



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42685 (13) C2

(51) 7 A61K31/04, A61P9/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ СУДИНОРОЗШИРЮВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

(21) 94005517

(22) 30.06.1993

(24) 15.11.2001

(31) 07/908.244

(32) 02.07.1992

(33) US

(86) PCT/US93/06235, 30.06.1993

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Фунг Хо-Люнг, US, Бауер Джон Ентоні, US

(73) БЕЙКЕР НОРТОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ІНК., US

(56) JP A 63185919.

JP A 63185920.

US 5728192

(57) 1. Способ сосудорасширяющей терапии для лечения пациентов, страдающих от заболеваний, требующих такого лечения, **отличающийся** тем, что осуществляют пролонгированное непрерывное введение органического нитрита в организм пациента в дозированной форме, способной доставлять достаточное терапевтическое количество нитрита к кровотоку пациента, в результате чего достигается эффективная сосудорасширяющая терапия в течение не менее 24 часов практически без проявления толерантности пациента, где указанный нитрит выбирают из группы, состоящей из 1,3-пропандинитрита, 1,7-гептандинитрита, циклогексилметилнитрита, 2-фенилэтилнитрита, 3-хлор-2,2-диметилпропилнитрита, третамилнитрита, 2-метил-2-гексилнитрита, гексилнитрита, 2-метил-1,3-пропандинитрита, 2,2-диметил-1,3-пропандинитрита, 2-метил-2-пропил-1,3-пропандинитрита, 3-гексилнитрита, октилнитрита, 4-метил-2-пентилнитрита, 4-метил-1-пентилнитрита, 2-гептилнитрита, 3-октилнитрита, 2-метил-2-пентилнитрита, 5-метил-2-гексилнитрита, 6-метил-2-гептилнитрита, глицерилдинитрита, глицерилмононитрита, изосорбид-5-мононитрита, изоидид-5-мононитрита, изоманнид-5-мононитрита, пентаэритрилмононитрита, пентаэритрилдинитрита, пентаэритрилтринитрита и пентаэритрилтетранитрита.

2. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что указанная дозированная форма представляет собой трансдермальную доставочную систему.

3. Способ по п. 2, **отличающийся** тем, что указанная трансдермальная доставочная система выбирается из группы, включающей накладку, ленту, мазь и локально наносимый крем.

4. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что дозированная форма является формой для внутривенного вливания.

5. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что нитрит вводится способом, выбранным из группы, включающей подъязычный, оральный и буккальный способы.

6. Способ по п. 5, **отличающийся** тем, что указанная дозированная форма представляет собой таблетку, капсулу или каплету.

7. Способ по п. 3, **отличающийся** тем, что указанная трансдермальная система представляет собой накладку.

8. Способ по п. 7, **отличающийся** тем, что доза нитрита, вводимого в организм пациента из указанной наклейки, составляет не менее 2 мг/день.

9. Способ по п. 8, **отличающийся** тем, что доза нитрита, вводимого в организм пациента из наклейки, составляет от 5 до 100 мг/день.

10. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что указанный нитрит выбирается из группы, включающей: 1,3-пропандинитрит, 1,7-гептандинитрит, циклогексилметилнитрит, 2-фенилэтилнитрит и 3-хлор-2,2-диметилпропилнитрит.

11. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что указанное заболевание выбирается из группы заболеваний, включающей стенокардию, застойную сердечную недостаточность, гипертензию, ишемическую болезнь, импотенцию и нестабильную стенокардию.

12. Способ по п. 11, **отличающийся** тем, что указанное заболевание является стенокардией.

13. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что указанное заболевание является застойной сердечной недостаточностью.

14. Способ по п. 1, **отличающийся** тем, что доза нитрита вводится в организм пациента с постоянной скоростью.

Настоящее изобретение в общих его аспектах касается лекарственной терапии, в частности,

способа сосудорасширяющей терапии для лечения ишемических болезней, грудной жабы, гипер-

(19) UA (11) 42685 (13) C2

тонии и/или застойной сердечной недостаточности.

Застойная сердечная недостаточность является сложным и гетерогенным заболеванием, связанным с пониженной сердечной деятельностью и повышенной легочной и периферической эдемией. Застойная сердечная недостаточность связана с тем, что левый или правый желудочек сердца, или и левый и правый желудочки сердца не перекачивают кровь в степени, достаточной для функционирования тела человека. Как установлено, на сегодняшний день в США четыре миллиона людей страдают застойной сердечной недостаточностью. Хотя нет ни одного лекарства или класса лекарств, идеальных для лечения данного заболевания, сосудорасширяющая терапия является основным подходом к решению проблемы устранения этого заболевания.

Органические нитратоэфир, такие как нитроглицерин, изосорбид/динитрат, изосорбидо-5-мононитрат и т. д. являются органическими химическими продуктами, которые содержат группу ONO_2 . Нитраты составляют часть семейства сосудорасширителей, называемых нитрососудорасширителями, и они находят широкое применение в сосудорасширяющей терапии; однако другие представители этого класса, например нитропруссид, молсидомин и органические нитриты не относятся к органическим нитратам.

Нитроглицерин, который охватывает также понятия тринитроглицерин или глицеринтринитрат, используется также для лечения грудной жабы уже в течение более ста лет. Нитроглицерин и другие нитрососудорасширители используются для лечения грудной жабы и застойной сердечной недостаточности путем ввода в организм в различных дозированных формах. Они применяются в форме подъязычных таблеток, оральных и таблеток для медленного буккального растворения, а также в форме капсул, локально наносимых кремов и мазей, накладок, лент, подъязычных струй и внутривенных растворов.

Нитроглицерин, который охватывает также понятия тринитроглицерин или глицеринтринитрат, используется также для лечения грудной жабы уже в течение более ста лет. Нитроглицерин и другие нитрососудорасширители используются для лечения грудной жабы и застойной сердечной недостаточности путем ввода в организм в различных дозированных формах. Они применяются в форме подъязычных таблеток, оральных и таблеток для медленного буккального растворения, а также в форме капсул, локально наносимых кремов и мазей, накладок, лент, подъязычных струй и внутривенных растворов.

Трансдермальные нитроглицериновые наклейки использовались в последние годы для устранения недостатков и неудобств, связанных с использованием других дозированных форм. В частности, трансдермальные наклейки обеспечивают увеличенную системную биологическую доступность и постоянное выделение лекарства в течение 24 часов или более. Обычно эти наклейки наносятся раз в день, либо утром, либо вечером, и ежедневно меняются примерно в одно и то же время, и они стали популярны для лечения хронической устойчивой грудной жабы и застойной сердечной недостаточности.

Однако, положительные эффекты этих накладок очень часто непродолжительны. Так, например, было показано, что тринитроглицерин приводит к быстрой гемодинамической толерантности (в

течение нескольких часов) при застойной сердечной недостаточности после непрерывного ввода либо внутривенно, либо трансдермально. Прерывистое введение дозы препарата с режимом 12-ти часового дозированного ввода препарата с последующим 12-ти часовым отсутствием дозированного ввода может устранить развитие толерантности, но эффект предыдущей дозы теряется в течение двух часов после снятия лекарства, так что пациент остается незащищенным в течение периода отсутствия дозированного ввода препарата. Кроме того, более частая цикличность снятия ввода дозы (4-х или 8-ми часовая цикличность) не приводила к успеху в отношении устранения развития толерантности. Пока что не разработано схемы приема лекарственного средства с использованием нитрососудорасширителей, которая может обеспечить успех в достижении двойной цели - устранение гемодинамической толерантности и непрерывное сохранение положительных эффектов лекарственных средств.

