

(19)



(10) **LT 4799 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **4799** (51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/40**
//A61P 9/10
- (21) Paraiškos numeris: **2000 046**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 05 26**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 01 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2001 06 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **99000023, 1999 07 21, RU**
- (72) Išradėjas:
Ivan TIOURENKOV, RU
Valentina BERESTOVITSKAIA, RU
Maya ZOBATCHEVA, RU
Olga VASSILIEVA, RU
Nina OUSSIK, RU
Boris NOVIKOV, RU
- (73) Patento savininkas:
ASGL-Research Laboratories J.S.C., Kronverksky 71/46A, 197198 St.
Petersburg, RU
- (74) Patentinis patikėtinis:
Tania STERLINA, Patentinių paslaugų agentūra "Intels", Naugarduko g. 34,
2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Antiišeminis preparatas

(57) Referatas:

Išradimas yra iš medicinos ir farmacinės pramonės srities ir surištas su priemonėmis, veikiančiomis į širdies ir kraujagyslių sistemą.

Pateikiamas N-karbamoilmetil-4-fenil-2-pirolidono panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų išeminės ligos gydymui. Anksčiau buvo aprašytas jo hipotenzinis ir nootropinis aktyvumas.

LT 4799 B

Parodyta, kad šio preparato atišeminis aktyvumas lenkia obzidano tokį patį aktyvumą. Tačiau, skirtingai nuo obzidano, pateikiama priemonė neturi neigiamo inotropinio poveikio.

Išradimas yra iš medicinos ir farmacinės pramonės srities ir surištas su
5 priemonėmis, veikiančiomis į širdies ir kraujagyslių sistemą.

Yra žinoma daug biologiškai aktyvių medžiagų, besiskiriančių savo chemine struktūra ir ypatingai farmakologinio poveikio ypatybėmis, kurios veikia į širdies ir kraujagyslių sistemą.

Pavyzdžiui, 2-morfolino-5-fenil-6H-1,3,4-tiadizino hidrochloridas, aprašytas RU
10 patente Nr. 2054938 (TPK A61 K 31/41, 1996 m.) pasižymi ryškiai išreikštu inotropiniu poveikiu, ko pasekoje sumažėja širdies susitraukimų funkcija. Priemone, gydančia širdies nepakankamumą, siūloma cis-1-(3 α -acetiltiopropinil)-6-metil-pitekomino rūgštis, pateikta RU patente Nr. 2058144 (TPK A61K 31/445, 1996 m.). Iš RU patento Nr. 1827067 (TPK A61K 31/41, 1994 m.) žinoma priemonė, tokia kaip
15 3-metil-[2,3-tret.butilamino-(2-oksipropoksi)fenoksimetil]-1,2,4-oksadiazolas, pasižyminti antihipertenziniu, antiaritminiu, koronarus plečiančiu, aniišeminiu ir antiglaukوماتoziniu poveikiu. Vienok, nežinoma, ar paminėtos priemonės pasižymi antišeminiu poveikiu, arba jų antišeminis poveikis nepakankamai aukšto lygio.

Išeminės ligos (labiausiai paplitusio susirgimo širdies ir kraujagyslių sistemoje)
20 farmakoterapijoje viena iš pagrindinių grupių yra β -adrenoblokatoriai. Vienu iš labiausiai vartojamų preparatų iš β -adrenoblokatorių grupės yra obzidas (propranololis, anaprilinas) (М. Д. Машковский. Лекарственные средства. Т. 1. М. "Медицина", 1993, С. 258). Obzidano antišeminis poveikis surištas su jo gebėjimu sumažinti miokardo poreikį deguoniui, nes sumažinamas širdies susitraukimų dažnis, sumažinama miokardo susitraukimų geba bei padidinama koronarų kraujo apytaka.
25 Tačiau, obzidano vartojimas ribojamas ligoniams, turintiems plaučių obstrukcinius susirgimus, pasireiškiančius bronchų spazmais, arba ligoniams su periferinių kraujagyslių obliteruojančiais susirgimais dėl pasireiškiančio neigiamo inotropinio poveikio. Taip pat žinoma β -adrenoblokatorių savybė padidinti lipidų aterogeninių
30 frakcijų kiekį kraujyje.

