



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43324 (13) C2

(51) 7 A61K31/5513, A61K31/616,  
A61P7/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ

(21) 95031375

(22) 28 03 1995

(24) 17 12 2001

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

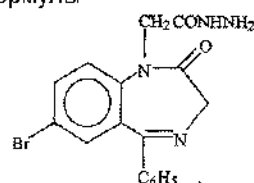
(72) Андронаті Сергій Андрійович, Карасьова Та-  
мара Леонідівна, Кабанова Тетяна Анатоліївна,  
Павловський Віктор Іванович, Георгієвський Віктор  
Петрович, Штейнгарт Марк Вольфович, Чайка Ле-  
онід Олександрович

(73) ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ О В БОГАТ-  
СЬКОГО

(56) 1 Заявка Германии № 3515874

2 Заявка Германии № 3626097

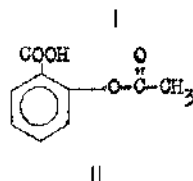
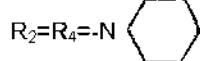
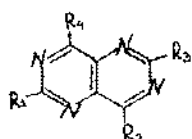
(57) Антитромботическое средство, содержащее ацетилсалициловую кислоту и гетероциклическое соединение, отличающееся тем, что в качестве гетероциклического соединения оно содержит гидазепам формулы



при соотношении гидазепам ацетилсалициловая кислота равном 1 (1-10)

Изобретение относится к области фармако-  
логии, в частности к средству, обладающему ан-  
тиагрегационной активностью по отношению к  
тромбоцитам плазмы крови

Известно, антитромботическое средство, со-  
держащее дипиридамон (I) и ацетилсалициловую  
кислоту (II) – аспирин [1]

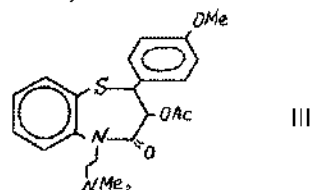


Однако, потенцирование антитромботическо-  
го действия такого средства отмечается только  
при последовательном введении компонентов –  
второй компонент вводится через 4 часа после  
первого (Seiffge D, Werthman K. Superadditive anti-  
thrombotic effects follow consecutive administration of  
drugs Eur J Pharmacol – 1987 – 137 – № 2–3–  
р 287–288)

Известно средство, обладающее антиагре-  
гационной активностью по отношению к тромбоци-  
там крови, представляющее собой композицию из

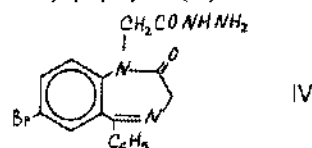
диптиазема (III) и ацетилсалициловой кислоты (II)  
[2]

Однако антиагрегационный эффект прояв-  
ляется при использовании больших доз этого  
средства (30–100 мг/кг)



В основу изобретения поставлена задача  
создания антитромботического средства, в кото-  
ром замена гетероциклического соединения поз-  
воляет повысить антиагрегационную активность  
по отношению к известным ранее средствам

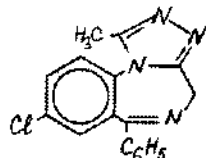
Поставленная задача решается антитромбо-  
тическим средством, содержащим ацетилсалици-  
ловую кислоту и гетероциклическое соединением  
тем, что в качестве гетероциклического соедине-  
ния оно содержит гидазепам (1-гидразинометил-  
карбонил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-  
бензодиазепин-2-он) формулы (IV)



при соотношении гидазепам ацетилсалициловая кислота равно 1 (1–10)

Причинно-следственную связь между заявляемыми признаками и достигаемым результатом можно объяснить следующим

Известен алпразолам (8-хлор-1-метил-6-фенил-4Н-1,2,4-триазоло-4,3-а 1,4-бенздиазепин) формулы (V)



V

Однако соединение (V) ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцируемую фактором агрегации тромбоцитов и не ингибирует агрегацию тромбоцитов вызываемую аденозин дифосфорной кислотой (АДФ) и другими индукторами (Патент ЕПВ 0176927 А2, 1982), ЛД<sub>50</sub> алпразолама – 830 мг/кг

