

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038398**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.23

(21) Номер заявки
201792569

(22) Дата подачи заявки
2016.05.25

(51) Int. Cl. **A61K 38/00** (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ИНТИМЫ, ВЫЗВАННОГО МЕХАНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

(31) **62/168,589**

(32) **2015.05.29**

(33) **US**

(43) **2018.04.30**

(86) **PCT/US2016/034066**

(87) **WO 2016/196113 2016.12.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЮНИВЕРСИТИ ОФ МЭРИЛЭНД,
БАЛТИМОР; ДЗЕ ЮЭсЭй
ЭЗ РЕПРЕЗЕНТЕД БАЙ ДЗЕ
ДИПАРТМЕНТ ОФ ВЕТЕРАНС
АФЭРС; БАЙОДЖЕН ЧЕСАПИК,
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:
**Симард Дж. Марк, Джейкобсон Свен
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-20140171467
US-A1-20010009907
US-A1-20100311639**

WOO et al., The Sulfonylurea Receptor 1 (Sur1)-Transient Receptor Potential Melastatin 4 (Trpm4) Channel. J Biol Chem. 2013, Vol. 288(5), p. 3655-67. Entire documentation, especially Abstract
TOSUN et al., Inhibition of the Sur1-Trpm4 Channel Reduces Neuroinflammation and Cognitive Impairment in Subarachnoid Hemorrhage. Stroke. 2013, Vol. 44(12). p. 3522-8. Entire documentation, especially Abstract; pg 3523, col 1, para 1; and pg 3524, Fig 1

MENTA et al., Sur1-Trpm4 Cation Channel Expression in Human Cerebral Infarcts. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 Aug, Vol. 74(8), p. 835-49. Entire documentation especially Abstract

(57) Варианты осуществления изобретения охватывают способы и/или композиции для улучшения или предотвращения повреждения интимы, вызванного посредством механической стимуляции эндотелиальных клеток. Повреждение может быть вызвано посредством применения устройства внутри артерии, вены или капилляра индивидуума, такого как для удаления тромба, эмбола или атеросклеротической бляшки в сосуде. Варианты осуществления лечения и предотвращения относятся к терапевтически эффективному количеству одного или нескольких антагонистов SUR1-TRPM4 канала, экспрессия которого повышена при механической стимуляции.

B1**038398****038398****B1**

По настоящей заявке испрашивается приоритет на временный патент США № 62/168589, зарегистрированный 29 мая 2015 г., который полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки.

Область техники

Варианты осуществления изобретения относятся, по меньшей мере, к таким областям, как клеточная биология, молекулярная биология и медицина.

Уровень техники

Настоящее изобретение указывает на давно испытываемую в данной области потребность предоставить способ уменьшения или предотвращения повреждения интимы сосудов у пациентов при механической стимуляции эндотелиальных клеток в них.

Сущность изобретения

В вариантах осуществления изобретения экспрессия SUR1-TRPM4 канала (который также могут обозначать как NCCa-АТР канал) повышена в эндотелиальных клетках посредством механической стимуляции. Такое повышение экспрессии может приводить к вредным физиологическим эффектам в поврежденных воздействию клетках, тканях и/или органах, и настоящее изобретение предоставляет способы предотвращения таких процессов или лечения медицинских состояний, которые напрямую или опосредованно вызваны ими. В специфических вариантах осуществления один или несколько антагонистов канала предотвращает повышение экспрессии одного или нескольких компонентов канала или снижает повышение экспрессии одного или нескольких компонентов канала.

Соединения, действующие на сульфонилкарбамидный рецептор 1 (SUR1) и/или транзитный рецепторный потенциалный катионный канал, подсемейство M, член 4 (TRPM4) можно использовать, чтобы предотвратить, и/или уменьшить, и/или лечить повреждение интимы, вызванное напрямую или опосредованным образом посредством механической стимуляции эндотелиальных клеток. Такая механическая стимуляция может иметь место во время (и/или после) любой эндоваскулярной процедуры, например катетерной ангиографии, механической тромбэктомии, эндоваскулярного лечения аневризмы и т.д.

Краткое описание фигур

Фиг. 1A, 1B и 1C. Механическая стимуляция эндотелиальных клеток вызывает активацию NFκарВ и повышение экспрессии TRPM4. Эндотелиальные клетки культивировали в чашках с гибким дном, и клетки механически стимулировали посредством воздействия струями воздуха с нижней поверхности чашек. Фиг. 1A и 1C: Иммунофлуоресцентное мечение для субъединицы NF-κарВ, p65, и окрашивание ядер с применением DAPI (голубой) в контрольных условиях (фиг. 1A, левая панель) и через 5 мин после механической стимуляции (фиг. 1A, правая панель), демонстрирующее выраженную транслокацию p65 в ядре; количественный анализ показал сильное увеличение транслокации p65 в ядре в ~80% клеток (фиг. 1C, слева); **, P<0,01. Фиг. 1B и 1C: Иммунофлуоресцентное мечение эндотелиальных клеток TRPM4 через 6 ч после механической стимуляции выявило выраженное повышение экспрессии TRPM4 (фиг. 1B) и 6-кратное увеличение числа TRPM4-экспрессирующих клеток (фиг. 1C, справа); **, P<0,01. Эти данные соответствуют механической стимуляции, вызывающей транскрипционное повышение экспрессии субъединиц канала через активацию механочувствительного фактора транскрипции, NF-κарВ.

Фиг. 2A и 2B. Механическая стимуляция эндотелиальных клеток вызывает повышение экспрессии функциональных SUR1-TRPM4 каналов. Эндотелиальные клетки культивировали в чашках с гибким дном и клетки механически стимулировали посредством воздействия струями воздуха на нижнюю поверхность чашек. Фиг. 2A: Снятие показаний пэтч-кламп продемонстрировало токи в функциональном SUR1-TRPM4 канале со следующими характерными особенностями: (i) токи в канале обеспечивались ионами Cs⁺; (ii) открытие канала было вызвано истощением АТР (с применением азида натрия плюс 2-дезоксиглюкоза); (iii) блокада канала происходила посредством N-метил-D-глуксамина (NMDG). Фиг. 2B: Амплитуды токов SUR1-TRPM4 канала измеряли при -50 mV в контрольных условиях до механической активации (CTR), после механической активации (STR), после механической активации в присутствии ингибитора NF-κарВ, пирролидин дитиокарбамата (PDTC), в качестве отрицательного контроля и без механической активации, в присутствии фактора некроза опухоли альфа (TNFα), в качестве положительного контроля. Эти данные подтверждают критическую роль повышения экспрессии механочувствительного фактора транскрипции, NF-κарВ, в SUR1-TRPM4 канале.

