

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL** (11) **234304**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419722**

(22) Data zgłoszenia: **07.12.2016**

(51) Int.Cl.
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(54) **Zastosowanie kwasu kynureninowego i jego soli w leczeniu chorób przebiegających z przyspieszeniem akcji serca oraz profilaktyki chorób serca**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
18.06.2018 BUP 13/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
28.02.2020 WUP 02/20

(73) Uprawniony z patentu:

UNIwersytet Medyczny w Lublinie,
Lublin, PL
Instytut Medycyny Doświadczalnej
i Klinicznej im. M. Mossakowskiego
Polskiej Akademii Nauk, Warszawa, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

WALDEMAR TURSKI, Lublin, PL
TOM JANUSZ SADOWSKI, Warszawa, PL
ELŻBIETA KOMPANOWSKA-JEZIERSKA,
Warszawa, PL
BOŻENA BĄDZYŃSKA, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Bełz

PL 234304 B1

Opis wynalazku

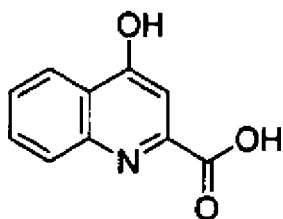
Przedmiotem wynalazku jest nowe zastosowanie kwasu kynureninowego i jego soli w leczeniu chorób przebiegających z przyspieszeniem akcji serca oraz profilaktyki chorób serca.

Serce pracuje nieustannie. U człowieka skurcz i rozkurcz przedsionków i komór odbywa się cyklicznie z częstością ok. 72 cykli na minutę w spoczynku. W ciągu przeciętnego życia serce uderza 2,5 miliarda razy. Praca serca zależy od zużytkowania energii. Serce wytwarza i zużywa ok. 30 kg trójfosforanu adenozy (ATP) w ciągu jednego dnia. Zwolnienie akcji serca o 10 uderzeń na minutę pozwala na zaoszczędzenie ok. 5 kg trójfosforanu adenozy (Ferrari i wsp., Eur Heart J Suppl, 2003, 5: G10-G14). Dane kliniczne uzyskane przy stosowaniu leków blokujących receptory adrenergiczne typu beta, które zwalniają akcję serca wskazują, że zwolnienie akcji serca zmniejsza śmiertelność i poprawia jakość życia (Ferrari i wsp., Eur Heart J Suppl, 2003, 5: G10-G14).

Termin tachykardia oznacza przyspieszoną akcję serca powyżej 100 uderzeń na minutę. Przyspieszenie akcji serca występuje wskutek wysiłku fizycznego lub zdenerwowania. Może także występować w gorączce, nadczynności tarczycy, chorobach serca, niewydolności serca, zaburzeniach rytmu serca, niewydolności oddechowej, reakcji anafilaktycznej, niedokrwistości pokrwotocznej, odwodnieniu, niedoborze magnezu, niedoborze wapnia, niedoborze potasu. Przyspieszenie akcji serca może wystąpić po zastosowaniu leków, np. atropiny, efedryny lub pseudoefedryny i leków o podobnym mechanizmie działania. Przyspieszenie akcji serca może wystąpić w zatruciach, np. kofeiną, alkoholem, nikotyną. Przyspieszenie akcji serca może wystąpić po zażyciu amfetaminy, kokainy i innych substancjach pobudzających. Przyspieszenie akcji serca występuje po spożyciu napojów energetyzujących.

Uważa się, że częstość akcji serca decyduje o długości życia. Zwierzęta, które mają bardzo szybką akcję serca żyją znacznie krócej niż zwierzęta, które mają wolną akcję serca (Levine, J Am Coll Cardiol 1997, 30: 1104–1106). Badania przeprowadzone na ludziach wykazały, że przyspieszenie akcji serca koreluje ze skróceniem życia (Kannel i wsp., 1987, 113: 1489–1494). Przyspieszenie akcji serca jest uznawane za czynnik prognostyczny lub czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca i innych chorób serca oraz nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono związek przyspieszonej akcji serca i następujących stanów patologicznych: podwyższenie poziomu glukozy, podwyższenie poziomu insuliny, otyłość, podwyższenie poziomu trójglicerydów, insulinooporność i zespół metaboliczny (Aune i wsp., Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015, 25: 526–534; Cook i wsp., Eur Heart J 2006, 27: 2387–2393). U starszych osób również następuje przyspieszenie akcji serca. Przeciwnie wyczynowi sportowcy mają wolną i bardzo wolną akcję serca, np. 30 uderzeń na minutę. Wykazano, że regularne ćwiczenia fizyczne wykonywane przez starsze osoby przedłużają ich życie (Benetos i wsp., J Hypertens 2005, 23: 1803–1808).

