



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **106176**

(13) **U**

(51) МПК

C07D 231/26 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 07586**

(22) Дата подання заявки: **29.07.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.04.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.04.2016, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):

Загорій Гліб Володимирович (UA)

(73) Власник(и):

**Загорій Гліб Володимирович,
вул. Прорізна, 10, кв. 19, м. Київ, 01034 (UA)**

(74) Представник:

Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91

**(54) СУМІШ ХІМІЧНИХ СПОЛУК ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ**

(57) Реферат:

Суміш хімічних сполук для виготовлення лікарських засобів церебропротекторної дії містить похідну піразолону, або її фармацевтично прийнятні солі. При цьому як похідну піразолону використовують 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-он, також суміш містить щонайменше одну додаткову сполуку з класу фенілгідрозинів в кількості, що не перевищує 0,3 %.

UA 106176 U

Корисна модель належить до галузі фармації, а саме до створення лікарських засобів церебропротекторної дії на базі діючої речовини (хімічної сполуки) - похідної піразолону, зокрема 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-он, що також може бути зазначений як 3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он або 3-метил-1-феніл-2Н-піразол-5-он. Дана сполука належить до класу азотовмісних гетероциклічних сполук - піразолонів і проявляє потужну антиоксидантну дію, за рахунок якої використовується для виготовлення лікарських засобів церебропротекторної дії, особливо для лікування гострого інсульту незалежно від його етіології.

Відомо, що даний клас хімічних сполук може піддаватися процесам окислення, як показано на схемі 1, за участі кисню повітря, що переводить 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-он у фармакологічно неактивні речовини (Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazolones, Pyrazolidones, and Derivatives, Volume 20, Richard H. Wiley, Paul Wiley, 2 JAN 2008).

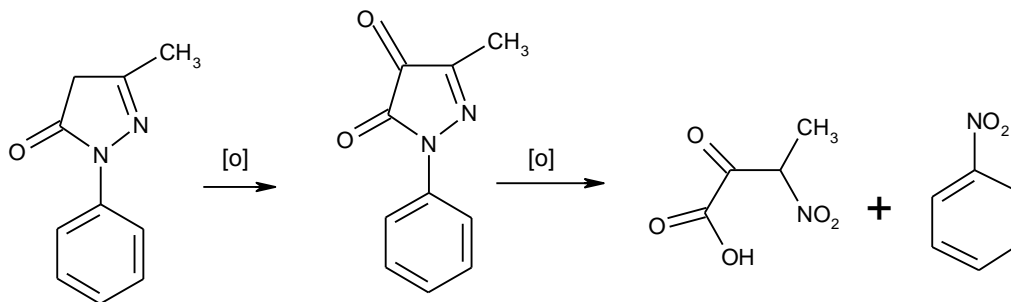


Схема 1

Дані процеси відбуваються зі значною швидкістю в присутності води, що створює необхідність вводити до складу готових лікарських засобів фармакологічно прийнятні антиоксиданти, такі як метабісульфіт натрію, тіогліколят натрію, глутатіон (JP2009249295), нікотинамід (WO201111070A2), або використовувати спеціальні стійкі до проникнення кисню пакувальні матеріали (JP2011136973).

Натомість існує необхідність захисту 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону, який знаходиться у вигляді порошку активного фармацевтичного інгредієнта, від впливу кисню і вологи повітря.

Відоме використання як фармацевтичних антиоксидантів метабісульфіту та гідросульфиту натрію (Промышленная технология лекарств. Электронный учебник. Авторы: Чуешов В.И., Гладух Е.В., Ляпунова О.А., Сайко И.В., Сичкарь А.А., Рубан Е.А., Крутских Т.В. Составители: Рубан Е.А., Хохлова Л.Н., Грубник И.М., Малиновская С.А., Маслий Ю.С., Бобрицкая Л.А., Гриценко В.И., Спиридонов С.В., Гербина Н.А., Рыбачук В.Д.).

Використання суміші 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону з традиційними антиоксидантами ускладнене їхньою високою відновлювальною здатністю, завдяки якій 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-он в присутності незначної кількості вологи без створення відповідних буферних умов з певним значенням рН може бути перетворений на похідну гідроксипіразолу та/або піразоліну, які є фармакологічно неактивними.