Кроме того, лечение органическими нитратами, такими как нитроглицерин, обычно сопровождается головными болями. Головные боли могут повторяться с приемом каждой дневной дозы, особенно с приемом более высоких доз. Кроме головных болей, которые могут быть очень сильными и устойчивыми, могут наблюдаться другие нежелательные эффекты, связанные с центральной нервной системой, включая чувство страха, возбужденное состояние, слабость, головокружение, обморок.

Основным объектом данного изобретения является новый и улучшенный способ сосудорасширяющей терапии, например, при лечении ишемических болезней, грудной жабы, застойной сердечной недостаточности, импотенции и/или при лечении гипертонии, без проявления гемодинамической толерантности у пациента.

Было обнаружено, что толерантность, вызванная обычной сосудорасширяющей терапией (например, терапией с использованием сосудорасширителей), можно избежать путем эффективно длительно действующего непрерывного лечения. В частности, настоящее изобретение охватывает способ лечения пациентов, имеющих заболевание, требующее сосудорасширяющей терапии, включающей пролонгированный непрерывный ввод в организм пациента органического нитрита в дозированной форме, способной переносить достаточное количество нитрита в ток крови для обеспечения эффективного сосудорасширяющего лечения в течение не менее 24 часов без проявления у пациента толерантности. Способ данного изобретения находит полезное применение при лечении таких болезней, как стенокардия, в частности, хроническая стенокардия, устойчивая грудная жаба, ишемия и застойная сердечная недостаточность, а также при регуляции гипертонии и/или импотенции у мужчин.

Согласно способу данного изобретения в качестве дозированной формы может использоваться любая система ввода лекарства. Понятно, что система ввода лекарства может иметь столько же различных форм, сколько существует форм дозированного препарата для подачи нитрита в организм пациента. Так, например, системы подачи

лекарства, отвечающие данному изобретению, включают подъязычные, оральные таблетки и таблетки для медленного растворения в щечном кармане, а также капсулы, кремы и мази локального нанесения, наклейки, ленты, подъязычные спринцовочные препараты и растворы для внутривенного ввода.

Фиг. 1 является графической иллюстрацией влияния непрерывного внутривенного вливания нитроглицерина (10-15 мкг/мин) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие препарата измерялось по концевому диастолическому давлению в левом желудочке (LVEDP).

Фиг. 2 - графическая иллюстрация влияния непрерывного внутривенного вливания изобутилнитрита (3,13 или 5,0 мкл/час) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие препарата измерялось по LVEDP.

Фиг. 3 - графическая иллюстрация влияния непрерывного внутривенного вливания изоамилнитрита (3,13 мкл/час) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие измерялось по LVEDP.

Фиг. 4 - графическая иллюстрация влияния непрерывного внутривенного вливания 1,3-пропандинитрита (1,0 мкл/час) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие измерялось по LVEDP.

Фиг. 5 - графическая иллюстрация влияния непрерывного внутривенного вливания 1,7-гептандинитрита (1,0 мкг/час) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие измерялось по LVEDP.

Фиг. 6 - графическая иллюстрация влияния непрерывного внутривенного вливания циклогексилметилнитрита (3,13 мкл/час) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие измерялось по LVEDP.

Фиг. 7 - графическая иллюстрация влияния непрерывного внутривенного вливания фенилэтилнитрита (3,13 мкл/час) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие определялось по LVEDP.

Фиг. 8 - графическая иллюстрация влияния непрерывного внутривенного вливания 3-хлор-2,2-диметилпропилнитрита (3,13 мкл/час) на застойную сердечную недостаточность у крыс. Фармакологическое действие определялось по LVEDP.

Настоящее изобретение относится к новой сосудорасширяющей пролонгированной, непрерывной терапии без проявления у пациента значительной степени толерантности по меньшей мере в течение одного полного дня. В частности, предусматривается способ пролонгированного непрерывного ввода органического нитрита для лечения пациентов от таких заболеваний, как, например, хроническая грудная жаба, для регуляции кровяного давления у больных гипертонией и особенно больных гипертонией, вызванной хирургической анестезией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, для лечения застойной сердечной недостаточности или отека легких, связанных с инфарктом миокарда, и/или импотенции у мужчин.

Органический нитрит может быть введен в организм в известной дозированной форме и любым принятым способом, например, на язык, под язык,

внутрибуккально, орально, локально, путем ингаляции или внутривенного вливаниями каким-либо другим парентеральным способом.

Единственное клиническое использование нитрита для лечения указанных заболеваний является уже старым и включает использование амилнитрита для снятия приступа грудной жабы при непрерывной терапии недлительного действия. Клиническое использование амилнитрита никогда не было полезным для лечения хронических заболеваний. Оно неприемлемо ввиду того, что вызывает повышенное число обратных эффектов, имеет неприятный запах и имеет высокое содержание летучих.

Для лучшего понимания данного изобретения необходимо прежде всего рассмотреть проблемы толерантности, связанные с обычной терапией нитратами, в частности, лечением указанных заболеваний и с биохимическими механизмами органических нитратов и нитритов. Что касается терапии нитратами, то толерантность к отдельным нитратам, а также перекрестная толерантность могут проявляться при повторном продолжительном использовании препарата. Толерантность к сосудистым и противостенокардийным эффектам лекарств была выявлена в клинических исследованиях путем экспериментов на больном организме и на выделенных тканях в условиях "in vitro". Толерантность является основным фактором, лимитирующим эффективность пролонгированной терапии нитратом. Толерантность к нитратам, как обнаруживается, связана с накапливаемыми концентрациями лекарства в плазме и с частым вводом лекарства, то есть с непрерывной терапией. Быстрое развитие толерантности наблюдается при оральной, внутривенной и локальной терапии нитратами (например, случае трансдермальных систем и нитроглицериновой мази). Толерантность к фармакологическим эффектам обычно минимальна при прерывистом сублингвальном введении нитратов. Кроме того, некоторые факторы подтверждают, что толерантность может быть предотвращена или сведена к минимуму за счет прерывистого режима применения лекарства с интервалами ввода нитрата 10-12 часов (например, удаление трансдермальной нитроглицериновой системы ранним вечером и ввод новой системы на следующее утро, или другие режимы ввода дозированного препарата, которые включают в себя период времени без ввода нитрата). Кроме того, при прерывистой схеме ввода препарата пациент подвергается значительному риску заболевания в течение периодов "отсутствия" ввода препарата.

Отрицательные реакции на терапию нитратом, независимо от дозы, включают в себе, главным образом, сосудорасширяющую систему. Головная боль, как наиболее часто повторяющийся отрицательный эффект, может быть очень сильной (длительной или кратковременной) и проявляется как ритмическое пульсирующее ощущение. Далее, у пациентов, принимающих нитраты, может наблюдаться постуральная гипотензия, которая может вызвать головокружение, слабость и другие признаки церебральной ишемии. Некоторые пациенты могут проявлять значительную чувствительность к гипотензивным эффектам нитратов, и при терапевтических дозах препарата могут

быть вызваны рвота, тошнота, слабость, возбужденное состояние, бледность, испарина, тахикардия, обморок и сердечно-сосудистая недостаточность. Кроме того, у пациентов, получивших препарат путем трансдермального ввода, могут быть вызваны сыпь от периферической эдемы и/или дерматит.