W czasie eksperymentów prowadzonych w celu potwierdzenia hipotensyjnego działania kwasu kynureninowego nieoczekiwanie okazało się, że kwas kynureninowy o wzorze ogólnym 1 oraz jego sole, mogą mieć zastosowanie do wytwarzania leków do leczenia i profilaktyki chorób przebiegających z przyspieszeniem akcji serca.



Wzór ogólny 1

Kwas kynureninowy jest metabolitem tryptofanu powstającym na szlaku przemian kynureniny. Kwas kynureninowy występuje w tkankach i płynach ustrojowych w organizmie człowieka i innych ssaków. Jest on też wchłaniany z przewodu pokarmowego i może osiągać wysokie stężenie we krwi i tkankach (Kuc i wsp., Amino Acids. 2008, 35: 503–5).

Kwas kynureninowy działa na receptory glutaminianergiczne, takie jak: receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA), kainianowy i α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolo-propionowy (AMPA). Kwas kynureninowy jest antagonistą nikotynowego receptora alfa-7 (Kemp i wsp., Proc Natl Acad Sci

USA, 1988, 85: 6547–50; Hilmas i wsp., J Neurosci, 2001, 21: 7463–73). Ponadto wpływa na receptor GPR35 (Wang i wsp., 2006, J Biol Chem, 281: 22021–8).

Znane jest działanie kwasu kynureninowego hamujące rozwój stresu oksydacyjnego i zapobiegające peroksydacji lipidów w niedrożności jelit (Kaszaki i wsp., Neurogastroenterol Motil, 2008, 20, 53–62). Kwas kynureninowy wywiera również działanie przeciwbólowe (Näsström i wsp., Eur J Pharmacol, 1992, 212, 21–9).

Znane jest także działanie ochronne kwasu kynureninowego przed owrzodzeniami żołądka (Glavin i wsp., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1989; 13(3-4):569–72, Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989; 64: 111–9).

Znane jest zastosowanie kwasu kynureninowego i jego pochodnych do wytwarzania leków stosowanych w leczeniu stanów chorobowych przebiegających ze wzmożoną perystaltyką jelit (Kaszaki i wsp., Neurogastroenterol Motil, 2008, 20, 53–62), a także w dnie moczanowej i stwardnieniu rozsianym (WO/2008/087461). Kwas kynureninowy jest także skuteczny w leczeniu wstrząsu septycznego (WO/2006/117624).

Znane jest zastosowanie kwasu kynureninowego i jego pochodnych do wytwarzania leku do leczenia zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu, a zwłaszcza do leczenia i profilaktyki w zakresie chorób przebiegających z nadmiernym gromadzeniem się płynów w tkankach (P-406517).

Z publikacji Diaz-Casares, A. et al.: „Parabrachial complex glutamate receptors modulate the cardiorespiratory response evoked from hypothalamic defense area”, „Autonomic Neuroscience” (2012.0816), 169(2), str. 124–134 wynika, że podanie kwasu kynureninowego do struktur sąsiadujących, tj. konar górny mózdzku i jądro pasma śródmózgowiowego nerwu trójdzielnego nie wywołuje żadnego wpływu na zmiany sercowo-oddechowe w odpowiedzi na zastosowane stymulacje elektryczne, co dowodzi, że nie każde podanie domózgowe kwasu kynureninowego powoduje zwolnienie akcji serca.