Подробное описание

I. Иллюстративные определения.

Применение слова "а" или "an" при использовании в сочетании с термином "содержащий" в формуле изобретения и/или описании изобретения может означать "один", но оно также согласуется со значением "один или несколько", "по меньшей мере один" и "один или более чем один." Термин "или" в формуле изобретения применяют, чтобы обозначить "и/или", за исключением очевидного указания только на альтернативы, или когда альтернатива является взаимоисключающей, хотя в описании изобретения присутствует определение, которое относится только к альтернативам и "и/или".

Как применяют в настоящем документе, термин "антагонист" относится к биологическому или химическому средству, которое действует внутри организма, чтобы снизить физиологическую активность другого химического или биологического вещества. В настоящем изобретении антагонист блокирует,

ингибирует, уменьшает и/или снижает активность SUR1-TRPM4 канала эндотелиальной клетки (например, эндотелиальные клетки сосудов). В настоящем изобретении антагонист комбинирует, связывает или связывается с SUR1-TRPM4 каналом эндотелиальной клетки (например, эндотелиальные клетки сосудов), таким образом, что SUR1-TRPM4 канал закрыт (деактивирован), что означает сниженную биологическую активность относительно биологической активности в болезненном состоянии. В определенных вариантах осуществления антагонист комбинирует, связывает и/или связывается с регуляторной субъединицей SUR1-TRPM4 канала, конкретно SUR1. Альтернативно, антагонист комбинирует, связывает и/или связывается с порообразующей субъединицей SUR1-TRPM4 канала, конкретно TRPM4, таким образом, что SUR1-TRPM4 канал закрыт (деактивирован). Термины антагонист или ингибитор можно использовать взаимозаменяемо.

Термин "предотвращение", как применяют в настоящем документе, относится к минимизации, снижению или подавлению риска развития состояния болезни или параметров, относящихся к состоянию болезни, или прогрессирования или других аномальных или вредных состояний.

II. Общие варианты осуществления.

В конкретных вариантах осуществления лечение предоставляется при необходимости индивидууму, которому предстоит подвергнуться воздействию и/или который подвергается воздействию и/или будет подвергнут воздействию лечением, которое вызовет или потенциально может вызвать повреждение интимы, конкретно в любом типе кровеносного сосуда у индивидуума.

Примеры способов, которые могут вызвать повреждение интимы.

В некоторых вариантах осуществления способы, которые могут вызвать повреждение интимы, могут быть любого типа, и повреждение интимы может происходить в любом типе сосудистой системы млекопитающего. В специфических вариантах осуществления повреждение происходит или потенциально может произойти в кровеносном сосуде любого типа, включая артерию, или вену, или капилляр, или их сочетание. В конкретных вариантах осуществления повреждение интимы может произойти посредством одного или нескольких видов механического вмешательства, при которых устройство воздействует на интиму, или временно, или постоянно. Устройство может или может не быть использовано вследствие присутствия сгустка (или тромба, или эмбола, или атеросклеротической бляшки) в сосуде, и сгусток может быть локализован в любом месте у индивидуума, включая мозг, сердце, аппендикс, кишечник, мышцу, легкие и так далее. В специфических вариантах осуществления сгусток удаляют не посредством устройства, а посредством препарата, такого как tPA, например.

В конкретных вариантах осуществления способы и/или композиции по изобретению предназначены для сердечно-сосудистого применения. В специфических вариантах осуществления, повреждение эндотелиальных клеток сосудов предотвращают после введения стента внутрь коронарной или сонной артерии или периферического кровеносного сосуда в конечности, например.

В определенных вариантах осуществления виды механического вмешательства включают применение катетеров для непосредственной доставки устройства, разрушающего сгусток или извлекающего сгусток, к тромбоземболу, который закупоривает мозговую артерию. Большинство устройств применяют в сосудах мозга размером 2-5 мм. Механические тромболитические/тромбоэктомические устройства могут удалять сгусток за считанные минуты. Система для извлечения MERCI (Concentric Medical, Mountain View, CA, USA) была первым устройством, одобренным для интракраниальной тромбоэктомии. Устройство содержит нитиноловую пружину в форме спирали, которая зацепляет тромб во время тромбоэктомии.

Устройство Penumbra было специально сконструировано для восстановления проходимости сосудов при остром инсульте с применением технологии уменьшения объема и всасывания с последующим непосредственным извлечением тромба, если сгусток сохраняется.

Имплантация саморасширяющегося стента обеспечивает почти немедленное восстановление кровотока посредством захвата тромба между конструкцией стента и стенкой сосуда.

Наиболее недавно разработанные устройства, известные как стентриверы, продемонстрировали более высокие уровни восстановления кровотока и лучшие исходы, чем те, что наблюдают при использовании более старых устройств, например устройств Merci Retriever® и Penumbra. В дополнение к общепринятому стентированию стенты-ретриверы обеспечивают проведение тромбоэктомии посредством оттягивания назад размещенного стента внутри направляющего катетера, в результате чего конструкции стента зацепляют тромботический материал. Конкретно преимуществом является то, что стент применим повторно, и его можно использовать даже в небольших периферических ветвях сосудов. В противоположность общепринятым стентовым системам стенты-ретриверы не требуют антикоагуляционного или антиагрегационного лечения, так как стент не используется на постоянной основе.

