



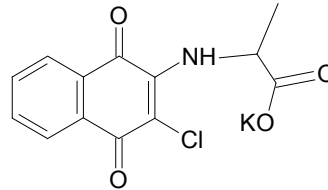
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **19337** (13) **U**
(51) **МПК****A61K 31/195** (2006.01)**C07C 229/08** (2006.01)**C07C 229/18** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЗАСТОСУВАННЯ КАЛІЄВОЇ СОЛІ N-(1,4-ДІОКСО-3-ХЛОР-1,4-ДИГІДРОНАФТ-2-ИЛ) АЛАНІНУ ЯК СПОЛУКИ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИСУДОМНУ ДІЮ**

1

(21) u200606268**(22)** 05.06.2006**(24)** 15.12.2006**(46)** 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.**(72)** Миколів Оксана Богданівна, Журахівська Леся Романівна, Комаровська-Порохнявець Олена Зорянівна, Марінцова Наталія Геннадіївна, Новіков Володимир Павлович, Степанюк Георгій Іванович, Шеремета Руслан Олександрович, Пашинська Ольга Степанівна, Степанюк Наталія Георгіївна**(73)** НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

2

(57) Застосування калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-ил)аланіну формули:

як сполуки, що проявляє протисудомну дію.

Корисна модель відноситься до органічної хімії, зокрема до біологічно активних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, і може бути використаною у фармацевтичній промисловості для створення нових лікарських препаратів з церебротекторною дією.

Найближчим аналогом за дією є відомий препарат - "Кавінтон" [Машковський М.Д. // Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2001. - т.1. С.390-391]. Препарат "Кавінтон" використовується в клініці як класичний селективний церебротекторний вазоактивний засіб, а в експерименті є стандартом для порівняння з іншими препаратами.

Проте, кавінтон, за даними літератури, володіє низкою побічних ефектів, які дещо обмежують його використання: зниження артеріального тиску, тахікардія. Кавінтон зменшує ударний об'єм крові та ударний індекс, тому його небажано призначати хворим із зниженим серцевим викидом. Не можна застосовувати його при ішемічній хворобі серця, при наявності аритмій, тощо [Іщенко М.М., Корольков О.С. Вплив кавінтону і корглікону на центральну та церебральну гемодинаміку у хворих на ішемічний інсульт при стенозах і оклюзіях магістральних артерій голови // Лікарська справа. - 1998. - №6. - С.120-122]. Недостатня ефективність препарату, спонукає використовувати його в комплексній терапії, що може призвести до розвитку

поліпрагмазії і, як наслідок, знизити очікуваний терапевтичний ефект.

Відомий препарат з протисудомною дією "Карбамазепін" - протиепілептичний засіб [Машковський М.Д. // Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2001. - т.1. С.42-43].

Але він також викликає суттєві побічні ефекти: атаксія, головокружіння, порушення акомодатції, сонливість, діарея, алергічні реакції, лейкопенія. Препарат протипоказаний при печінковій недостатності, гострій порфірії. З обережністю його призначають водіям транспорту та людям, що працюють з потенційно небезпечними механізмами [Компендиум 2001/2002 - лекарственные препараты/Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2001. - С.327-328].

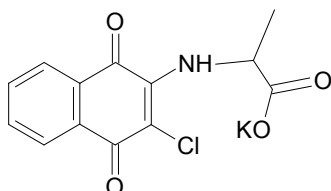
Відома калієва сіль 2-альфа-аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону, якій притаманні протигіпоксичний та протиішемічний ефекти. [Деклараційний патент на корисну модель, №4924 - МПК А61К31/195, С07С229/08, С07С229/18. Калієва сіль М-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-ил) аланіну, що проявляє протигіпоксичну, протиішемічну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку. Л.Р. Журахівська, Абдеррахім Ель Ідрісі, О.З. Комаровська-Порохнявець та ін. - Опубліковано 15.02.2005. - Бюл. №2]. За величиною стимулюючого впливу на кровопостачання голов-

(19) **UA** (11) **19337** (13) **U**

ного мозку інтактних кішок та тривалістю цього ефекту вказана сполука вдвічі перевершувала кавінтон.

В основу корисної моделі поставлене завдання створити сучасні церебропротектори, які крім стимулюючого впливу на мозковий кровообіг, і покращення мікроциркуляторних процесів, мали би протисудомну дію.

Поставлене завдання вирішується застосуванням калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну, формули:



як сполуки, що проявляє протисудомну дію.

Протисудомна дія цієї сполуки в літературі не описана.

Досліди протисудомної активності калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну проводили на 70 білих щурах-самцях, масою біля 200г. Щурі утримувались в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі. Судомний стан у тварин моделювали шляхом одноразового підшкірного введення кордіаміну (300мг/кг). Враховували тривалість латентного періоду (час від введення конвульсанта до початку судом) та їх тривалість в хвилинах.