Известен гидазепам – анксиолитический препарат – транквилизатор дневного действия (Гидазепам Андронати С А и др Киев Наукова думка, 1992 г), ЛД<sub>50</sub> гидазепама – 1600 мг/кг

Известно антиагрегационное средство – ацетилсалициловая кислота (II), широко применяемое в медицинской практике в качестве антиагрегационного агента (Машковский М Д Лекарственные средства М Медицина – 1989 – 41 – с 165). Однако антиагрегационный эффект ацетилсалициловой кислоты существенно зависит от дозы и в больших дозах (0,5 г 3 раза в день) она не только тормозит биосинтез тромбоксана, но и нарушает биосинтез простагличина, мощного антиагрегационного агента (Машковский М Д – там же). Таким образом, прямое антиагрегационное действие ацетилсалициловой кислоты сочетается со снижением антиагрегационной активности сосудистой стенки (Irene A J, Reily and G A Fitzgerald Aspirin in Cardiovascular Disease Drugs – 1988 – 35 – р 154–176).

Из патентной и научно-технической литературы неизвестно, что средство, состоящее из гидазепама и ацетилсалициловой кислоты обладает антиагрегационной активностью по отношению к тромбоцитам крови

Средство готовится путем смешивания гидазепама и ацетилсалициловой кислоты в заявляемых пределах в крохмальной взвеси и вводится в виде суспензии в физиологическом растворителе (Гидазепам Андронати С А и др Киев, Наукова думка, 1992 г, с 98)

Производили изучение антиагрегационной и антиагрегационной активности. Примеры изучения приведены в таблицах

#### Пример 1.

Антиагрегационную активность гидазепама, а также эталонов сравнения ацетилсалициловой кислоты алпразолама и их смесей изучали по методике определения времени кровотечения (ВК) при нанесении стандартного надреза (длина 5 мм, глубина 1 мм) на вентральной части хвоста крыс-самцов после их анестезии при внутривенном введении уретана (Л Г Черстова, и др, Мате-

риалы 4-й Всес научно-технич конф, Москва, 24–25 сент, 1991 г – с 201)

Гидазепам и эталоны сравнения ацетилсалициловую кислоту и алпразолам вводили внутривенно крысам-самцам массой 120–180 г в фармакологически активных дозах 0,25, 0,5, 1 мг/кг. Антиагрегационную активность определяли через 50 мин после введения исследуемого вещества, либо смеси и оценивали по времени удлинения кровотечения в % по отношению к контролю. Полученные результаты представлены в табл 1

За пределами указанных в таблице 1 соотношений (гидазепам ацетилсалициловая кислота) усиления антиагрегационной активности не наблюдается

#### Пример 2.

Антиагрегационную активность по отношению к тромбоцитам плазмы крови крыс исследовали фотометрически по методу Борна (Born J V R, Nature – 1962 – 194 – р 927). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали АДФ в конечной концентрации 10<sup>-5</sup> М. Исследуемые вещества IV, II, V и смесь веществ IV+II вносили в кювету агрегометра в конечной концентрации 10<sup>-4</sup> М за 5 минут до прибавления индуктора агрегации. Результаты записывались графически и на агрегатограмме, определяли следующие параметры агрегации:

% ингибирования агрегации (I, %),

амплитуда агрегации через 1 минуту после начала (A<sub>1</sub>, %),

время полудезагрегации (T<sub>1/2</sub>, %)

Все параметры оценивались в % по отношению к контролю

Исследование антиагрегационной активности (см табл 1) показало, что самую высокую активность проявляют композиции гидазепама в дозе 0,5 мг/кг с ацетилсалициловой кислотой в дозах 0,5 мг/кг (1 1), 1,5 мг/кг (1 3), 2,5 мг/кг (1 5) и 5 мг/кг (1 10), удлиняя время кровотечения у крыс на 81,6–71,1% соответственно, что в 3,9–3,4 раза превосходит антиагрегационный эффект ацетилсалициловой кислоты, в 3 раза – эффект алпразолама и на 9,4% – эффект гидазепама

