



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85400** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 295/084 (2006.01)
C07C 13/00
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 11508	(72) Винахідник(и): Загорій Гліб Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 05.10.2012	(73) Власник(и): Загорій Гліб Володимирович, вул. Прорізна, 10, кв. 19, м. Київ, 01034 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2013	(74) Представник: Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2013, Бюл.№ 22	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ 1-АДАМАНТИЛЕТИЛОКСИ-3-МОРФОЛІНО-2-ПРОПАНОЛУ АБО ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНИХ СОЛЕЙ ЯК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

(57) Реферат:

Застосування фармацевтичної композиції включає 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі для парантерального застосування як церебропротекторний засіб.

U
UA 85400

Корисна модель належить до медицини та фармації і стосується фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, в діапазоні концентрацій від 3-100 мг/мл для лікування цереброваскулярної патології та нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи (ЦНС).

Одним із актуальних питань сучасної клінічної медицини в розвинутих країнах світу, в тому числі в Україні, являється проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ).

Смертність від ЦВЗ уже протягом декількох десятиріч займає друге місце в структурі загальної смертності населення нашої країни. В Україні в складі цереброваскулярної патології ішемічні інсульти складають 70-85 % випадків, крововиливи в мозок - 20-25 %; субарахноїдальний крововилив - 5 % випадків.

Патологічні стани головного мозку, такі як інсульт, хронічна цереброваскулярна недостатність, постгіпоксична енцефалопатія, нейроінфекції, ураження мозку дегенеративного характеру призводять до порушення когнітивних функцій (пам'яті, здатності до навчання, аналізу та прийняття рішень) і зниження соціальної активності людей. За даними МОЗ України через 6 місяців після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у 48 % хворих відмічається геміпарез, у 22 % - параліч, у 18 % - афазія, у 32 % - виражена депресія, 24-53 % хворих повністю або частково потребують сторонньої допомоги.

Сучасні підходи до лікування ішемічного інсульту включають рекомендації щодо проведення тромболізу на ранньому етапі та застосування антикоагулянтів (гепарин, фраксипарин, еноксипарин та ін.), антиагрегантів (аспірин, плавікс, трентал та ін.). Однак їх повноцінне застосування у ході інтенсивної терапії не завжди є можливим внаслідок низької доступності для населення України, пізньої діагностики, вихід за межі терапевтичного вікна, наявності протипоказів та побічних ефектів.

Ще більші труднощі виникають у випадку геморагічного інсульту (ГІ) та черепно-мозкової травми (ЧМТ), зокрема, якщо вона супроводжується внутрішньочерепним крововиливом (у тому числі і внутрішньомозковим) Це переважно зумовлено неможливістю проведення своєчасної нейровізуалізації для верифікації точного діагнозу і вибору подальшої тактики лікування. Аналогічна ситуація виникає і у пацієнтів, які знаходяться у коматозному стані з вираженою неврологічною симптоматикою. У цій ситуації без проведення магнітнорезонансної або комп'ютерної томографії вкрай важко з'ясувати, чим зумовлений розлад свідомості та наявний неврологічний дефіцит - енцефалопатією, ЧМТ, інсультом або ж іншою соматичною патологією.

Окрему групу нозологій, що обумовлюють ішеміко-гіпоксичне ураження нейронів є нейроінфекції, гострі та хронічні екзо- і ендегенні інтоксикації (інфекційно-токсична, алкогольна та інші різновиди енцефалопатій). Слід зауважити, що і такий типовий патофізіологічний процес як гіпоксія, обов'язково супроводжує ЦВЗ, і є одним із механізмів пошкодження головного мозку, який призводить до незворотних змін у нейронах.

Незважаючи на велике розмаїття етіологічних чинників усіх вищевказаних станів, патобіохімічні каскади, які мають місце при цьому, не мають між собою суттєвих відмінностей, що дозволяє залучати до схем інтенсивної терапії препарати із церебропротекторними властивостями.

Щороку фармацевтичний ринок України поповнюється новими церебропротекторами закордонного виробництва, що, враховуючи питому вагу ЦВЗ серед причин захворюваності і загальної смертності, спричиняє прямі великі збитки бюджету країни. Крім цього на сьогоднішній день не існує еталонного нейропротектора із доведеною ефективністю, який з успіхом можна було б застосувати у складі недиференційованої терапії, перш за все у хворих з гострою церебральною ішемією.

У первинній церебропротекції новим та перспективним напрямком є розробка препаратів, які здатні перешкоджати наростанню ексайтотоксичності за рахунок часткової блокади NMDA-рецепторів. Антагоністи NMDA-рецепторів зменшують потік іонів Ca^{2+} в клітину через агоніст-залежні кальцієві канали. При цьому слід враховувати, що повна інактивація вказаних рецепторів *in vivo* призводить до поширеного апоптозу в ЦНС, що посилює нейродегенеративні процеси та блокує здатність клітин до виживання в умовах ішемії. Зниження активності NMDA-рецепторів попереджає розвиток некрозу нервових клітин та пов'язану з апоптозом ексайтотоксичність. Враховуючи, що фізіологічна активність NMDA-рецепторів необхідна для нормального функціонування нервової тканини, клінічний успіх може бути досягнутий лише за умов використання антагоністів NMDA-рецепторів, які селективно знижують їх надлишкову активацію. Серед препаратів із зазначеним механізмом дії, звертають на себе увагу деякі похідні адамантану, зокрема мемантин - засіб для лікування судинної деменції, хвороби

Альцгеймера та розсіяного склерозу. Цей препарат є неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів, що обумовлює його церебропротекторну, ноотропну та протипаркінсонічну дію.