Досліджувану сполуку та кавінтон вводили внутрішньоочеревинно за 30хв, карбамазепін - внутрішньошлунково за 1год. до введення кордіаміну. Досліджувана сполука досліджувалась в дозах 3,5-28мг/кг, що становить 1-8% від ЛД₅₀. Кавінтон використовували в дозах 5,0-40,0мг/кг, карбамазепін - в дозі 62мг/кг [Громов Л.О., Свтушенко О.О. Вибір комбінації протиепілептичних засобів на основі їх нейромедіаторного профілю дії // Ліки. - 2005. - №3-4. - С.70-75].

Протисудомну активність речовин, що вивчалися, оцінювали за динамікою латентного періоду судом, їх тривалістю та за показником ЕД₅₀ - дозою препарату, яка викликала збільшення на 50% тривалості латентного періоду виникнення судом. ЕД₅₀ розраховували графічним методом за Літчфілдом-Віллкосоном [Біленький М.Л. // Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. -1963. -152с.].

Проведене дослідження показало, що профілактичне введення щурам карбамазепіну (62мг/кг в/ш) повністю попереджувало виникнення кордіамінових судом у переважної більшості (у 5 із 7) взятих в дослід тварин. У решти двох щурів на тлі еталонного препарату тривалість латентного періоду судом збільшилась у 2 рази і становила 43 і 57 хвилин, а їх тривалість була в 5 разів коротшою від контрольного показника. В даній групі щурів летальність не спостерігалась в той час, як в контрольній групі загинула одна тварина.

Таблиця 1

Вплив калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну та кавінтону на перебіг судом, викликаних у щурів введенням кордіаміну (M±m, n=7)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Тривалість латентного періоду судом, хв.	ЕД ₅₀ , МГ/КГ	Тривалість судом, хв.
Кордіамін (контроль)	300,0	21,0±1,5		25,0±2,4
Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну	3,5	25,4±1,2* (+21%)	10,0 (7,2±11,8)	18,9±1,4 (-24%)
	7,0	29,0±2,3* (+38%)		17,3±1,8* (-28%)
	14,0	34,5±1,9* (+65%)		12,8±1,4* (-49%)
	28,0	29,4±2,4* (+40%)		17,0±2,3* (-32%)
Кавінтон	5,0	25,6±1,8 (+22%)	17,0 (13,8±19,4)	23,0±1,4 (-8%)
	10,0	28,0±3,3 (+33%)		22,0±1,8 (-12%)
	20,0	33,5±2,7* (+60%)		14,0±1,0* (-44%)
	40,0	30,2±3,8 (+44%)		17,5±2,6 (-30%)

Примітка: 1)* статистично вірогідний результат відносно інтактних тварин при P≤0,05;

2) в дужках позначені зміни показника відносно контролю

Із даних, наведених в таблиці 1, видно, що досліджувана сполука, подібно до кавінтону, викликала дозозалежну протисудомну дію. Це проявлялось як збільшенням латентного періоду судом,

так і скороченням часу їх тривалості. При цьому під впливом кавінтону, на відміну від досліджуваної сполуки, статистичне вірогідний результат мав місце лише при використанні дози 20мг/кг.

Слід також відмітити, що в групах щурів, які отримували калієву сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну була відсутня летальність, в той час, як в групах тварин, яким вводили еталонний церебропротектор, загинуло по одному щурові.

За величиною показника ED_{50} калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну в 1,7 рази переважала еталонний церебропротектор, що свідчить про її більш високу протисудомну активність.

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що калієвій солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну, як і кавінтону, притаманна протисудомна дія. При цьому за ступенем протисудомної активності вона переважає еталонний церебропротектор. На це вказує, перш за все, більш висока антиконвульсивна активність сполуки, а також її спроможність, подібно до карбамазепіну, запобігати летальності тварин. За показниками протисудомної дії на моделі кордіамінових судом досліджувані сполуки можна розташувати в такій послідовності: карбамазепін > калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну > кавінтон.

Виявлені в ході проведеного експерименту переваги калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну перед кавінтоном цілком

узгоджуються з наявністю у цієї сполуки більшої за величиною та тривалістю стимулюючої дії на мозковий кровоток [Деклараційний патент на корисну модель, №4924 - МПК А61К31/195, С07С229/08, С07С229/18. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну, що проявляє протигіпоксичну, протиішемичну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку. Л.Р. Журахівська, Абдеррахім Ель Ідрісі, О.З. Комаровська-Порохнявець та ін. - Опубліковано 15.02.2005. - Бюл. №2].

Досліджувана сполука згідно з класифікацією [Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. // Токсикология новых промышленных веществ. - 1973. - С.47-51] за величиною показника LD_{50} (350мг/кг) може бути віднесена до речовин з середньою токсичністю, оскільки її LD_{50} знаходиться в межах 300-400мг/кг [Деклараційний патент на корисну модель, №4924 - МПК А61К31/195, С07С229/08, С07С229/18. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну, що проявляє протигіпоксичну, протиішемичну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку. Л.Р. Журахівська, Абдеррахім Ель Ідрісі, О.З. Комаровська-Порохнявець та ін. - Опубліковано 15.02.2005. - Бюл. №2].