



УКРАЇНА

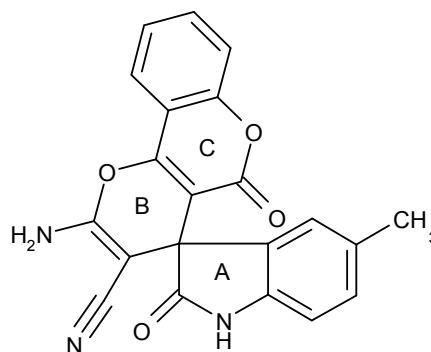
(19) **UA** (11) **63370** (13) **U**

(51) МПК

A61K 31/33 (2006.01)**A61K 31/404 (2006.01)****A61K 31/436 (2006.01)****A61K 31/437 (2006.01)****A61K 31/38 (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4,3'-СПІРО[(2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-с]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2'-ОКСИНДОЛУ] ЯК НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ**

1

2

(21) u201102181**(22)** 24.02.2011**(24)** 10.10.2011**(46)** 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.**(72)** ЦУБАНОВА НАТАЛЯ АНАТОЛІЇВНА, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, РЕДЬКІН РУСЛАН ГРИГОРОВИЧ**(73)** НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**(57)** Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу] загальної формули:

як нефропротекторного засобу.

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до засобів синтетичного походження з нефропротекторною дією.

При захворюваннях нирок небезпечним є розвиток гострої ниркової недостатності. Цей симптомокомплекс характеризується швидкою втратою гомеостатичних функцій нирок. Він спостерігається у 5 % усіх госпіталізованих пацієнтів і переважає серед хворих хірургічного та акушерського профілю [1]. Лікування гострої ниркової недостатності належить до числа найважливіших проблем медицини та фармації. Незважаючи на удосконалення методів профілактики та лікування, смертність при даній патології складає 50 %, а в окремих групах хворих (дитячий і літній вік, поліорганна недостатність) сягає 80 %. Тому пошук нових нефропротекторних засобів є актуальним.

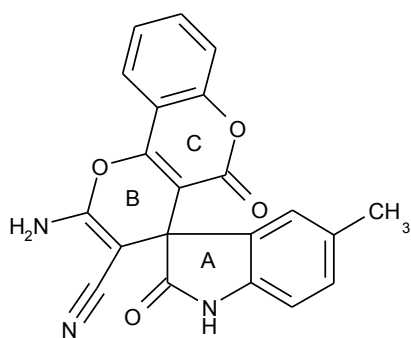
З метою зменшення рівня азотемії та посилення екскреції азотовмісних метаболітів використовуються гіпоазотемічні фітопрепарати: хофітол; леспе-нефрил; байкалін тощо [1].

Фармакологічна активність відомого лікарського препарату хофітолу [2] обумовлена дією комплексу біологічно активних речовин, що входять до складу листя артишоку польового: аскорбінова кислота, каротин, вітаміни B₁ та B₂, інулін, покращують обмінні процеси в організмі та знижують вміст сечовини в крові. Показанням для призначення хофітолу є хронічний гепатит, цироз печінки, хронічний безкам'яний холецистит, дискінезія жовчних шляхів за гіпокінетичним типом, хронічний нефрит, хронічна ниркова недостатність.

Недоліками хофітолу є прояви побічної дії - діарея та алергічні реакції внаслідок тривалого застосування [2]. Протипоказаннями для призначення хофітолу є підвищена чутливість до компонентів препарату, а саме до метилпарагідроксibenзоату, пропілпарагідроксibenзоату, непродуктивність жовчовивідних шляхів, захворювання печінки, тяжка печінкова недостатність.

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:

(13) **U**(11) **63370**(19) **UA**



що виявляє антигіпоксантну та церебропротекторну активність [3, 5]. Проте, аналіз зазначених джерел не виявив відомостей про здатність даної сполуки чинити нефропротекторну дію.