В случае стентов-ретриверов вмешательство проводят под общей анестезией или седацией с сохранением сознания. Направляющий катетер 6-8 Fg помещают внутрь артерии-мишени посредством трансфеморального доступа. Для предотвращения дистальной миграции тромба и усиления всасывания во время тромбоэктомии несколько групп и производителей рекомендуют применение баллонного направляющего катетера для этой цели. Гибкий катетер 5-6 F можно использовать в качестве промежуточного катетера, чтобы получить дистальный доступ ближе к окклюзированному участку. Тромб пересекают с

0,021 дюймовым или 0,027 дюймовым микрокатетером. Ангиографические процедуры следует производить через микрокатетер, чтобы задокументировать подходящее положение наконечника микрокатетера дистально к тромбу и оценить длину сгустка. Стент-ретривер последовательно высвобождается посредством оттягивания назад микрокатетера во время удержания устройства-ретривера на месте. Стент-ретривер должен покрывать всю длину окклюзии, чтобы достичь восстановления кровотока, когда стент будет открыт. Устройство медленно извлекают вместе с микрокатетером при постоянном всасывании через направляющий катетер или промежуточный катетер. В случае когда применяют проксимальный баллонный катетер, баллон временно надувают, чтобы заблокировать антеградный поток. Маневр может быть повторен несколько раз для достижения полного удаления сгустка. Также можно вводить внутриартериальный tPA. В случае ишемического инсульта применение тромбозэктомического устройства может производиться далеко за пределами временного окна для введения tPA, например более приблизительно 4,5 ч, более 6 ч, более 8 ч, более 10 ч, более 12 ч или даже до 24 ч после начала инсульта. В таких случаях лечение с применением SUR1-TRPM4 антагониста (антагонист, который ингибирует SUR1, TRPM4 или оба) следует начать после, например, приблизительно 4,5 ч, более 6 ч, более 8 ч, более 10 ч, более 12 ч или даже до 24 ч после начала инсульта.

В случае ишемического инсульта применение тромбозэктомического устройства может производиться далеко более временного окна для стандартного введения SUR1-TRPM4 ингибитора для инсульта, например более приблизительно 4,5 ч, более 6 ч, более 8 ч, более 10 ч, более 12 ч или даже до 24 ч после начала инсульта. В таких случаях лечение с применением SUR1-TRPM4 антагониста следует начать после, например, приблизительно 4,5 ч, более 6 ч, более 8 ч, более 10 ч, более 12 ч или даже до 24 ч после начала инсульта.

III. Способы лечения.

В конкретных вариантах осуществления способы лечения применяют для лечения повреждения интимы, вызванного устройством, используемым внутри сосуда, и в случае которого происходит повышение экспрессии одного или нескольких компонентов SUR1-TRPM4 канала в эндотелиальных клетках сосуда.

В определенных вариантах осуществления процедура, которая может включать устройство, которое вызывает повреждение интимы, вызванное механической стимуляцией, включает диагностические ангиограммы любого типа органа (включая мозг, сердце и т.д.). В определенных вариантах осуществления процедура касается видов внутриартериального лечения в любом органе, включая тромбозектомию (удаление тромба или эмбола) для восстановления кровотока; ангиопластику для увеличения сосуда, пережатого атеромой или вследствие вазоспазма; стентирование для укрепляющего раскрытия сосуда после ангиопластики; спиралеобразную эмболизацию, стентирование/спиралеобразную эмболизацию или размещение устройства, отводящего поток, для лечения аневризмы и так далее. Все эти процедуры могут индуцировать механическую стимуляцию эндотелия и приводить к риску расслоения интимы у пациента и другие следствия эндотелиального повреждения.

Когда применяют устройства для механической тромбэктомии (например), чтобы удалить тромбы (при ишемическом инсульте, а также ишемии конечностей), устройство продвигают через артерию, чтобы достичь тромба. Механическая стимуляция эндотелиальных клеток происходит во время этого продвижения, во время удаления сгустка и во время извлечения сгустка и устройства, и такая механическая стимуляция вызывает повышение экспрессии канала.

В некоторых вариантах осуществления для способов, которые включают проникновение механического устройства в кровеносный сосуд, экспрессия канала уже может быть повышена в некоторых клетках сосуда (такого как артерия), и эта механическая стимуляция может вызвать дополнительное повышение экспрессии (усугубленное повышение экспрессии). В некоторых вариантах осуществления повышение экспрессии SUR1-TRPM4 канала является новым и не присутствует до механической стимуляции. В конкретных вариантах осуществления такое усугубленное повышение экспрессии или вновь возникшее повышение экспрессии, вызванное механическими причинами, полностью отделено от повышения экспрессии SUR1-TRPM4, вызванного инсультом или окклюзированной артерией самой по себе, или любым повреждением, которое tPA может вызвать при инсультах, когда не применяют никакой механической тромбэктомии. Результатом этого повышения экспрессии SUR1-TRPM4 канала является то, что эндотелиальные клетки могут стать дисфункциональными или могут стать более дисфункциональными, чем стали бы в ином случае. Дисфункция, в свою очередь, ведет к разрушению гематоэнцефалического барьера, отеку, кровоизлиянию и/или даже расслоению интимы (интимальное расслоение) в больших артериях (например, M1, M2, M3 и внутренние/наружные сонные артерии), например. Посредством предотвращения, и/или уменьшения, и/или лечения повреждения в этих эндотелиальных клетках посредством закрытия открытых SUR1-TRPM4 каналов или поддержания закрытых SUR1-TRPM4 каналов закрытыми дисфункцию эндотелия, отек, кровоизлияние и/или интимальное расслоение, вызванные устройством, можно избежать или улучшить. Посредством избегания или улучшения указанных выше дополнительное повреждение нейронов, астроцитов и ткани и/или органа (такого как мозг, сердце, кишечник, легкое и/или конечность и т.д.), как правило, можно избежать (хорошо известно, что отек, кровоизлияние и расслоение могут внести вклад в дополнительное повреждение, и рост поражения, а также новое ише-

мическое поражение в областях мозга, которые в ином случае не были бы повреждены).

При применении устройства для тромбоэктомии в некоторых случаях в первую очередь производят диагностику инсульта (для случаев в мозге) и наличия сгустка с использованием СТА, МРА, МРІ, СТР или СТ или их комбинации; диагностику наличия сгустка можно производить с помощью ангиограммы, ультразвука, венографии, СТ сканирования, их сочетания и так далее. В таких случаях диагностика может быть произведена в первую очередь до введения SUR1-TRPM4 антагониста или может быть произведена после введения SUR1-TRPM4 антагониста. Мониторинг наличия или состояния окклюзии может производиться в течение конкретного периода времени.

Лечение с применением SUR1-TRPM4 антагониста в случае процедуры, которая может вызвать механическую стимуляцию, можно производить после инсульта, а затем или перед, или во время и/или после тромбоэктомии. Лечение с применением SUR1-TRPM4 антагониста в случае механической тромбоэктомии может производиться после инсульта, а затем или до, или во время и/или после тромбоэктомии.

