



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105475** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

C07C 13/615 (2006.01)

C07C 215/08 (2006.01)

C07C 215/20 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2013 15161**

(22) Дата подання заявки: **24.12.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **12.05.2014**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.04.2014, Бюл.№ 7**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.05.2014, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):

**Загорій Гліб Володимирович (UA),
Ходаківський Олексій Анатолійович (UA)**

(73) Власник(и):

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

(74) Представник:

Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 51684 U; 26.07.2010

UA 58841 A; 15.08.2003

UA 75943 C2; 15.06.2006

UA 88968 C2; 10.12.2009

UA 98535 C2; 25.05.2012

UA 3177 C1; 26.12.1994

RU 2004112780 A; 10.10.2005

US 3 748 346 A; 24.07.1973

Синтез та спазмолітична активність
(ди)гідрохлоридів та четвертинних солей
деяких адамантиловмісних похідних 1-
алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу/ Т. П.
Притула, О. В. Пупишева, Ю. В. Короткий,
М. А. Мохорт, М. О. Лозинський// Інститут
фармакології та токсикології АМН України/
Журнал органічної та фармацевтичної хімії.
-2010.-Т.8(1) с.25-29

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ 1-АДАМАНТИЛЕТОКСИ-3-ДІЕТИЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛ ГІДРОХЛОРИД АБО ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ, ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція для парантерального застосування містить у складі діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрацій від 1-100 мг/мл для лікування кардіоваскулярної патології.

UA 105475 C2

Винахід належить до медицини та фармації і стосується фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрацій від 1-100 мг/мл для лікування кардіоваскулярної патології.

5 Не зважаючи на те, що пріоритетним питанням системи охорони здоров'я залишається проблема створення та оптимізації можливих шляхів лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), включаючи такі важкі її наслідки як інфаркт міокарду (ІМ), за даними ВООЗ (2009 рік) за показником летальності гостра ішемія міокарду займає одне з перших місць.

10 Доведено, що основними патогенетичними ланками впливу на розвиток ІХС є застосування препаратів, що відновлюють або покращують кровопостачання міокарду та зменшують його потребу в кисні (нітрати, β -адреноблокатори). У випадку ІМ своєчасне (терапевтичне вікно до 3 годин) проведення механічної реваскуляризації та тромболітичної терапії, дають можливість попередити розвиток некрозу міокарда, значно поліпшити показники летальності та якості життя цих хворих. У більшості випадків серцево-судинної катастрофи з різних причин не

15 представляється можливим проведення цих методів лікування через: 1) пізню діагностику і вихід з меж терапевтичного вікна; 2) наявність протипоказів та ін. У зв'язку з цим, постає проблема розробки інших альтернативних лікарських засобів.

Не зважаючи на значні досягнення у створенні нових лікарських засобів із зазначеною дією (метаболітотропні кардіопротектори) ефективність переважної більшості з них з позицій

20 доказової медицини не встановлена, а ті препарати цього класу, позитивний вплив яких на ішемізований міокард у вчених та клініцистів не викликає сумніву (триметазедин) показані лише для профілактики нападів стенокардії, у відновлювальний період ІМ та при кардіоміопатіях (див. Компендіум 2005, - С. 295, Моріон). Тобто їх дія проявляється переважно в умовах тривалого гіпоксичного ураження міокарду.

25 Окрему групу нозологій, що обумовлюють морфофункціональні зміни кардіоміоцитів є кардіоміопатії різного ґенезу, у тому числі постінфарктні, метаболічні, а також внаслідок хронічної екзо- або ендогенної інтоксикації, зокрема на тлі прийому алкоголю або кардіотоксичних препаратів (протитуберкульозні, цитостатики) та ін.

Підґрунтям для розробки фармацевтичної композиції для створення лікарських засобів для

30 парентерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі, є те, що вони мають антигіпоксичні, антиоксидантні властивості, коригувальний вплив на енергетичний метаболізм та кислотно-лужний стан в кардіоміоцитах. Оскільки гіпоксія є типовим патофізіологічним процесом, який є ключовою ланкою усіх форм ІХС та кардіоміопатій, це

35 робить перспективним використання запропонованої композиції для створення лікарських засобів, що будуть застосовуватись, як при гострій ішемії міокарда, так і при довготривалій коронарній недостатності та кардіоміопатіях.

Задачею винаходу, що заявляється, є створення фармацевтичної композиції, на основі якої

40 можлива розробка лікарських засобів для парентерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі для лікування кардіоваскулярної патології різного ґенезу.