Что касается различных болезненных состояний, которые можно лечить данным новым способом, то согласно одному из вариантов данного изобретения терапия нитритами может использоваться для лечения хронической устойчивой грудной жабы, а также неустойчивой стенокардии и скрытой ишемии. Грудная жаба является симптомом миокардиальной ишемии, которая обычно вторична по отношению к коронарной болезни сердца. Под используемым здесь термином "грудная жаба" имеется в виду ощущение дискомфорта, возникающее в миокарде в результате ишемии миокарда при отсутствии инфаркта. Стенокардия обычно приводит к сильной боли грудной клетки или дискомфорту в области грудной клетки. Коронарная болезнь сердца является основной причиной, вызывающей смерть и лишение трудоспособности в США, и стенокардия является первым клиническим признаком этого заболевания примерно у одной третьей части мужчин и у двух третьих части женщин. Пациенты, имеющие воспроизводимую форму стенокардии, которая связана с определенной степенью физической активности, имеют хроническую устойчивую стенокардию. В противоположность этому, пациенты с неустойчивой формой стенокардии проявляют новую форму стенокардии или изменение формы, частоты или продолжительности стенокардии.

Согласно другому варианту изобретения, терапия нитритом может использоваться для лечения гипертонии. Гипертония является сердечно-сосудистым заболеванием, характеризующимся повышением кровяного давления выше тех значений, которые считаются "нормальными" для людей одной расы и проживающих в одних условиях. Гипертония оказывает отрицательное действие на сосудистую систему всех органов (например, сердца, головного мозга, почек), и инфаркт миокарда и застойная сердечная недостаточность (CHF) являются причиной большинства смертельных случаев, являясь вторичными болезнями по отношению к гипертонии (то есть гипертония является основным этиологическим фактором в возникновении CHF). Заболеваемость и смертность, связанные с гипертонией, линейно увеличиваются с повышением систолического и диастолического кровяного давления. Большинство людей (например, примерно 85-90%), страдающих гипертонией, имеют основную или первичную гипертонию, которая не имеет установленного фактора. В настоящее время гипертония лечится триазидными мочегонными средствами, блокаторами кальциевого канала, бета-блокаторами или ферментными ингибиторами превращения ангиотензина, иногда в сочетании с вводом нелекарственных средств.

Согласно следующему варианту данного изобретения терапия нитритами может использоваться для лечения застойной сердечной недостаточности (ЗСН). ЗСН возникает в тех случаях, когда правый или левый желудочек или оба желу-

дочка не обеспечивают перекачивание крови, достаточное для человека. Повышенная сердечная нагрузка и сократительная способность миокарда являются очень важными факторами, влияющими на развитие ЗСН. Существуют четыре решающих фактора, которые влияют на нагрузку левого желудочка: предварительная нагрузка, последующая нагрузка, сократительная способность и частота сердечных сокращений. Предварительная нагрузка - это фактор, описывающий усилия, действующие на венозную часть системы кровообращения, которая действует на напряжение стенок миокарда. По мере того как венозный возврат (например, кровь, втекающая в сердце) увеличивается, объем крови в левом желудочке увеличивается. Этот увеличенный объем повышает давление в данном желудочке (концевое диастолическое давление в левом желудочке (LVEDP), которое, в свою очередь, увеличивает "Вытягивание" или натяжение стенки желудочка. Повышенная предварительная нагрузка усиливает застойную сердечную недостаточность. Нагрузка, преодолеваемая мышцей при сокращении (или последующая нагрузка), является напряжением, создаваемым в стенке желудочка по мере, того, как происходит сокращение (систола) сердца. Нагрузка, преодолеваемая мышцей при сокращении, регулируется сопротивлением или импедансом, в противодействие которому желудочек должен осуществлять нагнетание в ходе эжекции, и определяется главным образом артериальным кровяным давлением. Сжимающую способность следует рассматривать как способность миокарда (сердечной мышцы) развивать и/или сокращать усилие независимо от предварительной нагрузки или нагрузки, преодолеваемой мышцей при сокращении.

Когда начинаются сердечные нарушения, то организм активизирует несколько сложных компенсаторных механизмов как попытку сохранять минутный сердечный выброс и оксигенацию жизненноспособных органов. Они включают сердечное (желудочковое) расширение, кардиальную гипертрофию, повышенный симпатический тонус и удержание натрия и воды. Терапия нитратным сосудорасширителем была использована для лечения ЗСН нечувствительного к механизмам организма и другим традиционным методам лечения, однако проблемы, связанные с гемодинамической толерантностью, упомянутой выше, и другими побочными эффектами, являются причиной того, что данная терапия несовершенна.

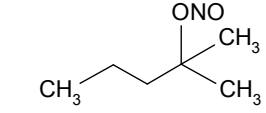
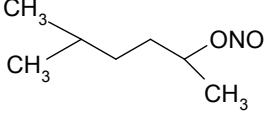
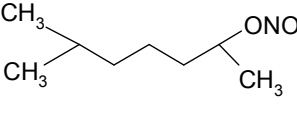
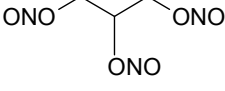
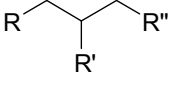
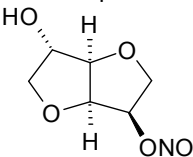
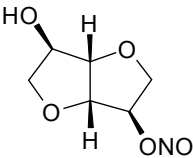
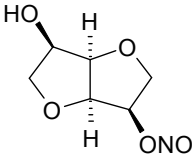
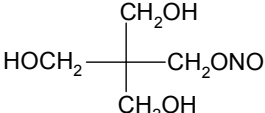
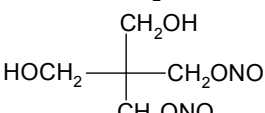
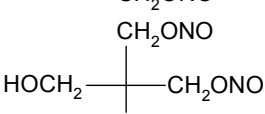
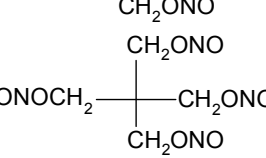
Органические нитриты, которые могут использоваться в данном изобретении, включают органические нитритные сложные эфиры, например, любой эфир азотистой кислоты и органического спирта при условии, что исходный спирт нетоксичен и не оказывает действия или противодействия на сосудорасширяющий эффект нитрита. Такие органические нитриты могут включать, например, алкилнитриты, арилалкилнитриты, циклоалкилнитриты, галоидалкил или галоидциклоалкилнитриты с прямой или разветвленной углеродной цепью и гетероциклические нитриты, а также ди- и тринитритные аналоги указанных выше соединений. Сложные ди- и тринитритные эфиры могут быть получены путем химического взаимодействия азотистой кислоты с соответствующими двух-

основными и трехосновными спиртами или путем образования неполных сложных эфиров многоосновных спиртов, таких как пентаэритрит. Предпочтительными нитритами, содержащими алкильные

группы, являются такие, в которых алкил содержит 1-10 атомов углерода.