При применении катетерной ангиографии устройство продвигают через сосудистую систему. Механическая стимуляция эндотелиальных клеток происходит во время этого продвижения и изъятия, что вызывает повышение экспрессии канала. В некоторых случаях экспрессия канала может уже быть повышена в некоторых клетках артерии, и эта механическая стимуляция может вызвать дополнительное повышение экспрессии (усугубленное повышение экспрессии). В некоторых случаях повышение экспрессии может быть вновь возникшим. Результатом повышения экспрессии SUR1-TRPM4 канала является то, что эндотелиальные клетки могут становиться дисфункциональными, что, в свою очередь, ведет к отеку, кровоизлиянию и даже расслоению интимы в больших артериях (например, M1, M2, M3 и внутренних/наружных сонных артериях). Посредством предотвращения, и/или уменьшения, и/или лечения повреждения этих эндотелиальных клеток посредством закрытия открытых SUR1-TRPM4 каналов или поддержания закрытых SUR1-TRPM4 каналов закрытыми, такую вызванную устройством эндотелиальную дисфункцию, отек, кровоизлияние и/или расслоение интимы можно избежать или улучшить. Вследствие избегания или улучшения, указанных выше, можно избежать дополнительного повреждения нейронов, астроцитов и мозга в целом (хорошо известно, что отек, кровоизлияние и расслоение интимы могут вносить вклад в дополнительное повреждение и увеличение зоны поражения, а также новые ишемические поражения в областях мозга, которые в ином случае не были бы повреждены).

В других вариантах осуществления химическая стимуляция (с или без сопутствующей механической стимуляции) интимы приводит к повышению экспрессии SUR1-TRPM4 канала в эндотелиальных клетках интимы. Такая химическая стимуляция может или может не происходить от соединения, которое было введено индивидууму с целью устранения окклюзии в кровеносном сосуде у индивидуума.

IV. Фармацевтические составы.

SUR1-TRPM4 антагонист можно вводить посредством любых способов, например перорально, внутривенно, назально, трансдермально, интраперитонеально и т.д. В специфических вариантах осуществления способ введения является внутривенным. В одном примере SUR1-TRPM4 антагонистом является SUR1 антагонист, например сульфонилкарбамид, например глибурид. В одном конкретном примере состав глибурида, как описано Jacobson (патент США № 8277845, включен в настоящий документ в качестве ссылки). В другом примере способ введения и дозирования, как описано Jacobson (патент США № 8946293, включенный в настоящий документ в качестве ссылки). Также можно использовать другие режимы введения и дозирования. Введение можно начать до, после или во время конкретной процедуры, такой как тромбоэктомия, ангиография, установка стента или ангиография, например. Введение можно производить до, во время или после лечения с применением одного или нескольких тромболитиков в отсутствие тромбоэктомии, хотя в некоторых случаях индивидуум получал, будет получать или получает тромбоэктомию. В одном случае введение SUR1-TRPM4 антагониста следует производить внутриартериально до, во время и/или после эндоваскулярной процедуры, чтобы специфическим образом нацелиться на эндотелий в артерии, в которой проводят эндоваскулярную терапию, и/или чтобы повысить концентрацию SUR1-TRPM4 антагониста в заданном сосуде без значительного повышения системной концентрации. Такое внутриартериальное введение может быть единственным введением препарата, действующего на SUR1-TRPM4, или может быть произведено до, во время и/или после другого пути введения SUR1-TRPM4 антагониста, такого как, например, внутривенное введение.

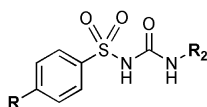
В некоторых вариантах осуществления эффективное количество антагониста SUR1-TRPM4 канала, которое можно вводить в клетку, включает дозу от приблизительно 0,0001 nM до приблизительно 2000 μ M. Более конкретно дозы агониста, предназначенного для введения, составляют от приблизительно 0,01 nM до приблизительно 2000 μ M; от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,05 μ M; от приблизительно 0,05 до приблизительно 1,0 μ M; от приблизительно 1,0 до приблизительно 1,5 μ M; от приблизительно 1,5 до приблизительно 2,0 μ M; от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,0 μ M; от приблизительно 3,0 до приблизительно 4,0 μ M; от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,0 μ M; от приблизительно 5,0 до приблизительно 10 μ M; от приблизительно 10 до приблизительно 50 μ M; от приблизительно 50 до приблизительно 100 μ M; от приблизительно 100 до приблизительно 200 μ M; от приблизительно 200 до приблизительно 300 μ M; от приблизительно 300 до приблизительно 500 μ M; от приблизительно 500 до при-

близительно 1000 μM ; от приблизительно 1000 до приблизительно 1500 μM и от приблизительно 1500 до приблизительно 2000 μM . Разумеется, все эти количества являются примерными, и любое количество между этими точками также предполагается для использования в изобретении.

В определенных вариантах осуществления эффективное количество агониста и/или антагониста SUR1-TRPM4 канала или родственных ему соединений в качестве лечения варьирует в зависимости от организма, подвергающегося лечению, и конкретного способа введения. В одном из вариантов осуществления изобретения диапазон дозы агониста и/или антагониста SUR1-TRPM4 канала или родственных ему соединений будет составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 20000 $\mu\text{g/kg}$ массы тела. Термин "масса тела" применим, когда животное подвергается лечению. Когда выделенные клетки подвергаются лечению, "масса тела", как применяют в настоящем документе, следует понимать как означающую "общая клеточная масса тела". Термин "общая масса тела" можно использовать в применении как к лечению выделенной клетки, так и животного. Все концентрации и уровни лечения, выраженные как "масса тела" или просто "kg" в данной заявке, также рассматривают как охватывающие аналогичные концентрации "общую клеточную массу тела" и "общую массу тела". Однако, специалисты примут во внимание функциональность разнообразия диапазона доз, например, от 0,01 до 20000 $\mu\text{g/kg}$ массы тела, от 0,02 до 15000 $\mu\text{g/kg}$, от 0,03 до 10000 $\mu\text{g/kg}$ массы тела, от 0,04 до 5000 $\mu\text{g/kg}$ массы тела, от 0,05 до 2500 $\mu\text{g/kg}$ массы тела, от 0,06 до 1000 $\mu\text{g/kg}$ массы тела, от 0,07 до 500 $\mu\text{g/kg}$ массы тела, от 0,08 до 400 $\mu\text{g/kg}$ массы тела, от 0,09 до 200 $\mu\text{g/kg}$ массы тела или от 0,1 до 100 $\mu\text{g/kg}$ массы тела. Дополнительно, специалисты примут во внимание, что разнообразие различных уровней дозирования будет полезным, например, 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,005, 0,0007, 0,001, 0,1, 1,0, 1,5, 2,0, 5,0, 10,0, 15,0, 30,0, 50, 75, 80, 90, 100, 120, 140, 150, 160, 180, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450, 500, 550, 600, 700, 750, 800, 900 $\mu\text{g/kg}$, 1, 5, 10, 12, 15, 20 и/или 30 мг/кг.

