



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43619 (13) A

(51) 7 A61K31/155

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) БЕТАТИРОН - ПРОЛОНГОВАНИЙ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ЗАСІБ НОВОЇ ГЕНЕРАЦІЇ

(21) 2001042446

(22) 11 04 2001

(24) 17 12 2001

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р.

(72) Дужак Володимир Григорович, Порошина Оксана Володимирівна, Дужак Георгій Володимирович

(73) ДУЖАК ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ

(57) Застосування бетатирону як антигіпертензивного /гіпотензивного/ засобу пролонгованої дії нової генерації для лікування хворих

Винахід відноситься до медицини, а саме до лікарських засобів, і може бути застосованим для лікування хворих

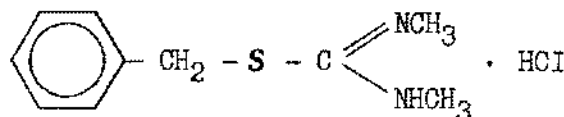
В кардіології симпатолітики використовують для корекції артеріального тиску, але всі вони мають свої вади для зменшення дози резерпін у його комбінують з діуретиками (депресин, адельфан) орнід зараз використовують лише при аритміях серця, бетанідин діє подовж 6 годин і до нього швидко розвивається звикання, гуанетидін стало уже 40 років з успіхом застосовують у лікуванні хворих з артеріальними гіпертензіями (1, 2). Проте гуанетидін, бетанідин і нові гіпотензивні засоби викликають низку небажаних побічних ефектів, які зменшують їх терапевтичну цінність: діарея і біль у животі, загрозливі ортостатичні гіпотонія чи колапс, добові коливання артеріального тиску, затримка рідини в тканинах організму, порушення функції нирок та інше (1, 2, 4). З урахуванням протипоказань лікарі застерігають, що застосування згаданих лікарських засобів має здійснюватися в стаціонарі (1, 2, 4).

У завдання винаходу входило замінити бетанідин, гуанетидін і інші новим активнішим гіпотензивним менш токсичним засобом, який би не мав побічних небажаних ефектів, притаманних попередникам, та розширив арсенал антигіпертензивних засобів.

Раніше було показано, що бетатирон є фізіологічно активною речовиною і захищає від дії радіоактивного випромінювання (3, 5). У цій заявці йдеться про застосування бетатирону як лікарського засобу з швидкою, сталою і високою гіпотензивною активністю, що триває протягом доби після одноразового в'єнного введення. Застосування бетатирону хворим підвищить ефективність їх лікування, скоротить термін перебування хворих на ліжку і позбавить пацієнтів небажаних побічних ефектів, притаманних октадіну і бетанідину.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування бетатирону хворим як антигіпертензивного засобу пролонгованої дії.

Бетатирон - оригінальна органічна сполука (N,N'-диметилбензилізотиуронія дпрохлорид), вперше синтезована у Київському н-д інституті фармакології та токсикології МОЗ України і описана нами як фізіологічно активна речовина (3). Її структурна формула



Це білий кристалічний порошок добре розчинний у воді, молекулярна маса становить 230,75.

Перевага бетатирона над гуанетидином, бетнілем та бетанідіном доводиться наступними прикладами.

Приклад 1. Гіпотензивну активність бетатирону порівнювали на 4-х видах лабораторних тварин (білі щури лінії Вістар 220-240 г, на кролях Шиншила 1,7-1,9 кг, безпородних котах 2,2-2,5 кг і на собаках 8-10 кг). Гіпотензивний ефект досліджуваних препаратів оцінювали через 3 години після їх внутрішньовенного введення. Результати дослідів обробляли методом варіаційної статистики по Мілеру і Тейнеру. Розраховували середнє арифметичне та його стандартну помилку, у скринінгових дослідах для порівняння використовували еквімолекулярні (на щурах) та еквіефективні дози для більших тварин (табл. 1). Під час потімблених досліджень користувались методом вивчення залежності "доза-ефект" і для об'єктивної оцінки застосовували статистичні показники "одиниця дії 30" (ОД₃₀) та "індекс широти фармакологічної дії" (1). Ці результати наведені у табл. 2.