Šio išradimo uždavinys - pateikti efektyvią antišeminę priemonę, tuo praplečiant tokių priemonių asortimentą.

Šis uždavinys realizuojamas panaudojant N-karbamoilmetil-4-fenil-2-pirolidoną kaip antiišeminę priemonę.

N-Karbamoilmetil-4-fenil-2-pirolidonas (FP) žinomas kaip priemonė, pasižyminti hipotenziniu aktyvumu (buv. TSRS aut. liudijimas Nr. 797219, TPK C07D 202/26, A61K 31/41, 1995). Jo nootropinis aktyvumas aprašytas Ю. Г. Бобков, И. С. Морозов, О. М. Глоzman и др., Фармакологическая характеристика нового фенильного аналога пирацетама - 4-фенилпирацетама. // Бюл. exper. биологии и медицины. - 1983, ХСУ. С. 50-53. Šio junginio antiišeminis aktyvumas neaprašytas.

10

N-Karbamoilmetil-4-fenil-2-pirolidono antiišeminio aktyvumo tyrimas

N-Karbamoilmetil-4-fenil-2-pirolidono (FP) antiišeminis aktyvumas tirtas miokardo infarkto eksperimentiniame modelyje, kai miokardo infarktas iššaukiamas žiurkės žemyn einančios kairės koronarinės arterijos okliuzija (ONVLKA). FP buvo leidžiamas į pilvo ertmę 50 mg/kg doze 30 minučių prieš ONVLKA. (FP pasižymi nedideliu toksiškumu, todėl buvo pasirinkta terapinė dozė, lygi $\approx 1/50$ LD₅₀, t. y. 50 mg/kg). Preparato antiišeminis aktyvumas buvo vertinamas trečią parą po jo suleidimo pagal poveikį į nekrozės zoną, išemijos zoną ir bendrą miokardo poveikio zoną (nekrozės zona plus išemijos zona). Išemijos ir miokardo pažeidimo zonos buvo nustatomos morfometriniu metodu. Rezultatai, gauti grupėje gyvūnų, kuriems buvo suleistas FP sulyginti su rezultatais, gautais grupėje gyvūnų, kuriems buvo suleistas fiziologinis tirpalas (FT) ir obzidas 0,5 mg/kg doze taip pat į pilvo ertmę 30 minučių prieš ONVLKA. (Obzidano terapinė dozė žmogui sudaro 80-320 mg per parą, kas sudaro apie 1-4 mg/kg per parą, t. y. vienkartinė dozė sudaro apie 0,25-1,00 mg/kg).

Tyrimų rezultatai pateikti 1 lentelėje.

30

1 lentelė. FP ir obzidano poveikis į žiurkės eksperimentinio miokardo infarkto išemijos zonos plotą, pažeidimą ir bendrą miokardo pažeidimo zoną

Grupė	Miokardo zonos plotas (Mm ²)	Išemijos zonos plotas (Mm ²)	Santykis Išemijos zona/Miokardas	ekrozės onos plotas (Mm ²)	Santykis Nekrozės plotas/Miokardas	Pažeidimo zonos plotas (Mm ²)	Santykis Nekrozė/Išemija
Kontrolė (FT)	485,97 ± 4,87	233,09 ± 11,34	0,479 ± 0,022	6,00 ± 5,84	0,074 ± 0,012	269,09 ± 9,07	0,165 ± 0,036
Obzidanas	481,13 ± 8,12	175,21 ± 4,01	0,365 ± 0,009*	8,48 ± 4,08*	0,059 ± 0,009	203,68 ± 6,08	0,163 ± 0,024*
FP	492,55 ± 4,85	163,33 ± 7,84	0,332 ± 0,017*	9,21 ± 6,35*	0,039 ± 0,013	182,53 ± 12,16	0,113 ± 0,036*

5 * - skirtumai yra statistiškai patikimi, palyginus su grupe, gavusia fiziologinį tirpalą (FT) ($p < 0,05$, Dannetto testas).