Z publikacji Xavier, C.H. et al.: „Excitatory amino acid receptors mediate asymmetry and lateralization in the descending cardiovascular pathways from the dorsomedial hypothalamus”, PloS One (2014), 9(11), pp.e112412/1-e112412/9 znany jest efekt zmniejszenia tachykardii poprzez podanie kwasu przez nanoiniekcje.

Nie stosuje się w leczeniu farmakologicznym drogi podawania leku domózgowo lub dordzeniowo.

Nieoczekiwanie okazało się, że podawanie kwasu drogą alimentarną (doustnie, dożołądkowo, dojelitowo, doodbytniczo) wpłynęło na zwolnienie akcji serca.

Przedmiotem wynalazku jest zastosowanie kwasu kynureninowego o wzorze ogólnym 1 i jego soli w leczeniu i profilaktyce chorób przebiegających z przyspieszeniem akcji serca przy podawaniu drogą alimentarną.

Korzystnie podawanie drogą alimentarną obejmuje podawanie doustne, dożołądkowe, dojelitowe, doodbytnicze.

Stwierdzono, że kwas kynureninowy o wzorze 1, podawany obwodowo powoduje zwolnienie akcji serca, dzięki czemu może on znaleźć zastosowanie w medycynie oraz weterynarii. Kwas jako substancja aktywna może znaleźć zastosowanie do wytwarzania leku do leczenia i profilaktyki chorób przebiegających z przyspieszeniem akcji serca oraz profilaktyki chorób serca, profilaktyki cukrzycy, profilaktyki zespołu metabolicznego i w celu zwiększenia przewidywanej długości życia.

Aktywność ta została potwierdzona następującymi wynikami badań. W badaniach użyto szczury genetycznie nadciśnieniowe (*spontaneously hypertensive rats*, SHR), u których nadciśnienie spowodowane jest w dużym stopniu komponentem neurogennym (zwiększona aktywność nerwów współczulnych). Badania wykonano na dorosłych szczurach zgodnie z zasadami dotyczącymi przeprowadzania badań na zwierzętach, po uprzednim zatwierdzeniu przez IV Lokalną Komisję Etyczną w Warszawie.

Badania wykonano na zwierzętach czuwających (faza chroniczna badań), które otrzymywały do picia kwas kynureninowy w roztworze wodnym (250 mg/l) o pH 7,8. Przez cały czas trwania doświadczenia chronicznego raz w tygodniu przez całą dobę zwierzętom mierzono ciśnienie krwi (skurczowe – SBP, średnie – MBP i rozkurczowe – DBP) oraz częstość skurczów serca (HR) za pomocą wszczepionych do aorty sond telemetrycznych (TA11PA-C40, Data Science International, St. Paul, Minnesota, USA). Sondy telemetryczne wszczepiano do aorty brzusznej w warunkach aseptycznych zwierzętom uśpionym (głęboka lecz krótkotrwała narkoza; Pentobarbital sodu w dawce 50 mg/kg podany dootrzewnowo) na 7 dni przed rozpoczęciem właściwych pomiarów (czas na rekonwalescencję i wyrównanie

parametrów fizjologicznych po zabiegu operacyjnym). Po zszyciu powłok mięśniowych i skórnych zwierzęta były zaopatrywane przeciwbólowo (przez dwa kolejne dni; Metacam, Leverkusen, Germany, podawany podskórnie w dawce 0,2 mg/kg) i wybudzane oraz podawano im antybiotyk (Baytril 2,5%, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Germany, w dawce 0,2 mg/kg, podskórnie). Następnie zwierzęta wracały do klatek bytowych z nieograniczonym dostępem do wody i paszy. Po 7 dniach wykonano pomiary kontrolne ciśnienia tętniczego krwi, częstości skurczów serca oraz parametrów metabolicznych takich jak spożycie wody, paszy, nerkowe wydalanie moczu, sodu i substancji osmotycznie czynnych (całodobowa obserwacja w klatkach metabolicznych (Tecniplast S.p.A., Buguggiate, Italy)) a następnie szczurom podawano do picia roztwór kwasu kynureninowego. Analogiczne badania (pomiar ciśnienia tętniczego, HR i parametrów metabolicznych) powtarzano po 7, 14 i 21 dniach spożywania kwasu kynureninowego.

