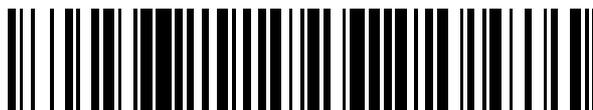


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 455**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.1997 E 08017336 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2008657**

54 Título: **Uso de derivados de rapamicina en vasculopatías**

30 Prioridad:

**27.03.1996 GB 9606452**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.09.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**SCHULER, WALTER;  
SCHUURMANN HESSEL, JOHANNES;  
WECKBECKER, GISBERT y  
ZERWES, HANS-GÜNTER**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 421 455 T3**

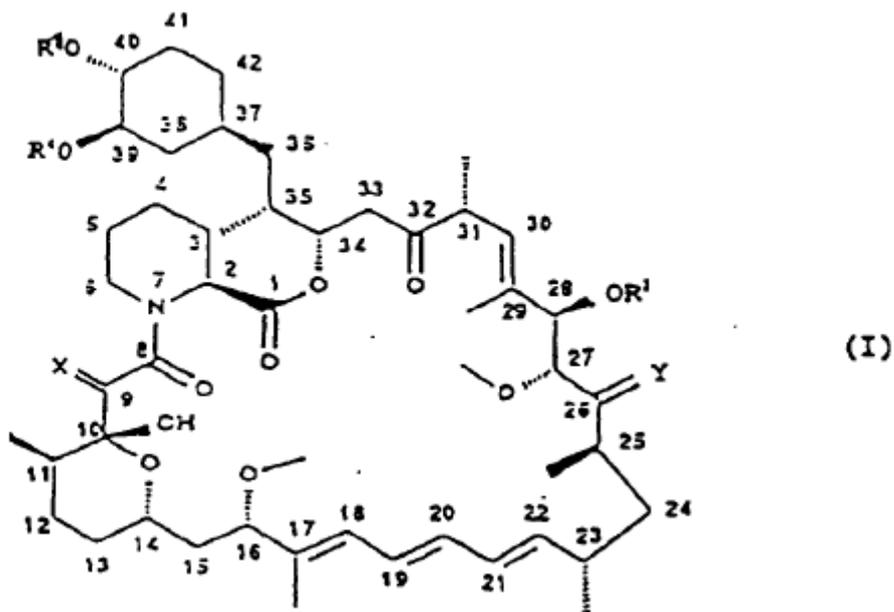
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de rapamicina en vasculopatías

La presente invención se refiere a un nuevo uso, en particular a un nuevo uso para un compuesto que es un derivado de rapamicina, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o de complejo.

5 Los derivados de rapamicina incluyen, por ejemplo, compuestos de fórmula I:



en la que:

X es (H,H) u O;

Y es (H,OH) u O;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, hidroxialcoxicarbonilalquilo, hidroxialquilarilalquilo, dihidroxialquilarilalquilo, aciloxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, alcocixarbonilaminoalquilo, acilaminoalquilo, arilsulfonamidoalquilo, alilo, dihidroxialquilarililo, dioxolanilalilo, dialquildioxolanilalquilo, di(alcoxicarbonil)triazolilalquilo e hidroxialcoxicarbonilalquilo; en los que "alqu-" o  
15 "alquilo" es alquilo C<sub>1-6</sub>, ramificado o lineal; "arilo" es fenilo o toliilo; y acilo es un radical derivado de un ácido carboxílico; y

R<sup>4</sup> es metilo, o

R<sup>4</sup> y R<sup>1</sup> forman juntos alquilo C<sub>2-6</sub>;

siempre que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no sean ambos H; e hidroxialcoxicarbonilalquilo sea diferente de hidroxialcoxicarbonilmetilo.

Tales compuestos se dan a conocer en el documento WO 94/09010.

20 Acilo, tal como puede estar presente en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, es preferiblemente R<sub>a</sub>CO-, en la que R<sub>a</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, arilo, arilalquilo C<sub>1-6</sub> (siendo arilo tal como se definió anteriormente) o heteroarilo, por ejemplo un residuo derivado de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que comprende N, S u O como heteroátomo, y opcionalmente uno o dos N como heteroátomos adicionales. Un heteroarilo adecuado incluye, por ejemplo, piridilo, morfolino, piperazinilo e imidazolilo.

