



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 109289

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 05511

(22) Дата подання заявки: 29.04.2013

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 10.08.2015(41) Публікація відомостей
про заявку: 10.11.2014, Бюл.№ 21(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15

(72) Винахідник(и):

Цубанова Наталя Анатоліївна (UA),
Штриголь Сергій Юрійович (UA),
Журенко Дмитро Сергійович (UA),
Редькін Руслан Григорович (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

Цубанова Н.А. Дослідження
антидепресивної та анксиолітичної дії
спіроциклічного похідного оксіндолу / Н.А.
Цубанова, С.Ю. Штриголь // Вісник
фармації. – 2011. - №1 (65). – С. 77-80
Цубанова Н.А. Ренальні ефекти
спіроциклічного похідного оксіндолу в
інтактних щурів / Н.А. Цубанова, С.Ю.
Штриголь // Український медичний
альманах. – 2011. – №4. - Т.14. – С. 179-180
Цубанова Н.А. Дослідження
церебропротекторної дії та гострої
токсичності нової сполуки – спіроциклічного
похідного оксіндолу / Н.А. Цубанова, С.Ю.
Штриголь // Український
біофармацевтичний журнал. – 2010. - №1
(6). – С. 36-41
UA 87882 C2, 25.08.2009
UA 28811 U, 25.12.2007
UA 87952 C2, 25.08.2009
Цубанова Н.А. Вивчення
гепатопротекторної дії спіроциклічного
похідного оксіндолу за умов гострого
тетрахлорметанового гепатиту /
Фармакологія та лікарська токсикологія. –
2012. - №3 (28). – С. 61-65
Компендіум 2011 – лікарські препарати / За
редак. О.П. Коваленка, О.П. Вікторова. –
2011. – Моріон. – С. Л1594-Л1595
Доклінічні дослідження лікарських засобів.
Методичні рекомендації. МОЗ України / За
редак. О.В. Стефанова. Київ. – 2001. – С.
345-346

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4,3'-СПІРО[[2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-с]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2'-ОКСИНДОЛУ] З МЕТОЮ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

UA 109289 C2

(57) Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини, стосується засобів синтетичного походження з антигіпоксичною дією спрямованих на профілактику та лікування наслідків ішемії печінки.

Задачею винаходу є розширення арсеналу засобів із антигіпоксичною дією, спрямованих на профілактику та лікування наслідків ішемії печінки за рахунок застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] за новим призначенням - як антигіпоксичний та гепатопротекторний засіб при ішемічних ураженнях печінки.

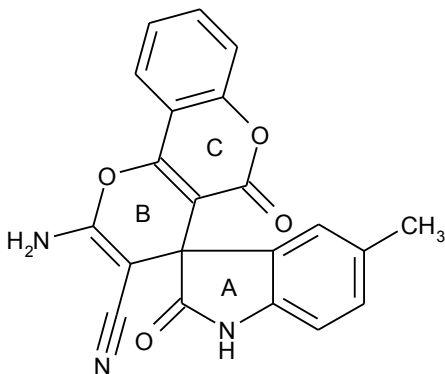
Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів синтетичного походження з антигіпоксичною та гепатопротекторною дією, спрямованих на профілактику та лікування наслідків ішемії печінки.

За даними медичної статистики більш ніж 30 % дорослого населення світу має патологію печінки [1]. Одним з найбільш тяжких захворювань печінки є ішемічний гепатит або шок печінки, який реєструють у 10 % реанімаційних хворих [2]. Рівень госпітальної летальності у хворих на ішемічний гепатит складає 61,5 %, при цьому перелік лікарських препаратів для фармакокорекції цієї патології є обмеженим. У той же час відомо, що застосування класичних гепатопротекторів (еснеціале, карсил) є недостатньо ефективним для когорти пацієнтів із ішемічним ураженням печінки [3].

Складність механізмів розвитку ішемічного ураження печінки потребує призначення комбінацій кількох лікарських засобів, що є небезпечним з точки зору розвитку ускладнень від поліпрагмазії [4]. Тому пошук нових антигіпоксичних засобів з політропною дією для профілактики та наслідків ішемічного ураження печінки є надзвичайно актуальним питанням сучасної медицини та фармації.

