



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91257** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 01101	(72) Винахідник(и): Мойбенко Олексій Олексійович (UA), Струтинський Руслан Борисович (UA), Ягупольський Юрій Львович (UA), Струтинський Владислав Русланович (UA), Петко Кирило Ігоревич (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.02.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2014, Бюл.№ 12	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАНУ, вул. Богомольця, 4, м. Київ-24, 01024 (UA)

(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUЗІЇ МІОКАРДА

(57) Реферат:

Спосіб попередження інфаркту міокарда при експериментальній ішемії-реперфузії міокарда включає введення вітчизняного фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран Флокаліну. Його вводять перорально в дозі 1,8 мг/кг в експериментах in vivo на анестезованих собаках за 60 хвилин до ішемії, що призводить до розвитку кардіопротекторних реакцій та зменшення розміру інфаркту міокарда на 40 %.

UA 91257 U

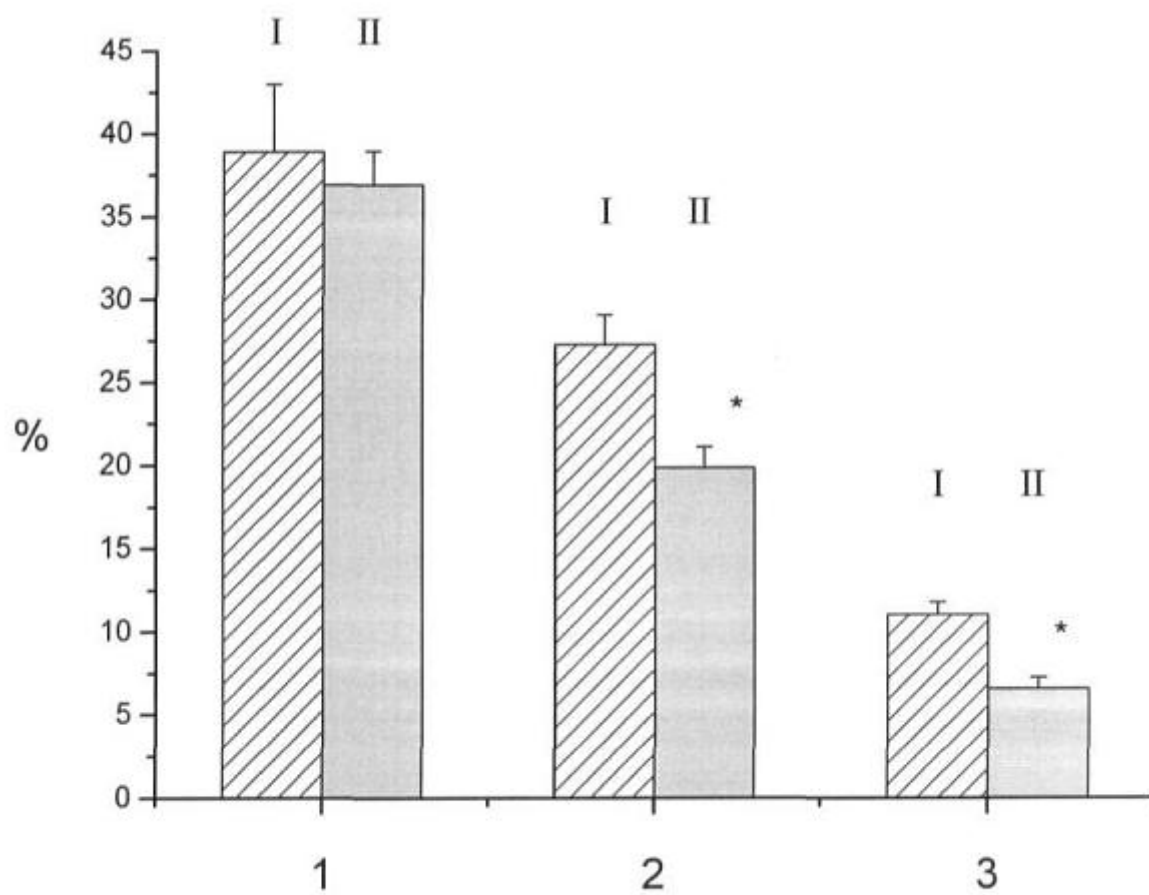


Fig. 1

Корисна модель належить до фізіології, патологічної фізіології та медицини, а саме, до кардіології. Вона може бути застосована для попередження та лікування гострих та хронічних коронарних синдромів, ішемічної хвороби серця та гострого інфаркту міокарда.