25 Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

1. 40-O-bencil-rapamicina
2. 40-O-(4-hidroximetil)bencil-rapamicina
3. 40-O-[4'-(1,2-dihidroxi)etil]bencil-rapamicina
4. 40-O-alil-rapamicina
- 5 5. 40-O-[3'-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4(S)-il)-prop-2'-en-1'-il]-rapamicina
6. (2'E,4'S)-40-O-(4',5'-dihidroxipent-2'-en-1'-il)-rapamicina
7. 40-O-(2-hidroxi)etoxicarbonilmetil-rapamicina
8. 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina
9. 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina
- 10 10. 40-O-(6-hidroxi)hexil-rapamicina
11. 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina
12. 40-O-[(3S)-2,2-dimetildioxolan-3-il]metil-rapamicina
13. 40-O-[(2S)-2,3-dihidroxi)prop-1-il]-rapamicina
14. 40-O-(2-acetoxi)etil-rapamicina
- 15 15. 40-O-(2-nicotinoiloxi)etil-rapamicina;
16. 40-O-[2-(N-morfolino)acetoxi]etil-rapamicina
17. 40-O-(2-N-imidazolilacetoxi)etil-rapamicina
18. 40-O-[2-(N-metil-N'-piperazinil)acetoxi]etil-rapamicina
19. 39-O-desmetil-39,40-O,O-etilen-rapamicina
- 20 20. (26R)-26-dihidro-40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina
21. 28-O-metil-rapamicina
22. 40-O-(2-aminoetil)-rapamicina
23. 40-O-(2-acetaminoetil)-rapamicina
24. 40-O-(2-nicotinamidoetil)-rapamicina
- 25 25. 40-O-(2-(N-metil-imidazo-2'-ilcarboxamido)etil)-rapamicina
26. 40-O-(2-etoxicarbonilaminoetil)-rapamicina
27. 40-O-(2-tolilsulfonamidoetil)-rapamicina
28. 40-O-[2-(4',5'-dicarboetoxi-1',2',3'-triazol-1'-il)-etil]-rapamicina.
- 30 El compuesto para su uso según la presente invención es 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (denominado más adelante compuesto A).

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I que tienen, basándose en la actividad observada, por ejemplo, capacidad de unión a macrofilina-12 (también conocida como proteína de unión a FK-506 o FKBP-12), por ejemplo,

tal como se describe en el documento WO 94/09010, son útiles, por ejemplo, como inmunosupresores, por ejemplo en el tratamiento de rechazo agudo de aloinjerto.

Gregory *et al.* (Transplantation, vol. 55, n.º 6, 1409-1418) se refieren al efecto de rapamicina sobre el engrosamiento de la íntima arterial en vasos con lesión.

- 5 El documento EP-A-0 551 182 se refiere de manera similar al uso de rapamicina en el tratamiento de enfermedades vasculares hiperproliferativas tales como reestenosis.

El documento EP-A-0 691 130 se refiere al uso de rapamicina en la prevención de la proliferación de células de músculo esquelético liso de la íntima, la reestenosis y/o la oclusión vascular tras lesión vascular.

- 10 Los trasplantes de órganos de hígado, riñón, pulmón y corazón, se realizan ahora de manera regular como tratamiento para la enfermedad de órgano en estado terminal. Debido a la escasez actual de donantes humanos para aloinjertos trasplantables, se ha centrado la atención en la posibilidad de usar xenoinjertos (trasplantes entre especies) en trasplantes. Uno de los principales obstáculos en el trasplante de xenoinjertos satisfactorio en seres humanos es el inmunológico.

- 15 Un obstáculo adicional en el alo y xenotrasplante es el rechazo crónico, y por tanto, el trasplante de órganos todavía no es una solución clínicamente viable para una enfermedad de órgano irreversible.