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу нефропротекторних засобів за рахунок застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу] за новим призначенням як нефропротекторний засіб.

Поставлена задача вирішується застосуванням 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу] як нефропротекторний засіб.

Авторами вперше було виявлено нефропротекторну дію 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу].

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Приклад

Дослідження нефропротекторної дії заявлено-го засобу проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-250 г на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності (ГНН). Тотальну ішемію обох нирок відтворювали під тіопентал-натрієвим

наркозом, накладаючи спеціальні судинні затискачі на обидві ниркові ніжки на 75 хв. [6]. Стан видільної функції нирок (ВФН) визначали у попередньо адаптованих тварин за допомогою тесту водного навантаження (3 % від маси тіла).

Заявлений засіб вводили експериментальним тваринам внутрішньоочеревинно у лікувально-профілактичному режимі протягом трьох діб у дозі 5 мг/кг до моделювання ГНН та дві доби на тлі ГНН. Препарат порівняння хофітол вводили за аналогічною схемою в дозі 110 мг/кг, яка відповідає середньотерапевтичній дозі для людини [2]. Перерахунок доз для щурів зроблено з урахуванням коефіцієнта Ю.П. Риболовлева [4].

Ефективність заявленої сполуки та препарату порівняння хофітолу визначали за показниками видільної функції нирок на першу добу ГНН за біохімічними показниками сечі й сироватки крові на другу добу ГНН. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Ст'юдента та кутового перетворення Фішера.

Результати вивчення нефропротекторної активності заявленої сполуки та препарату порівняння хофітолу наведено у таблицях 1 та 2.

При ішемічній ГНН у тварин групи контрольної патології відбувається значне порушення функцій нирок: достовірно знижується діурез, у 58,3 % тварин зареєстровано анурію (табл.1). Протягом 2 діб у тварин групи контрольної патології прогресувала висока протеїнурія, азотемія на тлі дуже низької швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) - у 50 разів нижче показників інтактного контролю. Показником тяжкого перебігу модельної патології є також вірогідне збільшення цитолітичних ферментів АЛАТ та АсАТ у сироватці крові (табл.2), що свідчить про ураження печінки та підтверджує поліорганність ураження, притаманну ГНН.

Таблиця 1

Вплив 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу] та хофітолу на діурез у щурів із моделлю ішемічної гострої ниркової недостатності за умов водного діурезу за 2 години, $M \pm m$, $n=12$

№ п/п	Група	Показник		
		Діурез, мл/100 г за 2 год.	Виведення навантаження, %	% тварин з анурією
1	Інтактний контроль	2,13±0,09	70,25±2,38	0
2	Контрольна патологія	0,22±0,08* 0,54±0,06*	7,50±2,81* 18,0±2,17*	58,3*
3	Заявлена сполука, 5 мг/кг	0,76±0,17*# 0,92±0,17*#	25,58±5,74*# 30,70±5,55*#	16,7*#
4	Хофітол, 110 мг/кг	0,92±0,27*# 1,27±0,29*#	30,91±9,09*# 42,50±9,58*#	33,3*

Примітки. У числівнику - показник усієї групи, у знаменнику - для тварин без анурії. Достовірні відмінності: * - з вихідними показниками інтактного контролю ($p < 0,05$); # - з показниками контрольної патології ($p < 0,05$).

Хофітол вірогідно підвищує діурез на тлі ГНН, але незначно знижує кількість тварин з анурією - 33,3 % відносно групи контрольної патології (табл.1). Нейропротекторна дія хофітолу характеризується також зниженням протеїнурії, покращенням виведення нирками азотовмісних речовин та незначною антицитолітичною активністю, про яку говорить тенденція до зменшення АлАТ і АсАТ (табл.2).