Примерами органических нитритов, которые могут быть использованы в способе данного изобретения, являются указанные ниже соединения:

	$C_4H_9NO_2$	isobutyl nitrite, изобутилнитрит
	$C_5H_{11}NO_2$	isoamyl nitrite, изоамилнитрит
	$C_3H_6N_2O_4$	1,3-propane dinitrite, 1,3-пропандинитрит
	$C_7H_{14}N_2O_4$	1,7-heptane dinitrite, 1,7-гептандинитрит
	$C_7H_{13}NO_2$	cyclohexylmethyl nitrite, циклогексилметилнитрит
	$C_8H_9NO_2$	2-phenylethyl nitrite, 2-фенилэтилнитрит
	$C_5H_{10}ClNO_2$	3-chloro-2,2-dimethylpropyl nitrite, 3-хлор-2,2-диметилпропилнитрит
	$C_5H_{11}NO_2$	tert-amyl nitrite, трет-амилнитрит
	$C_7H_{15}NO_2$	2-methyl-2-hexyl nitrite, 2-метил-2-гексилнитрит
	$C_6H_{13}NO_2$	hexyl nitrite, гексилнитрит
	$C_4H_8N_2O_4$	2-methyl-1,3-propane dinitrite, 2-метил-1,3-пропандинитрит
	$C_5H_{10}N_2O_4$	2,2-dimethyl-1,3-propane dinitrite, 2,2-диметил-1,3-пропандинитрит
	$C_7H_{14}N_2O_4$	2-methyl-2-propyl-1,3-propane dinitrite, 2-метил-2-пропил-1,3-пропандинитрит
	$C_6H_{13}NO_2$	3-hexyl nitrite, 3-гексилнитрит
	$C_8H_{17}NO_2$	octyl nitrite, октилнитрит
	$C_6H_{13}NO_2$	4-methyl-2-pentyl nitrite, 4-метил-2-пентилнитрит
	$C_6H_{13}NO_2$	4-methyl-1-pentyl nitrite, 4-метил-1-пентилнитрит
	$C_7H_{15}NO_2$	2-heptyl nitrite, 2-гептилнитрит
	$C_8H_{17}NO_2$	3-octyl nitrite, 3-октилнитрит

	$C_6H_{13}NO_2$	2-methyl-2-pentyl nitrite, 2-метил-2-пентилнитрит
	$C_7H_{15}NO_2$	5-methyl-2-hexyl nitrite, 5-метил-2-гексилнитрит
	$C_8H_{17}NO_2$	6-methyl-2-heptyl nitrite, 6-метил-2-гептилнитрит
	$C_3H_5N_3O_6$	glyceryl trinitrate, глицерилтринитрит
	$C_3H_7NO_4$	glyceryl mononitrate, глицерилмононитрит
<p>нитрит 1-nitrite: $R=ONO$; $R'=R''=OH$ or (или) 2-nitrite: $R=R''=OH$; $R'=ONO$</p>		
	$C_6H_9NO_5$	isosorbide 5-mononitrate, изосорбид-5-мононитрит
	$C_6H_9NO_5$	isoidide 5-mononitrate, изоидид-5-мононитрит
	$C_6H_9NO_5$	isomannide 5-mononitrate, изоманнид-5-мононитрит
	$C_5H_{11}NO_5$	pentaerythrityl mononitrate, пентаэритрилмононитрит
	$C_5H_{10}N_2O_6$	pentaerythrityl dinitrate, пентаэритрилдинитрит
	$C_5H_9N_3O_7$	pentaerythrityl trinitrate, пентаэритрилтринитрит
	$C_5H_8N_4O_8$	pentaerythrityl tetranitrate, пентаэритрилтетранитрит

Согласно настоящему изобретению, доза нитрита составляет предпочтительно дневное дозированное количество, адекватное тому количеству, которое обеспечивает необходимую защиту или освобождение пациента от застойной сердечной недостаточности, грудной жабы и/или сим-

птома гипертонии. Следует иметь в виду, что абсолютное количество будет различно в зависимости от пациента, типа используемого нитрита и вводимой дозированной формы. Кроме того, эти параметры будут влиять на скорости доставки или флюсы, используемые в системе доставки лекар-

ства. Далее будут подробно описаны различные дозированные формы препарата лишь с целью иллюстрации. Однако эти дозированные формы будут различны в зависимости от указанных выше параметров.

Согласно одному из вариантов данного изобретения, в случае использования трансдермальной нитритной наклейки, она накладывается в одно и то же время каждый день на участок чистой, сухой, лишенной волос кожи плеча. Следует избегать участков кожи с раздражением, сильными рубцами или мозолями, и места нанесения наклейки должны быть скруглены для того, чтобы исключить возможные кожные раздражения. Обычная начальная доза для взрослого пациента составляет 1 трансдермальную наклейку, наносимую каждые 24 часа. Общее количество нитрита, доставляемое от одной наклейки (единичная доза), находится в пределах примерно от 1 до 100 мг/день, предпочтительно примерно от 2 до 60 мг/день и более предпочтительно примерно от 5 до 30 мг/день для типичного пациента. Следует иметь в виду, что доставка нитритного препарата трансдермальным путем может осуществляться с применением геля или мази, как будет описано ниже, наносимых на кожу, или с использованием различных коммерчески доступных систем трансдермальной доставки препарата. Ряд различных трансдермальных продуктов, которые могут использовать органический нитрит согласно данному изобретению, описываются в работе Black "Трансдермальный подвод лекарства", U.S. Pharmacist, ноябрь 1982 г., с. 49-75, которая приводится здесь как ссылочный материал. Кроме того, данная система подвода препарата описывается в патентах США № 4191015; 3742951; 4191015; 3742951 и 4262003, в которых говорится об использовании усилителя просачивания для контроля скорости подвода препарата. Эти описания патентов приводятся как ссылочный материал.

Нитрит может наноситься также локально как мазь. Эта мазь распределяется по любому участку кожи, лишенному волос (обычно грудная клетка или спина) в виде тонкого равномерного слоя без массажа или натирания с использованием бумажного аппликатора, обычно поставляемого изготовителем. Для покрытия этой мастью можно использовать защитную одежду, пластмассовую обертку, которая удерживается на месте эластичным биндом, лентой и т. д. Количество нитрита, достигающего системы кровообращения, имеет прямую зависимость от размера участка нанесения и количества наносимой мази. Мазь обычно распределяется по поверхности примерно эквивалентно 3,5x2,25 дюйма (99 мм x 56мм) или более 6x6 дюймов (152x152 мм). Предложенная начальная доза соответствует 0,5 дюйма (12,7 мм), которая выжимается из тюбика, 2% мази (примерно 7,5 мг) каждые 8 часов. Когда доза, которая должна быть нанесена до ее общего количества, является разделенной, то могут использоваться препараты в форме единичной дозы, которые обеспечивают эквивалент 1 дюйма с 2% мази. Дозировочные дозы должны титроваться в сторону увеличения до тех пор, пока грудная жаба (стенокардия) не будет поддаваться эффективному лече-

нию или обратные эффекты не устранят дальнейшие повышения. При лечении застойной сердечной недостаточности (ЗСН) может использоваться начальная доза, соответствующая примерно 1,5 дюйма (38 мм), с содержанием нитритной мази 2% (что составляет примерно 22,5 мг), и эта доза может постепенно увеличиваться с приростом 0,5-1 дюйм (12,6-25,4 мм) вплоть до дозы 4 дюйма (102 мм) каждые 4-6 часов. Доза снова должна титроваться в направлении увеличения до тех пор, пока не будет подавления симптома ЗСН.

Согласно следующему варианту данного изобретения лечение осуществляется с использованием оральной системы подвода лекарства, причем формой дозированного препарата являются капсулы, капли или таблетки и другие аналогичные фармацевтические формы. При использовании оральной формы препарата выбирается единичная доза препарата, которая дается пациенту в количестве, составляющем примерно от 2,5 до 300 мг/день, нитрита предпочтительно примерно от 5 до 160 мг/день, и эта полная единичная дневная доза дается предпочтительно в виде одной или двух капсул, капель или таблеток медленного выделения препарата, обеспечивающих желаемый подвод лекарства, как описано здесь. Как другой вариант, для достижения желаемого подвода препарата могут использоваться комбинации различных оральных дозированных форм подвода. Согласно другому варианту воплощения изобретения лечение хронической грудной жабы может осуществляться путем ввода подъязычных доз или/и доз для буккального растворения. Для пролонгированного лечения нитритная таблетка для медленного выделения препарата в щековом кармане (трансмуккозальные) может быть помещена в слизистую оболочку рта между губами и десной над верхними резцами или между щекой и десной. Таблетка должна растворяться без повреждения. Начальная доза составляет предпочтительно примерно 1 мг, принимается 3 раза в день каждые 5 часов в периоды бодрствования, и эта доза должна быть оттитрована в направлении увеличения с приростами ее до тех пор, пока она не будет обнаруживать эффективного действия на грудную жабу. При таком долговременном лечении грудной жабы доза, составляющая предпочтительно примерно от 1,0 до 9,0 мг нитрита в форме рецептуры длительного выделения, может вводиться в организм орально каждые 8 или 12 часов.

