

Настоящее изобретение относится к способу ингибиования адгезивной молекулы-1 клеток сосудов (VCAM-1), в частности к способу лечения сердечно-сосудистых или воспалительных заболеваний, опосредованных VCAM-1, включая атеросклероз, где указанный способ предусматривает введение эффективного количества сложного монозифира пробукола.

Предпосылки создания изобретения

Сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смертности в Соединенных Штатах. Приблизительно девяносто процентов всех сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время диагностируется как атеросклероз. Сердечно-сосудистые заболевания связаны с несколькими этиологическими факторами, которые включают гиперхолестеринемию, гиперлипидемию и экспрессию VCAM-1 в эндотелиальных клетках сосудов.

Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия

Гиперхолестеринемия является важным фактором риска, ассоциированным с сердечно-сосудистым заболеванием.

Липопротеины сыворотки являются носителями для липидов в кровотоке. Липопротеины классифицируются по их плотности: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Хиломикроны участвуют, главным образом, в транспорте пищевых триглицеридов и холестерина из кишечника в жировую ткань и печень. ЛПОНП обеспечивают доставку эндогенно синтезированных триглицеридов из печени в жировую ткань и в другие ткани. ЛПНП транспортируют холестерин в периферические ткани и регулируют уровни эндогенного холестерина в этих тканях. ЛПВП транспортируют холестерин из периферических тканей в печень. Холестерин на стенках артерий происходит почти исключительно от ЛПНП. Brown and Goldstein, Ann. Rev. Biochem., 52, 223 (1983); Miller, Ann. Rev. Med., 31, 97 (1980). У пациентов с низкими уровнями ЛПНП атеросклероз развивается редко.

Повышенные уровни холестерина ассоциируются с рядом патологических состояний, включая рестеноз, стенокардию, церебральный атеросклероз и ксантому. Желательно разработать метод снижения уровня холестерина в плазме у пациентов с развитием или с риском развития рестеноза, стенокардии, церебрального артериосклероза, ксантомы и других патологических состояний, ассоциируемых с повышенными уровнями холестерина в крови.

Поскольку было определено, что гиперхолестеринемия обусловлена повышенными уровнями ЛПНП (гиперлипидемия), то были сделаны попытки снижения уровней ЛПНП посредством терапии с применением диеты. Существует несколько классов лекарственных средств, которые обычно используются для снижения уровней ЛПНП, включая вещества, усиливающие экскрецию желчных кислот, никотиновую кислоту (ниацин) и ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А (ГМГ-КоА)-редуктазы. Пробукол и фибрратные производные иногда используются в качестве вспомогательной терапии, обычно, в комбинации с другими лекарственными средствами. Было установлено, что ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы являются статины и вастатины. Статины, среди прочих, относятся к наиболее эффективным агентам, предлагаемым в настоящее время на фармацевтическом рынке для лечения гиперхолестеринемии, и включают правастатин (Pravchol, Bristol Myers Squibb), аторвастатин (Warner Lambert/Pfizer), симвастатин (Zocor, Merck), ловастатин (Mevacor, Merck) и флувастатин (Lescol).

Для многих пациентов достаточно использовать диету и один из гиполипидемических агентов. Однако пациенты с исходным уровнем холестерина ЛПНП, составляющим более 200 мг/дл, нуждаются в терапии для понижения уровней ЛПНП на 50% или более. Хотя в некоторых случаях такое снижение уровня ЛПНП может быть достигнуто с использованием лишь одного агента, однако, в этих случаях, чаще всего наблюдается снижение лишь на 20-30%. Таким образом, для пациента с гетерозиготной врожденной гиперхолестеринемией с уровнем ЛПНП-холестерина 200-400 мг/дл, для достижения уровня ЛПНП-холестерина менее 100 мг/мл требуется использование комбинации из двух, а иногда из трех гиполипидемических лекарственных средств. Комбинация смолы, усиливающей экскрецию желчи, и никотиновой кислоты может способствовать снижению уровней ЛПНП на 45-55%, комбинация смолы и статина - приблизительно на 50-60%, комбинация никотиновой кислоты и статина - приблизительно на 50%, а терапия тремя лекарственными средствами с использованием комбинации из связывающей желчные кислоты смолы, статина и никотиновой кислоты способствует снижению указанных уровней почти на 70%.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что атерогенное действие липопротеина низкой плотности (ЛПНП) может быть частично опосредовано его окислительной модификацией. Было показано, что пробукол обладает сильнодействующими противокислительными свойствами и блокирует окислительную модификацию ЛПНП. В соответствии с этим фактом было показано, что пробукол фактически замедляет прогрессирование атеросклероза у крыс с дефицитом рецептора ЛПНП, как обсуждается в работе Carew et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 84:7725-7729 (1987). По всей вероятности, пробукол является эффективным благодаря своей высокой растворимости в липидах и транспортируется липопротеинами, защищая их, тем самым, от окислительного повреждения.

По своей химической структуре пробукол относится к широко используемым пищевым добавкам 2,[3]-трет-бутил-4-гидроксанизолу (ВНА) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенолу (ВНТ). Пробукол имеет

полное химическое название 4,4'-(изопропилидендиго)-бис(2,6-ди-трет-бутилфенол).

