

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Ing. Ivan Kakalík, PhD.	Evidenčné číslo projektu: APVT-99-007004
Názov projektu: Výskum a Vývoj nových chemických látok s predpokladaným antiaterogénnym účinkom.	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	hameln rds. a.s., Horná 36, 900 01 Modra
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	Patentová prihláška PP-5133-2007 (Slovensko)

Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Kakalík Ivan, Schmidtová Ľudmila, Valachovich Pavol: <i>Novel potent inhibitors of Acyl Coenzyme A: Cholesterolacyl Transferase- 1,3- substituted ureas and amides</i> , 16th Camerino-Noordwijkerhout Symposium „An Overview of Receptor Chemistry“, 9-13 September 2007 (Italy) , p. 114, P32

V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Keďže vývoj sa ešte neukončil nemôžeme dopredu stanoviť atraktívnosť výsledkov dokumentácie. Tento projekt je len ukončením prvej fázy výskumu, pričom pri zavádzaní nových liekov na trh je potrebné prejsť tromi fázami. Výsledky projektu je možné ponúknuť na predaj, alebo pri ďalšom vývoji spolupracovať s väčšou farmaceutickou firmou.
---	---

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum:

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVT-99-007004

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Enzým acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) je zodpovedný za katalýzu vnútrobunkovej esterifikácie cholesterolu. ACAT je prítomný vo väčšine tkanív ako intesína, pečeň a stena artérií. Predpokladá sa, že tento enzým účinkuje vo viacerých procesoch, podmieňujúcich vznik aterosklerózy, absorpcie dietného cholesterolu, akumulácie esterov cholesterolu a hepatickej sekrécie esterov cholesterolu do plazmy vo forme VLDL- cholesterolu.

Cieľom projektu je vývoj originálnych látok s antiaterogénnym účinkom, ako perspektívnych hypolipidemických liečiv. Nosný základ projektu tvorí líder štruktúra VULM 1457 – ACAT (acyl-CoA cholesterol-O-acyltransferáza), ktorá bola vyvíjaná vo VULM, a.s.. Táto líder štruktúra ale v druhej fáze klinických skúšok vypadla, pretože mala veľmi nízku biodostupnosť. Na základe nízkej biodostupnosti, našim cieľom bolo pripraviť a testovať biodostupnejšie deriváty, ktoré boli odvodené od líder štruktúry VULM 1457. Údaje o bezpečnosti nových zlúčenín boli stanovené limit testom (OECD 425). Limit test bol uskutočnený na myšiach (samčeka a samička) a stanovená LD₅₀ najviac účinných látok bola nad 2000 mg/kg. Klinické pozorovania aplikovaných zvierat nepreukázali negatívne symptómy.

Nové deriváty močovín a amidov boli syntetizované a následne testované na ich schopnosť *in-vitro* inhibovať aktivitu ACAT na subcelulárnej úrovni (mikrozómy pečene potkana). Najviac potenciálne zlúčeniny boli následne testované na hypolipidemickú aktivitu *in vitro*.

Po rozsiahlom výbere sú štyri nové biodostupné deriváty veľmi perspektívne ACAT inhibítory.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) which catalyses the intracellular formation of cholesteryl esters, plays an important role in intestinal absorption of cholesterol, foam cell formation within the arterial wall and may be very low density lipoprotein production in the liver. Therefore, the inhibition of ACAT as treatment for hypercholesterolaemia and atherosclerosis is an attractive target.

Project objective is development of new original substances with antiatherogenic activity, as perspective hypolipidemic drugs. Base carrier of the project is leader structure VULM 1457, which was developed in VULM, a.s., and currently is under clinical development (phase II trials). The ACAT leader urea structure-VULM 1457 failed in phase II of clinical trial, because of low bioavailability. Base on these facts, the aim of the work was synthesis and testing bioavailable agents derived from „leader“ molecule VULM 1457.

Safety evaluation of new compounds was measured by limit test (OECD 425). Limit test was made in mice (males and females) and LD₅₀ of the most potent compounds was over 2000 mg/kg. The clinical observations of animals were without any adverse symptoms.

The novel urea and amide derivatives were synthesized and tested for their ability to inhibit rat liver microsomal ACAT activity of cholesterol-fed animals *in vitro*. The most potent compounds were further tested for hypolipidemic activity *in vivo*. Four new bioavailable derivatives of ACAT inhibitors are perspective antiatherogenic agents.

Podpis riešiteľa: