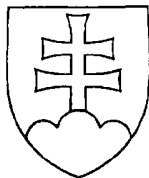


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 952

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/135

A61K 31/22

- (21) Číslo prihlášky: **1254-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **13. 3. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **9. 1. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **MI95A000532**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 3. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **02/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **9. 12. 2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP96/01060**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/29065**

(73) Majiteľ: **CHIESI FARMACEUTICI S. P. A., Parma, IT;**

(72) Pôvodca: **Chiesi Paolo, Parma, IT;**
Bongrani Stefano, Parma, IT;
Razzetti Roberta, Parma, IT;
Civelli Maurizio, Parma, IT;
Umile Alberto, Parma, IT;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok s obsahom 5,6-diizobutyroyloxy-2-metylaminotetralínu a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Použitie 5,6-diizobutyroyloxy-2-metylaminotetralínu pri príprave farmaceutických prostriedkov na liečenie ochorení srdca, najmä kongestívneho zlyhania srdca.

SK 282952 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia 5,6-diizobutyroxyloxy-2-metylaminotetralínu a/alebo 5,6-dihydroxy-2-metylaminotetralínu.

Doterajší stav techniky

Napriek terapeutickému pokroku v posledných rokoch je kongestívne zlyhanie srdca stále jednou z hlavných príčin úmrtí.

Symptomatická liečba sa obvyčajne snaží znížiť pracovné zaťaženie dekompenzovaného srdca a zlepšiť jeho mechanickú činnosť.

V súčasnosti sa dokázalo, že zlyhanie srdca súvisí s dôležitými biochemickými a neurohumorálnymi zmenami, ktoré zahŕňujú viaceré faktory.

Skutočne, keď sa zníži výkon srdca, v tele pôsobia kompenzačné mechanizmy, aby udržali obehovú homeostázu.

Pri zlyhaní srdca vazokonstrikcia, spojená s aktiváciou uvedených mechanizmov, spôsobí zvýšenie odporu periférnych ciev.

V dôsledku toho sa zvyšuje afterload, ktorý môže naopak ďalej namáhať už oslabené srdce, spúšťajúc začarovaný kruh, ktorý vedie k postupu chorobných zmien.

Táto zovšeobecnená vazokonstrikcia je spôsobená najmä aktiváciou sympatikového nervového systému ako následok zvýšenia obsahu katecholamínov, najmä adrenalínu v plazme, čo je začínajúci signál dekompenzácie srdca.

Zdá sa, že existuje úzky vzťah medzi stupňom aktivácie sympatika a intenzitou ochorenia a navyše sa zdá, že sa zistila priama súvislosť medzi hladinami noradrenalinu v plazme a úmrtnosťou.

Preto sa liečenie kongestívneho zlyhania srdca musí zamerať na zlepšenie hemodynamických faktorov na jednej strane a na farmakologickú moduláciu neurohumorálneho systému na strane druhej.

Dopaminergické liečivá sú kandidátmi na to, aby sa presadili ako liečivá pri zlyhaní srdca pri väčšine pacientov.

Predovšetkým dopamín má špecifickú vlastnosť, v porovnaní s inými liekmi, že stimuluje aj dopaminergické, aj alfa- a beta-adrenergické receptory.

Existujú dva typy dopaminergických receptorov: tie, ktoré sú umiestnené na hladkých svaloch cievneho systému (DA_1 receptory), sprostredkujúce vazodilatáciu v renálnej, mezenterálnej, cerebrálnej a koronárnej oblasti, a tie v presynaptickej polohe (DA_2 receptory), ktoré inhibujú uvoľňovanie noradrenalinu z postgangliových zakončení sympatikových nervov do krvných ciev a srdca.

Užitočnosť dopamínu pri liečení zlyhania srdca je však obmedzená tým, že pri orálnom podaní je neúčinný.

Analogicky sa dobutamín, syntetický analóg dopamínu, môže používať len intravenózne.

Dlhý čas sa študovalo, či sa deriváty aminotetralínu ako štruktúrne analógy dopamínu môžu použiť ako lieky.

Ale žiadna z týchto zlúčenín sa doteraz nezaviedla do terapie.

Jedna z nich, 5,6-dihydroxy-2-metylaminotetralínhydrobromid, bola opísaná ako koronárne vazodilatancium v US patente č. 4 134 997 v mene Josepha G. Cannona.

