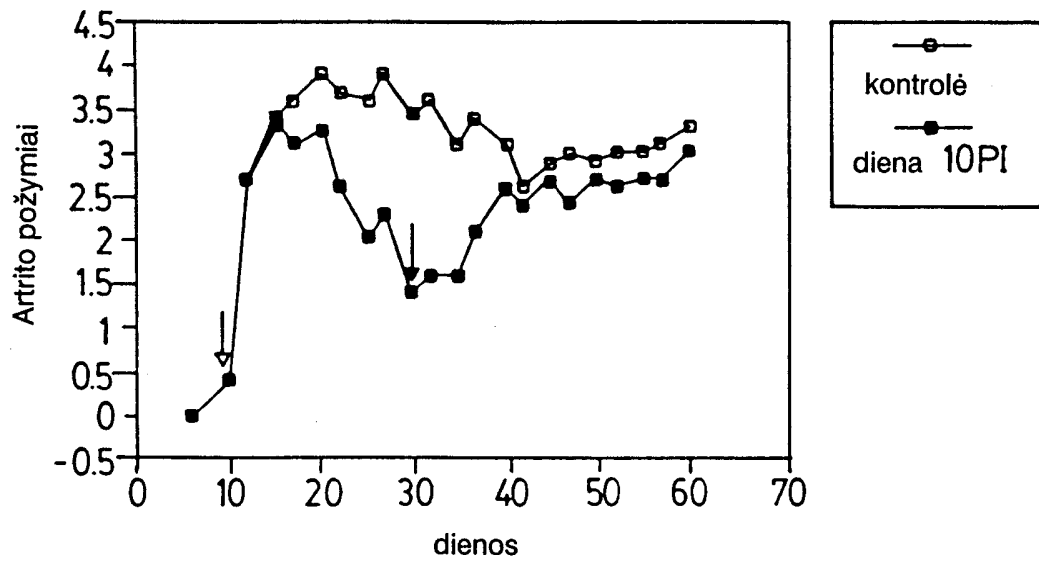


FIG. 8B.

11/12

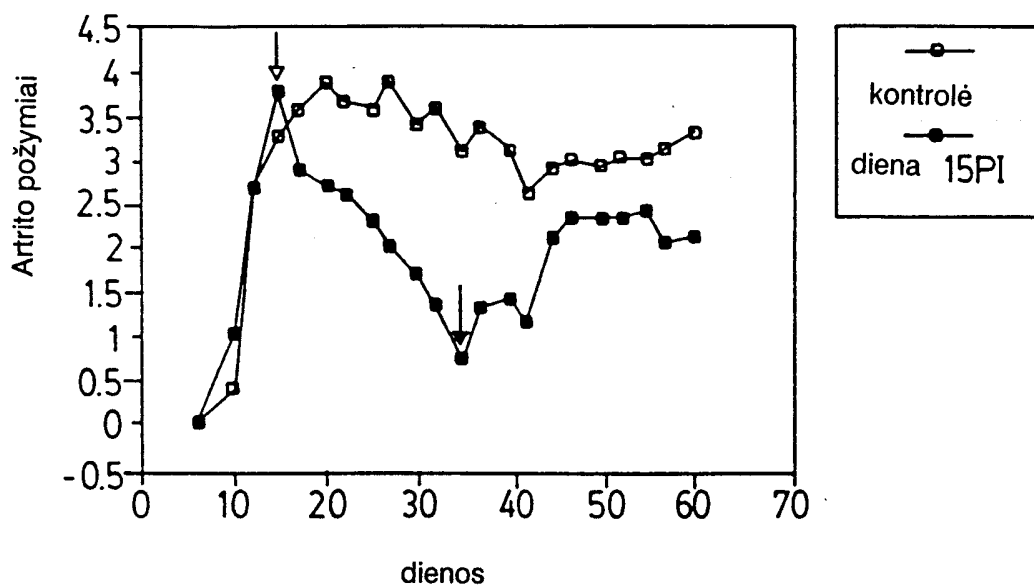


FIG. 8C.