Цифровий матеріал табл. 1 свідчить про те, що бетатирон у дозі 0,025 ммоль/кг викликає най-

більшу потензивну реакцію системного артеріального тиску (САТ) у нормотензивних щурів (34,9 ± 5,6%)

Таблиця 1

Вплив бетатирону і прототипів на САТ різних видів тварин

Препарат	Доза		Зниження САТ, %	Р
	мг/кг	ммоль/кг		
Білі щури				
Гуанетидін (6)*	8,2	0,025	19,7± 2,2	<0,05
Бретілій (5)	8,2	0,025	23,7 ± 3,9	>0,05
Бетанідін (5)	6,6	0,025	17,2 ± 3,5	<0,05
Бетатирон (5)	5,8	0,025	34,9 ± 5,5	
Кролі				
Гуанетидін (5)	15,0	0,06	32,0 ± 6,1	
Бетатирон (5)	11,5	0,05	26,0 ± 4,8	>0,05
Коти				
Гуанетидін (5)	20,0	0,08	35,0 ± 9,9	
Бетатирон (5)	11,5	0,05	30,0 ± 6,7	>0,05
Собаки				
Гуанетидін (5)	10,0	0,04	зростання САТ	<0,05
Бетатирон (7)	11,5	0,05	/+17 ±3,0/ /24,0± 3,8/	

Примітка: У дужках - кількість тварин у досліді

На кролях, котах і собаках ми вивчали і порівнювали дози гуанетидіну та бетатирону, які здатні при внутрішньовенному введенні викликати потензивну реакцію САТ в межах середньої статистичної величини 30%. Аналіз цифрового матеріалу табл. 1 показує, що такою дозою бетатирону становить величина 0,05 ммоль/кг. Гуанетидін здатний викликати таке зниження САТ у кролів дозою 0,06 ммоль/кг, а у котів - значно більшою - 0,08 ммоль/кг. У собак гуанетидін викликає коливання САТ, а через 3 години після внутрішньовенного введення спостерігається підвищення САТ в середньому на 17,0 ± 3,0%.

Методом дослідження залежності між дозою речовини і відповідною реакцією організму на цю дозу на білих щурах ми отримали кількісні величини потензивної активності порівнюваних препаратів у мг/кг (одиниці дії 30). Цифровий матеріал приведено у табл. 2.

Методом дослідження залежності між дозою речовини і відповідною реакцією організму на цю дозу на білих щурах ми отримали кількісні величини потензивної активності порівнюваних препаратів у мг/кг (одиниці дії 30). Цифровий матеріал приведено у табл. 2.

Таблиця 2

Залежність "доза-ефект" бетатирону і прототипів на САТ білих щурів

Препарат	Доза, мг/кг	Зниження САТ, %	Кількість тварин	ОД ₅₀ , мг/кг
Бретілій	1,0	9	5	-
"	2,5	13	5	-
"	4,0	19	5	-
"	-	-	-	8,4

Препарат	Доза, мг/кг	Зниження САТ, %	Кількість тварин	ОД ₃₀ , мг/кг
Гуанетидін	5,0	18	5	-
"	10,0	26	5	-
"	20,0	33	5	-
"	-	-	-	11,2
Бетанідін	1,0	10	5	-
"	2,0	16	5	-
"	3,0	22	5	-
"	-	-	-	6,7
Бетатирон	1,0	21	5	-
"	2,0	25	5	-
"	3,0	31	5	-
"	-	-	-	3,0

Цифрові дані табл. 2 свідчать про те, що статистичний показник гіпотензивної активності бетатирону ОД₃₀ дорівнює 3,0 мг/кг. Тобто, гіпотензивна активність прототипів менша бетанідіна у 2,2 рази, бретілія у 2,8 рази і гуанетидіна у 3,7 рази. Крім того, експериментальний матеріал, отриманий у цих дослідках, дозволив провести статистичний аналіз і науково обґрунтувати індекс ши-

роти фармакологічної дії (І) досліджуваних препаратів (табл. 3).

Графічні розрахунки ОД₃₀ і ДЛ₅₀ з урахуванням молекулярної маси препаратів забезпечили об'єктивний характер висновків щодо місця бетатирону відносно прототипів від меншого до найбільшого індексу бретілії (5), гуанетидіну (6,3), бетанідіну (12,4), бетатирону (23,8).