Cannon podal túto zlúčeninu psom rýchlosťou približne 10 µg/kg hmotnosti zvieratá za minútu (rozsah 8,5 až 13,9) kontinuálnou intravenóznou infúziou a demonštroval podstatné zvýšenie prietoku koronárnej krvi.

5,6-Diizobutyroxyloxy-2-metylaminotetralín, ďalej označovaný ako CHF 1035, bol po prvý raz opísaný v GB patente 2123410 medzi radom derivátov aminotetralínu ako potenciálne antibronchospastických látok v dôsledku ich účinku na adrenergické receptory.

Podstata vynálezu

Aj 5,6-dihydroxy-2-metylaminotetralín (ďalej označovaný experimentálnou skratkou CHF 1024), aj CHF 1035 sa predtým charakterizovali ako zlúčeniny, ktoré majú prevažne selektívny účinok na β_2 adrenergické receptory.

Teraz sa prekvapujúco zistilo, že CHF 1024 a CHF 1035 majú navyše k už známym β_2 agonistickým účinkom pozoruhodné účinky na presynaptické periférne DA_2 a α_2 receptory, vedúce k zníženiu sympatikového tonusu, ktorý je u pacientov so zlyhaním srdca zvýšený.

Štúdie, uskutočnené na zvieratách, dokázali, že CHF 1024 a CHF 1035 majú vazodilatačný účinok v dôsledku kombinácie ich účinkov na α_2 , β_2 a DA_1/DA_2 receptory, ako aj inotropný účinok na srdce.

Sú účinné vo veľmi malých dávkach, dokonca i po orálnej ceste.

Adrenergické účinky derivátov aminotetralínu podľa tohto vynálezu na periférne α_2 receptory a ich dopaminergické účinky na periférne DA_2 receptory doteraz neboli opísané.

Naopak, predtým Hilditch A. a Drew G. M. v European Journal of Pharmacology 72, 287 až 296, 1981 tvrdili, že zlúčenina 5,6-dihydroxy-2-metylaminotetralín bola neúčinná ako agonista dopamínového receptora pri uvoľňovaní preparátov slezinových tepien.

Demonštrovali sme, že aj CHF 1024, aj CHF 1035 majú agonistické účinky na dopaminergické receptory a že sú selektívne pre presynaptické DA_2 receptory.

α_2 adrenergické a DA_2 dopaminergické účinky týchto zlúčenín sa vyhodnotili vo väzbových testoch (príklad 1 a 3) v izolovaných neurónovo stimulovaných semenovodoch kryš (príklad 2) a v konečníkovokostrovom svalu králikov (príklad 4).

Kardiovaskulárne účinky týchto zlúčenín sa vyhodnotili in vivo u anestezovaných kryš aj po intravenóznom, aj po intraduodenálnom podaní (príklad 5).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Afinita CHF 1024 a CHF 1035 k α_2 adrenergickým receptorom sa testovala na ľudských krvných doštičkách a mozgovej kôre kryš.

Antagonista [3H] rauwolscín sa použil ako marker receptora, pretože sa viaže reverzibilne, nasýtitelne a špecificky.

CHF 1024 vykazoval významne vyššiu afinitu než dopamín, 9-krát pri krvných doštičkách a 15-krát pri mozgovej kôre. Afinita CHF 1035 bola podobná ako pri dopamíne, ktorý sa použil ako referenčná zlúčenina.

Nižšia afinita CHF 1035 k receptoru je pravdepodobne spôsobená esterifikáciou jeho molekuly.

	CHF 1024	CHF 1035	DOPAMÍN
ľudské krvné doštičky	$3,39 \times 10^{-7}$ ($\pm 0,13$)	$2,70 \times 10^{-6}$ ($\pm 0,45$)	$3,04 \times 10^{-6}$ ($\pm 0,38$)
mozgová kôra krys	$2,82 \times 10^{-7}$ ($\pm 0,58$)	$2,65 \times 10^{-6}$ ($\pm 0,67$)	$4,06 \times 10^{-6}$ ($\pm 0,97$)

Hodnoty sú vyjadrené ako IC_{50} = mólová koncentrácia liečiva, potrebná na 50 %-nú inhibíciu špecifického viazania [3H] rauwolscínu.

Príklad 2

α_2 adrenergický účinok aminotetralínových derivátov CHF 1024 a CHF 1035 sa vyhodnotil v izolovaných, neuro-novo stimulovaných kryších semenovodoch v porovnaní s dopamínom.