Согласно еще одному варианту данного изобретения лечение застойной сердечной недостаточности может осуществляться путем внутривенного вливания нитрита. При вводе путем внутривенного вливания нитрит должен разбавляться подходящим стабилизатором до ввода в организм. Предпочтительный предел количества препарата при внутривенном вливании составляет примерно от 5 мкг/мин до 500 мкг/мин. Ввод путем внутривенного вливания рекомендуется начать с небольшой дозы, причем дозировка должна титроваться в направлении увеличения с прибавками вводимой дозы 5 или 10 мкг/мин до тех пор, пока не будет наблюдаться реакция кровяного давления на дозу и/или пока не будет ослабляться боль в грудной клетке. При расчете вводимых доз необходимо принимать во внимание тип используе-

мого внутривенного вливания, то есть с использованием или без использования поливинилхлорида.

Нижеследующие примеры описываются для дополнительной иллюстрации способа настоящего изобретения, и при осуществлении этого способа могут эффективно использоваться органические нитратные соединения.

Пример 1

Синтез органических нитритов

Некоторые органические нитриты и динитриты, используемые для лечения согласно способу данного изобретения, синтезировались по способу Bevilard u Choucroum, Bull. Soc. Chim. France, 337, 1957 г., с осуществлением этерификации спирта или диола с азотистой кислотой, в результате чего получался сложный моонитрито- или динитрито-эфир.

Дистиллированная вода в количестве 100 мл взбалтывалась вместе со 100 мл спирта в отдельной воронке при комнатной температуре (23°C). Водный слой, не насыщенный спиртом, отделялся, и аликута в количестве 40 мл смешивалась с 4 граммами порошкообразного нитрита натрия. 4-нормальная соляная кислота в количестве 0,5 мл вводилась, в эту смесь, по каплям в течение 3-5 минут при постоянном перемешивании при температуре 23°C, после чего вводили 2 мл концентрированной серной кислоты (также по каплям в течение 20 минут). Смесь перемешивалась в течение одного часа, и образующийся нитрит отделялся в виде слоя сверху, над водной смесью. Этот слой отделяли по окончании реакции, высушивали над $MgSO_4$, затем очищали путем отгонки, если это было необходимо, и хранили при -20°C.

Наличие нитритного продукта устанавливалось по присутствию характерного "пальцеобразного" отпечатка в спектре ультрафиолетового поглощения в интервале 300-400 нм. Анализ методом газовой хроматографии показал наличие лишь одного пика в данных продуктах. Идентичность данного специфического нитрита подтверждалась методом элементарного анализа.

Пример 2

Модель застойной сердечной недостаточности на крысах

У крыс была вызвана застойная сердечная недостаточность в результате наложения лигатуры на левую коронарную артерию аналогично способу, описанному Selye и др., "Простой способ хирургической окклюзии коронарных сосудов у крыс", *Angiology*, 1960, т. II, с. 398-407, работа, которая приводится здесь как ссылочный материал. Крыс самцов Sprague-Dawley (весом 300-325 г.) анестезировали путем комбинации Инновара (0,3 мл/кг, вводимого внутримышечно, Pitman - Moore, Washington Crossing, NJ) и диазепамы (2,0 мг/кг, вводимого внутримышечно), затем через рот вставляли трубку и поддерживали ее с помощью родентного вентилятора Харварда (Harward Apparatus, South Natick, MA). Осуществляли вскрытие полости с левой стороны на пятом межреберном участке, и осторожно разрывали околосердечную сумку (перикард). Затем левую коронарную артерию зашивали с наложением внутристеночного шва (6-0 хирургической шелковой нити), помещенного под левой полостью,

примерно на расстоянии 3 мм от начала крепления мышцы. Окклюзия сосуда проявлялась по побледнению периферического желудочка у шва. Легкие ввиду этого чрезмерно расширялись, и ребра закрывали тремя отдельными швами. Всю эту область торакотомии затем промазывали с помощью тампона антибактериальной мази и мышца, и кожные слои закрывались посредством отдельных кисетных швов. Данные животные затем реконвалесцировали в течение не менее чем 6 недель, что приводило к полному излечиванию инфаркта миокарда. Полная окклюзия левой коронарной артерии у выживших крыс обычно вызывала трансмуральный инфаркт у верхушки и передней свободной стенки левого желудочка. Общая смертность при этом составляла примерно 40% в течение 6-8-недельной реконвалесценции.

Пример 3

Применение технических средств

Крысы анестезировались галотаном концентрацией 1,5-2,0% в кислороде, и поддерживались они в период наркоза родентным вентилятором Харварда. Извлекали правую картоидную артерию. Вставляли наполненную жидким раствором (солевой раствор с содержанием 10 ед/мл гепарина) полиэтиленовую трубку с немного суживающимся концом (PE-50, Clay Adams Parsippany, NJ), но с отсутствием заострения, и перемещали эту трубку к левому желудочку, и на расстояние 2 мм от аортного клапана (за этим клапаном). Назначение суживающегося конца заключалось в том, чтобы уменьшить до минимума повреждение клапана при вставке трубки. Правильное размещение катетера гарантировалось формой волн колебаний давления, определяемой датчиком давления Statham P231D (Gould Кливлэнд, Огайо) и проявляемой на физиографе Нарко Биосистемс (Narco Biosystems, Хьюстон, Техас). Катетер надежно закреплялся и проходил через подкожный канал к дорсальной цервикальной области. Затем шейный разрез закрывался кисетным швом. Для отсоединения датчика от крысы, так чтобы облегчить повторное гемодинамические измерения и повторную калибровку инструмента в течение многих часов, был изобретен адаптер наполненной жидким раствором иглы hub/PRN (Deseret Medical, Сэнди, Утана). Этот адаптер прикреплялся к катетеру PE-50 и прочно сшивался с обратной стороны шеи. Эта система по своей конструкции и принципу действия аналогична промышленно выпускаемой системе для аналогичных целей фирмы Vascular Asses Port, Norfolk Medical Products, Skokie, Иллинойс. Давление левого желудочка легко измерялось по пенетрации резиновой прокладки адаптера PRN с концевой иглой PE-50 (наполненной жидким раствором), которая подсоединена к датчику. Падение давлений не наблюдалось при условии, если воздушные пузырьки устранялись.

Записи значений давления с использованием системы адаптера иглы были аналогичны начальным записям с использованием трубки сопоставимой длины (35-40 см). До регистрации давлений желудочка физиография была должным образом откалибрована с использованием идентичной системы адаптера иглы, hub/PRN, и манометр для измерения давления помещался примерно на высоте головы животных.

Измерения вентрикулярного и диастолического и пиковых систолических давлений осуществлялись путем расчета среднего значения, по меньшей мере, по 30 последовательным записям. Основные гемодинамические измерения осуществлялись по меньшей мере через 3 часа после исчезновения галотана согласно способу Flaim и др., "Многочисленные одновременные измерения гемодинамики и распределения потока в организме живых крыс", *J. Pharmacol. Meth.*, 1984 г., т. II, с. 1-39, данная публикация приводится здесь как ссылочный материал, и средние значения рассчитывались на основе не менее чем трех групп записанных значений в течение 30 минут. Данный способ катетеризации левого отдела сердца позволяет непрерывно измерять устойчивые давления левого желудочка обычно в течение 1 дня и часто даже в течение 2-3 дней. Повреждение системы катетера в случае, если это происходит, обычно обусловлено загрязнением наконечника иглы, находящегося в левом желудочке.

