



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88481** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
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 11511	(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: 25.03.2014	(74) Представник: Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2014, Бюл.№ 6	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ АБО ЇЇ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНИХ СОЛЕЙ ЯК КАРДІОПРОТЕКТОРНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

(57) Реферат:

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

UA 88481 U

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 її фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрацій від 3-100 мг/мл для лікування кардіоваскулярної патології.

5 Не зважаючи на те, що пріоритетним питанням системи охорони здоров'я нашої країни залишається проблема створення та оптимізації можливих шляхів лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), включаючи такі важкі її наслідки, як інфаркт міокарда (ІМ), за даними ВООЗ (2009 рік) за показником летальності, причиною якої була гостра ішемія міокарда, Україна займає перше місце серед європейських країн.

10 Визнано, що основними патогенетичними ланками впливу на розвиток ІХС є застосування препаратів, що відновлюють або покращують кровопостачання міокарда 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 якість життя 15 цих хворих. На жаль, в більшості пацієнтів з різних причин не представляється можливим проведення цих методів лікування через: 1) низьку доступність для населення України; 2) дороговизну; 3) пізню діагностику і вихід з меж терапевтичного вікна; 4) наявність протипоказань та інш. У зв'язку з цим, постає проблема розробки інших альтернативних методів, направлених на захист кардіоміоцитів від дії ішемічного чинника. Одним із можливих варіантів вирішення 20 цього питання є залучення до схем інтенсивної терапії препаратів із кардіопротекторними властивостями.

Попри значні досягнення у створенні нових лікарських засобів із зазначеною дією (метаболітотропні кардіопротектори) ефективність переважної більшості з них з позицій 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 25 для профілактики нападів стенокардії, у відновлювальний період ІМ та при кардіоміопатіях (див. Компендіум 2005, стор. С. 295, Моріон). Тобто їх дія проявляється переважно в умовах тривалого гіпоксичного ураження міокарда.

Окрему групу нозологій, що обумовлюють морфофункціональні зміни кардіоміоцитів є кардіоміопатії різного ґенезу у тому числі постінфарктні, метаболічні, а також внаслідок 30 хронічної екзо- або ендогенної інтоксикації, зокрема на тлі прийому алкоголю або кардіотоксичних препаратів (протитуберкульозні, цитостатики) та інш.

Підґрунтям для розробки фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її 35 фармацевтично прийнятні солі, є те, що вони володіють антигіпоксичними, антиоксидантними властивостями, коригуючим впливом 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 робить перспективним використання запропонованої композиції як кардіопротектор, як при гострій ішемії міокарда, так і при 40 довготривалій коронарній недостатності та кардіоміопатіях.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є створення на основі фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі нового 45 вітчизняного безпечного конкурентоспроможного із зарубіжними метаболітотропними засобами кардіопротектора для підвищення ефективності фармакотерапії 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 стенокардії), ІМ (крупновогнищового та дрібновогнищового, повторного та рецидивуючого), постреанімаційної хвороби (стану після проведення реанімаційних заходів), лікування та профілактики ішемічних постреперфузійних уражень міокарда після тромболілізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії коронарних судин, постінфарктного міокардіосклерозу, кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної), порушеннях 55 серцевого ритму, діабетичних ангіопатій та їх ускладнень.

Приклад 1. У дослідях на котах встановлено, що використання фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі у дозах 3; 5 і 10 мг/кг при її 60 внутрішньовенному введенні, стимулює вінцевий кровотік. Причому зазначена дія не пов'язана із периферичною вазодилатацією, зменшенням венозного притоку та серцевого викиду і не

супроводжується гіпотензією. Спроможність фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі, покращувати кровопостачання міокарда свідчить про доцільність її застосування при гострому коронарному синдромі.

5 Приклад 2. Експериментальна терапія щурів з дрібновогнищевим інфарктом міокарда фармацевтичною композицією для парантерального застосування, що містить у складі діючу речовину 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі у дозі 10 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин ішемії сприяла збільшенню вмісту в кардіоміоцитах білка c-fos, в результаті чого зменшувалась інтенсивність їх некротизації в осередках ішемічних вогнищ. При цьому, відсоток некротизованих кардіоміоцитів зменшувався за рахунок переключення морфологічного типу клітинної смерті з некротичного на більш "м'який" апоптотичний. Спроможність фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі, гальмувати некроз кардіоміоцитів свідчить про доцільність її застосування в умовах інфаркту міокарда.

15 Приклад 3. Експериментальна терапія щурів з дрібновогнищевим інфарктом міокарда фармацевтичною композицією для парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол у дозі 10 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин сприяла підвищенню експресії антиапоптотичного білка bcl-2, що забезпечило гальмування апоптозу та зберігала морфофункціональну активність кардіоміоцитів перифокальної зони та в тих ділянках міокарда де відбулось відновлення кровопостачання (спонтанна реперфузія та відкриття колатералей). Спроможність фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі, свідчить про доцільність її застосування для лікування та профілактики ішемічних постреперфузійних уражень міокарда після тромболізу, стентування, балонної ангіопластики, атероктомії коронарних судин.

20 Приклад 4. Лікувальне введення щурам з дрібновогнищевим інфарктом міокарда фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі у дозі 10 мг/кг один раз на добу впродовж 96 годин ішемії, супроводжувалось збереженням щільності ядер кардіоміоцитів на тлі зниження їх площі за рахунок переважання двоядерних клітин, підвищенням вмісту РНК та транскрипційної активності. Спроможність фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі, дає змогу використовувати її для терапії кардіоміопатій різного ґенезу (алкогольної, інфекційно-токсичної, метаболічної).

35 Приклад 5. Лікувальне введення щурам з дрібновогнищевим інфарктом міокарда фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі у дозі 3; 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 (крупновогнищового та дрібновогнищового, 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.

50 Приклад 6. Превентивне однократне введення щурам фармацевтичної композиції для парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі у дозах 15; 30; 50 та 100 мг/кг, яка застосовувалась за одну годину до моделювання гострої адреналінової кардіоміопатії 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 міокарда (крупновогнищового та дрібновогнищового, 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 парантерального застосування, що містить у складі діючої речовини 1 - адамантилетилокси - 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрацій від 3-100 мг/мл виразних кардіопротекторних 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 міокарда (крупновогнищового та дрібновогнищового, 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 КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Застосування фармацевтичної композиції, що включає 1 - адамантилетилокси 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі для парантерального застосування як кардіопротекторний засіб.
2. Застосування фармацевтичної композиції за п. 1, яке **відрізняється** тим, що включає 1 - адамантилетилокси 3 - морфоліно - 2 - пропанол або її фармацевтично прийнятні солі в діапазоні концентрації від 3-100 мг/мл.
3. Застосування фармацевтичної композиції за п. 1, 2, який **відрізняється** тим, що використовується 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 (крупновогнищового та дрібновогнищового, 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