Výsledky sú vyjadrené v nasledujúcej tabuľke ako IC_{50} hodnota = mólová koncentrácia liečiva, ktorá vyvolá 50 %-nú inhibíciu elektricky vyvolanej kontrakcie:

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

C.I. = interval spoľahlivosti 95 %

Výsledkom je, že zlúčeniny CHF 1024 a CHF 1035 sú asi 20 a 70-krát silnejšie než dopamín.

Príklad 3 - dopaminergický účinok na periférne DA_2 receptory (vážbový test)

Afinita CHF 1024 k periférnym DA_2 dopaminergickým receptorom sa testovala na kôre hovädzích nadobličiek vyhodnotením jeho účinku na interakciu [3H]-(-)-sulpiridu so špecifickými väzbovými miestami tohto systému.

Dopamín sa použil ako referenčná zlúčenina.

Výsledky, vyjadrené ako IC_{50} (mólová koncentrácia, potrebná na 50 %-nú inhibíciu špecifického viazania), sú uvedené ďalej.

	CHF 1024	DOPAMÍN
Kôra hovädzích nadobličiek [3H]-sulpirid	$2,1 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-7}$

Afinita CHF 1024 k DA_2 receptorom je 11-krát vyššia než afinita dopamínu.

Príklad 4 - dopaminergický účinok na periférne DA_2 receptory (in vitro test)

Účinok CHF 1024 a CHF 1035 na periférne DA_2 dopaminergické receptory sa testoval na elektricky stimulovanom konečníkovokostrečvom svalu králikov.

Obe zlúčeniny vykázali dávkovu závislú inhibíciu kontrakcie, vyvolanej elektrickou stimuláciou, a boli približne 3-krát silnejšie než dopamín, použitý ako referenčná zlúčenina.

V ďalej uvedenej tabuľke sú udané hodnoty IC_{50} (mólová koncentrácia liečiva, ktorá vyvolá 50 %-nú inhibíciu elektricky vyvolanej kontrakcie):

	CHF 1024	CHF 1035	DOPAMÍN
IC_{50} (M)	$3,73 \times 10^{-6}$	$2,96 \times 10^{-6}$	$9,93 \times 10^{-6}$
C.I.	3,16 - 4,36	2,14 - 3,88	4,79 - 18,21

C.I. = interval spoľahlivosti 95 %

Účinky, vyvolané CHF 1024, CHF 1035 a dopamínom, sa konkurenčne antagonizovali selektívnym DA_2 antagonistom domperidónom.

Príklad 5 - In vivo kardiovaskulárne účinky

Samce albinických kryš (Sprague Dawley, 350 až 400 g) sa anestetizovali pentobarbitalom sodným (60 mg/kg) a udržiavali sa intravenóznou infúziou (6 mg/h). Trachea sa kanylovala, aby sa uľahčilo spontánne dýchanie, a telesná teplota sa udržiavala pri 37 °C pomocou zariadenia Homoeothermic Blanket Control System (Harvard, Anglicko).

Pravá stehnová tepna sa kanylovala na meranie krvného tlaku v tepne a ľavá krčná žila alebo dvanástnik sa kanylovali na podanie liečiva. Stredný tepnový tlak a srdcová frekvencia sa kontinuálne monitorovali snímačom tlaku a zosilňovačom so stredným zosilnením, spúšťaným ECG signálom.

Po stabilizačnej perióde asi 15 minút sa CHF 1024 (0,23, 0,69 a 2,3 $\mu\text{g/kg/min.}$) podával intravenóznou infúziou počas 30 minút a kardiovaskulárne parametre sa zaznamenávali ďalších 30 minút po zastavení podávania.

CHF 1035 sa podal intraduodenálne (1 mg/kg).

Odpoveď na CHF 1035 sa stanovila v neprítomnosti a v prítomnosti selektívneho β_2 adrenoreceptorového antagonistu ICI 118.551 (0,2 mg/kg i. v.) a selektívneho DA_2 dopaminergického antagonistu domperidónu (0,3 mg/kg i. v.) aj samostatne, aj v kombinácii. Antagonisty sa podali 10 minút pred i. d. podaním liečiva.

Intravenózne podanie CHF 1024 vyvolalo dávkovu závislé zníženie stredného tepnového tlaku, ktorý sa zachová aj po zastavení infúzie.

Účinky vyvolané intravenóznou infúziou zlúčeniny na stredný tepnový tlak anestetizovaných kryš. Uvedené hodnoty sú stredné $\pm$ s.e.m. hodnoty (vyjadrené ako zmeny od základnej hodnoty).