Одним з ефективних вітчизняних лікарських засобів, який призначають для лікування ішемічних уражень печінки, є тіотриазолін [5], його фармакологічна активність обумовлена протиішемічною, мембранопротекторною, антиоксидантною та імуномодуючою дією. Показаннями для призначення тіотриазоліну є хронічний гепатит різної етіології, цироз печінки, ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз. Протипоказаннями для призначення тіотриазоліну є підвищена чутливість до компонентів препарату, ниркова недостатність. При передозуванні препарат підвищує у сечі рівень натрію та калію [5].

З джерел інформації відомий 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу] загальної формули:



що виявляє антигіпоксичну активність та має у той же час гепатопротекторну дію за умов гострого токсичного (тетрахлорметанового) гепатиту [6, 7]. Проте, аналіз зазначених джерел не виявив відомостей про здатність даної сполуки чинити антигіпоксичну та захисну дію на гепатоцити за умов гострої ішемії печінки.

Задачею винаходу є розширення арсеналу засобів із антигіпоксичною та гепатопротекторною дією, спрямованих на профілактику та лікування наслідків ішемії печінки.

Поставлена задача вирішується шляхом застосуванням 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу] як антигіпоксичний та гепатопротекторний засіб при ішемічних ураженнях печінки.

Авторами вперше було виявлено антигіпоксичну та гепатопротекторну дію 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу] за умов гострої ішемії печінки.

Винахід пояснюється прикладом.

Приклад

Дослідження антигіпоксичної та гепатопротекторної дії заявленого засобу проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-240 г на моделі ішемічної гострої печінкової недостатності (ГПН). Тотальну ішемію печінки відтворювали під тіопентал-натрієвим наркозом, накладаючи спеціальний затискач на судинну ніжку печінки та жовчний протік на 25 хв. [8].

Заявлений засіб у дозі 5 мг/кг вводили експериментальним тваринам внутрішньоочередовно у лікувально-профілактичному режимі протягом трьох діб в останній раз за 40 хв. до моделювання ГПН. Препарат порівняння тіотриазолін вводили за аналогічною схемою в дозі 48 мг/кг, яка відповідає середньотерапевтичній дозі для людини [5]. Перерахунок доз для щурів зроблено з урахуванням коефіцієнта Ю.П. Риболовлева [9].

Ефективність заявленої сполуки та препарату порівняння тіотриазоліну визначали за функціональними та біохімічними показниками через одну добу після моделювання ГПН. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Ст'юдента та кутового перетворення Фішера.

Результати вивчення антигіпоксичної та гепатопротекторної активності заявленої сполуки та препарату порівняння тіотриазоліну наведено у табл. 1-3.

При ішемічній ГПН летальність тварин групи контрольної патології складає (64,3 %), що свідчить про тяжкість патології та вірогідно перевищує показник псевдооперованих щурів (0 %, $p < 0,001$) (табл. 1). За інтегральним показником летальності, антигіпоксична та гепатопротекторна активність заявленої сполуки (летальність 0 %) вірогідно перевищує захисну дію відомого гепатопротектора тіотриазоліну (25 %, $p < 0,01$).

Таблиця 1

Вплив заявленої сполуки та тіотриазоліну на показник летальності у щурів із моделлю гострої ішемії печінки

№ п/п	Група	Летальність		p
		загинуло/ тварин у групі	%	
1	Контроль псевдооперовані, (n=6)	0/6	0	-
2	Контрольна патологія - ішемія, (n=14)	9/14	64,3	$p_{2-1} < 0,001$
3	Заявлена сполука, 5 мг/кг + ішемія (n=8)	0/8	0	$p_{3-2} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
4	Тіотриазолін, 48 мг/кг + ішемія (n=8)	2/8	25	$p_{4-1} < 0,01$ $p_{4-2} < 0,05$