За інтегральною захисною ефективністю заявлена сполука вірогідно зменшує кількість тварин з анурією (16,7 %) та перевершує за цим показни-

ком препарат порівняння хофітол (табл.1). Заявлена сполука відновлює здатність нирок виводити азотовмісні речовини: у сечі значно збільшується вміст сечовини та креатиніну, у 3 рази зростає ШКФ відносно групи контрольної патології, що сприяє значному зменшенню вмісту креатиніну та сечовини в крові. Заявлена сполука вірогідно зменшує протеїнурію. Про виражену антицитолітичну активність заявленої сполуки свідчить достовірне зниження рівню АлАТ та АсАТ у сироватці крові порівняно з показником групи контрольної патології (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] та хофітолу на біохімічні показники сироватки крові та сечі на моделі гострої ішемічної ниркової недостатності в щурів, $M \pm m$, $n=6$

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Заявлена сполука, 5 мг/кг	Хофітол, 110 мг/кг
Креатинін сечі, мкмоль/л	3,81±0,17	1,64±0,21*	2,37±0,15**	2,16±0,14*
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	59,02±2,76	263,00±12,69*	147,95±7,28**	165,14±6,62**
ШКФ, мл/год./100г	0,15±0,01	0,003±0,001*	0,009±0,001**	0,022±0,007**
Сечовина сечі, ммоль/л	26,76±1,57	8,43±0,87*	15,53±1,09**	16,69±2,02**
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	5,24±0,18	28,47±1,87*	17,45±1,51**	16,57±1,09**
Кліренс сечовини, мл/хв 100г	0,093±0,006	0,002±0,0*	0,004±0,001*	0,015±0,005**
Білок сечі, г/л	0,20±0,02	0,83±0,07*	0,48±0,05**	0,53±0,08**
АлАТ, моль/ч.л (у крові)	0,65±0,03	1,30±0,08*	1,03±0,08**	1,11±0,07*
АсАТ, моль/ч.л (у крові)	0,56±0,02	1,23±0,06*	0,97±0,04**	1,07±0,06*
Креатинін сечі, мкмоль/л	3,81±0,17	1,64±0,21*	2,37±0,15**	2,16±0,14*
Креатинін сечі, мкмоль/л	3,81±0,17	1,64±0,21*	2,37±0,15**	2,16±0,14*
Креатинін сечі, мкмоль/л	3,81±0,17	1,64±0,21*	2,37±0,15**	2,16±0,14*

Примітки. У числівнику - показник усієї групи, у знаменнику - для тварин без анурії. * - достовірні відмінності з показниками інтактного контролю ($p < 0,01$); # - достовірні відмінності з показниками контрольної патології ($p < 0,05$).

Результати досліджень свідчать, що заявлений засіб виявляє нейропротекторну активність, за деякими показниками перевищуючи препарат порівняння хофітол. Таким чином, заявлено сполуку з вираженою нейропротекторною активністю, що підтверджено експериментально на моделі гострої ниркової недостатності з застосуванням препарату порівняння хофітолу.

Заявлена сполука може знайти застосування в медичній практиці у складі фармацевтичних засобів для лікування ішемії нирок.

Джерела інформації:

1. Іванов Д.Д. Гостра ниркова недостатність //Острые и неотложные состояния в практике врача. № 1(3).-2007. - С.4-9.

2. Комpendиум 2009 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2009. - С.Л1575-1576.

3. Редькін Р.Г., Цубанова Н.А., Черних В.П., Шемчук Л.А., Березнякова А.І., Репетєва О.В. 4,3'-

спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксантну активність/ Деклараційний патент України на винахід UA87952 C2. - Бюл. № 16 від 25.08.2009.-8 с

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

5. Цубанова Н.А. Штриголь С. Ю. Редькін Р.Г. Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] як церебропротекторний засіб /Деклараційний патент України на корисну модель UA49789. - Бюл. № 9 від 11.05.2010.8 с.

6. Штриголь С.Ю., Лісовий В.М., Зупанець І.А. та ін. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень //Методичні рекомендації.-2009. - Київ.-48с.