В настоящее время пробукол используется, главным образом, для снижения уровней холестерина в сыворотке у пациентов с гиперхолестеринемией. Пробукол обычно вводят в форме таблеток, выпускаемых под торговым знаком Lorelco™. К сожалению, пробукол почти не растворяется в воде, а поэтому он не может быть инъецирован внутривенно. Действительно, пробукол очень плохо абсорбируется клетками *in vitro* из-за его плохой смешиваемости в буферах и в средах для культивирования клеток. Твердый пробукол плохо абсорбируется в кровь и выводится из организма почти в неизмененной форме. Кроме того, таблетка пробукола абсорбируется при существенно различных скоростях и в различных количествах у различных пациентов. В одном исследовании (Heeg et al., Plasma Levels of Probucol in Man After Single and Repeated Oral Doses, *La Nouvelle Presse Medicale*, 9:2990-2994 (1980)) было обнаружено, что максимальные уровни пробукола в сыворотке у различных пациентов отличаются почти в 20 раз. В другом исследовании, Kazuya et al., *J. Lipid Res.* 32:197-204 (1991), наблюдалось включение приблизительно менее 1 мкг пробукола на 10^6 клеток при инкубировании эндотелиальных клеток в течение 24 ч с 50 мкМ пробукола.

В патенте США № 5262439 (Parthasarathy) описаны растворимые аналоги пробукола, в которых одна или обе гидроксильные группы замещены сложнозифирными группами, что приводит к увеличению растворимости этого соединения в воде. В одном варианте это растворимое производное выбирают из группы, состоящей из сложного моно- или диэфира янтарной кислоты, глутаровой кислоты, адипиновой кислоты, субериновой кислоты, себациновой кислоты, азелайновой кислоты или малеиновой кислоты и пробукола. В другом варианте производным пробукола является сложный моно- или диэфир, где этот сложный эфир содержит алкильную или алкенильную группу, которая включает функциональную группу, выбранную из группы, состоящей из карбонокислотной группы, аминогруппы, соли аминогруппы, амидных групп и альдегидных групп.

В ряде патентов Франции указывается, что некоторые производные пробукола представляют собой гипохолестеринемические и гиполипемические агенты FR 2168137 (эфиры бис-4-гидроксифенилтио-алкановой кислоты); FR 2140771 (эфиры тетралинилфеноксиалкановой кислоты и пробукола); FR 2140769 (бензофурилоксиалканокислотные производные пробукола); FR 2134810 (бис-(3-алкил-5-т-алкил-4-тиазол-5-карбокси)фенилтио)алканы; FR 2133024 (бис-(4-никотиноилоксифенилтио)пропаны и FR 2130975 (бис(4-(феноксиалканрилокси)фенилтио)алканы).

В патенте США № 5155250 указывается, что 2,6-диалкил-4-силилфенолы являются противоатеросклеротическими агентами. В публикации РСТ № WO 95/15760, опубликованной 15 июня 1995 г., эти же самые соединения были описаны как агенты, снижающие уровни холестерина в сыворотке. В патенте США № 5608095 указывается, что алкилированные 4-силилфенолы ингибируют перокисление ЛПНП, снижают уровни холестерина в плазме и ингибируют экспрессию VCAM-1, а поэтому они могут быть использованы для лечения атеросклероза.

Экспрессия VCAM-1

Адгезия лейкоцитов к эндотелию представляет собой основной ранний результат в сердечно-сосудистых заболеваниях, а также в воспалительных состояниях широкого ряда, включая аутоиммунные нарушения и бактериальные и вирусные инфекции. Восстановление лейкоцитов в эндотелии начинается тогда, когда индуцируемые адгезивные молекулы-рецепторы, присутствующие на поверхности эндотелиальных клеток, взаимодействуют с контракторами, присутствующими на иммунных клетках. Эндотелиальные клетки сосудов определяют, какой именно тип лейкоцитов (моноцитов, лимфоцитов или нейтрофилов) восстанавливается при селективной экспрессии специфических адгезивных молекул, таких как адгезивная молекула-1 клеток сосудов (VCAM-1), молекула-1 межклеточной адгезии (ICAM-1) и Е-селектин (ELAM). На самой ранней стадии атеросклеротического поражения происходит локализованная эндотелиальная экспрессия VCAM-1 и селективное восстановление мононуклеарных лейкоцитов, которые экспрессируют контрактор интегрин VLA-4. Поскольку селективная экспрессия VLA-4 происходит на моноцитах и лимфоцитах, а не на нейтрофилах, то VCAM-1 играет важную роль в опосредовании селективной адгезии мононуклеарных лейкоцитов. VCAM-1 является медиатором хронических воспалительных заболеваний, таких как астма, ревматоидный артрит и аутоиммунный диабет. Так, например, известно, что у астматиков наблюдается повышенная экспрессия VCAM-1 и ICAM-1. Pilewski, J.M., et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 12:1-3 (1995); Ohkawara, Y., et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12:4-12 (1995). Кроме того, блокирование рецепторов интегрина для VCAM-1 и ICAM-1 (VLA-4 и LFA-1 соответственно) приводит к подавлению как раннего, так и позднего ответа у овальбуминсоприимчивых экспериментальных крыс с моделью аллергической реакции дыхательных путей. Rabb, H. A. et al., *Am. J. Respir. Care Med.* 149:1186-1191 (1994). Наблюдалась также повышенная экспрессия эндотелиальных адгезивных молекул, включая VCAM-1, в капиллярной сети ревматоидного синовиального слоя. Koch, A.E. et al., *Lab. Invest.* 64:313-322 (1991); Morales-Ducret, J. et al., *Immunol.* 149, 1421-1431 (1992). Нейтрализующие антитела, направленные против VCAM-1 или его контрактора VLA-4, могут замедлять начало возникновения диабета у мышьей модели (у мышей NOD), у которых спонтанно развивается это заболевание. Yang, X.D. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 90:10494-10498 (1993); Burkly, L.C. et al., *Diabetes* 43:523-534 (1994); Baron, J.L. et al., *J. Clin. Invest.* 93:1700-1708 (1994). Моноклональные антитела

против VCAM-1 могут также оказывать благоприятное воздействие на животных с моделью отторжения аллотрансплантата, что дает основание предположить, что ингибиторы экспрессии VCAM-1 могут быть использованы для предотвращения отторжения трансплантата. Ogoez, C.G. et al., *Immunol. Lett.* 32:7-12 (1992).