Значні патологічні зміни на тлі гострої ішемії печінки верифіковано за збільшенням у 1,4 разу коефіцієнта маси печінки. Підвищення у 2-2,3 рази активності ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ у сироватці крові свідчить о деструкції клітин. Збільшення у 1,8 разу активності лужної фосфатази є індикатором синдрому холестази (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив заявленої сполуки та тіотриазоліну на коефіцієнт маси печінки та на активність ферментів у щурів із моделлю гострої ішемії печінки (n=6)

Умови досліджу	Коефіцієнт маси печінки, %	Ферменти, сироватка крові		
		АлАТ, мккат/л	АсАТ мккат/л	Лужна фосфатаза, ммоль/л
Контроль псевдооперовані	3,53±0,13	0,61±0,02	0,58±0,02	1,18±0,11
Контрольна патологія - ішемія	4,96±0,13*	1,22±0,06*	1,32±0,06**	2,15±0,07*
Заявлена сполука, 5 мг/кг + ішемія (n=8)	3,90±0,10 [#]	0,69±0,03 [#]	0,68±0,03*** [#]	1,31±0,08 [#]
Тіотриазолін, 48 мг/кг + ішемія (n=8)	4,21±0,09*** [#]	0,74±0,04*** [#]	0,78±0,05*** [#]	1,43±0,12 [#]
Примітки:				
1. Достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,05$;				
2. Достовірні відмінності з показниками контрольної патології [#] - $p < 0,001$; ^{##} - $p < 0,01$; ^{###} - $p < 0,05$;				
3. Достовірні відмінності з тіотриазоліном [^] - $p < 0,05$				

Заявлена сполука виявляє значну антицитолітичну активність, вірогідно знижує активність цитолітичних ферментів АлАТ та АсАТ у сироватці крові. Мембранопротекторну дію заявленої сполуки також підтверджує знаходження показника коефіцієнту маси печінки у межах фізіологічної норми. Активність лужної фосфатази не має вірогідних відмінностей від показника групи псевдооперованих тварин, що свідчить про відсутність холестази у тварин, які отримували заявлену сполуку у лікувально-профілактичному режимі.

Відомий гепатопротектор тіотриазолін за нормалізацією маркерних ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ) та холестазу (лужна фосфатаза) дещо поступався ефективності заявленої сполуки, а за зменшенням коефіцієнта маси печінки був вірогідно менш фармакологічно активний.

5 Гостра 25-хвилинна ішемія печінки з наступною реперфузією супроводжувалась значною інтенсифікацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), збільшенням рівня продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-реактивів) та дієнових кон'югатів (ДК) у гомогенаті печінки та сироватці крові у середньому в 1,4-2,6 разу, при цьому активність антиоксидантної системи (АОС) була знижена у 1,5-1,8 разу, що встановлено за змінами вмісту відновленого глутатіону (ВГ) та активністю каталази (табл. 3).

10 Заявлена сполука виявила значну антиоксидантну дію, що встановлено за нормалізацією рівноваги системи ПОЛ-АОС. Зниження інтенсивності процесів ПОЛ верифіковане за вірогідним зменшенням ТБК-реактивів та ДК. Значним позитивним аспектом реалізації антиоксидантної дії заявленої сполуки є відновлення активності як неферментативної ланки системи АОС (вміст ВГ), так і ферментативної (активність каталази). Антиоксидантна дія заявленої сполуки вірогідно перевищує активність тіотриазоліну практично за всіма показниками, що є значною перевагою перед препаратом порівняння.