- 20 El rechazo crónico, que se manifiesta como una disfunción de injerto progresiva e irreversible, es la causa principal de la pérdida del trasplante de órgano, en algunos casos ya tras el primer año después de la operación. El problema clínico del rechazo crónico queda claro a partir de los tiempos de supervivencia del trasplante; aproximadamente la mitad de los aloinjertos de riñón se pierden en el plazo de 5 años tras el trasplante y se observa un valor similar en pacientes con aloinjertos de corazón.

- 25 El rechazo crónico se considera un proceso multifactorial, en el que no solamente desempeña un papel la reacción inmunitaria hacia el injerto, sino también la respuesta de las paredes de los vasos sanguíneos en el órgano injertado a la lesión (reacción de "respuesta a la lesión"). La variante del rechazo crónico con el peor pronóstico es una alteración de tipo arteriosclerosis, también denominada vasculopatía por trasplante, enfermedad vascular del injerto, arteriosclerosis del injerto, enfermedad coronaria del trasplante, etcétera. Esta lesión vascular se caracteriza por la migración y proliferación de células de músculo liso, probablemente bajo la influencia de factores de crecimiento, que se sintetizan, entre otros, por células endoteliales. Esto conduce a proliferación y engrosamiento de la íntima, reparación de hipertrofia de células de músculo liso y finalmente a obliteración luminal gradual (remodelación vascular). Parece progresar también a través de una lesión endotelial repetitiva inducida entre otros por anticuerpos o complejos de antígeno-anticuerpo del huésped; también desempeñan un papel factores denominados no  
30 inmunológicos, como hipertensión, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, etcétera.

El rechazo crónico parece ser inexorable e incontrolable, debido a que no hay tratamiento eficaz conocido ni modalidad de prevención. Por tanto, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento eficaz para prevenir, controlar o revertir las manifestaciones de enfermedades vasculares del injerto crónicas.

- 35 También sigue habiendo una necesidad de prevenir o tratar la reestenosis o las oclusiones vasculares como consecuencia de la proliferación y migración de células de músculo liso de la íntima, por ejemplo, inducidas por cirugías vasculares tales como angioplastia.

Según los descubrimientos particulares de la presente invención, se proporciona:

- 40 1. 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina para su uso en la prevención o el tratamiento de la proliferación y el engrosamiento de la neoíntima.

2. 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina para su uso en la prevención o el tratamiento de la reestenosis y/o la oclusión vascular tras lesión vascular.

- 45 La utilidad de los compuestos de fórmula I en el tratamiento de enfermedades y estados tal como se especificó anteriormente en el presente documento, puede demostrarse en pruebas con animales, por ejemplo según los métodos descritos a continuación en el presente documento.

#### A. Rechazo crónico de aloinjerto (ejemplo de referencia)

Se trasplanta de manera ortotópica el riñón de una rata macho DA (RT1<sup>a</sup>) a un receptor de Lewis macho (RT1<sup>1</sup>). En total, se trasplanta a 24 animales. Todos los animales se tratan con ciclosporina A, a 7,5 mg/kg/día por vía oral

durante 14 días, empezando en el día del trasplante, para prevenir el rechazo celular agudo. No se realiza nefrectomía contralateral. Cada grupo experimental tratado con una dosis distinta de un compuesto de fórmula I o con placebo, comprende 6 animales.

5 Empezando en el día 53-64 tras el trasplante, los animales receptores se tratan por vía oral durante otros 69-72 días con un compuesto de fórmula I o reciben placebo. A los 14 días tras el trasplante, los animales se someten a evaluación del injerto mediante obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI) con medición de perfusión de los riñones (comparando el riñón injertado y el propio riñón contralateral). Esto se repite en los días 53-64 tras el trasplante y al final del experimento. Entonces se hace la autopsia de los animales. Se determinan y se analizan estadísticamente los parámetros de rechazo, tales como la puntuación mediante MRI, la tasa de perfusión relativa del riñón injertado y la puntuación histológica del aloinjerto de riñón para determinar el rechazo celular y los cambios de los vasos. La administración de un compuesto de fórmula I, por ejemplo el compuesto A, a una dosis de 0,5 a 10 2,5 mg/kg en este modelo de aloinjerto de riñón de rata, produce una reducción en todos los parámetros de rechazo mencionados anteriormente. En este ensayo, los animales tratados por vía oral con 2,5 mg/kg/día del compuesto A, tienen una puntuación de rechazo mediante MRI, puntuación histológica para el rechazo celular y cambios en los vasos significativamente inferiores, y una reducción significativamente inferior en la tasa de perfusión evaluada 15 mediante MRI, que los animales del grupo de placebo.