VCAM-1 экспрессируется клетками как в мембрано-связанной форме, так и в растворимой форме. Было показано, что растворимая форма VCAM-1 индуцирует хемотаксис эндотелиальных клеток сосудов *in vitro* и стимулирует ангиогенный ответ в роговице крыс. Koch, A.F. et al., *Nature* 376:517-519 (1995). Ингибиторы экспрессии растворимого VCAM-1 обладают терапевтической ценностью для лечения заболеваний с сильным ангиогенным компонентом, включая развитие опухолей и метастазов. Folkman, J., and Shing, Y., *Biol. Chem.* 10931-10934 (1992).

VCAM-1 экспрессируется в культивированных сосудистых эндотелиальных клетках человека после активации липополисахаридом (ЛПС) и цитокинами, такими как интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF- α). Эти факторы не являются селективными для активации экспрессии клеточно-адгезивных молекул. Последующее превращение лейкоцитов в пенистые макрофаги приводит к синтезу широкого ряда воспалительных цитокинов, факторов роста и хемоаттрактантов, которые способствуют размножению лейкоцитов и восстановлению тромбоцитов, пролиферации клеток гладкой мышцы, активации эндотелиальных клеток и синтезу внеклеточного матрикса, характеризующемуся созреванием атеросклеротических бляшек.

Молекулярный анализ регуляторных элементов, которые присутствуют на гене VCAM-1 человека и которые регулируют его экспрессию, дает основание предположить важную роль ядерного фактора kB (NF-kB), фактора регуляции транскрипции или NF-kB-подобного связывающего белка в регуляции экспрессии гена VCAM-1, чувствительной к окислительно-восстановительным реакциям. Факторы транскрипции представляют собой белки, которые активируют (или подавляют) экспрессию гена в клеточных ядрах путем связывания со специфическими ДНК-последовательностями, называемыми "энхансерными элементами", расположенными, в основном, вблизи этого гена и называемыми "промотором", с которого инициируется синтез РНК.

Промоторы как для VCAM-1, так и для ICAM-1 были клонированы и охарактеризованы. Так, например, оба указанных промотора содержат множество элементов ДНК-последовательности, которые могут связываться с фактором транскрипции NF-kB. Iademarco, M.F. et al., *J. Biol. Chem.* 267:16323-16329 (1992).

Ядерный фактор-kB представляет собой фактор транскрипции широко экспрессируемой мульти-субъединицы, который активируется в клетках нескольких типов различными воспалительными агентами широкого ряда, такими как TNF- α , IL-1B, бактериальный эндотоксин и РНК-вирусы. Он играет ключевую роль в опосредовании воспалений и других сигналов стресса, передаваемых ядерному регуляторному аппарату клетки. Хотя биохимические сигналы, которые активируют NF-kB, точно не выяснены, однако, известно, что этот фактор транскрипции может интегрироваться в общий молекулярный каскад реакций множества факторов риска и "этиологических" сигналов атеросклероза, таких как гиперлипидемия, курение, гипертензия и сахарный диабет.

Активация NF-kB в сосудистых эндотелиальных клетках различными сигналами может специфически ингибироваться антиоксидантами, такими как N-ацетилцистеин и дитиокарбамат пирролидина. Это дает основание предположить, что кислородные радикалы играют важную роль в активации NF-kB посредством неясного окислительно-восстановительного механизма. Поскольку NF-kB-подобный энхансерный элемент также регулирует транскрипцию промотора гена VCAM-1 по механизму, чувствительному к окислительно-восстановительным реакциям, то было предположено, что окислительный стресс при атеросклеротическом поражении может играть определенную роль в регуляции экспрессии гена VCAM-1, опосредованной белком регуляции транскрипции, восприимчивой к окислительно-восстановительным реакциям. В патенте США № 5380747 (PCT/US 93/10496) впервые указывается, что экспрессия VCAM-1 в сосудистых эндотелиальных клетках может быть ингибирована путем введения соединений класса дитиокарбаматов, таких как дитиокарбамат пирролидина. Поэтому эти дитиокарбаматы могут быть использованы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, и, как было показано, они приводят к значительному снижению уровня атеросклеротических поражений у кроликов с гиперхолестеринемией.

Была высказана гипотеза, что модификация липопротеина низкой плотности (ЛПНП) в окислительно модифицированный ЛПНП (ок-ЛПНП) под действием реакционноспособных кислородных молекул является центральным событием, которое инициирует и стимулирует развитие атеросклероза. Steinberg, et al., *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:915-924. Окисленный ЛПНП представляет собой комплексную структуру, состоящую, по крайней мере, из нескольких химически отличающихся окисленных соединений, каждое из которых, взятое отдельно или в комбинации друг с другом, может модулировать экспрессию генов адгезивных молекул, активированную цитокинами. Гидропероксиды жирных кислот, такие как линоле-и гидропероксид (13-HPODE), производятся из свободных жирных кислот под действием липоксигеназ и являются важным компонентом окисленного ЛПНП.