Запропонована фармацевтична композиція може бути використана для лікування різних форм ІХС, у тому числі нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії покою та напруги, стенокардії інтактних судин, гострого коронарного синдрому (у т. ч. ранньої постінфарктної

45 стенокардії), ІМ (великовогнищового та дрібновогнищового, повторного та рецидивуючого), постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), лікування та профілактики ішемічних постреперфузійних уражень міокарда після тромболізису, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії коронарних судин, постінфарктного міокардіосклерозу, кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної), порушеннях

50 серцевого ритму, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Приклад 1

У дослідях на котах встановлено, що використання фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі у дозах 3; 5 і 10

55 мг/кг при її внутрішньовенному введенні, стимулює вільний кровотік. Причому, зазначена дія не пов'язана із периферичною вазодилатацією, зменшенням венозного притоку та серцевого викиду і не супроводжується гіпотензією, покращує кровопостачання міокарда без наявного негативного впливу на серцевий викид та центральну гемодинаміку. В умовах піку ішемічного інфаркту міокарда лікувальне введення досліджуваної композиції, сприяє

зменшенню амплітуди сегменту ST, збереженню щільності ядер, нормалізації їх площі та підвищенню вмісту в них нуклеїнових кислот.

Спроможність фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі покращувати кровопостачання міокарду свідчить про доцільність її застосування при гострому коронарному синдромі.

Приклад 2

Експериментальна терапія щурів з дрібновогнищевим інфарктом міокарда фармацевтичною композицією для парентерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі у дозі 10 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин ішемії сприяла відновленню енергопостачання міокарда (збільшення вмісту АТФ, малату та пірувату), зменшенню вмісту лактату, зниженню інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків, активації ферментативної ланки антиоксидантного захисту міокарда (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) та мала модулювальний вплив на обмін монооксиду азоту.

Спроможність фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі нормалізувати перебіг метаболічних процесів в кардіоміоцитах свідчить про доцільність її застосування в умовах інфаркту міокарда.

Приклад 3

Експериментальна терапія щурів з інфарктом міокарду фармацевтичною композицією для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид у дозі 10 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин сприяла зменшенню інтенсивності фрагментації ДНК ядер кардіоміоцитів (маркер кардіоапоптозу). Спроможність фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі свідчить про доцільність її застосування для лікування та профілактики ішемічних постреперфузійних уражень міокарда після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії коронарних судин.

Приклад 4

Профілактичне введення щурам фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі у дозі 10 мг/кг один раз на добу на моделях гострої адреналінової кардіопатії та діатермокоануляційного некрозу міокарда сприяє зменшенню летальності та подовжує тривалість життя тварин в умовах даної патології.

Спроможність фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі дає змогу використовувати її для терапії кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної).

Приклад 5

Лікувальне введення щурам з дрібновогнищевим інфарктом міокарду фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі у дозі 1; 10; 20; 50 та 100 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин ішемії сприяло зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції та нітрозуючого стресу. Це дає змогу використовувати її для лікування різних форм ІХС, у тому числі нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії покою та напруги, стенокардії інтактних судин, гострого коронарного синдрому (у т. ч. ранньої постінфарктної стенокардії), ІМ (великовогнищевого та дрібновогнищевого, повторного та рецидивуючого), постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), лікування та профілактики ішемічних постреперфузійних уражень міокарда після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії коронарних судин, постінфарктного міокардіосклерозу, кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної), порушеннях серцевого ритму, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Приклад 6

Превентивне введення щурам фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі у дозах 15; 30; 50 та 100 мг/кг, яка застосовувалась за одну годину до моделювання гострої пітуїтрин-ізадриннової кардіоміопатії та діатермокоагуляційного некрозу міокарда сприяло зменшенню летальності

щурів. Це дає змогу використовувати її для лікування різних форм ішемічної хвороби серця, у тому числі нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії покою та напруги, стенокардії інтактних судин, гострого коронарного синдрому (у т. ч. ранньої постінфарктної стенокардії), інфаркту міокарду (великовогнищевого та дрібновогнищевого, повторного та рецидивуючого), постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів) та кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної).

Таким чином, результати проведених досліджень демонструють наявність у діючої речовини та у фармацевтичної композиції для парентерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрацій від 1-100 мг/мл виразних лікувальних властивостей на різних моделях кардіоваскулярної патології. Це дає підстави сподіватись на їх ефективність в клінічних умовах при лікуванні ішемічної хвороби серця, у тому числі нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії покою та напруги, стенокардії інтактних судин, гострого коронарного синдрому (у т. ч. ранньої постінфарктної стенокардії), інфаркту міокарду (великовогнищевого та дрібновогнищевого, повторного та рецидивуючого), постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), лікуванні та профілактиці ішемічних постреперфузійних уражень міокарда після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії коронарних судин, постінфарктного міокардіосклерозу кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної), порушеннях серцевого ритму, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція, що містить як активно діючу речовину 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі, для створення лікарських засобів для парантерального застосування при лікуванні кардіоваскулярної патології.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанолу гідрохлорид або його фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрації від 1-100 мг/мл.

3. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2 для лікування різних форм ішемічної хвороби серця, у тому числі нестабільної стенокардії, стабільної стенокардії покою та напруги, стенокардії інтактних судин, гострого коронарного синдрому (у т. ч. ранньої постінфарктної стенокардії), інфаркту міокарда (великовогнищевого та дрібновогнищевого, повторного та рецидивуючого), постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), лікування та профілактики ішемічних постреперфузійних уражень міокарда після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії коронарних судин, постінфарктного міокардіосклерозу кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної), порушеннях серцевого ритму, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601