Изучение антиагрегационной активности в опытах in vitro (см табл 2), показало, что заявляемое антиагрегационное средство на 82,5% по сравнению с контролем подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ в богатой тромбоцитами плазме крови крыс, что значительно превосходит эффект ацетилсалициловой кислоты (31,3%) и гидазепама (12%), взятых в отдельности. Алпразолам в концентрации 10<sup>-4</sup> М не подавляет агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, что сопоставляется с литературными данными (Carolyn M Chesney, D Piter – Biochem and Biophys Resear Commun 1987 – 44 – № 1 – р 359)

По всем остальным параметрам оценки процесса агрегации тромбоцитов заявляемое средство также оказалось эффективнее, чем при их раздельном введении в инкубационную среду

Так, начальная интенсивность процесса (A<sub>1</sub>) оказалась снижена на 52,5% по сравнению с контролем и гидазепамом, на 63,5% по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, существенно – в 2,6 раза по сравнению с контролем сокращается время дезагрегации слипшихся тромбоцитов (T<sub>1/2</sub>)

**Пример 3.**

Токсичность фармакологически активного заявляемого средства изучали при постоянной температуре (22°C) окружающей среды на индивидуально содержащихся животных. Оценку результатов проводили через 24 часа после введения заявляемого средства внутрь белым мышам ЛД<sub>50</sub> предлагаемой композиции 1600 мг/кг [1500 – 1850]

Таким образом, заявляемое нами средство в дозе 0,5 мг/кг гизадепама и ацетилсалициловой кислоты в дозах 0,5, 1,5, 2,5, 5 мг/кг проявляет вы-

сокую антигемостатическую и антиагрегационную активность в отношении тромбоцитов, значительно превосходит по действию эталон сравнения - средство (алпразолам-ацетилсалициловая кислота) и может найти применение в медицине для профилактики тромбообразования и печения сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит повышенная агрегационная активность тромбоцитов

Предлагаемое средство обладает низкой токсичностью, поскольку ЛД<sub>50</sub> составляет в опытах на мышах при введении внутрь 1600 мг/кг

Таблица 1

Антигемостатическая активность гизадепама, алпразолама, ацетилсалициловой кислоты и их сочетаний при в/б введении в опытах на крысах при \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001

№№ п/п	Соотношение компонентов препарата		Количество животных	Доза мг/кг		ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Время удлинения кровотечения в сравнении с контролем, в %
	гетероцикл	ацетилсалициловая к-та		гетероцикл	ацетилсалициловая к-та		
1	алпразолам 1	—	8	0,25	—	830	22,10
2	алпразолам 1	4	14	0,25	1,00		36,45
3	гизадепам 1	—	13	0,25	—	1600	28,36
4	гизадепам	—	13	0,50	—	1600	72,20
5	гизадепам	—	13	0,75	—	1600	49,85
			13	1,00	—	1600	22,10
6	—	+	18	0,5	—	1500	20,80
7	—	+	18	1,0	—	1500	23,90
8	гизадепам 1	+	12	1,0	1,0	1600	49,85
	1	1	13	0,5	0,5	1600	81,60
	1	3	14	0,5	1,5	1600	80,90
	1	5	14	0,5	2,5	1600	79,95
	1	10	12	0,5	5,0	1600	71,1

Таблица 2

№	Соотношение компонентов препарата		Концентрация		I, %	A <sub>1</sub> , %	T <sub>1/2</sub> , %
	гетероцикл	ацетилсалициловая к-та	гетероцикл	ацетилсалициловая к-та			
1	гизадепам	—	5,3 · 10 <sup>-4</sup>	—	12	100	100
2	—	ацетилсалициловая кислота	—	11,0 · 10 <sup>-4</sup>	31,3	116	55,2
3	гизадепам 1	ацетилсалициловая кислота 2	5,3 · 10 <sup>-4</sup>	11,0 · 10 <sup>-4</sup>	82,5	47,5	38,9
4	алпразолам	—	6,5 · 10 <sup>-4</sup>	—	0	100	100

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03