



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35584 (13) C2

(51) 7 A61K31/50, A61P9/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ПРОФІЛАКТИКИ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЇ МІОКАРДА У ССАВЦІВ

(21) 94095878

(22) 05.05.1993

(24) 16.04.2001

(31) 9209769.0

(32) 06.05.1992

(33) GB

(86) PCT/FI93/00191, 05.05.1993

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Хайкала Хеймо Олаві, FI, Левійоки Йуко Міхаель, FI, Бекстрем Реййо Йоханнес, FI, Норе Пентті Тапіо, FI, Хонканен Ерккі Юхані, FI

(73) ОРІОН-ІХТЮМЯ ОЙ, FI

(56) 1 Харкевич Д.А., Фармакология.-М. - Медицина, 1980 - С.226.

2. EP 0383449, 22.08.90.

(57) 1. Применение [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)-фенил]гидразоно] пропан-

динитрила или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики ишемии миокарда.

2. Применение по п.1, **отличающееся** тем, что [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрил, по существу, не содержит (+) энантиомера.

3. Применение по п.1, **отличающееся** тем, что [[4-(1,4, 5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрил, по существу, не содержит (-)энантиомера.

4. Способ лечения ишемии миокарда у млекопитающих, **отличающийся** тем, что включает введение эффективного количества [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрила или его энантиомера или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение относится к применению [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрила (1) или его энантиомеров или их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного агента для лечения или профилактики ишемии миокарда. [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрил (1) ранее был описан в европейской патентной заявке EP 383449. Было показано, что соединение (1) может быть полезным для лечения застойной сердечной недостаточности. Оптически чистые энантиомеры этого соединения ранее были описаны в патентной заявке PCT/FI 92/00003. В настоящее время обнаружено, что соединения (1) и его оптически активные энантиомеры обладают также значительными антиишемическими свойствами.

Способ получения соединения (1) и разделения его оптически активных (-) и (+) энантиомеров описан в вышеупомянутых патентных заявках. Соли этих соединений можно получить с помощью известных методик. Фармацевтически приемлемые соли полезны в качестве активных лекарственных агентов, однако, предпочтительными являются соли с щелочными или щелочноземельными металлами.

В EP 383449 было показано, что соединение

(1) имеет значительное кальций-зависимое сродство к тропонину и является мощным ингибитором фермента PDE III. Подобно другим ингибиторам PDE III, таким как пимобendan и милринон, соединение (1) повышает сократительную способность сердечной мышцы и вызывает расширение сосудов и благодаря этому может применяться для лечения застойной сердечной недостаточности. Пригодность положительного инотропного соединения (1) для лечения ишемии, являющегося мощным ингибитором PDE III, стала неожиданностью, поскольку часто наблюдались эффекты аритмии, связанные с ингибиторами PDE III. Было обнаружено, что в отличие от пимобендана или милринона соединение (1) может снижать приток кальция. Это обстоятельство может играть определенную роль в наблюдаемом новом эффекте соединения (1) и его энантиомеров.

Антиишемическое соединение согласно настоящему изобретению готовится в виде лекарственных форм с помощью стандартных методик, хорошо известных специалистам. Этот препарат вводят млекопитающим, т. е. человеку, отдельно или в сочетании с подходящими фармацевтическими наполнителями в форме таблеток, драже, капсул, суппозитория, эмульсий, суспензий или растворов, в то время как содержание активного соединения в лекарственной форме

(19) UA (11) 35584 (13) C2

составляет приблизительно от 0,5 до 100% по весу. Обычно соединение настоящего изобретения можно вводить человеку орально, в дозах, варьирующих приблизительно от 1 до 100 мг в день, один раз в день или разделенными на несколько доз. Выбор подходящих ингредиентов для композиции не составит труда для специалиста. Очевидно, что могут также применяться подходящие носители, растворители, гелеобразующие ингредиенты, диспергирующие ингредиенты, антиоксиданты, красители, подсластители, увлажнители и прочие ингредиенты, обычно применяемые в этой технологической области. Композиции настоящего изобретения обладают антиишемической активностью и полезны для лечения и профилактики ишемии миокарда. Эти состояния можно лечить введением соединений настоящего изобретения, например, оральным путем, ректально или перентерально.

Антиишемические свойства соединений настоящего изобретения демонстрируются ниже.

Эффекты соединения (1) в отношении желудочковой экстрасистолии, степени выживания и размеров инфаркта после лигирования коронарной артерии изучали на крысах (самцы Sprague-Dawley). Наркотизированным животным вскрывали грудную клетку в четвертом межреберном промежутке и помещали петлю из шелка вокруг левой главной веночной артерии, приблизительно в 3 мм от ее начала. После полного выздоровления (7 - 10) дней от этой предварительной операции у крыс, находящихся в сознании, затягивали коронарную лигатуру для имитации острой закупорки коронарной артерии. Соединение (1) в дозах 0,06 и 0,20 мг/кг (в физиологическом растворе) вводили внутривенно за 5 минут до лигирования. Продол-

жительно осуществляли запись биполярной ЭКГ. Степень выживания и частоту аритмий регистрировали в соответствии с конвенциями Lambeth. У животных, которые выжили до 16 часов, измеряли размеры области инфаркта после окрашивания нитроголубым тетразолиновым красителем.