	$\mu\text{g/kg/min.}$	n	min. po infúzií, začiatok		min. po infúzií, koniec	
			5	30	5	30
Vehikulum	-	7	$1,7 \pm 2,0$	$3,7 \pm 2,8$	$4,0 \pm 2,2$	$2,0 \pm 2,4$
	0,23	6	$-6,3 \pm 2,1$	$-13,7 \pm 4,2$	$-8,3 \pm 3,4$	$-8,0 \pm 3,3$
CHF 1024	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	$-47,7 \pm 7,4$	$-48,7 \pm 5,7$	$-34,0 \pm 6,3$	$-26,3 \pm 7,1$

n = počet zvierat

Napriek zjavne nízkemu tlaku sa nepozorovalo žiadne zvýšenie srdcovej frekvencie.

Analogicky intraduodenálne podanie CHF 1035 s 1 mg/kg výrazne znížilo krvný tlak bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Hypotenznú odpoveď charakterizoval rýchly a výrazný pokles (maximálny efekt asi 45 %-ného zníženia zo základnej hodnoty 5 min. po podaní), po ktorom nasledovalo pomalé obnovenie (asi 20 %-né zníženie zo základnej hodnoty je stále prítomné 2 hodiny po podaní).

Preukázalo sa, že maximálny efekt sa významne zníži pedspracovaním β_2 antagonistom, zatiaľ čo DA_2 antagonistu významne skrátil hypotenznú odpoveď (základná hodnota sa úplne obnoví 60 minút po podaní). Podanie oboch antagonistov úplne zrušilo hypotenznú odpoveď.

Tak sa demonštrovalo, že zlúčenina je účinná v dávkach, ktoré sú podstatne nižšie než dávky, opísané Cannonom, a že oba, β_2 adrenergický a DA_2 dopaminergický receptor, sa zúčastňujú na hypotenznej účinnosti.

Najmä DA_2 stimulácia sa zdá byť zodpovednou za dlhodobú účinnosť zlúčeniny.

Aby sa preskúmali účinky zlúčeniny aj na hemodynamické parametre, aj na neurohumorálnu sústavu, uskutočnila sa zdvojená slepá štúdia versus placebo s náhodným rozdelením u 18 pacientov s miernym kongestívnym zlyhaním srdca (trieda NYHA II-III).

Každý pacient dostal v 3 po sebe nasledujúcich dňoch 2 účinné dávky CHF 1035 a 1 placebo dávku.

Vyhodnotili sa nasledujúce hemodynamické parametre:

- kritický tlak v pľúcnych kapilárach (PCWP) (mmHg);
- srdcový index (CI) ($l/min./m^2$);
- pulzový objemový index (SVI) ($ml/min./m^2$);
- systémový cievy odpor (SVR) ($dyn.s.cm^{-5}$);
- srdcová frekvencia (HR) (úder/minútu (bpm));
- stredný krvný tlak (BPm) (mmHg).

Vyhodnotenia sa uskutočnili katetrizáciou pravého srdca (Swan-Ganzov katéter), meraním hemodynamických parametrov testovaného lieku pred podaním alebo „prvou dávkou“ (PD) a 300 nasledujúcich minút po podaní alebo „poslednej dávke“ (AD), každých 20 minút v priebehu prvých 2 hodín, potom každých 60 minút.

Na vyhodnotenie účinkov zlúčeniny na neurohormóny sa ďalej vyhodnotili hladiny noradrenalinu (NE) (pg/ml) a adrenalinu (E) (pg/ml) v plazme pred podaním a 140 minút po podaní CHF 1035 a placebo.

Podanie CHF 1035 na uvedených 3 dávkových úrovniach vyvolalo zmeny v hemodynamických a neurohumorálnych parametroch, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

	5 mg		10 mg		15 mg	
	PD	AD	PD	AD	PD	AD
PCWP	22 ± 6	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	39 ± 12	43 ± 11	36 ± 7	45 ± 10	40 ± 10	49 ± 11
SVR	1243 ± 27	1052 ± 265	1382 ± 45	1009 ± 315	1359 ± 36	881 ± 257
HR	74 ± 11	78 ± 11	70 ± 11	76 ± 12	74 ± 12	80 ± 10
BPm	85 ± 12	82 ± 12	85 ± 10	77 ± 13	87 ± 11	79 ± 12
NE	299 ± 135	301 ± 156	285 ± 244	244 ± 88	340 ± 182	308 ± 133
E	56 ± 29	42 ± 21	65 ± 42	62 ± 44	53 ± 25	58 ± 24

: p < 0,05

Naopak, podanie placeba nevyvolalo žiadne zmeny tých istých parametrov.