Таблиця 3

Індекси широти фармакологічної дії прототипів і бетатирону

Препарат	Мол. маса	ДЛ ₅₀ , ммоль/кг	ОД ₃₀ , ммоль/кг	Індекс широти, І
Бретілії	327	0,13	0,026	5,0
Гуанетидін	248	0,286	0,045	6,3
Бетанідін	266	0,31	0,025	12,4
Бетатирон	231	0,31	0,013	23,8

Таким чином, широта фармакологічної дії бетатирону більша за широту фармакологічної дії гуанетидіну в 3,8 рази, а бетанідіну - в 1,9 рази.

Приклад 2. Справжній гіпотензивний засіб має знижувати артеріальний тиск також при патологічно високому тиску. Дослідження проводять на тваринах з різними моделями гіпертензії. Для цього брали чотири групи щурів по 5 тварин у групі: дві групи щурів з моделлю спонтанної гіпертензії і дві групи щурів з "нормальним" артеріальним тиском. Першу групу гіпертензивних щурів лікували гуанетидіном у дозі 10 мг/кг, другу групу лікували бетатироном у дозі 2 мг/кг, третю і четверту гру-

пи лікували гуанетидіном і бетатироном у тих самих дозах (табл. 4). Експериментально встановлено, що бетатирон у дозі 2 мг/кг (0,0087 ммоль/кг) знижує САТ щурів з спонтанною гіпертензією на 68,4,6 мм рт.ст., що становить 41±2,8% від вихідного рівня. В аналогічному досліді гуанетидін у дозі 10 мг/кг (0,04 ммоль/кг) зменшив САТ щурів на 67 мм рт.ст., тобто на 40±4,8%. У нормотензивних щурів ці ефекти були значно меншими і становили відповідно для бетатирону 31 мм рт.ст. (тобто 25±4,6%), для гуанетидіну - 29 мм рт.ст. (тобто 26±1,5%). Принципово зауважити, що застосовані дози препаратів різнилися між собою у 4,5 рази.

Таблиця 4

Вплив бетатирону і гуанетидіну на артеріальний тиск щурів

Стан тварин	Зниження артеріального тиску			
	при дії бетатирону		при дії гуанетидіну	
	мм рт. ст.	%	мм рт. ст.	%
Щури з спонтанною гіпертензією	88 ± 4,6	41 ± 2,8	67 ± 5,2	40 ± 4,8
Нормотензивні щури	31 ± 4,9	25 ± 4,6	29 ± 2,7	26 ± 1,5

Таким чином, бетатирон характеризується значно більшою антигіпертензивною активністю в порівнянні з гуанетидіном.

Приклад 3. Кролів з плутриновою гіпертензією розділяють на 3 групи по 5 тварин у групі. Першу групу кролів лікують бетатироном, вводячи препарат у шлунок через зонд щоденно у дозі 11,5 мг/кг протягом 21 дня. Другу групу

кролів лікують таким же чином гуанетидіном у дозі 12,4 мг/кг. Третій групі кролів (контроль) вводили фізіологічний розчин у тому ж об'ємі. Кожні 3 дні виміряли артеріальний тиск у сонній артерії, виведений у "лоскут" на шиї тварини. Усі кролі утримувались в лабораторній клініці на стандартному раціоні. Результати досліджень приведені в табл. 5.

Таблиця 5

Терапевтичний ефект препаратів на кролях з моделлю плутринової гіпертензії

Препарат	Рівень САТ, мм рт. ст.			Ефект, мм рт. ст.
	"Норма"	перед лікуванням	після лікування	
Бетатирон	114 ± 3,8	167 ± 5,8	112 ± 8,6	55
Гуанетидін	112 ± 4,7	156 ± 4,8	119 ± 5,8	37
Фізіологічний розчин	113 ± 3,8	158 ± 2,9	149 ± 4,1	9

Результати дослідів показують, що бетатирон має антигіпертензивні властивості і дещо ефективніше знижує САТ кролів з плутриновою гіпертензією в порівнянні з гуанетидіном.

Приклад 4. Антигіпертензивний ефект бетатирону у кролів з моделлю рефлексогенної гіпертензії. Завчасно підготовлені кролі з рефлексогенною гіпертензією по Ван-Леєрзуму розділяють на 3 групи по 5 тварин у групі. Групу № 1 лікували бетатироном, застосовуючи в шлунок за

допомогою зонда у дозі 11,5 мг/кг щоденно протягом трьох тижнів. Групу № 2 лікували гуанетидіном у дозі 12,4 мг/кг таким же шляхом. Кролям групи № 3 вводили фізіологічний розчин. Артеріальний тиск вимірювали у сонній артерії, виведений у шкіряний лоскут на шиї тварини по Ван-Леєрзуму, кожні 3 доби і реєстрували на поліграфі РМ-85 "Ніхон Когден" при швидкості руху стрічки 100 мм/сек. Отриманий цифровий матеріал наведений у табл. 6.