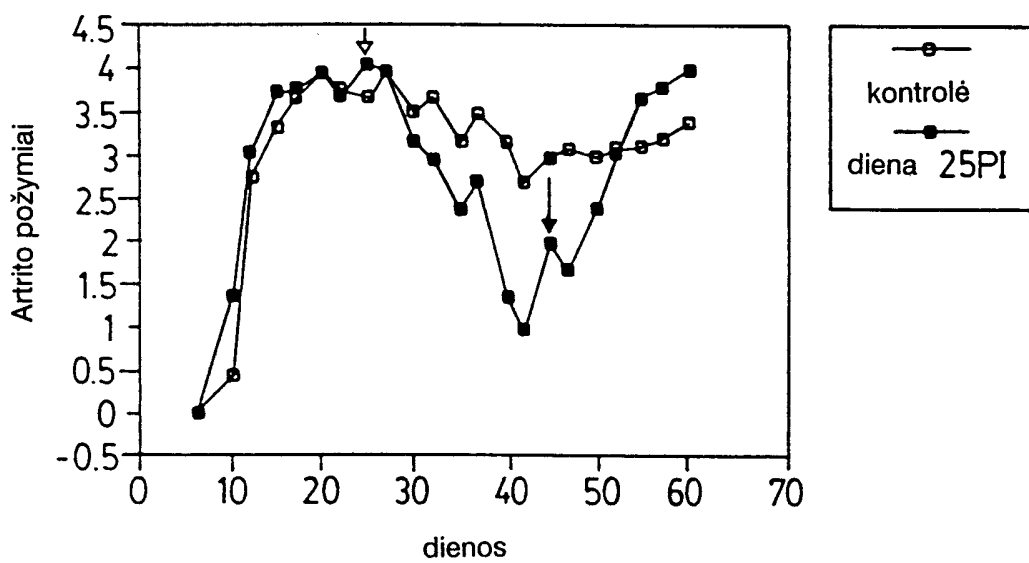


FIG. 8D.

213

12/12

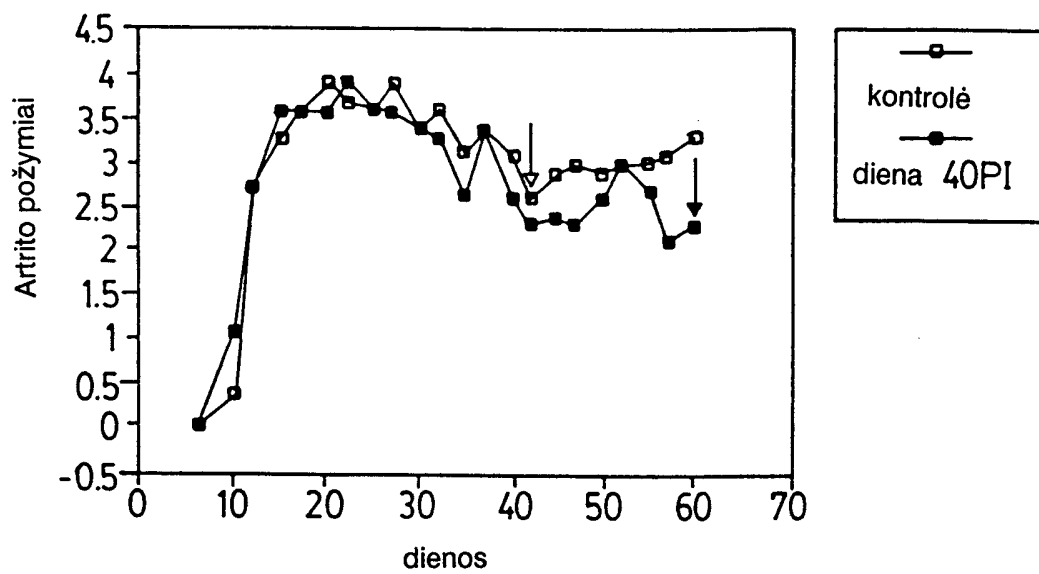


FIG. 8E.