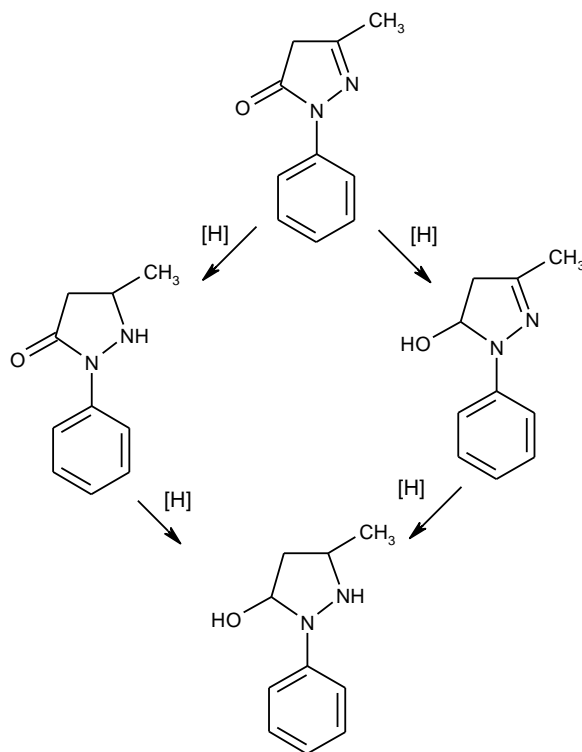
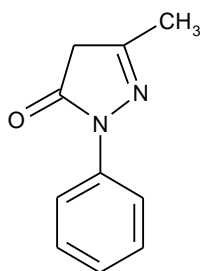


Схема 2

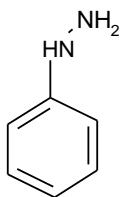
Задачею корисної моделі є пошук хімічної сполуки, яка б мала схожу структуру і захищала 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-он від окислення за рахунок конкуруючих реакцій, але не проявляла відносно до нього відновлювальні властивості.

Поставлена задача вирішується тим, що у суміші хімічних сполук для виготовлення лікарських засобів церебропротекторної дії, яка містить похідну піразолону або її фармацевтично прийнятні солі, згідно з корисною моделлю, як похідну піразолону використано 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-он формули (I) та щонайменше одну додаткову сполуку з класу фенілгідазинів в кількості, що не перевищує 0,3 %.



(I)

При цьому сполука з ряду фенілгідазинів може являти собою фенілгідазин формули (II), що не містить додаткових замісників по ароматичному кільцю та атомах азоту.



(II)

Використання похідних гідазинів, а саме гомологічного ряду фенілгідазинів, як такого антиоксиданту, запропоновано в заявленій корисній моделі.

Фенілгідразини легко окислюються. Як показано на схемі 3, реакція має ланцюгову радикальну природу і потенціюється слідовими кількостями перехідних металів (H.O.A. Hill, P.J. Thornaley, PHENYL RADICAL PRODUCTION DURING THE OXIDATION OF PHENYLHYDRAZINE AND IN PHENYLHYDRAZINE-INDUCED HAEMOLYSIS, Febs Letters, Volume 125, No. 2, 235-238, March, 1981).

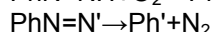
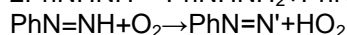
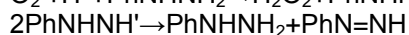
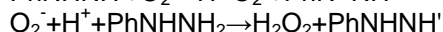
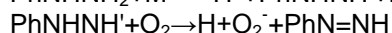
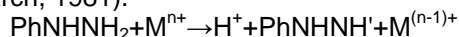


Схема 3.

Таким чином, молекула фенілгідразину або його похідного здатна вступати в конкурентну реакцію, зв'язуючи кисень, який проникає крізь пори пакувальних матеріалів, подовжуючи стабільне зберігання основної речовини.

Введення замісників у фенільний цикл викликає перерозподіл електронів в системі делокалізованих р-зв'язків і змінює ступінь нуклеофільності гідразинової групи. Введення алкільних замісників в гідразинову групу змінює її реакційну здатність внаслідок стеричних факторів.

Приклад 1.

Як стабілізатор використовували 2,4-дихлорфенілгідразин. Вміст 2,4-дихлорфенілгідразину в суміші становив 0,2 % мас. Визначали кількісний вміст основної речовини 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону протягом 36 міс. при наступних умовах зберігання: температура 25 °С та вологість 65 %. Дані вивчення стабільності надані в таблиці 1 та на фігурі 1.