Підґрунтям для розробки фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, в діапазоні концентрацій від 3-100 мг/мл, є те, що лікарська речовина володіє властивостями швидкої блокади/деблокади NMDA-рецепторів, що може вказувати на наявність у неї захисної дії на ішемізований головний мозок та робить її перспективним (на відміну від неконкурентних блокаторів NMDA-рецепторів) та більш безпечним нейропротекторним засобом.

Задачею корисної моделі, що заявляється, як раз і є створення на основі фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, в діапазоні концентрацій від 3-100 мг/мл нового вітчизняного безпечного конкурентоспроможного із іншими метаболітотропними засобами препарату для підвищення фармакотерапії нейродегенеративних захворювань різного ґенезу.

Запропонована фармацевтична композиція може бути використана як для недиференційованої терапії ГПМК за ішемічним та геморагічним типами, так і після верифікації підтипу в усі періоди інсульту, лікування транзиторних ішемічних атак, відкритої або закритої ЧМТ та її наслідків, енцефалопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної та ін.), гіпоксичних станів різної етіології, постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), лікування та профілактики ішемічних уражень головного мозку після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії та видалення аневризм в басейні внутрішньої сонної та вертебральних артерій, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Приклад 1. У дослідях на щурах встановлено, що використання фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, при внутрішньовенному введенні щурам у дозах 3; 30; 50 та 100 мг/кг стимулює мозковий кровоплин в басейні внутрішньої сонної артерії в умовах модельного ГПМК за ішемічним та геморагічним типами.

Спроможність фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі покращувати кровопостачання головного мозку свідчить про доцільність її застосування як для недиференційованої терапії ГПМК за ішемічним та геморагічним типами, так і після верифікації підтипу в усі періоди інсульту, а також для лікування транзиторних ішемічних атак, відкритої або закритої ЧМТ та її наслідків.

Приклад 2. Експериментальна терапія щурів з ГПМК за ішемічним типом фармацевтичною композицією для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, у дозі 3 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин ішемії сприяла нормалізації порушених показників кислотно-лужної рівноваги, окисативного стресу та енергетичного метаболізму в ішемізованому головному мозку. Спроможність фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, корегувати зміни у метаболічному гомеостазі ішемізованих нейронів свідчить про доцільність її застосування для лікування енцефалопатії різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної та ін.), гіпоксичних станів різної етіології, постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Приклад 3. Експериментальна терапія щурів з ГПМК за ішемічним типом фармацевтичною композицією для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, у дозі 10 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин ішемії сприяла зменшенню активності маркера нейрональної деструкції (нейронспецифічної енолази), що вказує на послаблення досліджуваною композицією деструктивних змін в ішемізованому мозку, збереження структурної цілісності нейронів, і, як наслідок, зменшення вогнища ішемії та зони пенумбри. Це свідчить про доцільність використання фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, для лікування та профілактики ішемічних уражень головного мозку після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії та видалення аневризм в басейні внутрішньої сонної та вертебральних артерій.

Приклад 4. При дослідженні фармакологічних характеристик аспартат-активованих струмів та модуляції їх фармацевтичною композицією для парантерального застосування, що містить у

складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, на окремих пірамідних нейронах гіпокампу 15-денних білих щурів лінії Вістар WAGGSto було встановлено, що досліджувана композиція проявляє властивості активатора NMDA-рецепторно-іонофорного комплексу пірамідних нейронів гіпокампу із дуже швидкою
 5 блокадою/деблокадою NMDA-рецепторів. Це свідчить про доцільність використання фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, як для недиференційованої терапії ГПМК за ішемічним та геморагічним типами, так і після верифікації підтипу в усі періоди інсульту, лікування транзиторних ішемічних атак, відкритої або
 10 закритої ЧМТ та її наслідків, енцефалопатії різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної та ін.), гіпоксичних станів різної етіології, постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Приклад 5. Експериментальна терапія щурів з ГПМК за ішемічним типом фармацевтичною композицією для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі, у дозі 20
 15 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин ішемії сприяла зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції та нітрозуючого стресу. Це дає підґрунтя її використання для лікування та профілактики ішемічних уражень головного мозку після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії та видалення аневризм в басейні внутрішньої сонної та
 20 вертебральних артерій.

Таким чином, результати проведених досліджень демонструють наявність у діючої речовини та у фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрацій від 3-100 мг/мл, виразних церебропротекторних властивостей на
 25 різних моделях цереброваскулярної патології. Це дає підстави сподіватись на їх ефективність в клінічних умовах як для недиференційованої терапії ГПМК за ішемічним та геморагічним типами, так і після верифікації підтипу в усі періоди інсульту, лікування транзиторних ішемічних атак, відкритої або закритої ЧМТ та її наслідків, енцефалопатії різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної та ін.), гіпоксичних станів різної етіології, постреанімаційної хвороби (стану
 30 після проведення реанімаційних заходів), лікування та профілактики ішемічних уражень головного мозку після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії та видалення аневризм в басейні внутрішньої сонної та вертебральних артерій, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Застосування фармацевтичної композиції, що включає 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі для парантерального застосування як
 40 церебропротекторний засіб.

2. Застосування фармацевтичної композиції за п. 1, яке **відрізняється** тим, що включає 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол або його фармацевтично прийнятні солі в
 діапазоні концентрації від 3-100 мг/мл.

3. Застосування фармацевтичної композиції за п. 1, 2 як для недиференційованої терапії ГПМК за ішемічним та геморагічним типами, так і після верифікації підтипу в усі періоди інсульту,
 45 лікування транзиторних ішемічних атак, відкритої або закритої ЧМТ та її наслідків, енцефалопатії різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної та ін.), гіпоксичних станів різної етіології, постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), лікування та профілактики ішемічних уражень головного мозку після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії та видалення аневризм в басейні внутрішньої сонної та
 50 вертебральних артерій, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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