Пример 4

Вливание нитроглицерина

До катетеризации левого желудочка полиэтиленовый катетер (PE-50) вводили в левую бедренную вену крысы и туннелизовали подкожно до основания шеи. Раствор нитроглицерина (NTG) концентрацией 1 кг/мл, Schwarz Pharma GmbH, Германия, вливали через этот катетер со скоростью 10-15 мкг/мин с использованием инфузионного насоса Харварда. Для вливания NTG использовались стеклянные шприцы для устранения поглощения лекарства. В организм крыс с застойной сердечной недостаточностью (как описано выше) непрерывно вливали NTG в течение 10 часов. У не потерявших сознание, не подвергнутых неподвижному фиксированию крыс в ходе инфузионного эксперимента периодически измеряли давления левого желудочка.

На фиг. 1 показаны эффекты непрерывного долго действующего вливания NTG в организм крыс с застойной сердечной недостаточностью. Детектирование записи значений давления осуществляли с использованием высоко надежного в работе микродатчика, и эти значения регистрировали посредством физиографа Gould. Результаты показывают, что внутривенное вливание вызывает первоначальное снижение конечного диастолического давления, но этот эффект не сохраняется в ходе непрерывного вливания в течение 10 часов, что говорит о проявлении толерантности. Полученные результаты даются как средние значения \pm (SEM), $n=10-15$.

Пример 5

Вливание изобутилнитрита

Вливание осуществлялось таким же образом, как описано в примере 4, с той разницей, что в организм крыс с застойной сердечной недостаточностью вливали изобутилнитрит (ISBN) вместо нитроглицерина непрерывно в течение 24 часов. У не потерявших сознание крыс, не подвергнутых неподвижному фиксированию периодически в ходе инфузионного эксперимента измеряли давления в левом желудочке.

На фиг. 2 иллюстрируются эффекты непрерывного долгодействующего вливания ISBN в ор-

ганизм крыс с застойной сердечной недостаточностью. Внутривенное вливание (3,13 или 5,0 мкл/час) вызывало быстрое начальное снижение конечного диастолического давления левого желудочка, и эти первоначальные эффекты сохранялись в течение периода вливания, даже по прошествии 24 часов непрерывного вливания. Эти результаты показывают, что ISBN может быть полезным и новым сосудорасширителем без проявления толерантности в течение 24 часов, что наблюдалось по прошествии примерно 2 часов при инфузии нитроглицерина (фиг. 1).

Пример 6

Трансдермальный ввод препарата

Приготавливали 2%-ную мазь изобутилнитрата (ISBN) в петролатуме. Примерно 500 мг этой мази наносили на выбритую брюшную полость анестезированной крысы. Измеряли артериальное кровяное давление и частоту сердечных сокращений у крысы до и в процессе нанесения мази. Наблюдалось, что нанесение мази вызывало снижение кровяного давления по прошествии 35 минут после нанесения мази. Среднее кровяное давление за 30 минут до нанесения мази составляло 108/83 мм рт. ст.

Через 35-40 минут после нанесения мази кровяное давление составляло 93/68 мм рт. ст. Эти результаты подтверждают, что ISBN способен поглощаться трансдермально при значительных концентрациях, продуцируя сосудорасширительный эффект, и это говорит о высокой липофильности ISBN.

Пример 7

Вливание изоамилнитрита

Вливание осуществлялось, таким образом, как описано в примере IV, с той разницей, что в организм крыс с застойной сердечной недостаточностью вливали изоамилнитрит вместо нитроглицерина непрерывно в течение 24 часов. У не потерявших сознание, не подвергнутых неподвижной фиксации крыс периодически в ходе инфузионного эксперимента измеряли давление желудочка.

На фиг. 3 представлены эффекты длительно действующего вливания изоамилнитрита в организм крыс с застойной сердечной недостаточностью. Внутривенное вливание (3,13 мкл/час) вызывало быстрые первоначальные снижения конечного диастолического давления левого желудочка, и эти первоначальные эффекты сохранялись в течение инфузионного периода даже после 24 часов непрерывного вливания. Эти результаты показывают, что изоамилнитрит может быть полезным новым сосудорасширителем без проявления толерантности в течение первых 24 часов, как это видно по прошествии примерно 2 часов вливания нитроглицерина (фиг. 1).

Примеры 8-12

Вливание осуществляли таким же образом, как описано в примере IV, с той разницей, что в организм крыс с застойной сердечной недостаточностью вливали нитриты, перечисленные ниже. Скорость вливания составляла 1,0 мкл/час в примерах 8 и 9 и составляла 3,13 мкл/час в примерах 10, 11 и 12. Результаты каждого вливания отражены на указанных соответствующих рисунках.

Пример	Нитрит	Результаты показаны на фиг.
8	1,3-пропандинитрит	фиг. 4
9	1,7-гептандинитрит	фиг. 5
10	циклогексилметилнитрит	фиг. 6
11	фенилэтилнитрит	фиг. 7
12	3-хлор-2,2-диметилпропилнитрит	фиг. 8

В каждом случае начальное быстрое снижение LVEDP в значительной степени сохранялось после 24 часов непрерывного вливания.