#### B. Trasplante de aorta (ejemplo de referencia)

En este modelo de trasplante de aorta en la rata, una respuesta alogénica al injerto no destruye el injerto, sino que provoca cambios patológicos que se parecen a los del rechazo crónico en el trasplante clínico. Estos incluyen infiltración en la adventicia de las células mononucleares (linfocitos, macrófagos, algunas células plasmáticas) y engrosamiento de la íntima. 20

Se recoge aorta de donante entre la rama de la arteria renal y el principio de la aorta mesentérica caudal, de aproximadamente 1 cm de longitud, de una rata macho DA (RT1<sup>a</sup>) y se trasplanta de manera ortotópica en una rata Lewis macho (RT1<sup>1</sup>). Cada semana tras el trasplante, se registra el peso corporal. En la autopsia, se extrae el injerto con parte de la aorta del receptor, justo por encima y por debajo del trasplante. Se perfunde *ex vivo* con solución salina tamponada con fosfato complementado con paraformaldehído al 2% y glutaraldehído al 2,5% durante aproximadamente 2 minutos, y luego se fija durante 24 horas mediante fijación por inmersión en la misma disolución, y después se fija en formalina tamponada al 4%. Se embeben trozos del injerto en parafina, de tal manera que se obtiene tanto una sección transversal como una sección longitudinal de la aorta injertada y de la propia aorta del receptor. 25 30

Se tiñen secciones de 4 µm de grosor con hematoxilina-eosina, elástica de Van-Gieson y ácido periódico de Schiff. Aparte del microscopio óptico convencional, se registran imágenes mediante microscopía confocal de barrido láser. De cada sección, se exploran 4 áreas, y de cada área, se mide el grosor de la íntima y de la íntima+media en cinco ubicaciones.

35 En la autopsia, se toma el peso y la histología para el timo, el bazo, el hígado, el riñón, los testículos y las vesículas seminales.

Un primer experimento incluye 4 grupos, comprendiendo cada uno 4 animales. En un grupo, se realizan trasplantes isogénicos (de Lewis a Lewis) y los animales reciben una microemulsión de placebo; los otros grupos comprenden trasplantes alogénicos, y los animales reciben por vía oral o bien la microemulsión de placebo o bien un compuesto de fórmula I en microemulsión a 2,5 mg/kg/día. El experimento se termina a las 7 semanas tras el trasplante. 40

Un segundo experimento incluye 4 grupos, comprendiendo cada uno 4 animales. En todos los casos, se realizan trasplantes alogénicos y los animales reciben por vía oral o bien la microemulsión de placebo o bien un compuesto de fórmula I en microemulsión a 0,63, 1,25, 2,5 ó 5,0 mg/kg/día. El experimento se termina 11 semanas tras el trasplante.

45 En ambos experimentos, los compuestos de fórmula I, particularmente el compuesto A, inhiben de una manera significativa la infiltración del injerto y la formación de neoíntima.

#### C. Angioplastia

Se realizan estudios sobre la angioplastia en el modelo de lesión por catéter de balón: se realiza la cateterización con balón en el día 0, esencialmente tal como se describe por Powell *et al.* (1989). Bajo anestesia con isofluorano, se introduce un catéter de Fogarty 2F en la arteria carótida común izquierda por la carótida externa y se infla (distensión ≈ 10 µl de H<sub>2</sub>O). El balón inflado se retira a lo largo de la longitud de la carótida común tres veces, y en las últimas dos veces se tuerce suavemente para obtener una desendotelialización uniforme. Entonces se extrae el catéter, se coloca una ligadura alrededor de la carótida externa para prevenir el sangrado y se permite que los 50

animales se recuperen.