Было сделано предположение, что генерирование окисленных липидов инициируется под действием системы клеточных липоксигеназ, после чего эти окисленные липиды переносятся в ЛПНП. Это происходит после реакции амплификации в ЛПНП в среде, катализируемой переходными металлами и/или сульфогидрильными соединениями. Предварительные исследования показали, что модификация жирных кислот в культивированных эндотелиальных клетках может приводить к изменению их восприимчивости к окислительному повреждению. В PCT/US 95/05880 указывается, что полиненасыщенные жирные кислоты и их гидропероксиды индуцируют экспрессию VCAM-1, но не ICAM-1 или Е-селектина, в эндотелиальных клетках аорты человека посредством механизма, который не опосредуется цитокинами или другими нецитокиновыми сигналами. Этот факт является фундаментальным открытием важных и ранее неизвестных каскадов биологических реакций при VCAM-1-опосредованных иммунных ответах. В PCT/US 95/05880 сообщается также, что индуцирование VCAM-1 полиненасыщенными жирными кислотами и их гидропероксидами подавляется дитиокарбаматами, включая дитиокарбамат пирролидина.

Поскольку в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смертности в Соединенных Штатах, то назрела крайняя необходимость в разработке новых способов лечения этих заболеваний. Важным этапом для достижения этой цели является получение новых агентов, которые позволили бы одновременно лечить гиперхолестеринемию, гиперлипидемию и которые ингибирировали бы экспрессию VCAM-1 в эндотелиальных клетках сосудов.

Следовательно, целью настоящего изобретения является обеспечение способа подавления VCAM-1, а в частности способа лечения заболеваний, опосредованных VCAM-1.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, опосредованного VCAM-1, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

Далее, изобретение относится к способу лечения сердечно-сосудистого заболевания, опосредованного VCAM-1, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

В предпочтительных вариантах осуществления способа сердечно-сосудистым заболеванием является атеросклероз, рестеноз после ангиопластики, заболевание, поражающее коронарную артерию, стенокардия, заболевание, поражающее капилляры.

Также изобретение относится к указанным выше способам, которые дополнительно включают использование второго агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания. Предпочтительно второй агент для лечения сердечно-сосудистого заболевания выбран из группы, состоящей из агентов, снижающих уровень липидов; ингибиторов агрегации тромбоцитов; противотромботических агентов, блокаторов кальциевых каналов; ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и β-блокаторов.

Далее, изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания, опосредованного VCAM-1, включающему введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

В предпочтительных вариантах осуществления способа указанное воспалительное заболевание представляет собой нарушение эндотелия человека, астму, псориаз, экзематозный дерматит, саркому Капоши, рассеянный склероз, пролиферативное нарушение клеток гладких мышц, ревматоидный артрит, остеоартрит.

Указанный способ лечения воспалительного заболевания может дополнительно включать введение второго противовоспалительного агента, который предпочтительно выбран из группы, включающей ибuproфен, индометацин, фенопрофен, мефенаминовую кислоту, флуфенаминовую кислоту, сулиндак и кортикоэстрогиды.

Предпочтительными сложными моноэфирами для использования в способах по изобретению являются моноэфир пробукола и глутаровой кислоты, моноэфир пробукола и адипиновой кислоты, моноэфир пробукола и субериновой кислоты, моноэфир пробукола и себациновой кислоты, моноэфир пробукола и азелаиновой кислоты, моноэфир пробукола и малеиновой кислоты.

Еще в одном аспекте изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного VCAM-1, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

Далее, изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, опосредованного VCAM-1, при условии, что сложный

моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения указанное лекарственное средство предназначено для использования в комбинации с вторым агентом для лечения сердечно-сосудистого заболевания либо указанное лекарственное средство включает второй агент для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Кроме того, изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания, опосредованного VCAM-1, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения указанное лекарственное средство предназначено для использования в комбинации с вторым противовоспалительным агентом либо указанное лекарственное средство включает второй противовоспалительный агент.

Предпочтительные варианты заболеваний, активных соединений и дополнительных агентов для изобретения, относящегося к применению, являются такими же, как указаны выше при описании способов лечения.

Еще в одном варианте осуществления изобретения указанное лекарственное средство подходит для перорального, местного, внутривенного, подкожного, парентерального, внутрикожного и чрескожного введения.

Предпочтительно млекопитающим в настоящим изобретении является человек.

Было обнаружено, что сложные моноэфиры пробукола являются эффективными для одновременного снижения уровня холестерина, снижения уровней ЛПНП и ингибиции экспрессии VCAM-1, а поэтому указанные соединения могут быть использованы в качестве составных агентов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку эти соединения одновременно обладают тремя важными активностями, обеспечивающими защиту кровеносных сосудов, то для достижения того же самого эффекта пациент вместо множества лекарственных средств может принимать одно единственное лекарственное средство. Это повышает надежность терапии и создает удобство для пациента.

Обнаружение того факта, что сложный моноэфир пробукола ингибирует VCAM-1, было довольно неожиданным, если принять во внимание то, что сам пробукол, будучи сильным антиоксидантом, не оказывает значительного воздействия на экспрессию VCAM-1.

Сложные диэфиры пробукола, как и статины, также не оказывают значительного воздействия на экспрессию VCAM-1.

Кроме того, было обнаружено, что сложные моноэфиры пробукола селективно ингибируют TNF-индуцированную экспрессию генов VCAM-1 и MCP-1, но не гена ICAM-1, в эндотелиальных клетках аорты человека.

Поскольку было обнаружено, что сложные моноэфиры пробукола блокируют индуцированную экспрессию адгезивной молекулы VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток, то эти сложные эфиры могут быть использованы для лечения любого заболевания, опосредованного VCAM-1, включая атеросклероз, рестеноз после ангиопластики, заболевание, поражающее коронарную артерию, стенокардию и другие сердечно-сосудистые заболевания, а также воспалительные заболевания, которые не относятся к сердечно-сосудистым заболеваниям, но которые опосредуются VCAM-1. Эти соединения могут быть также использованы для лечения отторжения трансплантата при пересадке сердца.

Соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть использованы как для основного, так и для дополнительного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Эти соединения используются для основного лечения, например состояний при ишемической болезни сердца, включая атеросклероз, рестеноз после ангиопластики, заболевание, поражающее коронарную артерию, и стенокардию. Эти соединения могут быть введены для лечения заболевания, поражающего капилляры, которое не поддается лечению хирургическими методами или методами ангиопластики, или других сосудистых заболеваний, при которых не показана хирургическая операция. Эти соединения могут быть также использованы для стабилизации состояния пациента перед проведением терапии по реваскуляризации.

Настоящее изобретение при его надлежащем использовании дает возможность проводить терапевтическое «лечение» атеросклероза путем предупреждения развития новых поражений и стимуляции обратного развития уже имеющихся поражений.

В альтернативном варианте осуществления изобретения описанные здесь соединения могут быть использованы для лечения воспалительных кожных заболеваний, которые опосредуются VCAM-1, в частности нарушений эндотелия человека, которые опосредуются VCAM-1, и которыми являются, но не ограничиваются ими, астма, псориаз, экзематозный дерматит, саркома Капоши, рассеянный склероз, а также пролиферативные нарушения клеток гладких мышц.

Подробное описание изобретения

I. Определения.

Термин "сложный моноэфир пробукола", используемый в настоящем описании, включает: (i) любой сложный моноэфир пробукола, который описан в патенте США № 5262439, например эфиры карбоновых кислот и эфиры дикарбоновых кислот и их соли; (ii) любой сложный моноэфир пробукола, кото-

рый обладает более высокой растворимостью в воде, чем пробукол, и который снижает уровни холестерина в плазме, снижает уровни ЛПНП и ингибитирует экспрессию VCAM-1, как подробно описано в настоящей заявке. В одном из вариантов осуществления изобретения сложными моноэфирами пробукола являются эфиры дикарбоновых кислот и пробукола, включая, но не ограничиваясь ими, эфиры глутаровой кислоты, адипиновой кислоты, субериновой кислоты, себациновой кислоты, азелаиновой кислоты и малеиновой кислоты. В другом варианте осуществления изобретения сложноэфирная группа является функциональной составляющей, которая, в отличие от пробукола, повышает растворимость соединения, включая, но не ограничиваясь ими, группы насыщенных и ненасыщенных дикарбоновых кислот и их соли, группы аминокарбоновых кислот и их соли, группы альдегидсодержащих карбоновых кислот и их соли, аминогруппу, соль аминогруппы, амидную группу, альдегидные группы и их соли. В другом варианте осуществления изобретения сложный эфир имеет функциональную составляющую, выбранную из группы, состоящей из групп сульфоновых кислот, сложных эфиров сульфоновых кислот, фосфорных кислот, сложных эфиров фосфорных кислот, циклических фосфатов, полигидроксиалкильных групп, углеводных групп, C(O)-спейсер-SO₃H, где указанный спейсер представляет собой -(CH₂)_n-, (CH₂)_n-CO-, -(CH₂)_n-N-, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(GH₂O)-, -(OCH₂)-, -(SCH₂)-, -(CH₂S)-, -(арил-O)-, -(O-арил)-, -(алкил-O)-, -(O-алкил)-; n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10; C(O)-спейсер-SO₃M, где M представляет собой металл, используемый для образования фармацевтически приемлемой соли, например натрий или калий; C(O)-спейсер-PO₃H₂, C(O)-спейсер-PO₃M₂, C(O)-спейсер-PO₃HM, C(O)-спейсер-PO₄H, C(O)-спейсер-PO₄M, -SO₃M, -PO₃H₂, -PO₃M₂, -PO₃HM, циклические фосфаты, полигидроксиалкил, углеводные группы, C(O)-спейсер-[O(C₁₋₃алкил)_p]_n, где n определено выше, а p равно 1, 2 или 3; -[O(C₁₋₃алкил)_p]_n, карбоксиизтилалкил, низший алкилкарбонилизтилалкил, N,N-диалкиламиноизтилалкил, пиридинизтилалкил, имидазолилизтилалкил, морфолинилизтилалкил, пирролидинилизтилалкил, тиазолинилизтилалкил, пиперидинилизтилалкил, морфолинилизтилгидроксиалкил, N-пиррол, пиперазинилизтилалкил, N-алкилпиперазинилизтилалкил, триазолилизтилалкил, тетразолилизтилалкил, тетразолиламиноизтилалкил или тиазолилизтилалкил.

Для лечения атеросклероза и других сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний сложные моноэфиры пробукола должны быть выбраны так, чтобы они обладали нужной липофильностью для их локализации в пораженном участке. Это соединение не должно быть подвергнуто компартментализации в областях низкого метаболизма, таких как области отложения жира. В предпочтительном варианте осуществления изобретения для лечения сердечно-сосудистого заболевания фармакокинетика данного соединения не должна резко изменяться при застойной сердечной недостаточности или почечной недостаточности.

Активное соединение или смесь соединений вводят любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь системным введением, включая пероральное, или внутривенное, или местное введение, включая чрескожное введение. Общий уровень доз должен составлять в пределах от 0,1 до 500 мг/кг массы тела, причем указанные дозы вводят по схеме от одного раза через день до двух или нескольких раз в день. Продолжительность курса лечения предусматривает прием одноразовой дозы, вводимой лишь от одного до двух раз в день, в течение от двух до шести месяцев.

Для терапевтического лечения сердечно-сосудистых заболеваний эти соединения могут быть также введены непосредственно в стенку сосуда с использованием перфузионных катетеров-баллонов после или вместо ангиопластики коронарной или других артерий. Так, например, 2-5 мл физиологически приемлемого раствора, который содержит приблизительно 1-500 мМ соединения или смеси соединений, вводят под давлением 1-5 атмосфер. Затем в течение последующих шести месяцев во время периода максимального риска рестеноза активные соединения вводят в соответствии с другими подходящими способами и схемами лечения.