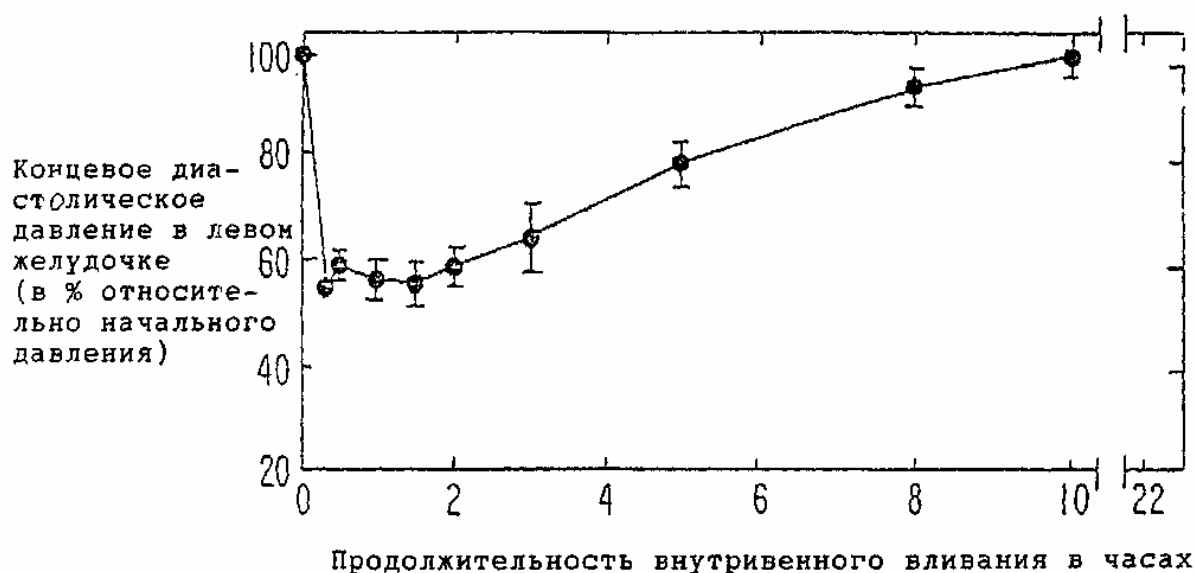
Пример 13

Влияние терапии нитритом на центральную нервную систему

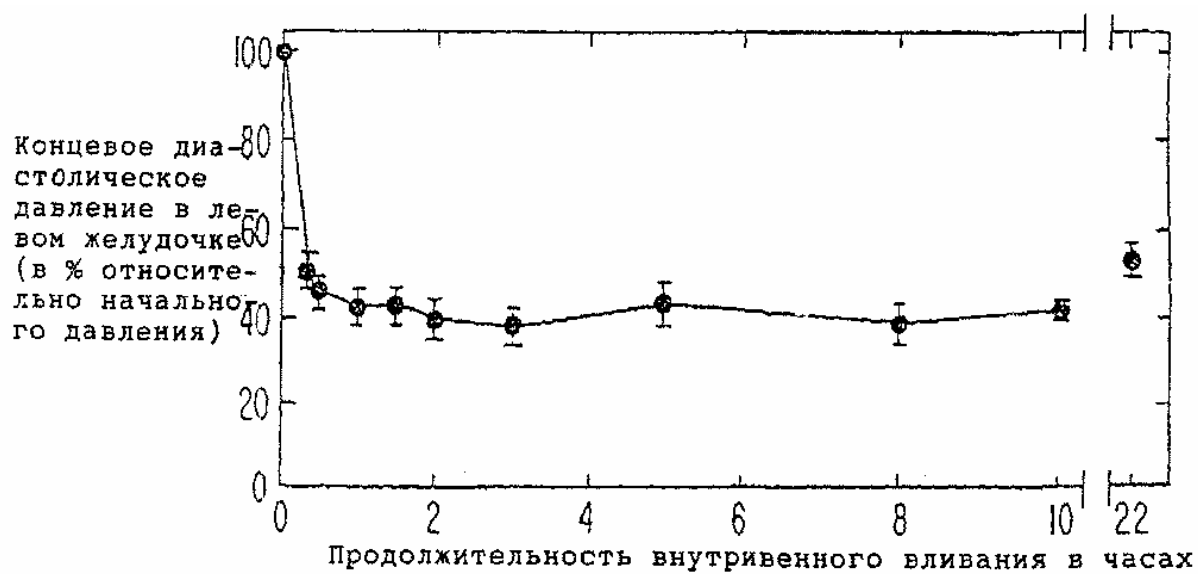
Наблюдалось, что при терапии нитритом происходила потеря явных влияний на центральную нервную систему крыс. В процессе вливания нитроглицерина крысы неизменно становились вялыми и не могли есть, пить или перемещаться в своих клетках. Такие поведения, которые быстро

исчезали после удаления лекарства, являются, по всей вероятности, отражением известных побочных действий нитроглицерина, например, головной боли пациентов. Когда в организм крыс с застойной сердечной недостаточностью вливали нитраты дозами, продуцирующими гемодинамические эффекты, сопоставимые с гемодинамическими эффектами, продуцируемыми нитроглицерином, крысы проявляли нормальное состояние и вели себя обычным образом. Эти наблюдения подтверждают, что нитриты не могут вызывать нежелательных влияний на центральную нервную систему, которые вызывают нитроглицерин и другие нитраты.

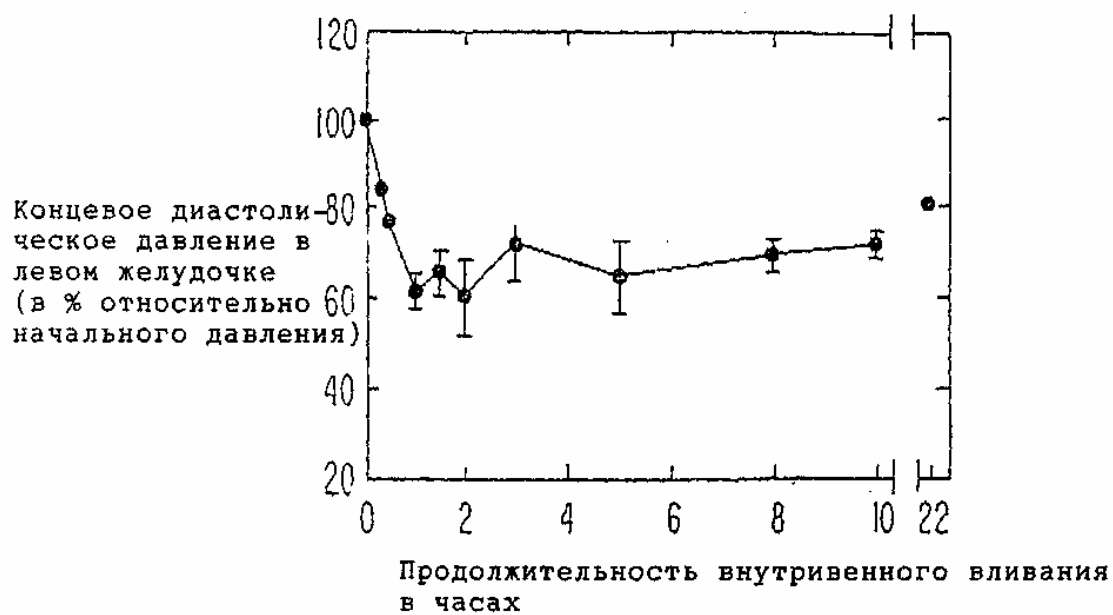
Следует иметь в виду, что описанные примеры даются лишь с целью иллюстрации, но не как ограничение изобретения, т. е. различные модификации и/или изменения, которые могут быть предложены специалистами в данной области, выходят в пределы объема данного изобретения и объема приложенной формулы изобретения.