Канал может быть ингибирован посредством ингибитора SUR1-TRPM4 канала, блокатора SUR1-TRPM4 канала, антагониста сульфонилкарбамидного рецептора 1 типа (SUR1), SUR1 ингибитора, TRPM4 антагониста, TRPM4 ингибитора или соединения, способного снижать величину мембранного тока через канал. В специфических вариантах осуществления антагонист канала опосредованно или напрямую связывает любой компонент канала. В конкретных вариантах осуществления SUR1 антагонист выбран из группы, состоящей из глибенкламида, толбутамида, репаглинида, натеглинида, меглитинида, LY397364, LY389382, гликлазида, глимепирида, эстрогена, соединений, родственных эстрогену (эстрадиол, эстрон, эстриол, генистеин, нестероидный эстроген (например, диэтилstilбестрол), фитоэстроген (например, куместрол), зеараленон и т.д.), MgADP, хлорпропамида, глипизиды, толазамида, глиборнурида, гликвидона, глизоксепида, гликопирамида, глимепирида, JB558, JB253 или любого соединения с центральной S-фенилсульфонилкарбамидной структурой с р-заместителем на фенильном кольце (R) и различными группами, ограничивающими N'-концевую группу мочевины.

(R2)



Сульфонилкарбамидная группа SO_2NHNH .

В специфических вариантах осуществления SUR1 антагонист способен ингибировать или блокировать КАТР каналы.

В определенных вариантах осуществления антагонисты TRPM4 применяют в способах и/или композициях. Антагонисты могут быть любого типа, но в конкретных вариантах осуществления антагонисты являются белками, нуклеиновыми кислотами, низкомолекулярными соединениями и так далее. В специфических случаях TRPM4 антагонисты включают флуфенамовую кислоту, и/или 9-фенантрол, и/или спермин, и/или декаванадат, и/или ВТР2, и/или анти-TRPM4 антитела. В специфических случаях TRPM4 антагонисты на основе нуклеиновой кислоты содержат RNAi, такую как siRNA или кшПНК, или антисмысловые олигонуклеотиды (AS-ODN). Пара AS-ODNs, которые, как было обнаружено, являются высокоэффективными для снижения экспрессии TRPM4 и в улучшении исхода при повреждении спинного мозга, при совместном применении имеют следующие последовательности: (TRPM4-AS1: 5'-GTGTGCATCGCTGTCCCACA-3' (SEQ ID NO: 1) и TRPM4-AS2: 5'-CTGCGATAGCACTCGCCAAA-3' (SEQ ID NO: 2); вводили смысловые (SE) или антисмысловые (AS) олигонуклеотиды (ODN), которые были фосфорилированы для защиты от эндогенных нуклеаз.

В определенных вариантах осуществления модулятором может быть соединение (белок, нуклеиновая кислота, siRNA и т.д.), которое модулирует транскрипцию и/или трансляцию SUR1 (регуляторная субъединица) и/или молекулярные структуры, которые содержат порообразующую субъединицу, TRPM4.

В специфических вариантах осуществления антисмысловые молекулы, RNA интерферирующие молекулы, siRNA молекулы, miRNA молекулы и так далее могут быть применены для нацеливания на SUR1 и/или TRPM4.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество од-

ного или нескольких модуляторов SUR1-TRPM4 канала (антагонист и/или агонист) или родственных соединений или дополнительное средство, растворенное или диспергированное в фармацевтически приемлемом носителе. Фразы "фармацевтически или фармакологически приемлемый" относятся к молекулярным структурам и композициям, которые не приводят к неблагоприятной, аллергической или другой нежелательной реакции при введении животному, такому как, например, человек, при необходимости. Получение фармацевтической композиции, которая содержит, по меньшей мере, один модулятор SUR1-TRPM4 канала (антагонист и/или агонист) или родственные соединения или дополнительный активный ингредиент будет известно специалистам в данной области в свете настоящего изобретения, на примере Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, включенном в настоящий документ в качестве ссылки. Кроме того, для введения животному (например, человеку), следует понимать, что препараты должны отвечать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как того требует FDA департамент биологических стандартов.

Как применяют в настоящем документе, "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой и все растворители, диспергирующие среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства придания изотоничности, средства замедления абсорбции, соли, консерванты, лекарства, стабилизаторы лекарств, гели, связывающие вещества, эксципиенты, разрыхляющие средства, лубриканты, подсластители, ароматизаторы, красители, подобного рода материалы и их сочетания, как будет известно специалисту в данной области (смотри, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329, включенный в настоящий документ в качестве ссылки). За исключением случаев, когда любой общепринятый носитель является несовместимым с активным ингредиентом, его использование в фармацевтических композициях является предполагаемым.

Модуляторы SUR1-TRPM4 канала (антагонист и/или агонист) или родственные соединения могут содержать различные типы носителей в зависимости от того, предназначены ли они для введения в твердой, жидкой или аэрозольной форме, и есть ли необходимость в том, чтобы оно было стерильным при таких путях введения как инъекция. Настоящее изобретение можно вводить внутривенно, интрадермально, трансдермально, интратекально, интравентрикулярно, внутриартериально, интраперитонеально, интраназально, интравагинально, интаректально, местно, внутримышечно, подкожно, на слизистую, перорально, местно, локально, ингаляционно (например, аэрозольная ингаляция), инъекционно, инфузионно, непрерывно-инфузионно, посредством локальной перфузии, напрямую омывающей клетки-мишени, через катетер, в кремах, в липидной композиции (например, липосомы) или посредством другого способа или любой комбинации вышеизложенного, как должно быть известно специалисту в данной области (смотри, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, включенный в настоящий документ в качестве ссылки).

Модуляторы SUR1-TRPM4 канала (антагонист и/или агонист) или родственные соединения можно формулировать внутри композиции в виде свободного основания, нейтральной формы или в форме соли. Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислот, например, те, которые образованы с участием свободных аминокислот белковоподобной композиции, или те, которые образованы с участием неорганических кислот, таких как, например, соляная или фосфорная кислоты, или таких органических кислот, как уксусная, щавелевая, винная или миндальная кислота. Соли, образованные с участием свободных карбоксильных групп, могут также быть получены из неорганических оснований, таких как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа; или таких органических оснований, как изопропиламин, триметиламин, гистидин или прокаин. Составы легко вводить в разнообразных лекарственных формах, таких как сформулированные для парентерального введения, таких как инъекционные растворы, или аэрозоли для доставки в легкие, или сформулированные для алиментарного введения, такие как капсулы, высвобождающие лекарство, и тому подобное.