10 Pagal gautus tyrimo rezultatus FP panaudojimas patikimai sumažino išemijos zonos plotą ir bendrą pažeidimo zonos (išemija plus nekrozė) plotą. Tyrimo FP antiišeminis poveikis viršijo obzidano antiišeminį poveikį. Reikia pažymėti, kad FP suleidimas beveik du kartus sumažino miokardo nekrozės plotą, nors šie duomenys nebuvo statistiškai patikimi. Galima padaryti išvadą, kad patentuojamas preparatas pasižymi antiišeminiu poveikiu, pralenkiančiu obzidano aktyvumą.

15 Skirtingai, negu obzidano atveju, FP poveikio nelydi neigiamas inotropinis poveikis. Kitame tyrime buvo įvertinti žiurkių centrinės hemodinamikos (MOK - kraujotakos tūris per minutę, UO - smūgio tūris, SI - širdies indeksas) rodikliai, įvedus FP. Hemodinamikos rodikliai buvo vertinami į 4-tą parą po FP įvedimo 50 mg/kg dozė tiesioginiu metodu.

2 lentelė. Žiurkių centrinės hemodinamikos rodikliai į ketvirtą parą po FP įvedimo

Rodikliai	Reikšmės (% palyginus su pradiniais duomenimis iki FP įvedimo)
Kraujotakos tūris per minutę (MOK)	110,8 ± 3,2
Širdies indeksas (SI)	133,8 ± 9,8
Smūgio tūris (UO)	161,8 ± 12,7
Širdies susitraukimų dažnis (ČSS)	115,4 ± 3,1

- 5 FP įvedimas pagerino širdies darbo rodiklius pagrindinai dėl smūgio tūrio pagerėjusių rodiklių. Iš to seka išvada, kad siūlomas preparatas pasižymi teigiamu inotropiniu poveikiu.

FP bendro toksiškumo poveikio tyrimas

10

- Ūmus toksiškumas LD₅₀ buvo tirtas žiurkėms, įvedant preparatą į pilvo ertmę ir per burną. Parodyta, kad FP įvedant į pilvo ertmę, LD₅₀ patinėliams sudaro 538 mg/kg ir 522,4 mg/kg - patelėms. [Obzidano toksiškumas (LD₅₀) žiurkėms sudaro 364-533 mg/kg]. Įvedant gryną substanciją žiurkėms (patinėliams ir patelėms) per burną - 2464,8 mg/kg, o vaisto formą - 3185,8 mg/kg.

- 15 Tiriant 50 ir 100 mg/kg dozių lėtinį toksiškumą bandymuose su žiurkėmis ir triušiais parodyta, kad FP neveikia į periferinio kraujo rodiklius, elektrolitų sudėtį ir kitus biocheminius rodiklius. Lėtinio toksiškumo tyrimai, atlikti su 160 žiurkių ir 28 šunimis parodė, kad nėra žymių periferinio kraujo ir širdies funkcijų, kepenų ir inkstų pakitimų pas abiejų lyčių gyvūnus įvedus jiems FP per burną 50, 250 ir 500 mg/kg dozes.

Priemonė gali būti vartojama bet kurioje vaisto formoje, turinčioje efektyvų FP kiekį ir farmakologiškai tinkančius nešiklius ir/arba užpildus.

- 25 Tokiu būdu, pateikiama priemonė yra mažai toksiška, turi antiišeminį aktyvumą, kuris yra efektyvesnis už obzidano aktyvumą. Šalia to, FP neturi neigiamo inotropinio poveikio. Esantis hipotenzinis ir nootropinis aktyvumas daro N-karbamoilmetil-4-

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

N-Karbamoilmetil-4-fenil-2-pirolidono panaudojimas gamyboje vaistų, skirtų
išeminės ligos gydymui.

10

15

20

25

30