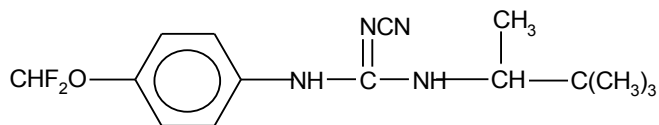
Відомі способи лікування інфаркту міокарда 5 основуються на проведенні комбінованої терапії, що може включати використання блокаторів бета-адренорецепторів, антиадренергетичних препаратів, антагоністів кальцію, судинорозширюючих препаратів, в т.ч. нітровмісних, тромболітиків та ін. [1].

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є спосіб [2], в якому як лікарський засіб використовують субстанцію препарату Флокалін. Недоліком цього способу є внутрішньовенне введення Флокаліну та присутність в складі лікарського засобу диметилацетаміду, необхідного 10 для придання Флокаліну водорозчинних властивостей, що значно підвищує такі ймовірні побічні ефекти як токсичність та інші.

В основу корисної моделі поставлена задача розробка ефективного способу обмеження розміру інфаркту міокарда шляхом застосування нової лікарської форми вітчизняного оригінального міотропного спазмолітика і кардіопротектора, фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих каналів засобу Флокалін (таблетки), перевагою якого порівняно з вищезазначеним способом [2] є пероральне застосування та зменшення токсичності завдяки відсутності в складі лікарського засобу диметилацетаміду.

Технічним результатом корисної моделі, що заявляється, є розвиток захисних кардіопротекторних механізмів та зменшення розміру зони інфаркту (некротичного ушкодження) міокарда після його ішемії-реперфузії.

Суть корисної моделі, що заявляється, полягає в тому, що в ньому застосовують нову лікарську форму (таблетки) вітчизняного фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран засобу Флокалін (N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл(пінаколіл)-N''-ціаногuanідину), загальної формули:



в дозі 1,8 мг/кг шляхом дослідження його кардіопротекторних ефектів в експериментах in vivo на анестезованих собаках зі створенням експериментальної ішемії-реперфузії міокарда та встановлюють, що він є потужним кардіопротектором, який значно зменшує розмір зони інфаркту міокарда (некротичного ушкодження міокарда).

Отримання кардіопротекторного ефекту та зменшення розміру некротичного ушкодження міокарда при ішемії-реперфузії відбуваються за рахунок активації АТФ-залежних калієвих каналів клітинних мембран при пероральному введенні нової лікарської форми (таблетки) засобу Флокалін.

Суть корисної моделі пояснюється відповідним ілюстраційним матеріалом, де:

на кресл. зображено вплив препарату Флокалін в дозі 1,8 мг/кг (II) на розміри зон уражень серця після ішемії-реперфузії міокарда порівняно з контрольними експериментами (I - ішемія-реперфузія без введення Флокаліну); де, 1 - зона ризику/площа лівого шлуночка (%), 2 - зона некрозу/зона ризику (%), 3 - зона некрозу/площа лівого шлуночка (%);, P<0,05 порівняно з контролем.

Даний спосіб реалізується наступним чином. Нова лікарська форма (таблетки) вітчизняного активатора АТФ-чутливих калієвих каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран Флокаліну вводиться перорально за допомогою зонда в дозі 1,8 мг/кг в експериментах in vivo на анестезованих собаках за 60 хвилин до ішемії.