Дополнительно в соответствии с настоящим изобретением композиция по настоящему изобретению, пригодная для введения, представлена в фармацевтически приемлемом носителе с или без инертного разбавителя. Носитель должен быть усваиваемым и включать жидкие, полутвердые, т.е. пасты, или твердые носители, за исключением случаев, когда любая обычная среда, препарат, разбавитель или носитель являются вредными для реципиента или для терапевтической эффективности композиции, в которой он содержится, его применение во вводимой композиции для применения при использовании на практике способов по настоящему изобретению является соответствующим. Примеры носителей или разбавителей включают жиры, масла, воду, соляные растворы, липиды, липосомы, смолы, связывающие средства, наполнители и т.п. или их сочетания. Композиция может также содержать различные антиоксиданты, чтобы замедлить окисление одного или нескольких компонентов. Дополнительно, предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто посредством консервантов, таких как различные антибактериальные и противогрибковые средства, включая в качестве неограничивающих примеров парабы (например, метилпарабы, пропилпарабы), хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту, тимерсал или их сочетания.

В соответствии с настоящим изобретением композицию комбинируют с носителем любым общепринятым и практичным образом, т.е. посредством растворения, суспендирования, эмульгирования, пе-

ремешивания, инкапсулирования, абсорбции и т.п. Такие процедуры являются рутинными для специалистов в данной области.

В конкретном варианте осуществления по настоящему изобретению композицию комбинируют или тщательно смешивают с полутвердым или твердым носителем. Перемешивание можно проводить любым общепринятым образом, таким как размол. При процессе перемешивания также могут быть добавлены стабилизаторы, чтобы защитить композицию от потери терапевтической активности, т.е. денатурации в желудке. Примеры стабилизаторов для применения в композиции включают буферы, аминокислоты, такие как глицин и лизин, углеводы, такие как декстроза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза, сахароза, мальтоза, сорбит, маннит и т.д.

В дополнительных вариантах осуществления настоящее изобретение может относиться к применению фармацевтических композиций на основе липидного носителя, которые включают модуляторы SUR1-TRPM4 канала (антагонист и/или агонист) или родственные соединения, один или несколько липидов и водный растворитель. Как применяют в настоящем документе, термин "липид" следует определять как включающий любой широкий диапазон веществ, которые характерным образом нерастворимы в воде и экстрагируемы с применением органического растворителя. Этот широкий класс соединений хорошо известен специалистам в данной области, и в качестве термина "липид", как применяют в данном документе, он не ограничен какой-либо конкретной структурой. Примеры включают соединения, которые содержат длинноцепочечные алифатические углеводороды и их производные. Липид может быть природным или синтетическим (т.е. сконструированным или произведенным человеком). Однако липид, как правило, является биологическим веществом. Биологические липиды хорошо известны в данной области и включают, например, нейтральные жиры, фосфолипиды, фосфоглицериды, стероиды, терпены, лизолипиды, гликофинголипиды, гликолипиды, сульфатиды, липиды, связанные с жирными кислотами посредством простой или сложноэфирной связи, кислоты и полимеризуемые липиды и их сочетания. Разумеется, соединения, иные чем специфически описываемые в настоящем документе, которые понимаются специалистами в данной области как липиды, также охвачены композициями и способами по настоящему изобретению.

Специалисту в данной области будет известен диапазон методов, которые могут быть применены для диспергирования композиции в липидном носителе. Например, модуляторы SUR1-TRPM4 канала (антагонист и/или агонист) или родственные соединения могут быть диспергированы в растворе, содержащем липид, растворены с применением липида, эмульгированы с применением липида, перемешаны с липидом, комбинированы с липидом, ковалентно связаны с липидом, содержатся в виде суспензии в липиде, содержатся в или образовывать комплекс с мицеллой или липосомой или иным образом быть связаны с липидом или липидной структурой любым способом, известным специалистам в данной области. Диспергирование может или может не приводить к образованию липосом.

Фактическую величину дозы композиции по настоящему изобретению, введенную больному животному, можно определять посредством физических и физиологических факторов, таких как масса тела, тяжесть состояния, тип заболевания, подвергающегося лечению, предшествующие или сопутствующие терапевтические и/или профилактические вмешательства, идиопатия пациента и путь введения. В зависимости от дозы и пути введения число введений предпочтительной дозы и/или эффективное количество может варьировать в соответствии с ответом субъекта. Лечащий врач, ответственный за введение, будет в любом случае определять концентрацию активного ингредиента(ов) в композиции и соответствующую дозу(ы) для индивидуума.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции могут содержать, например, по меньшей мере, приблизительно 0,1% активного соединения. В других вариантах осуществления активное соединение может содержать от приблизительно 2 до приблизительно 75% от массы единицы или от приблизительно 25 до приблизительно 60%, например, и любой диапазон, получаемый из него. Естественно, количество активного соединения(ий) в каждой терапевтически пригодной композиции можно получать таким образом, чтобы пригодная дозировка была получена в любой заданной стандартной дозе соединения. Факторы, такие как растворимость, биодоступность, биологическое время полужизни, путь введения, срок годности продукта, а также другие фармакологические ограничения будут предусмотрены специалистом в данной области при получении таких фармацевтических составов, и в связи с этим разнообразие дозировок и схем лечения может быть желательным.

Варианты осуществления, включая тромболитические средства.

В специфических вариантах осуществления способы и/или композиции по изобретению предоставлены индивидууму, который подвергается тромбозэктомии. В таких случаях индивидуум, который будет получать, и/или который получает, и/или который получил лечение посредством тромбозэктомии, мог не ответить на лечение с применением одного или несколько тромболитических средств, таких как внутривенный tPA, например. В конкретных вариантах осуществления индивидууму, который будет получать, и/или который получает, и/или который получил лечение посредством тромбозэктомии, также предоставляют один или несколько тромболитических средств, таких как внутриаартериальный tPA, например.