Se usan 2 grupos de 12 ratas RoRo (de 400 gramos, de aproximadamente 24 semanas de edad) para el estudio: un grupo control y un grupo que recibe el compuesto de fórmula I. Las ratas aleatorizan completamente durante la totalidad de procedimientos experimentales, de manipulación y el análisis.

- 5 El compuesto que va a someterse a prueba, se administra v.o. (sonda nasogástrica) empezando 3 días antes de la lesión por balón (día 3) hasta el final del estudio, 14 días tras la lesión por balón (día +14). Las ratas se mantienen en jaulas individuales y se les facilita alimento y agua a voluntad.

Entonces se anestesian las ratas con isoflurano, se inserta un catéter de perfusión a través del ventrículo izquierdo, y se asegura en el arco aórtico, y se inserta una cánula de aspiración en el ventrículo derecho. Se perfunde a los animales bajo una presión de perfusión de 150 mm Hg, primero durante 1 min. con solución salina tamponada con fosfato 0,1 M (PBS, tampón 7,4), y luego durante 15 min. con glutaraldehído al 2,5% en tampón fosfato (pH 7,4). La presión de perfusión es de 150 mm Hg en la punta de la cánula (aproximadamente 100 mm Hg en la arteria carótida), tal como se determina en un experimento preliminar mediante la introducción de una cánula unida a un transductor de presión en la carótida externa. Entonces se cortan las arterias carótidas, se separan del tejido circundante y se sumergen en tampón cacodilato 0,1 M (tampón 7,4) que contiene sacarosa al 7%, y se incuban durante la noche a 4°C. Al día siguiente, las carótidas se sumergen y se agitan durante 1 hora a temperatura ambiente en KMnO<sub>4</sub> al 0,05% en cacodilato 0,1 M. Entonces se deshidratan los tejidos en una serie de etanol clasificada; 2 x 10 min. en etanol al 75%, 2 x 10 min. en etanol al 85%, 3 x 10 min. en etanol al 95% y 3 x 10 min. en etanol al 100%. Entonces las carótidas deshidratadas se embeben en Technovit 7100 según la recomendación de los fabricantes. Se deja que el medio de imbibición polimerice durante la noche en un desecador bajo argón, ya que se encuentra que el oxígeno inhibe el endurecimiento apropiado de los bloques.

Se cortan secciones de 1-2 µm de grosor de la sección media de cada carótida, con una cuchilla de metal dura sobre un microtomo giratorio y se tiñen durante 2 min. con tinción de Giemsa. De esta manera se preparan aproximadamente 5 secciones de cada carótida y se evalúa morfométricamente el área de sección transversal de la media, la neoíntima y la luz, por medio de un sistema de análisis de imágenes (MCID, Toronto, Canadá).

En este ensayo, los compuestos de fórmula I inhiben la proliferación de la mioíntima cuando se administran por vía oral a una dosis diaria de desde 0,5 hasta 2,5 mg/kg. El engrosamiento de la íntima es significativamente menor en los vasos de las ratas que reciben el compuesto A en comparación con los animales control, por ejemplo a 0,5 mg/kg, inhibición estadística de formación de neoíntima del 50%, y a 2,5 mg/kg, inhibición significativa del 75%.

- 30 D. Xenotrasplante de corazón in vivo (de hámster a rata) (ejemplo de referencia)