Таблиця 1

2,4-дихлорфенілгідразин, 0,2 % мас.		Кількісний вміст 5-метил-2-феніл-піразол-3-ону, %
Термін зберігання, місяці	0	99,8
	6	99,6
	12	99,5
	24	99,1
	36	98,7

2,4-дихлорфенілгідразин значно менше уповільнює окислювальну деградацію 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону у порівнянні з фенілгідрaziном, як показано в прикладі 3.

Приклад 2

Як стабілізатор використовували N-метил-N'-фенілгідразин. Вміст N-метил-N'-фенілгідразину в суміші становив 0,2 % мас. Визначали кількісний вміст основної речовини 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону протягом 36 міс. при наступних умовах зберігання: температура 25 °С та вологість 65 %.

Порівняльні дані дослідження стабільності сумішей, що містять N-метил-N'-фенілгідразин та 2,4-дихлорфенілгідразин відповідно, надані в таблиці 2 та на фігурі 2.

Таблиця 2

Кількісний вміст 5-метил-2-феніл-піразол-3-ону, %		Вміст стабілізатору	
		2,4-дихлорфенілгідразин, 0,2 % мас.	N-метил-N'-фенілгідразин, 0,2 % мас.
Термін зберігання, місяці	0	99,8	99,8
	6	99,6	99,5
	12	99,5	99,3
	24	99,1	99,0
	36	98,7	98,5

Приклад 3.

Як стабілізатор використовували фенілгідразин. Вміст фенілгідразину в суміші становив 0,2 % мас. Визначали кількісний вміст основної речовини 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону протягом 36 міс. при наступних умовах зберігання: температура 25° С та вологість 65 %.

Порівняльні дані дослідження стабільності сумішей, що містять ІЧ-метил-N'-фенілгідазин, 2,4-дихлорфенілгідазин та фенілгідазин відповідно, надані в таблиці 3 та на фігурі 3.

Таблиця 3

Кількісний вміст 5-метил-2-феніл-піразол-3-ону, %		Вміст стабілізатору		
		2,4-дихлорфенілгідазин, 0,2 % мас.	N-метил-N'-фенілгідазин, 0,2 % мас.	Фенілгідазин, 0,2 % мас.
Термін зберігання, місяці	0	99,8	99,8	99,8
	6	99,6	99,5	99,6
	12	99,5	99,3	99,5
	24	99,1	99,0	99,3
	36	98,7	98,5	99,1

- 5 У зв'язку з токсичністю фенілгідазину його кількість у активному фармацевтичному інгредієнті 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону повинна бути мінімальною, але достатньою для забезпечення стабільності. Проводили дослідження стабільності 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-ону в залежності від кількості фенілгідазину в інтервалі від 0,05 % мас. до 0,3 % мас. Верхня межа концентрації вибрана, враховуючи вимоги до активних фармацевтичних інгредієнтів.
- 10 Нижня межа вибрана, враховуючи чутливість рутинних аналітичних методів. Дані дослідження стабільності основної речовини за різних концентрацій при наступних умовах зберігання: вологість 65 %. фенілгідазину температура 25° С та надані в таблиці 4 та на фігурі 4.

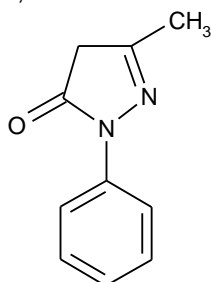
Таблиця 4

Кількісний вміст, %		Вміст фенілгідазину				
		0,05 %	0,1 %	0,15 %	0,2 %	0,3 %
Термін зберігання, місяці	0	99,8	99,8	99,8	99,8	99,8
	6	99,5	99,6	99,6	99,6	99,7
	12	99,3	99,4	99,5	99,5	99,6
	24	99,0	99,1	99,2	99,3	99,5
	36	98,5	98,7	99,0	99,1	99,3

15

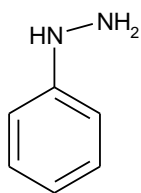
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Суміш хімічних сполук для виготовлення лікарських засобів церебропротекторної дії, що містить похідну піразолону, або її фармацевтично прийнятні солі, яка **відрізняється** тим, що як похідну піразолону використовують 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-он формули (I), та містить щонайменше одну додаткову сполуку з класу фенілгідазинів в кількості, що не перевищує 0,3 %

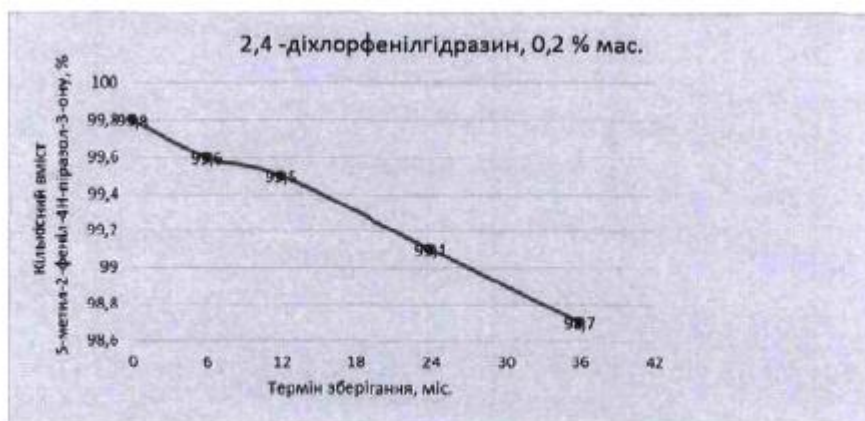


(I).

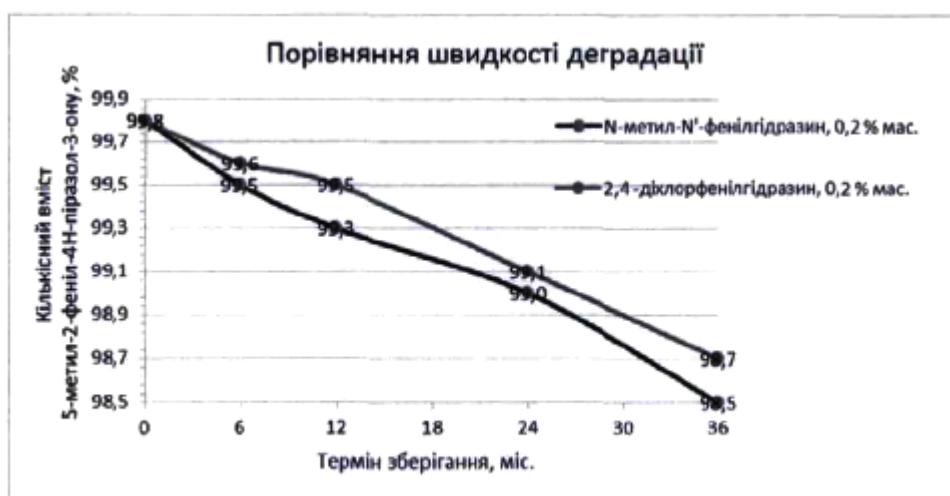
2. Суміш хімічних сполук за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука з ряду фенілгідазинів являє собою фенілгідазин формули (II), що не містить додаткових замісників по ароматичному кільцю та атомах азоту



(II).



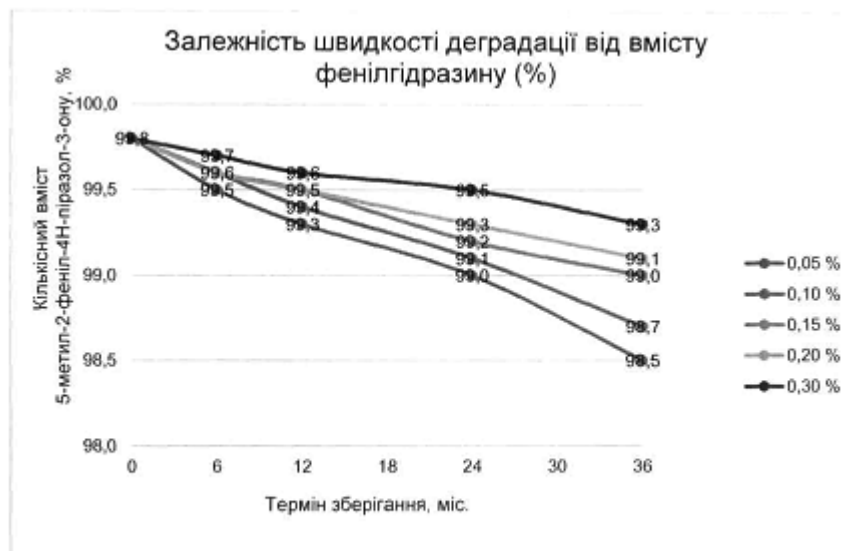
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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