Приклад. Дослідження механізмів кардіопротекторної дії нової лікарської форми Флокаліну (таблетки) проводились в досліді in vivo на анестезованих собаках з локальною ішемією (90 хв) з наступною реперфузією (180 хв). Використовувався метод ретроградної катетеризації, аутоперфузії та прицільної емболізації гілки лівої коронарної артерії, який дозволяє відтворювати локальну ішемію-реперфузію міокарда без розкриття грудної порожнини і зі збереженням спонтанного дихання. Кардіопротекторні ефекти нової форми Флокаліну оцінювались по зміні показників кардіогемодинаміки, біохімічних показників артеріальної крові і міокарда, та розміру зони інфаркту міокарда.

Даний спосіб реалізується при пероральному введенні нової лікарської форми Флокаліну (таблетки) в дозі 1,8 мг/кг за 60 хвилин до ішемії за умов експериментальної гострої ішемії-реперфузії (90 хв. та 180 хв. відповідно) міокарда.

Дані стосовно розмірів ураження міокарда після експериментальної гострої ішемії-реперфузії міокарда представлені в таблиці.

Таблиця

Розміри зон уражень серця після ішемії-реперфузії міокарда в контрольній групі (ішемія-реперфузія) та після введення нової лікарської форми Флокаліну та ішемії-реперфузії ($M \pm m$, $n=6-9$)

Група	Доза Флокаліну, мг/кг	Зона ризику/площа лівого шлуночка (%)	Зона некрозу/зона ризику (%)	Зона некрозу/площа лівого шлуночка (%)
Ішемія - реперфузія	0	38,9 \pm 4,1	27,25 \pm 1,8	11,05 \pm 0,72
Флокалін + ішемія - реперфузія	1,8	36,92 \pm 2,02	19,85 \pm 1,23*	6,59 \pm 0,63*

* $P < 0,05$ - по відношенню до контролю

- 5 Розрахунок величин ішемічного ураження міокарда показує, що після експериментальної гострої ішемії-реперфузії у собак площа зони некрозу по відношенню до площі лівого шлуночка становить 11,05 \pm 0,72 % ($P < 0,05$, $n=9$), а відношення площі зони некрозу до площі зони ризику - 27,25 \pm 1,8 % ($P < 0,05$, $n=9$), див. кресл. і табл. Водночас, пероральне введення нової лікарської форми засобу Флокалін (таблетки) в дозі 1,8 мг/кг зменшує некротичну зону лівого шлуночка та
- 10 призводить до зміни відношень площ зон міокарда лівого шлуночка, а саме зменшення відношень площі зони некрозу до зони ризику і зони некрозу до площі лівого шлуночка (фіг. і табл.). Зокрема, відношення площі зони некрозу до площі зони ризику зменшується у середньому до 19,85 \pm 1,23 % ($P < 0,05$, $n=6$), тоді як у контрольній групі це значення складає 27,25 \pm 1,8 %.
- 15 Вірогідно зменшується і відношення площі зони некрозу до площі лівого шлуночка і складає 6,59 \pm 0,63 % ($P < 0,05$, $n=6$) проти 11,05 \pm 0,72 % у контролі, а отже розмір зони інфаркту міокарда зменшується на 40,36 % (кресл.). Водночас, показники відношення зони ризику до площі лівого шлуночка в експериментах з пероральним введенням флокаліну достовірно не відрізнялись від контрольних (кресл. і табл.).