Analiza statystyczna

Wyznaczono wartości średnie i odchylenie standardowe. Porównanie statystyczne przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA). Jako poziom istotności przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Przykład 1. Wpływ na częstość akcji serca.

Średnia częstość akcji serca przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego w wodzie do picia wynosiła 332 ± 16 uderzeń/minutę. Po 7 dniach spożywania wody z kwasem kynureninowym częstość akcji serca wynosiła 290 ± 16 uderzeń/minutę i była istotnie niższa niż przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p < 0,05$). Po 14 dniach częstość akcji serca wynosiła 309 ± 27 uderzeń/minutę i była istotnie niższa niż przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p < 0,05$), a po 21 dniach częstość akcji serca wynosiła 290 ± 15 uderzeń/minutę i była istotnie niższa niż przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p < 0,05$).

Przykład 2. Wpływ na średnie ciśnienie tętnicze krwi.

Średnia wartość ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego w wodzie do picia wynosiła 135 ± 7 mmHg. Po 7 dniach spożywania wody z kwasem kynureninowym wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 126 ± 14 mmHg i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$). Po 14 dniach wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 135 ± 8 mmHg i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$), a po 21 dniach wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 132 ± 5 mmHg i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$).

Przykład 3. Wpływ na średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi.

Średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego krwi przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego w wodzie do picia wynosiła 146 ± 8 mmHg. Po 7 dniach spożywania wody z kwasem kynureninowym wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 141 ± 14 mmHg i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$). Po 14 dniach wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 150 ± 9 mmHg i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$), a po 21 dniach wartość ciśnienia tętniczego wynosiła 146 ± 6 mmHg i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$).

Przykład 4. Wpływ na diurezę.

Średnia objętość wydalonego moczu przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego w wodzie do picia wynosiła $9,6 \pm 1,6$ μ l/minutę. Po 7 dniach spożywania wody z kwasem kynureninowym objętość wydalonego moczu wynosiła $8,1 \pm 1,2$ μ l/minutę i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$). Po 14 dniach objętość wydalonego moczu wynosiła $8,9 \pm 2,2$ μ l/minutę i nie różniła się istotnie od wartości przed rozpoczęciem podawania kwasu kynureninowego ($p > 0,05$).

Stwierdzono, że podawanie kwasu kynureninowego w wodzie do picia spowodowało istotne statystycznie zwolnienie akcji serca i efekt ten utrzymywał się do 3 tygodnia podawania kwasu kynureninowego. Podawanie kwasu kynureninowego nie wpłynęło na ciśnienie tętnicze i wielkość diurezy. Przeprowadzone badania po raz pierwszy wskazują, że podanie kwasu kynureninowego powoduje zwolnienie akcji serca.

Kwas kynureninowy i jego sole mogą być użyte do wytwarzania leku do leczenia i profilaktyki chorób przebiegających z przyspieszeniem akcji serca oraz profilaktyki chorób serca, profilaktyki cukrzycy, profilaktyki zespołu metabolicznego i w celu zwiększenia przewidywanej długości życia, który może być podawany wszystkimi dostępnymi drogami podawania leków, w tym: drogą parenteralną (dożylnie, podskórnie, domięśniowo, do jam ciała), drogą alimentarną (doustnie, dożołądkowo, dojelitowo,

doodbytniczo), drogą wziewną, drogą przezskórną. Wymagana dawka zależy od wielu czynników, a w szczególności od rodzaju związku chemicznego, postaci leku, drogi podania, wieku i stanu zdrowia pacjenta. Na podstawie badań własnych wykazano, że podanie roztworu kwasu kynureninowego we wlewie dożylnym w dawce 300 mg/kg/godz. u szczura było dobrze tolerowane.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kwas kynureninowy i jego sole do zastosowania w leczeniu i profilaktyce chorób przebiegających z przyspieszeniem akcji serca przy podawaniu drogą alimentarną.
2. Kwas według zastrz. 1, gdzie podawanie drogą alimentarną obejmuje podawanie doustne, dożołądkowe, dojelitowe, doodbytnicze.