



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 84257

(13) U

(51) МПК

A61K 31/215 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 06088**

(22) Дата подання заявки: **17.05.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.10.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.10.2013, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

**Семененко Наталія Олександрівна (UA),
Степанюк Георгій Іванович (UA),
Семененко Андрій Ігорович (UA),
Коваленко Сергій Іванович (UA),
Воскобойнік Олексій Юрійович (UA),
Скорина Дмитро Юрійович (UA)**

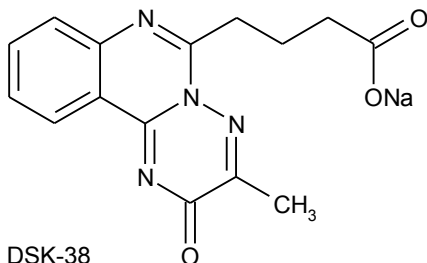
(73) Власник(и):

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.
ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)**

(54) ЗАСТОСУВАННЯ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 4-(2-ОКСО-3-МЕТИЛ-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]-ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ

(57) Реферат:

Застосування натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-6-іл)бутанової кислоти,



DSK-38

як церебропротекторного засобу.

UA 84257 U

Корисна модель належить до медицини, а саме фармакології, і стосується застосування натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти, як засобу, спроможного викликати захисну дію на ішемізований мозок.

Відомо, що лікувальні засоби, які використовуються в терапії гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), не завжди задовольняють вимоги клініцистів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів, які обмежують їх застосування [Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова [и др.] // Укр. медичний часопис.-2003. - № 6 (38). - С. 85-89; Суслина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде / З.А. Суслина // Нервные болезни.-2004. - № 1. - С. 14-18; Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е издание, переработанное, исправленное и дополненное. - М.: Новая волна, 2012.-1216 с.].

Наведені дані вказують на те, що однією з пріоритетних задач сучасної нейрофармакології є пошук високоактивних речовин з церебропротекторною дією, придатних для створення на їх основі нових більш ефективних та безпечних лікарських засобів [Дослідження антиоксидантної дії хіназолін-4-(хінолін-4)-тіо- α (β)-карбонових кислот та їх похідних за умов ініціювання вільно радикальних процесів in vitro та моделюванні ішемії головного мозку / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, О.А. Бражко [та ін.] // Ліки.-2001. - № 5-6. - С. 28-33; Макарова Л.М. Изучение нейротекторного действия производного аспарагиновой кислоты при реперфузионных повреждениях мозга / Л.М. Макарова, В.Е. Погорелый // Эксперим. и клин. фармакол.-2004. - Т. 67, № 5. - С. 13-16].

В цьому плані нашу увагу привернула натрієва сіль 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (сполука DSK-38), якій притаманний стимулюючий вплив на кровопостачання головного мозку [Синтез та біологічна активність 6 - заміщених 3-R-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів / Г.Г. Берест, Д.Ю. Скорина, О.Ю. Воскобійник, С.І. Коваленко [та ін.] // Фармація - погляд у майбутнє. VII Національний з'їзд фармацевтів України. - Харків, 2010. - Т. 1. - С. 16], що і стало підставою для проведення даного дослідження.

В основу корисної моделі поставлено задачу встановити наявність та оцінити ступінь церебропротекторної дії сполуки DSK-38 та охарактеризувати її вплив на інтенсивність нейродеструктивних змін у ішемізованому мозку.

Проведено 2 серії експериментів. У першій серії досліди проведено на 40 щурах обох статей, масою тіла 170-210 г, розбитих на 4 групи по 10 тварин у кожній. ГПМК моделювали шляхом перев'язки обох сонних артерій у ненаркотизованих тварин. Лігатури під судини підводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Оклюзію викликали через 10 хв. після виходу щурів з наркозу.

Досліджувану речовину DSK-38 вводили щурам одноразово в/о, в дозі 10 мг/кг (взято емпірично) в профілактичному режимі за 60 хв. до відтворення ГПМК. Препарати зрівняння мексидол (100 мг/кг) та пірацетам (100 мг/кг), взяті в терапевтично ефективних дозах [Антигипоксантное действие фитонивоса, силмара и мексидола после гипоксической гипоксии крыс / Н.В. Кондакова, Л.Б. Стрелкова, М.Ф. Минева [и др.] // XV Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство": материалы. - М., 2006. - С. 639], вводили аналогічним способом. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl. Спостереження велося протягом 3-х діб. Ефективність оцінювали за показниками летальності (у %) відносно контролю. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 [Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. Статистика в науке и бизнесе: Практическое руководство. - К.: Моріон, 2002.- 640 с.].

У другій серії експериментів досліджено вплив DSK-38 на інтенсивність нейродеструктивних змін в ішемізованому головному мозку. Експерименти виконано на 24 котах-самцях (2,6-5,0 кг) на моделі незворотної каротидної оклюзії, оскільки тільки в умовах аноксії некротичні зміни будуть превалювати над процесами апоптозу [Рациональная нейротекция / [Беленічев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др.] - Донецк: Изд. Дом Заславский, 2009.-261 с.]. Сполуку DSK-38 (10 мг/кг) та препарат-порівняння - вінпоцетин (5 мг/кг), взяті в оптимальних терапевтичних дозах, запозичених з літератури [Степанюк Г.І. Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу у щурів / Г.І. Степанюк, Н.О. Семененко, С.І. Коваленко, Д.Ю. Скорина, С.І. Семененко // Фармакологія та лікарська токсикологія.-2011. - № 6 (25). - С. 22-26], вводили внутрішньовенно (в/в) тричі протягом доби. Перше введення здійснювали через 1 год. після моделювання патології, тобто в межах терапевтичного вікна. Інтенсивність нейродеструктивних процесів некротичного походження визначали за допомогою моніторингу нейронспецифічної енолази (NSE), яка загально визнано є раннім маркером руйнування мембранних структур нервових клітин. Збільшення її активності свідчить про