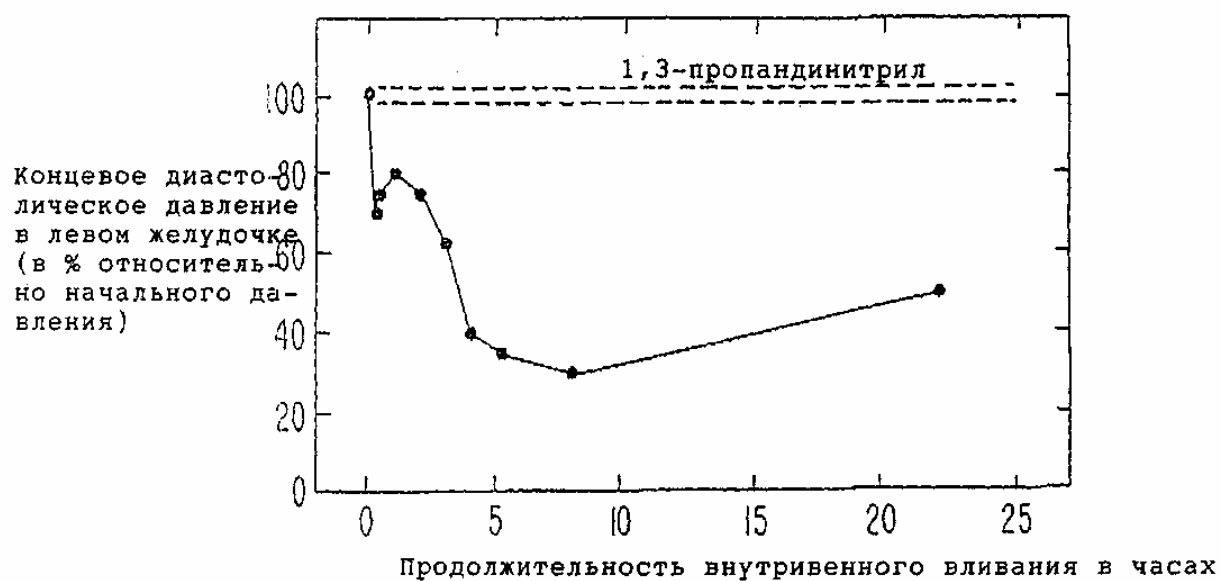
Фиг. 1



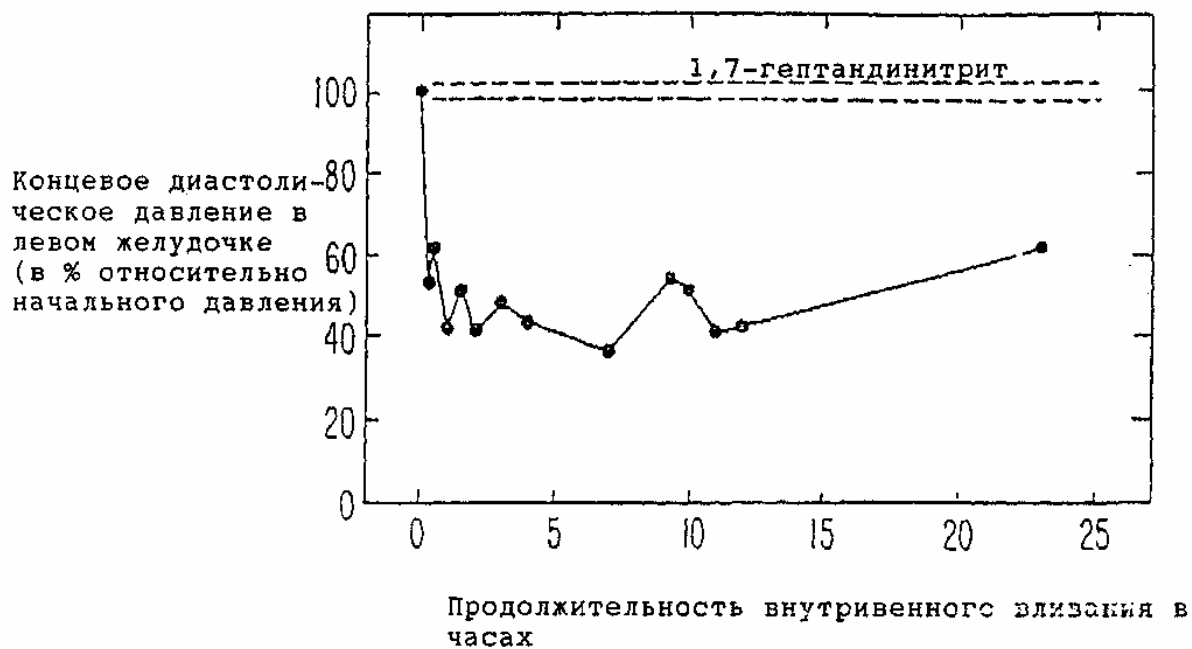
Фиг. 2



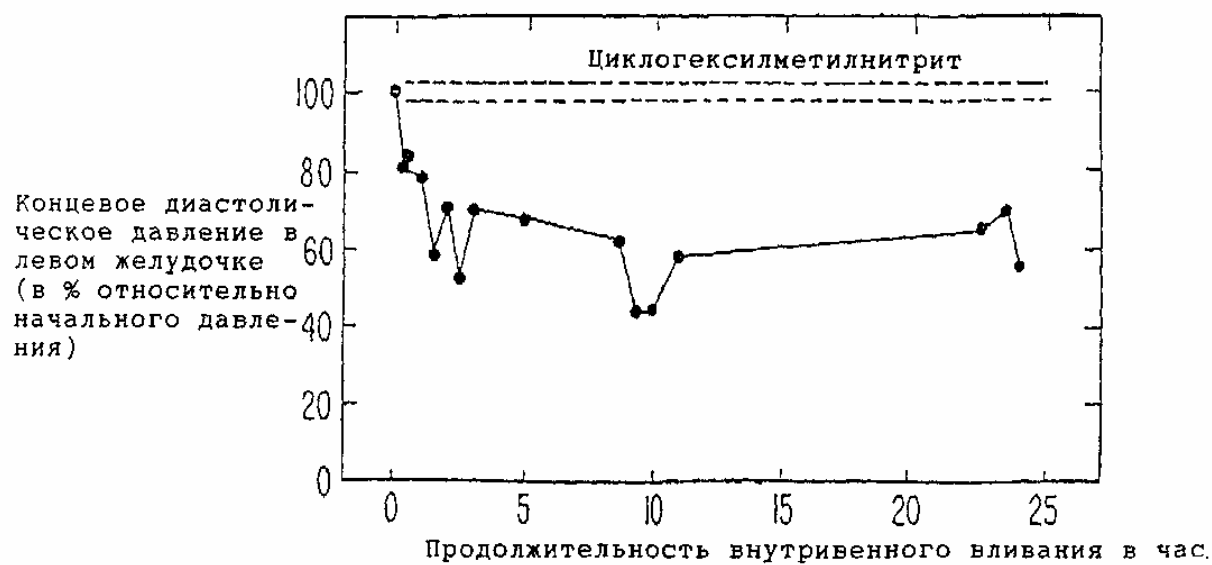
Фиг. 3



Фиг. 4



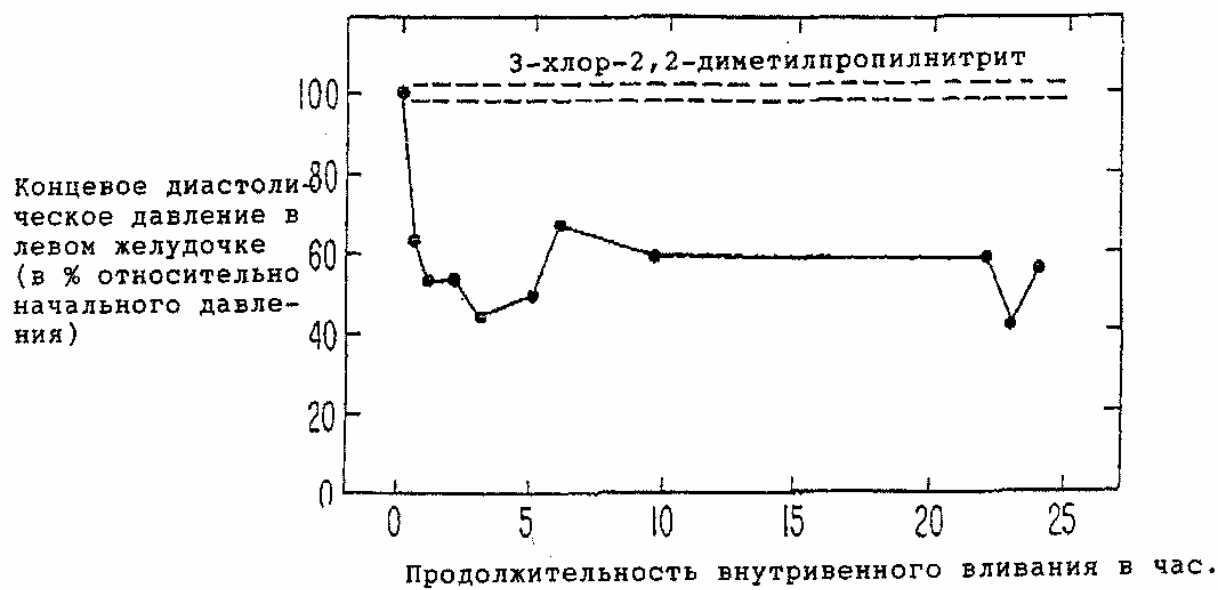
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
 (044) 268-25-22