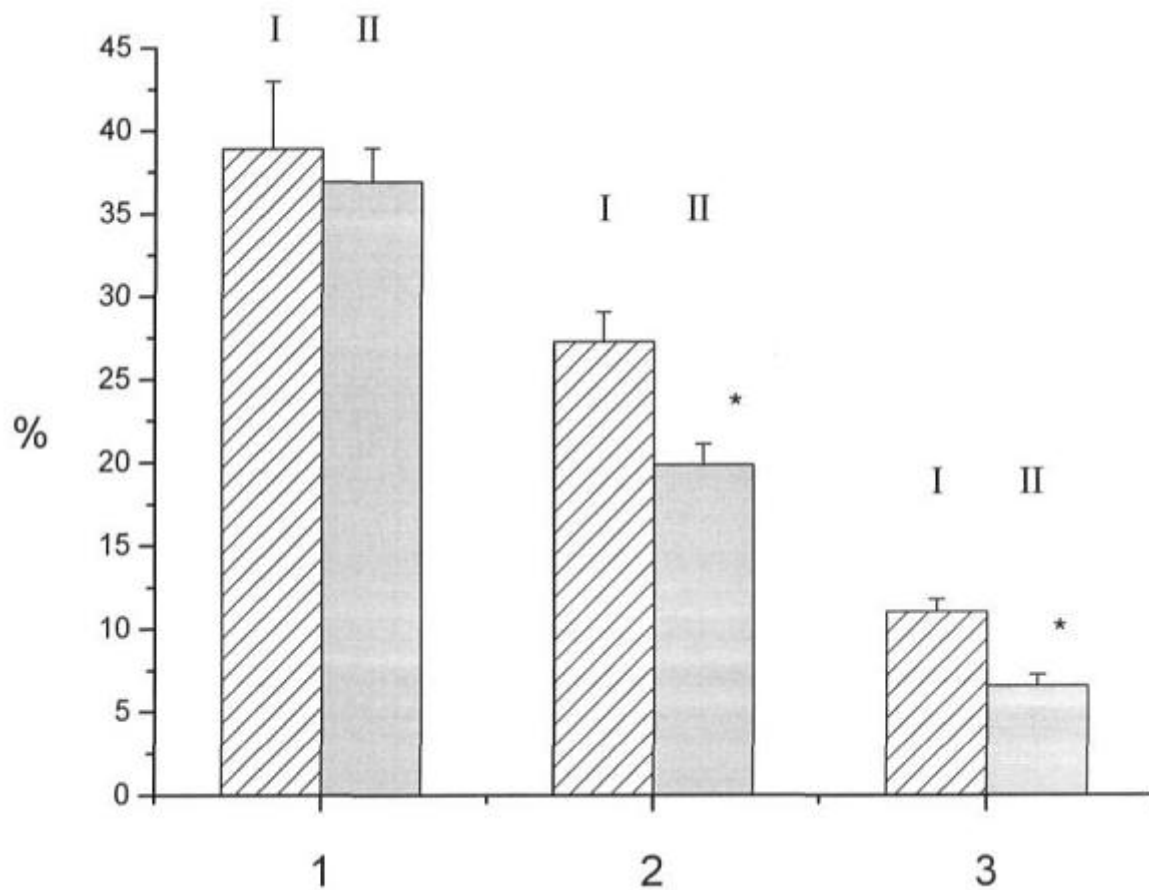
- 20 Таким чином, опираючись на значне зменшення некротичної ділянки серця порівняно з контрольними результатами при пероральному введенні нової лікарської форми засобу Флокалін (таблетки) у дозі 1,8 мг/кг при експериментальній гострій ішемії-реперфузії, слід вважати, що даний спосіб можна успішно використовувати для попередження /або лікування/ інфаркту міокарда шляхом зменшення розміру некротичного ушкодження міокарда (розміру зони інфаркту міокарда).

- 25 Джерела інформації:

1. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 3-е изд. СПб.: "Элби-СПБ", 2005
2. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Ю.Л. Патент України на корисну модель № 59490, МПК А 61 К 31/00. "Спосіб зменшення розміру некротичного ушкодження міокарда при експериментальній ішемії-реперфузії міокарда" № u201102188; Заяв. 24.02.2011; Опубл. 30 10.05.2011. - Промислова власність. - 2011. - Бюл. № 9.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 Спосіб попередження інфаркту міокарда при експериментальній ішемії-реперфузії міокарда, що включає введення вітчизняного фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран Флокаліну, який **відрізняється** тим, що його вводять перорально в дозі 1,8 мг/кг в експериментах *in vivo* на анестезованих собаках за 60 хвилин до ішемії, що призводить до розвитку кардіопротекторних реакцій та зменшення
- 40 розміру інфаркту міокарда на 40 %.



Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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