наявність переважно некротичної загибелі нейроцитів [Шведський В.В. Сучасна церебропротекторна терапія гострих порушень мозкового кровообігу при цукровому діабеті та шляхи її оптимізації / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, О.А. Ходаківський // Клінічна фармація.- 2011. - Т. 15., № 2. - С. 7-12]. NSE визначали в сироватці венозної крові імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми DAI, USA. Активність NSE виражали у нг/мл [Ходаківський О.А. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії / О.А. Ходаківський // Вісник морфології.-2011. - Т.П., № 1. - С. 62-65]. Кров отримували шляхом пункції внутрішньої яремної вени на боці перев'язки сонної артерії. Забір матеріалу здійснювали двічі: перший раз для визначення початкових рівнів активності, потім через 24 год. з моменту відтворення ГПМК. Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента, зміни показників вважали вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження представлено в таблицях 1 та 2.

Хід експерименту

В ході проведеного експерименту встановлено, що в контрольній групі щурів з ГПМК більше половини (60 %) тварин загинула через 6 год. після відтворення патологічного стану. Тому цей період експерименту можна вважати критичним (див. табл. 1).

Превентивне введення щурам з ГПМК натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (DSK-38), подібно до мексидолу та пірацетаму, викликало зниження показника летальності тварин, що чітко проявилось в критичний період експерименту. При цьому за ефективністю DSK-38 в дозі 10 мг/кг в/о співставлялась з мексидолом (100 мг/кг в/о), вірогідно перевершуючи дію пірацетаму (100 мг/кг в/о): показник летальності становив відповідно 10, 10 та 30 % проти 60 % у контрольній групі тварин (див. табл. 1). Таку дію сполуки DSK-38, як і референс-препарату можна охарактеризувати як наявність церебропротекторного ефекту.

Достатньо виразна захисна дія DSK-38 на ішемізований мозок мала місце і в другій серії дослідів (див. табл. 2). Лікувальна терапія котів з ГПМК сполукою DSK-38 практично в такій же мірі, як і вінпоцетином викликала вірогідне гальмування активності NSE відповідно у 6 та 7,2 рази проти 10,2 рази в контролі.

Таблиця 1

Вплив DSK-38, мексидолу та пірацетаму на летальність ненаркотизованих щурів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), n=10

Умови дослідів	Летальність (%) і в різні строки після моделювання ГПМК										
	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.	6 год.	12 год.	24 год.	36 год.	48 год.	60 год.	72 год.
ГПМК без корекції (контроль)	20	20	30	40	60	70	70	80	80	80	80
Мексидол + ГПМК	0*	0*	0*	0*	10	20*#	40*#	50*	60*#	70	70
Пірацетам + ГПМК	10	10	10	20	30	40*°	70	70	80°	80	80
DSK-38 (10 мг/кг)	0*	0*	0*	0*	10*#	20*#°	40*#	50*#	60*#	70	70

Примітки:

1) * - $p \leq 0,05$ відносно контролю,

2) # - $p < 0,05$ відносно пірацетаму,

3)° - $p \leq 0,05$ відносно мексидолу

Таблиця 2

Рівень активності NSE (нг/мл) у наркотизованих котів з ГПМК на тлі окремого лікувального введення сполуки DSK-38 (10 мг/кг в/в) та вінпоцетину (5 мг/кг в/в), ($M \pm m$, $n=8$)

Умови досліджу	Початковий рівень	Через 24 год. після моделювання ГПМК
ГПМК без лікування (контроль)	0,680 \pm 0,031	6,923 \pm 0,312*
ГПМК+DSK-38	0,607 \pm 0,047	3,640 \pm 0,212*#
ГПМК+вінпоцетин	0,612 \pm 0,023	4,393 \pm 0,325*#

Примітки:

1. ГПМК - гостре порушення мозкового кровообігу;

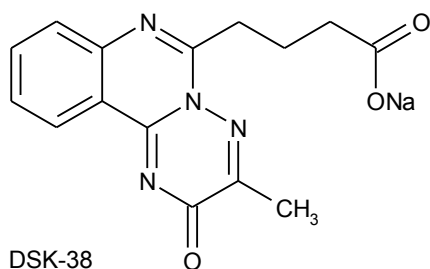
2. * - $p < 0,05$ відносно відповідного початкового рівня; # - $p < 0,05$ відносно контролю.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що натрієвій солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (сполуці DSK-38), в дозі 10 мг/кг притаманна виражена церебропротекторна активність. Свідченням цьому є зниження показника летальності щурів з ГПМК, перш за все, в критичний період експерименту (6 год. після моделювання ГПМК). При цьому за ефективністю DSK-38 в дозі 10 мг/кг співставляється з мексидолом (100 мг/кг), перевищуючи дію пірацетаму (100 мг/кг). Лікувальне введення DSK-38, як і вінпоцетину, на тлі незворотної субтотальної ішемії головного мозку у наркотизованих котів супроводжується зростанням активності NSE відповідно у 6 та 7,2 рази (проти 10,2 разів у контролі) відносно фонового показника.

Натрієва сіль 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (сполука DSK-38) є більш активними церебропротектором, ніж мексидол та пірацетам, оскільки проявляє свою захисну дію на ішемізований мозок в 10 раз меншій дозі, ніж еталонні препарати. Досліджувана речовина представляє інтерес для поглибленого вивчення її фармакологічних властивостей та безпечності на предмет створення на її основі нового церебропротекторного лікарського засобу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-6-іл)бутанової кислоти,



DSK-38

як церебропротекторного засобу.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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