Таблиця 3

Вплив заявленої сполуки та тіотриазоліну на прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів із моделлю гострої ішемії печінки (n=6)

Показник	Умови експерименту			
	Контроль псевдооперовані	Ішемія печінки		
		Контрольна патологія	Заявлена сполука, 5 мг/кг	Тіотриазолін, 48 мг/кг
Гомогенат печінки				
ТБК- реактанти, мкмоль/г	78,8±0,98	208±4,94*	111±4,38* ^{#^}	162±6,53* ^{##}
ДК, мкмоль/г	5,93±0,36	8,49±0,21**	6,65±0,24* ^{##^}	7,00±0,26* ^{##}
ВГ, умов. од.	118±3,83	72,2±2,80*	101±1,49* ^{##^}	91,9±2,87* ^{##}
Каталаза, мкат/л	0,37±0,02	0,21±0,02**	0,32±0,01* ^{##^}	0,30±0,01* ^{##}
Сироватка крові				
ТБК- реактанти, мкмоль/л	1,17±0,08	2,41±0,07*	1,63±0,07* ^{##^}	1,88±0,06* ^{##}
ВГ, умов. од.	61,9±2,35	41,1±2,09**	56,5±1,29* ^{##}	52,3±1,15* ^{##}
Примітки:				
1. Достовірні відмінності з показниками групи інтактного контролю * - p<0,001; ** - p<0,01; *** - p<0,05;				
2. Достовірні відмінності з показниками контрольної патології # - p<0,001; ## - p<0,01; ### - p<0,05;				
3. Достовірні відмінності з тіотриазоліном ^ - p<0,01; ^^ - p<0,05				

20 Встановлено, що заявлений засіб виявляє антигіпоксичну та гепатопротекторну активність, яка перевищує дію препарату порівняння тіотриазоліну за умов гострої ішемічної печінкової недостатності.

25 Заявлена сполука може знайти застосування у складі фармацевтичних засобів для профілактики та лікування ішемії печінки та її наслідків.

Джерела інформації:

1. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Клинические рекомендации. М.: ГЭО-ТАР - Медиа, 2008. - 208 с.

2. Hypoxic hepatitis-epidemiology, pathophysiology and clinical management/[Fuhrmann V., Jäger B., Zubkova A. and al.] // Wien Klin Wochenschr. - 2010. - № 122(5-6). - P. 129-139.

3. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality/[Raurich JM, Llompарт-Ploy JA, Ferreruela M] // J Anesth. 2011 Feb; 25 (1):50-6.

4. Росія Пат. № 2456678 RU, МПК G09B 23/28, A61K 31/4045, A61K 31/44, A61P 1/16/Перьков А.А., Лазаренко С.В. 3. № 2011113155/14; Заявл. 05.04.2011; Опубл. 20.07.2012.

35 Способ профилактики и лечения последствий ишемического воздействия на печень.

5. Компендиум 2011 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2011. - С.11594-1595.

6. Україна Пат. № 87952 UA, МПК C07D 209/04, C07D 209/96, C07D 311/96, C07D 405/02, C07D 491/20, A61K 31/404, A61K 31/436, A61K 31/437, A61K 31/438 Редькін Р.Г., Цубанова Н.А., Черних В.П., Шемчук Л.А., Березнякова А.І., Репетєва О.В. 3. № 200815044; Заявл. 26.12.2008; Опубл. 25.08.2009. 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксантичну активність.

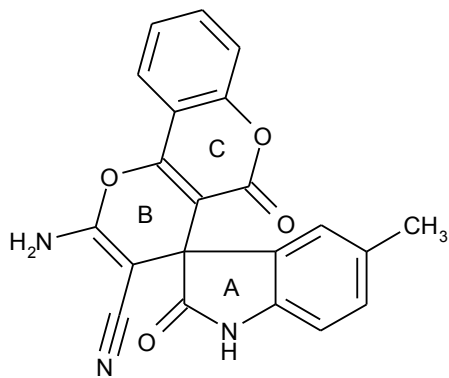
7. Цубанова Н.А. Вивчення гепатопротекторної дії спіроциклічного похідного оксіндолу в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2012. - № 3 (28). - С. 61-65.

8. До клінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації [За ред. О.В. Стефанова]/. - Київ: Авіцена. - 2001. - С. 345-346.

9. Рыболовлев Ю.П., Сигляров Д.П., Афонин Н.И. Сб.: Токсикологические аспекты безопасности ГЛФ. - М., 1981. - С. 9.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] загальної формули:



як засобу для профілактики та лікування ішемічного ураження печінки.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601