Výsledky dokazujú, že CHF 1035 v dávkach, ktoré sa použili pri štúdiu, vyvoláva významné zlepšenie hemodynamických parametrov a vyznačuje sa zvlášť výhodným farmakologickým profilom.

Zatiaľ čo sa pozorovalo dávkovo závislé zníženie odporu periférnych ciev (-15,4 %; -27,0 %; -35,2 % pre uvedené 3 dávkové úrovne), dochádza len k relatívnemu zvýšeniu srdcovej frekvencie, ktoré nie je klinicky významné.

Zníženie ventrikulárneho afterloadu, ktoré je výrazom zníženia odporu periférnych ciev, vyvolá významné zvýšenie srdcového indexu.

Navyše by sa malo zdôrazniť významné zníženie kritického tlaku v pľúcnych kapilárach, čo znamená, že liek tiež vyvoláva žilovú vazodilatáciu s následným znížením preloadu v ľavej komore.

Preto možno všeobecný hemodynamický efekt CHF 1035 pripísať účinku lieku na vazodilatáciu periférnych ciev, tepnových aj žilových.

Tento zjavný účinok na periférne receptory by mohol vyvolať neurohumorálnu hyperaktivitu s následným zvýše-

ním hladín noradrenalinu a adrenalinu v plazme, čo je nežiaduca reakcia chorého subjektu.

Naopak, uvedené výsledky dokazujú, že CHF 1035 je schopný vyvolať systémovú vazodilatáciu bez vyvolania indukovaného zvýšenia hladín katecholamínov v plazme.

Vazodilatačná aktivita zlúčeniny je odvodená od jej receptorových vlastností, najmä od účinku na presynaptické DA_2 a α_2 receptory, ktorých stimulácia môže inhibovať uvoľňovanie katecholamínu, ako je dobre známe.

Ako sme uviedli predtým, kongestívne zlyhanie srdca je jednou z najčastejších príčin úmrtia a invalidity v industrializovaných krajinách a patrí medzi syndrómy, ktoré sa najčastejšie vyskytujú v klinickej praxi, postihujúc 4 milióny osôb v USA a 14 miliónov jednotlivcov v Európe.

Súčasná farmakologická liečba tohto stavu zahŕňa diuretiká, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a digitalis.

Medzi odborníkmi prevláda silný názor, že farmakologické liečenie pacientov so zlyhaním srdca zostáva suboptimálne a vyžaduje sa účinnejšia liečba, aby sa zabránilo komplikáciám a tým aby sa znížila chorobnosť a úmrtnosť.

Demonštrovalo sa, že CHF 1035 zlepšuje klinický stav a schopnosť telesnej aktivity pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca, ak sa použije ako prídavná terapia k základnej terapii s diuretikami alebo diuretikami a ACE inhibítormi a/alebo diuretikami a digitalisom.

Tiež sa ukázalo, že farmakodynamické účinky trvajú dlhšie než zistiteľné hladiny liečiva v sére. Časový priebeh týchto účinkov je nezávislý od kinetiky liečiva v tele.

Účinky CHF 1035 ako prídavnej terapie sa vyhodnotili u pacientov, trpiacich na NYHA triedy II-III kongestívne zlyhanie srdca v dôsledku mierne vysokého krvného tlaku alebo na koronárne ochorenie alebo chronickú kardiomyopatiu, ktorí sa liečili diuretikami alebo diuretikami a inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu.

Získaní pacienti sa náhodne zaradili do prídavného zdvojeného slepého liečenia pomocou placeba alebo troma rôznymi dávkami študovaného liečiva (5 mg, 10 mg, 15 mg).

Terapia v rámci štúdie sa začala u pacientov v deň 1 a pokračovala po deň 28 štúdie.

Na určenie klinického stavu pacientov sa brali do úvahy nasledujúce parametre:

- kongescia pľúc;
- systémová kongescia;
- centrálna hemodynamika;
- miestne prietoky krvi.

Funkčná odpoveď na liečenie sa vyhodnotila záťažovými testami, 6-minútovým testom chôdzou a testom chôdzou na 130 metrov.