V. Наборы по изобретению.

Любые композиции, описываемые в настоящем документе, могут содержаться в наборе. В неогра-

ничающем примере предполагается, что соединение, которое селективно связывается с SUR1 и/или TRPM4, может содержаться в наборе. Такие соединения могут в качестве неограничивающих примеров включать антитела (моноклональные или поликлональные), олигонуклеотиды, полипептиды, низкомолекулярные соединения или их сочетания, антагонист, агонист и т.д. Предполагается, что любое из этих соединений может быть связано с радиоактивным веществом, и/или флуоресцентным маркером, и/или ферментативной меткой для быстрого определения. Наборы могут также содержать в подходящем контейнере липид и/или дополнительное средство, например, радиоактивный, или ферментативный, или флуоресцентный маркер.

Компоненты наборов можно упаковывать или в водной среде, или в лиофилизированной форме. Типы контейнеров в наборах, как правило, включают по меньшей мере одну ампулу, тестовую пробирку, флакон, бутылку, шприц или другой контейнер, в который может быть помещен компонент и предпочтительно подходящим образом разделен на аликвоты. Когда в наборе содержится больше одного компонента, набор также, как правило, содержит второй, третий или другой дополнительный контейнер, в котором дополнительные компоненты могут быть разделенным образом помещены. Однако различные комбинации компонентов могут содержаться в ампуле. Наборы по настоящему изобретению также будут обычно включать средства для содержания SUR1 и/или TRPM4 антагониста и любые другие контейнеры с реагентами, строго изолированными для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать пластиковые контейнеры с инъекционной или выдувной установкой, в которых находятся желаемые ампулы.

Терапевтические наборы по настоящему изобретению являются наборами, которые могут содержать антагонист, агонист или родственные им соединения. В зависимости от состояния и/или заболевания, которое подвергается лечению, набор может содержать SUR1 и/или TRPM4 антагонист или родственные им соединения для блокирования и/или ингибирования SUR1-TRPM4 канала. Такие наборы, как правило, будут содержать в подходящих типах контейнера фармацевтически приемлемый состав SUR1 и/или TRPM4 антагониста или родственного ему соединения. Набор может содержать единственный тип контейнера и/или он может содержать различные типы контейнеров для каждого соединения.

Когда компоненты наборов представлены в одном и/или нескольких жидких растворах, жидкий раствор является водным раствором, со стерильным водным раствором, являющимся особенно предпочтительным. SUR1 и/или TRPM4 антагонист или родственные ему соединения могут также быть сформулированы внутри помещаемой в шприц композиции. В каждом случае типы контейнеров могут сами по себе быть шприцем, пипеткой и/или другим подобным устройством, из которого состав может быть нанесен на инфицированную область организма, инъецирован животному и/или даже применен к и/или перемешан с другими компонентами набора.

Примеры водных растворов в качестве неограничивающих примеров включают этанол, DMSO и/или раствор Рингера. В определенных вариантах осуществления концентрация DMSO или этанола, которые применяют, не выше чем 0,1% или (1 ml/1000 L).

Однако компоненты набора могут быть представлены в виде сухого порошка(ов). Когда реагенты и/или компоненты представлены в виде сухого порошка, порошок может быть восстановлен посредством добавления подходящего растворителя. Предполагается, что растворитель может также быть представлен в другом типе контейнера.

Типы контейнеров, как правило, включают по меньшей мере одну ампулу, тестовую пробирку, флакон, бутылку, шприц и/или другие типы контейнеров, в которых SUR1 антагонист, агонист или родственные ему соединения подходящим образом размещены. Наборы могут также содержать второй тип контейнера для содержания стерильного, фармацевтически приемлемого буфера и/или другого разбавителя.

Наборы по настоящему изобретению также, как правило, будут включать типы ампул, строго изолированных для коммерческой продажи, такие как, например, инъекционные и/или пластиковые выдувные контейнеры, в которых находятся желаемые ампулы.

Независимо от числа и/или типа контейнеров наборы по изобретению могут также содержать и/или быть упакованы вместе с инструментом для содействия инъекции/введению и/или размещению SUR1 антагониста, агониста или родственных ему соединений внутри организма животного. Такой инструмент может быть шприцем, пипеткой, щипцами и/или любым таким медицински одобренным средством доставки. В специфических вариантах осуществления устройство, которое может напрямую или опосредованно вызывать механическую стимуляцию эндотелиальных клеток, может содержаться в том же наборе, что и SUR1 и/или TRPM 4 антагонист.

В добавление к SUR1 и/или TRPM4 антагонисту или родственным ему соединениям наборы также могут включать второй активный ингредиент. Примеры второго активного ингредиента включают вещества для предотвращения гипогликемии (например, глюкоза, D5W, глюкагон и т.д.), тромболитические средства, антикоагулянты, антитромбоцитарные средства, статины, диуретики, вазодилаторы и т.д. Эти вторые активные ингредиенты можно комбинировать в той же ампуле, что и SUR1 и/или TRPM4 антагонист, агонист или родственные ему соединения, или они могут содержаться в отдельной ампуле.

Более того, наборы по настоящему изобретению могут также включать наборы для тестирования

уровня глюкозы. Таким образом, уровень глюкозы в крови пациента измеряют с применением набора для тестирования уровня глюкозы, затем SUR1 антагонист, агонист или родственные ему соединения можно вводить индивидууму после измерения уровня глюкозы в крови пациента.

В дополнение к вышеописанным наборам терапевтические наборы по настоящему изобретению могут быть собраны таким образом, что IV пакет содержит перегородку или камеру, которая может быть открыта или сломана для высвобождения соединения внутрь IV пакета. Другой тип набора может включать болюсный набор, в котором болюсный набор содержит предварительно заполненный шприц или подобным образом легко применяемое, быстро вводимое устройство. Набор для инфузий может содержать флаконы или ампулы и IV раствор (например, раствор Рингера) для флаконов или ампул, предназначенный для добавления перед инфузией. Инфузионный набор может также содержать болюсный набор для болюсной/ударной дозы, предназначенной для введения индивидууму перед, во время или после инфузий.

Примеры

Следующие примеры включены, чтобы продемонстрировать предпочтительные варианты осуществления по изобретению. Специалистам в данной области следует понимать, что методы, раскрытые в примерах, которые следуют далее, представляют методы, разработанные автором изобретения для правильного функционирования в практическом осуществлении по изобретению, и, таким образом, могут рассматриваться для составления предпочтительных режимов для практического применения. Однако специалистам в данной области в свете настоящего изобретения следует принимать во внимание, что многие изменения могут быть сделаны в специфических вариантах осуществления, которые описаны, и тем не менее получать подобный или аналогичный результат без отклонения от духа и объема изобретения.