Относительно короткий курс лечения указанными активными соединениями проводят для уменьшения поражений при заболевании коронарной артерии, которое не поддается лечению ни посредством ангиопластики, ни посредством хирургического вмешательства. Неограничивающим примером такого кратковременного курса лечения является введение доз в интервалах от 0,5 до 500 мг/кг массы тела по схеме от одного раза через день до трех раз в день в течение от двух до шести месяцев.

Более длительное лечение может быть проведено для предупреждения развития прогрессирующих поражений у пациентов с высоким риском заболевания. Длительный курс лечения может быть проведен в течение нескольких лет с использованием доз в интервале от 0,5 до 500 мг/кг массы тела по схеме введения от одного раза через день до трех раз в день.

Активные соединения могут быть также введены в период времени перед и после коронарной ангиопластики в целях уменьшения или предотвращения аномального пролиферативного и воспалительного ответа, который легко приводит к клинически диагностируемому рестенозу.

Активные соединения могут быть введены в комбинации с другими лекарственными препаратами, используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как аспирин; противотромботические агенты, такие как кумадин; блокаторы кальциевых каналов, такие как варапамил, дилтиазем и нифедипин; ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), такие как каптоприл и эналоприл; и β-блокаторы, такие как пропранолол, тербуталол и лабе-

талол. Активные соединения могут быть также введены в комбинации с нестероидными противовоспалительными агентами, такими как ибупрофен, индометацин, фенопрофен, мефенаминовая кислота, флу-фенаминовая кислота, сулиндак. Данное соединение может быть так же введено вместе с кортикоостроидами.

Для местного применения в целях лечения воспалительных поражений кожи выбранное соединение должно быть приготовлено так, чтобы оно могло абсорбироваться кожей в количестве, достаточном для достижения терапевтического эффекта в месте поражения. Сложный моноэфир пробукола должен быть физиологически приемлемым. В основном, приемлемыми являются соединения с терапевтическим индексом, составляющим по крайней мере 2, а предпочтительно по крайней мере 5-10. Терапевтический индекс определяют как EC_{50}/IC_{50} , где EC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая ингибирует экспрессию VCAM-1 на 50%, а IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая обладает 50%-ной токсичностью для клеток-мишеней. Клеточная токсичность может быть измерена путем прямого подсчета клеток, путем исключения трипанового синего или путем исследований различных метаболических активностей, таких как включение 3Н-тимицина, известных специалистам.

II. Фармацевтические композиции.

Человек, лошади, собаки, коровы и другие животные, в частности млекопитающие, страдающие любыми из вышеуказанных состояний, включая сердечно-сосудистые расстройства и воспалительные состояния, опосредованные VCAM-1, могут быть подвергнуты лечению путем введения пациенту эффективного количества одного или нескольких вышеупомянутых соединений или фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе. Активные соединения могут быть введены любыми подходящими способами, например перорально, парентерально, внутривенно, чреспечикно, подкожно или местно.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли, которые сохраняют желаемую биологическую активность вышеупомянутых соединений и обладают минимальным нежелательным токсическим действием.

Неограничивающими примерами таких солей являются: (а) кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами (например, хлористо-водородной кислотой, бромисто-водородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.п.), и соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота; (б) основно-аддитивные соли, образованные катионами поливалентных металлов, таких как цинк, кальций, висмут, барий, магний, алюминий, медь, кобальт, никель, кадмий, натрий, калий и т.п., или органическими катионами, образованными из N,N-дibenзилэтилениамина, D-глюкозамина, аммония, тетраэтиламмония или этилендиамина; или (с) комбинации соединений (а) и (б), например танинатная соль цинка или т.п.

Активное соединение вводят в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки в организм пациента терапевтически эффективного количества активного соединения и не оказывающем серьезного токсического действия на организм пациента, подвергающегося лечению. Предпочтительная доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний составляет в пределах от около 0,1 до 500 мг/кг, а предпочтительно 1-100 мг/кг/день. Интервал эффективных доз фармацевтически приемлемых производных может быть определен на основании массы исходного соединения, необходимого для доставки. Если это производное само обладает активностью, то эффективная доза может быть определена, как указано выше, исходя из массы производного, или другими способами, известными специалистам.

Для системного введения это соединение обычно вводят в любой подходящей унифицированной лекарственной форме, включая лекарственную форму, но не ограничиваясь ею, содержащую 1-3000 мг, а предпочтительно 5-500 мг активного ингредиента на унифицированную лекарственную форму. Пероральная доза обычно составляет 25-250 мг активного соединения. Активный ингредиент должен быть введен так, чтобы его максимальная концентрация в плазме достигала от около 0,1 до 100 мМ, а предпочтительно около 1-10 мМ. Это может быть достигнуто, например, путем внутривенной инъекции раствора или композиции активного ингредиента, необязательно, в физиологическом растворе или в водной среде, либо путем введения в виде болюса, содержащего активный ингредиент.

Концентрация активного соединения в лекарственной композиции зависит от скорости абсорбции, распределения, инактивации и выведения лекарственного средства, а также от других факторов, известных специалистам. При этом следует отметить, что значения доз могут также варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подвергаемого лечению. Кроме того, следует отметить, что для любого конкретного индивидуума конкретный интервал доз должен быть скорректирован в соответствии с периодом времени, индивидуальной потребностью и профессиональной оценкой специалиста, осуществляющего назначение по введению композиций или наблюдение за введением данных композиций; и что интервал доз, указанный в данном описании, приводится лишь в качестве примера и не должен рассматриваться как ограничение объема или применения заявленной композиции. Активный ингредиент может

быть введен в виде разовой дозы, либо он может быть разделен на несколько дробных доз, которые могут быть введены через различные интервалы времени.