Результаты (таблица 1) показывают, что соединение (1) повышало процент выживания и понижало частоту аритмий по сравнению с контрольными группами. Помимо этого, частота желудочковой тахикардии снижалась от 82% в контроле до 53% после низшей и до 28% ($p < 0,01$) после высшей дозы (эти данные таблица 1 не показывает.) Чертеж свидетельствует о том, что соединение (1) также в зависимости от доз уменьшало размеры инфаркта.

Изучались также эффекты оптически чистых энантиомеров соединения (1). Эксперименты выполнялись аналогично описанным, с той разницей, что левую венечную артерию лигировали в 2 мм от ее начала. Дозы составляли 0,06 и 0,20 мг/кг (в растворе Na_2HPO_4) для обоих (+) и (-) энантиомеров. Результаты для энантиомера (-) приведены в таблице 2; результаты для (+) энантиомера - в таблице 3. Оба энантиомера увеличивали количество животных, у которых не развивалась аритмия. Кроме того, (+) энантиомер продемонстрировал увеличение выживаемости.

Результаты показывают, что соединение (1) и его энантиомеры создают значительную защиту от индуцированной ишемией аритмии и развития необратимых повреждений миокарда. Таким образом, эти соединения представляют интерес в качестве противоишемических агентов для лечения или профилактики ишемии миокарда.

Таблица 1

Острая фаза			
Доза (мг/кг)	n	Выживание, %	Аритмия отсутствует, %
Контроль	17	65	18
0,06	15	93*	33
0,20	14	100**	64**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Таблица 2

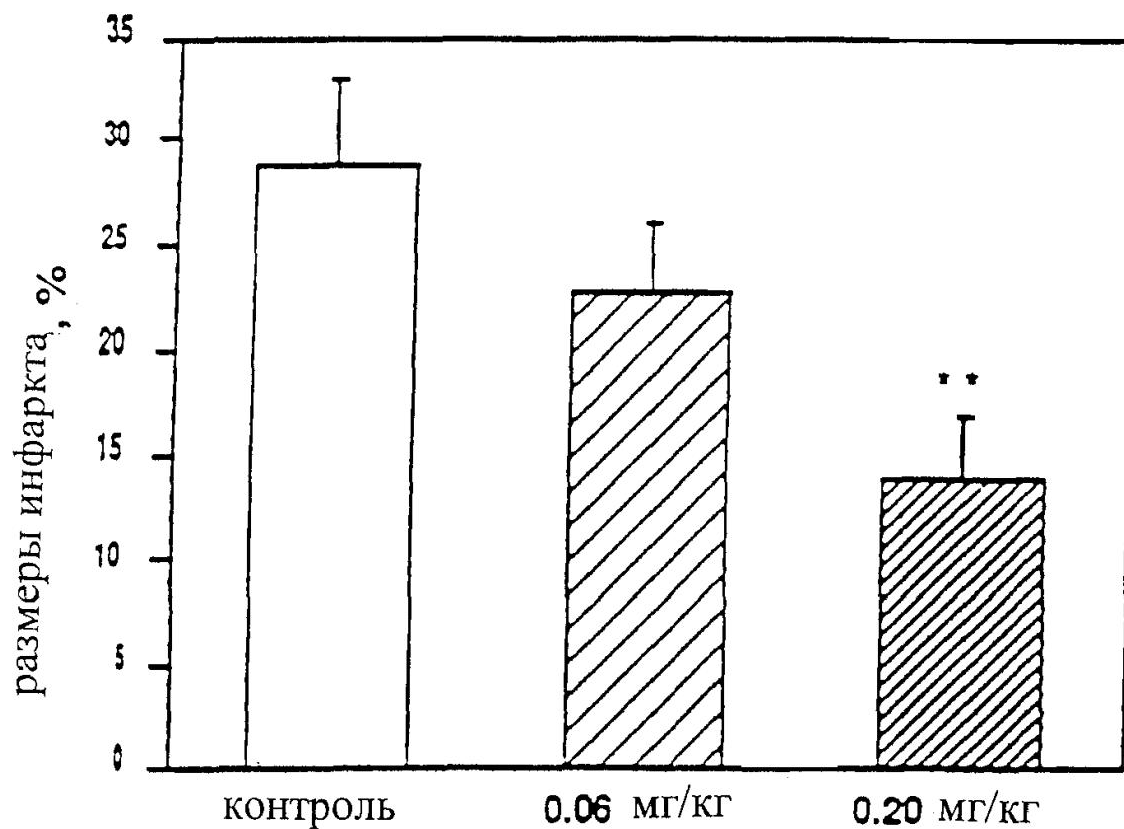
Острая фаза			
Доза (мг/кг)	n	Выживание, %	Аритмия отсутствует, %
Контроль	17	76	0
0,06	11	64	18*
0,20	17	65	35**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Таблица 3

Острая фаза			
Доза (мг/кг)	n	Выживание, %	Аритмия отсутствует, %
Контроль	20	40	5
0,06	15	57	21
0,20	13	69*	15

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$



Фиг.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
 (044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
 (044) 268-25-22