CHF 1035 zlepšil funkčný a klinický stav pacientov v porovnaní s placebom.

Toto zlepšenie je výrazné, čo sa týka NYHA funkčnej triedy, telesného výkonu a symptómov a znakov pľúcnej a systémovej kongescie, centrálnych hemodynamických zmien a znížených miestnych/orgánových prietokov krvi.

Na vyhodnotenie klinického stavu sa vyhodnotilo viac než 60 symptómov alebo znakov.

Na štatistické účely sa spočítali počty bodov podľa znakov a symptómov (podľa toho, ktoré sa dali aplikovať), aby vznikol klinický kombinovaný počet bodov (CCS) s patofyziologickým významom pri kongestívnom zlyhaní srdca.

Tri CCS sa vyhodnotili sčítaním počtu bodov pre určité symptómy a znaky; každý symptóm a znak sa použil len pre jeden CCS. CCS pre centrálnu hemodynamiku (CH, 0 až 17), pľúcnu kongesciu (PC, 0 až 26) a systémovú kon-

gesciu (SC, 0 až 8) sa predtým priradili NYHA funkčnej triede ($p = 0,013$; $p = 0,001$; $p = 0,001$) a korelovali s ňou pozitívne ($p = 0,001$; $p = 0,022$; $p < 0,001$) po CHF 1035 prídavnej terapii.

CCS pľúcnej kongescie koreloval tiež s rýchlosťou chôdze na 130 m ($p = 0,002/p = 0,035$) a koncovodiastolickými ($p = 0,026/p = 0,019$) a koncovosystolickými rozmermi ľavej komory pred/po CHF 1035 prídavnej terapii.

Pľúcna kongescia sa ukázala byť najdôležitejším určujúcim faktorom funkčného stavu pri kongestívnom zlyhaní srdca a bola najcitlivejším CCS k CHF 1035 prídavnej terapii.

Navyše, farmakologické a klinickofarmakologické štúdie ukázali, že CHF 1035 zvyšuje diurézu bez ovplyvnenia natriurézy a kaliurézy.

CHF 1035 je diizobutyroylester 5,6-dihydroxy-2-metylaminotetralínu, na ktorý odkazujeme ako na CHF 1024.

Bezprostredne po podaní sa CHF 1035 premení plazmovými a tkanivovými esterázami na farmakologicky účinnú deesterifikovanú formu, ktorá je tiež zahrnutá do tohto vynálezu.

V dôsledku výhodnej charakteristiky sa CHF 1035 dá výhodne použiť ako prekursor na prípravu farmaceutických formulácií na terapiu ochorení srdca a najmä kongestívneho zlyhania srdca.

Denná dávka účinnej prísady sa môže meniť od 1 do 100 mg a výhodne bude v rozsahu od 2,5 do 20 mg.

Podanie sa môže uskutočniť ľubovoľnou cestou, výhodne orálnou cestou.

Na orálne podanie sa zlúčenina môže formulovať do tuhých alebo kvapalných prípravkov, výhodne do tabliet, s použitím prísad a nosičov, ktoré sa bežne používajú vo farmaceutických metódach.

Iným, zvlášť výhodným spôsobom podania zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú transdermálne systémy, ktorými sú adhézne matrice, ktoré sa dajú aplikovať na kožu, obsahujúce vhodnú koncentráciu účinnej prísady, ktorá sa postupne môže uvoľňovať a vstupuje tak do krvného obehu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie 5,6-diizobutyroyloxy-2-metylaminotetralínu a/alebo 5,6-dihydroxy-2-metylaminotetralínu alebo ich farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu farmaceutického prostriedku na liečenie ochorení srdca, najmä kongestívneho zlyhania srdca.

2. Použitie podľa nároku 1, kde účinnou látkou je 5,6-diizobutyroyloxy-2-metylaminotetralín.

3. Použitie podľa nároku 1, kde sa na prípravu farmaceutického prostriedku použije 5,6-dihydroxy-2-metylaminotetralín ako aktívny metabolit 5,6-diizobutyroyloxy-2-metylaminotetralínu.

4. Použitie podľa nároku 1, 2 alebo 3, kde farmaceutický prostriedok obsahuje 1 až 100 mg, výhodne 2,5 až 20 mg účinnej látky.

5. Použitie podľa nároku 1, 2, 3 alebo 4, kde denná dávka farmaceutického prostriedku je 1 až 100 mg, výhodne 2,5 až 20 mg.

Koniec dokumentu