Таблиця 6

Терапевтичний ефект досліджуваних препаратів у кролів з експериментальною моделлю рефлексогенної гіпертензії

Препарат	Рівень САТ, мм рт. ст.			Ефект, мм рт. ст.
	"Норма"	перед лікуванням	після лікування	
Бетатирон	119 ± 5,3	175 ± 3,8	104 ± 4,8	71
Гуанетидін	110 ± 5,1	160 ± 9,3	117 ± 3,4	43
Фізіологічний розчин	117 ± 2,9	162 ± 6,7	152 ± 5,7	10

Аналіз цифрового матеріалу табл. 6 показує, що бетатирон є високоактивний антигіпертензивний засіб, який ефективно нормалізує САТ кролів з моделлю рефлексогенної гіпертензії.

Приклад 5. На відміну від гуанетидіну, бетатирон після одноразового введення під шкіру в умовно терапевтичній дозі (10% від ДЛ₅₀) не викликав протягом доби коливань артеріального тиску.

спочатку він поступово знижувався, протягом трьох годин досягав максимального зниження, протягом 19 годин утримувався на рівні фармакологічної гіпотензії і після цього артеріальний тиск також поступово повертався до початкового рівня, але не досягав його протягом доби

Приклад 6. У протилежність прототипу бетанідину, до бетатирону не розвивається звикання. Крім того, дуже важливою властивістю бетатирону є те, що він не кумулює при застосуванні.

Під кумуляцією розуміють посилення дії препарату при багаторазовому введенні його в організм. При розвитку звикання - знижується активність ксенобіотика.

З метою вивчення кумулятивних властивостей бетатирону групи із 30 білих мишей вводили

протягом 10 діб щоденно під шкіру розчин препарату з розрахунку 36 мг/кг, тобто 20% від ДЛ₅₀. Таким чином, кожна миша протягом 10 діб отримала дві ДЛ₅₀ бетатирону (360 мг/кг), що становить більше абсолютно летальної дози. Контрольні групи мишей (30 тварин) вводили фізіологічний розчин.

Середньолетальні дози бетатирону у контрольних і "субхронічних" мишей вивчали шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення препарату через одну добу після закінчення "субхронічного" введення (10 діб). Цифровий матеріал, отриманий у експерименті, обробляли за методом Литчфілда і Уїлкоксона. Визначали ДЛ₁₆, ДЛ₅₀, ДЛ₈₄ та їх стандартні помилки. Опрацьовані дані приводимо у табл. 7.

Таблиця 7

Вплив субхронічного введення (10 діб) бетатирону на величину ДЛ₅₀ при одноразовому внутрішньочеревному введенні

Етапи експеримента	Гостра токсичність ДЛ ₅₀ , мг/кг	P
Мишам вводили фізіологічний розчин	72,0 ± 5,2	-
Мишам вводили бетатирон субхронічно 360 мг за 10 діб	68,0 ± 4,1	> 0,05

Цифровий матеріал табл. 7 свідчить про те, що гостра токсичність (ДЛ₅₀) бетатирону для обох груп мишей не відрізняється, тобто бетатирон не кумулює і до нього не розвивається звикання.

Приклад 7. Бетатирон у протилежність гуанетидину не прискорював евакуаторну функцію

шлунково-кишкового тракту і не викликав проносу. Спостереження проводились на різних видах лабораторних тварин (білі миші, щури, морські свинки, кролі, коти). Результати спостережень приведено в табл. 8.

Таблиця 8

Вплив бетатирону і гуанетидину на евакуаторну функцію шлунково-кишкового тракту

Препарат	Вид тварини	Шлях введення	Порушення функції	
			пронос	пом'якшення випорожнення
Бетатирон	щури	в/черевинно	-	-
"-	м/свинки	в м'язи	-	-
"-	кролі	під шкіру	-	-
"-	кшки	під шкіру	-	-
Гуанетидін	миші	в/черевинно	+	+
"-	щури	в/черевинно	+	+
"-	м/свинки	в м'язи	+	+
"-	кролі	під шкіру	+	+

Дані таблиці 8 свідчать про те, що гуанетидін стимулює прискорення евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту, що призводить до проносу у дослідних тварин або пом'якшення випорожнень. У різних видів тварин при різних шляхах і дозах введення бетатирон не стимулює евакуаторну функцію шлунково-кишкового тракту. Тому доцільно припустити, що бетатирон при застосуванні

хворим не буде викликати проносу і тенезмів у животі.