Пероральные композиции, в основном, включают инертный разбавитель или пищевой носитель. Они могут быть включены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального введения в терапевтических целях активное соединение может быть введено вместе с носителями и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. В данную композицию, в качестве ее составной части, могут быть включены фармацевтически приемлемые связующие агенты и/или добавки.

Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из нижеследующих ингредиентов или соединений аналогичной природы, а именно связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; носитель, такой как крахмал или лактоза; дезинтегрирующий агент, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или стероты; вещество, увеличивающее скольжение, такое как коллоидный диоксид кремния; подслащающий агент, такой как сахароза или сахарин; или отдушка, такая как перечная мята, метил-салцилат или апельсиновая отдушка. Если унифицированной лекарственной формой является капсула, то, помимо ингредиентов вышеуказанного типа, она может содержать жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, унифицированные лекарственные формы могут содержать различные другие вещества, которые модифицируют физическую форму разовой лекарственной формы, например оболочку из сахара, шеллака или других энтеросолубильных агентов.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемая соль или производное могут быть введены в виде компонента элексира, супензии, сиропа, облатки, жевательной резинки или т.п. Помимо активных соединений сироп может содержать сахарозу в качестве подслащающего агента, а также он может содержать консерванты, красители и окрашивающие вещества, и отдушки.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемые производные или соли могут быть введены вместе с другими активными соединениями, не обладающими нежелательным действием, или вместе с другими веществами, дополняющими желаемый эффект, такими как антибиотики, противогрибковые агенты, противовоспалительные агенты или противовирусные соединения. Активные соединения могут быть введены вместе с другими соединениями, снижающими уровень липидов, такими как пробукол и никотиновая кислота; ингибиторами агрегации тромбоцитов, такими как аспирин; противотромботическими агентами, такими как кумадин; блокаторами кальциевых каналов, такими как варапамил, дилтиазем и нифедипин; ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE), такими как каптоприл и эналоприл; и β-блокаторами, такими как пропранолол, тербуталол и лабеталол. Эти соединения могут быть также введены в комбинации с нестероидными противовоспалительными агентами, такими как ибупрофен, индометацин, аспирин, фенопрофен, мефенаминовая кислота, флуфенаминовая кислота, сулиндак. Данное соединение может быть также введено в сочетании с кортикоステроидами.

Растворы или супензии, используемые для парентерального, чрескожного, подкожного или местного введения, могут включать в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие агенты, такие как этилендиаминотетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты; и агенты для коррекции тоничности раствора, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального введения может быть включен в ампулы, одноразовые шприцы или в стеклянные или пластиковые флаконы для многократных доз.

Подходящие наполнители или носители для местного применения хорошо известны, и ими являются лосьоны, супензии, мази, кремы, гели, тинктуры, спреи, порошки, пасты, пластыри пролонгированного действия для чрескожного введения, аэрозоли для лечения астмы и суппозитории для ректального, вагинального, интраназального введения или для перорального введения через слизистую оболочку.

При изготовлении композиций для местного применения могут быть использованы загустители, мягчители и стабилизаторы. В качестве примеров могут служить загустители, такие как вазилин, пчелиный воск, ксантановая камедь или полиэтиленгликоль; увлажнятели, такие как сорбит; мягчители, такие как минеральное масло, ланолин и их производные, или сквален. Некоторые из этих растворов и мазей являются коммерчески доступными.

Для улучшения вкуса препаратов для местного применения путем нанесения на поверхность слизистой оболочки могут быть добавлены натуральные или синтетические отдушки или подслащающие агенты. В частности, в случае использования препаратов, предназначенных для нанесения на слизистую оболочку рта, эти препараты могут быть добавлены инертные красители или подкрашивающие агенты.

Активные соединения могут быть приготовлены в виде смеси с носителями, защищающими это соединение от быстрого высвобождения, например, в виде композиции с регулируемым высвобождением, включая имплантаты и системы доставки в форме микрокапсул. Могут быть использованы биологически разлагаемые и биологически совместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Многие методы получения таких композиций запатентованы или, в общих чертах, известны специалистам.

Для внутривенного введения предпочтительными носителями являются физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS).

Активное соединение может быть также введено с помощью пластиря для чрескожного введения. Методы получения таких пластилей для чрескожного введения хорошо известны специалистам. См., например, работу Brown, L., and Langer, R., Transdermal Delivery of Drugs, Annual Review of Medicine, 39: 221-229 (1988), которая включена в настоящее описание в качестве ссылки.

В другом варианте осуществления изобретения активные соединения приготавливают в виде готовой препаративной формы с использованием носителей, которые предохраняют данное соединение от быстрого выведения из организма, такой как готовая препаративная форма с регулируемым высвобождением, включая имплантаты и системы доставки в виде микрокапсул. Могут быть использованы биологически разлагаемые и биологически совместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортэфиры и полимолочная кислота. Методы получения таких композиций известны специалистам. Указанные материалы могут быть также закуплены у фирм Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также могут использоваться липосомные супензии. Они могут быть получены методами, известными специалистам, например методами, описанными в патенте США № 4522811 (который полностью включен в настоящее описание в качестве ссылки). Так, например, липосомные препараты могут быть получены путем растворения соответствующих липидов (таких как стеароилфосфатидилэтаноламин, стеароилфосфатидилхолин, арахадоилфосфатидилхолин и холестерин) в неорганическом растворителе, который затем выпаривают, в результате чего остается тонкая пленка осущененного липида на поверхности контейнера. После этого в этот контейнер вводят водный раствор активного соединения или его монофосфатных, дифосфатных и/или трифосфатных производных. Затем этот контейнер взбалтывают вручную для отделения липидного материала от стенок контейнера и для диспергирования липидных скоплений, в результате чего образуется липосомная супензия.