La combinación de xenoinjerto de hámster a rata es la denominada combinación concordante difícil. Las ratas no tienen el anticuerpo natural anti-hámster en cantidades suficientes para producir un rechazo hiperagudo inmediato, tal como se observa en las combinaciones concordantes; sin embargo, se produce rechazo en receptores no tratados en el plazo de 3 a 4 días por anticuerpos en combinación con complemento. Esto se visualiza en histología por la destrucción de los vasos sanguíneos, la exudación y extravasación de eritrocitos, y la afluencia por granulocitos polimorfonucleares; con frecuencia hay signos de hemorragia y trombosis. Una vez que se ha superado este rechazo por la inhibición eficaz de la síntesis de anticuerpos o la inactivación del complemento, puede surgir rechazo celular más tarde. Esto se visualiza en histología por la afluencia de células mononucleares, incluyendo linfocitos, células linfoblastoides y macrófagos, y la destrucción del parénquima de miocitos. La inhibición del rechazo celular requiere más inmunosupresión que la de los aloinjertos. Las ratas congénitamente atímicas (rnu/nu) carecen de sistema inmunitario celular competente (dependiente del timo), y en general no pueden rechazar aloinjertos. Tales animales rechazan un xenoinjerto de hámster en el plazo de 3 a 4 días de una manera similar a las ratas eutímicas, lo que indica que (al menos parte de) la síntesis de anticuerpos anti-hámster en las ratas se presenta tras una respuesta de células B independiente del timo. Tales receptores son útiles en el xenoinjerto de hámster para evaluar el rechazo mediado por anticuerpos independientes del timo.

Se trasplanta de manera heterotópica el corazón de un hámster sirio en el abdomen de una rata Lewis macho (RT1<sup>l</sup>) con anastomosis entre la aorta del donante y del receptor, y la arteria pulmonar derecha del donante a la vena cava inferior del receptor. El injerto se monitoriza diariamente palpando el abdomen. Se concluye rechazo en caso de cese de latido cardíaco. Se pesa a los animales semanalmente. En la presente serie de experimentos, el punto final se establece a los 28 días. Se somete a los animales a autopsia; aparte del injerto, se evalúa el peso y la histología para el timo, el bazo, el hígado, las vesículas seminales y los testículos. Se extrae sangre y se procesa hasta suero para la determinación de la actividad de los anticuerpos eritrocitarios citolíticos anti-hámster y del complemento hemolítico.

En este ensayo, los compuestos de fórmula I, por ejemplo, el compuesto A, dan como resultado una supervivencia prolongada del injerto, en receptores tanto atímicos como eutímicos.

Las dosificaciones diarias requeridas en la puesta en práctica del método de la presente invención variarán dependiendo de, por ejemplo, el compuesto de fórmula I empleado, el huésped, el modo de administración y la gravedad del estado que vaya a tratarse. Un intervalo de dosificación diaria preferido es de aproximadamente desde 0,25 hasta 25 mg como una dosis única o en dosis divididas.

- 5 Las dosificaciones diarias adecuadas para pacientes son del orden de desde por ejemplo 0,2 hasta 25 mg v.o., preferiblemente de 5 a 25. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse mediante cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, disoluciones para beber, por vía nasal, por vía pulmonar (mediante inhalación) o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de disoluciones o suspensiones inyectables. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral
- 10 comprenden desde aproximadamente 0,05 hasta 12,5 mg, normalmente de 1 a 10 mg de principio activo, por ejemplo de compuesto A, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo.

**Ejemplo de formulación: cápsulas**

	Etanol	20,0 mg
	1,2-Propilenglicol	81,0 mg
15	Aceite refinado	121,5 mg
	Cremophor RH40	202,5 mg
	Compuesto A	20,0 mg
	Total	500,0 mg

- 20 El compuesto A se tolera bien a las dosificaciones requeridas para su uso según la presente invención. Por ejemplo, el NTEL para el compuesto A en un estudio de toxicidad de 4 semanas, es de 0,5 mg/kg/día en ratas y de 1,5 mg/kg/día en monos.

**REIVINDICACIONES**

1. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso en la prevención o el tratamiento de la proliferación y el engrosamiento de la neointima.
- 5 2. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso según la reivindicación 1, en la prevención de la proliferación y el engrosamiento de la neointima.
3. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso según la reivindicación 1, en el tratamiento de la proliferación y el engrosamiento de la neointima.
4. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso en la prevención o el tratamiento de la reestenosis y/o la oclusión vascular tras lesión vascular.
- 10 5. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso según la reivindicación 4, en la prevención de la reestenosis y/o la oclusión vascular tras lesión vascular.
6. 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina para su uso según la reivindicación 4, en el tratamiento de la reestenosis y/o la oclusión vascular tras lesión vascular.