Таким чином, експериментально показано, що бетатирон за своїми фармакодинамічними, токсикологічними та загальнобіологічними властивостями переважає прототипи бетатирон має високу ппотензивну активність в порівнянні з бретилієм, бетанідіном та гуанетидіном, він більш

ефективно нормалізує артеріальний тиск в стані гіпертензії, бетатирон характеризується значно більшою широтою фармакологічної дії і практично позбавлений небажаних побічних ефектів, притаманних прототипам. За цими ознаками бетатирон здатний замінити кожного з перелічених прототипів. Особливого значення набув бетатирон у зв'язку з тривалістю його гіпотензивної дії, яка не поступається тривалості дії еналаприлу (4).

Джерела інформації

1 М.Д. Машковский. Лекарственные средства Т.1 - 13, новое издание. Харьков: Торгсин, 1997, с.560.

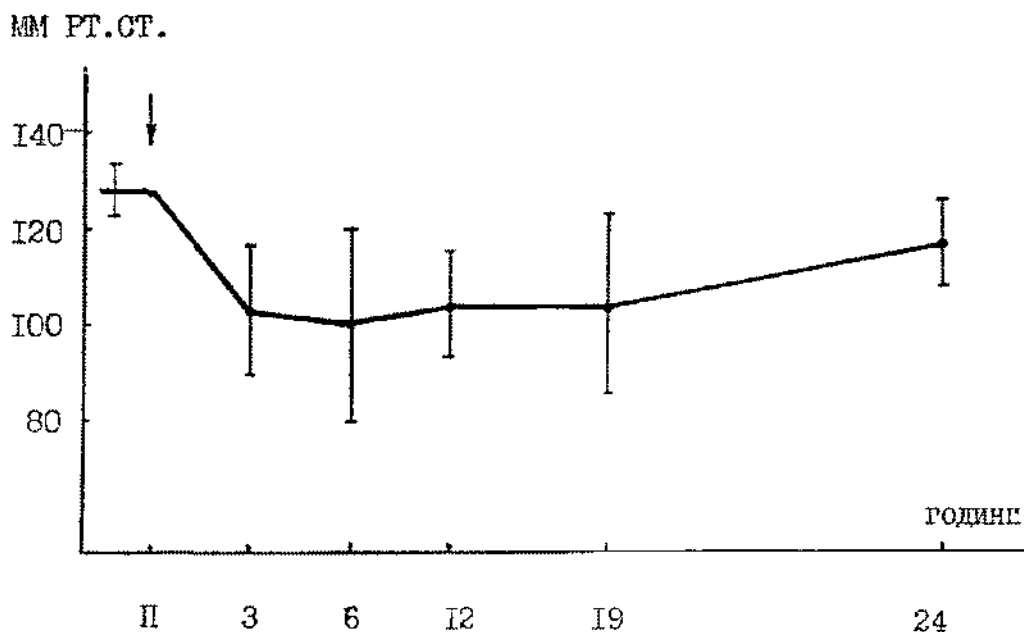
2 Хауслер Г., Хефли В. Модификация высвобождения веществами, блокирующими адренер-

гический нейрон, и веществами, влияющими на потенциал действия // Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов / Под ред. Д.М. Патона. М.: Медицина, 1982, с.177-207.

3 А.с. 543651, МКИ2 C07C 157/14, A61K 31/17. Галоидгидраты N,N'-диметиларалкилизотиомочевин, проявляющие вазоактивное действие / В.Г. Дужак, В.Д. Бойко. Опубликовано 25.01.77. Бюл. № 3.

4 Фарминдекс. Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: Медицинский информационный центр, 1997, с.1000-1004.

5 А.с. СССР 768168, МКИ2 C07 157/14. Галоидгидраты аралкил-изотиурония, проявляющие радиозащитное действие / В.Г. Дужак, В.И. Милько, В.Д. Бойко, Р.П. Матюшко.



Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3-72-89 (03122) 2-57-03