Исходя из вышеуказанного подробного описания изобретения для каждого специалиста очевидно, что в него могут быть внесены различные модификации и изменения. Все эти варианты воплощения рассматриваются как включенные в объем данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания, опосредованного VCAM-1, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

2. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, опосредованного VCAM-1, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

3. Способ по п.2, в котором указанным заболеванием является атеросклероз.

4. Способ по п.2, в котором указанным заболеванием является рестеноз после ангиопластики.

5. Способ по п.2, в котором указанным заболеванием является заболевание, поражающее коронарную артерию.

6. Способ по п.2, в котором указанным заболеванием является стенокардия.

7. Способ по п.2, в котором указанным заболеванием является заболевание, поражающее капилляры.

8. Способ по любому из пп.1-7, который дополнительно включает использование второго агента для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

9. Способ по п.8, в котором второй агент для лечения сердечно-сосудистого заболевания выбран из группы, состоящей из агентов, снижающих уровень липидов; ингибиторов агрегации тромбоцитов; противотромботических агентов, блокаторов кальциевых каналов; ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и β-блокаторов.

10. Способ лечения воспалительного заболевания, опосредованного VCAM-1, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.

11. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой нарушение эндотелия человека.

12. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой астму.

13. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой псориаз.

14. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой экзематозный дерматит.

15. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой саркому Капоши.

16. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

17. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой пролиферативное нарушение клеток гладких мышц.
18. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.
19. Способ по п.10, в котором указанное заболевание представляет собой остеоартрит.
20. Способ по любому из пп.10-19, который дополнительно включает введение второго противовоспалительного агента.
21. Способ по п.20, в котором второй противовоспалительный агент выбран из группы, включающей ибuproфен, индометацин, фенопрофен, мефенаминовую кислоту, флуфенаминовую кислоту, сулиндак и кортикоステроиды.
22. Способ по любому из пп.1-21, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и глутаровой кислоты.
23. Способ по любому из пп.1-21, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и адипиновой кислоты.
24. Способ по любому из пп.1-21, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и субериновой кислоты.
25. Способ по любому из пп.1-21, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и себациновой кислоты.
26. Способ по любому из пп.1-21, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и азелаиновой кислоты.
27. Способ по любому из пп.1-21, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и малеиновой кислоты.
28. Применение терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного VCAM-1, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.
29. Применение терапевтически эффективного количества сложного моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистого заболевания, опосредованного VCAM-1, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.
30. Применение по п.29, в котором указанным заболеванием является атеросклероз.
31. Применение по п.29, в котором указанным заболеванием является рестеноз после ангиопластики.
32. Применение по п.29, в котором указанным заболеванием является заболевание, поражающее коронарную артерию.
33. Применение по п.29, в котором указанным заболеванием является стенокардия.
34. Применение по п.29, в котором указанным заболеванием является заболевание, поражающее капилляры.
35. Применение по любому из пп.28-34, в котором указанное лекарственное средство предназначено для использования в комбинации с вторым агентом для лечения сердечно-сосудистого заболевания.
36. Применение по любому из пп.28-34, в котором указанное лекарственное средство включает второй агент для лечения сердечно-сосудистого заболевания.
37. Применение по п.35 или 36, в котором второй агент для лечения сердечно-сосудистого заболевания выбран из группы, состоящей из агентов, снижающих уровень липидов; ингибиторов агрегации тромбоцитов; противотромботических агентов, блокаторов кальциевых каналов; ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и β-блокаторов.
38. Применение терапевтически эффективного количества моноэфира пробукола или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания, опосредованного VCAM-1, при условии, что сложный моноэфир пробукола не является сложным моноэфиром янтарной кислоты и пробукола.
39. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой нарушение эндотелия человека.
40. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой астму.
41. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой псориаз.
42. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой экзематозный дерматит.
43. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой саркому Капоши.
44. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой рассеянный склероз.
45. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой пролиферативное нарушение клеток гладких мышц.
46. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.
47. Применение по п.38, в котором указанное заболевание представляет собой остеоартрит.

48. Применение по любому из пп.38-47, в котором указанное лекарственное средство предназначено для использования в комбинации с вторым противовоспалительным агентом.

49. Применение по любому из пп.38-47, в котором указанное лекарственное средство включает второй противовоспалительный агент.

50. Применение по п.48 или 49, в котором второй противовоспалительный агент выбран из группы, включающей ибупрофен, индометацин, фенопрофен, мефенаминовую кислоту, флуфенаминовую кислоту, сулиндак и кортикоиды.

51. Применение по любому из пп.28-50, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и глутаровой кислоты.

52. Применение по любому из пп.28-50, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и адипиновой кислоты.

53. Применение по любому из пп.28-50, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и субериновой кислоты.

54. Применение по любому из пп.28-50, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и себациновой кислоты.

55. Применение по любому из пп. 28-50, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и азелаиновой кислоты.

56. Применение по любому из пп.28-50, в котором сложный моноэфир является моноэфиром пробукола и малеиновой кислоты.

57. Применение по любому из пп.28-50, в котором указанное лекарственное средство подходит для перорального, местного, внутривенного, подкожного, парентерального, внутрикожного и чрескожного введения.

58. Способ по любому из пп.1-27, в котором млекопитающее является человеком.

59. Применение по любому из пп.28-57, в котором лекарственное средство предназначено для человека.