Пример 1. Повышение экспрессии SUR1-TRPM4 канала при механической стимуляции.

Эндотелиальные клетки культивировали в чашках с гибким дном и клетки механически стимулировали посредством воздействия струями воздуха на нижнюю поверхность чашек. Механическая стимуляция привела к активации механочувствительного фактора транскрипции, NF-κB, приводя к быстрой (5 мин) ядерной транслокации субъединицы NF-κB, p65 (фиг. 1A и 1C). NFκB активация вызвала сильное транскрипционное повышение экспрессии SUR1-TRPM4 каналов 6 ч спустя (фиг. 1B и 1C). Пэтч-кламп записи подтвердили повышение экспрессии функциональных SUR1-TRPM4 каналов, которые продемонстрировали характерные черты открытия канала, индуцированного истощением ATP (с применением азида натрия плюс 2-дезоксиглюкоза), и блокаду канала посредством N-метил-D-глюкамина (NMDG) (фиг. 2A). Критическую роль механочувствительного фактора транскрипции, NF-κB, при повышении экспрессии канала подтверждали с применением NF-κB ингибитора, пирролидин дитиокарбамата (PDTC), в качестве отрицательного контроля, и NF-κB активатора, фактора некроза опухоли α (TNFα), в качестве положительного контроля (фиг. 2B).

Таким образом, в вариантах осуществления изобретения препараты, действующие на SUR1 и/или TRPM4, можно использовать для предотвращения, и/или уменьшения, и/или лечения повреждения интимы, вызванного посредством механической стимуляции эндотелиальных клеток. Такая механическая стимуляция может иметь место во время любой эндоваскулярной процедуры, например катетерной ангиографии, механической тромбэктомии, эндоваскулярного лечения аневризмы и т.д.

Вышеизложенное достаточно широко обрисовало черты и технические преимущества по настоящему изобретению, чтобы подробное описание изобретения, которое следует далее, могло быть лучше понято. Дополнительные черты и преимущества по изобретению будут описаны в настоящем документе, что формирует предмет формулы изобретения. Специалистам в данной области следует принимать во внимание, что концепция и специфический раскрытый вариант осуществления могут быть с легкостью использованы в качестве основы для модифицирования или конструирования других структур для осуществления тех же целей по настоящему изобретению. Специалисты в данной области также должны осознавать, что такие эквивалентные конструкции не отклоняются от духа и объема изобретения в порядке, предусмотренном в прилагаемой формуле изобретения. Новые черты, которые, как полагают, являются характерными для изобретения, как для их организации, так и способов проведения, вместе с дополнительными объектами и преимуществами будут лучше поняты из следующего описания при рассмотрении в связи с сопутствующими фигурами. Следует недвусмысленно понимать, однако, что каждая из фигур представлена только с целью иллюстрации и описания и не предназначена в качестве определения ограничений по настоящему изобретению.

Список последовательностей

<110> Simard, J. Marc
Jacobson, Sven

<120> СПОСОБЫ УМЕНЬШЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ИНТИМЫ, ВЫЗВАННОГО МЕХАНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

<130> UOMD.P0023W0

<140> НЕИЗВЕСТНО
<141> 2016-05-25

<150> 62168589
<151> 2015-05-29

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический праймер

<400> 1
gtgtgcatcg ctgtccaca 20

<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетический праймер

<400> 2
ctgcgatagc actgcgaaa 20

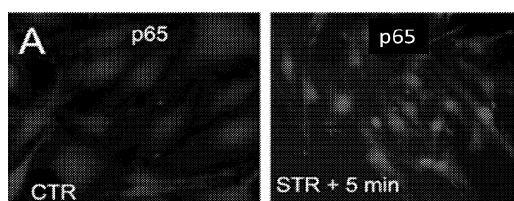
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения, уменьшения и/или лечения эндотелиального повреждения интимы от механической стимуляции эндотелиальных клеток в кровеносном сосуде индивидуума, содержащий этап введения индивидууму терапевтически эффективного количества SUR1 антагониста глибенкламида.

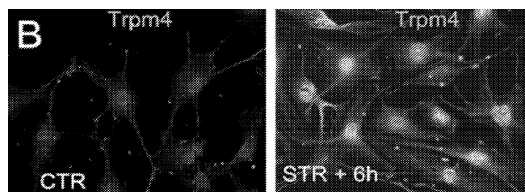
2. Способ по п.1, где введение происходит до, во время и/или после механической стимуляции.

3. Способ по п.1 или 2, где механическая стимуляция происходит от использования устройства для удаления и/или разрушения тромба, или эмбола, или атеросклеротической бляшки в кровеносном сосуде.

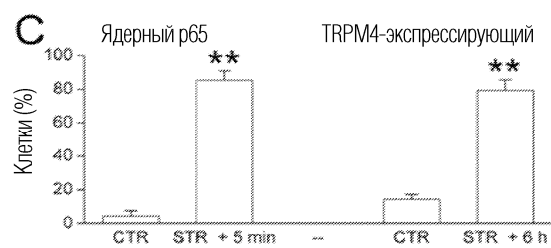
4. Способ по п.1 или 2, где механическая стимуляция происходит от установки стента внутри кровеносного сосуда.



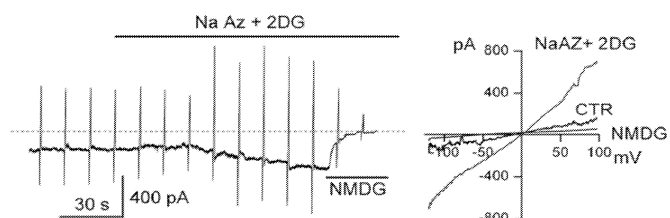
Фиг. 1А



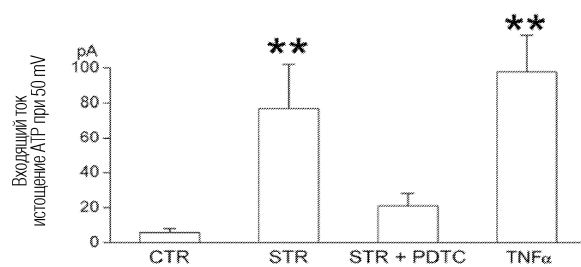
Фиг. 1В



Фиг. 1С



Фиг. 2А



Фиг. 2В



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2