



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96835 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4,3'-СПІРО[(2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-С]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2'-ОКСІНДОЛУ] ЯК ЗАСОБУ З АНКСІОЛІТИЧНОЮ ДІЄЮ**

1

(21) а201003625

(22) 29.03.2010

(24) 12.12.2011

(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

(72) ЦУБАНОВА НАТАЛЯ АНАТОЛІЇВНА, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, РЕДЬКІН РУСЛАН ГРИГОРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 87952 C2, 25.08.2009

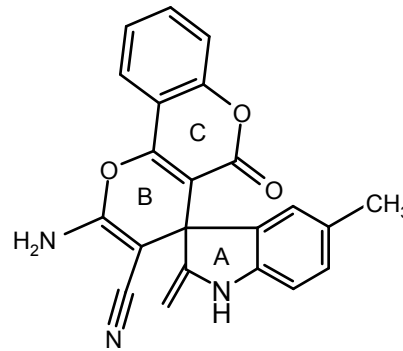
WO 2008/060789 A2, 22.05.2008

US 6465660 B1, 15.10.2002

Редькін Р.Г. Синтез і дослідження біологічної активності структурних аналогів епіфізарного гормону мелатоніну та гетероциклічних сполук на їх основі: Автореф. дис. канд. фармац. наук. - Нац. фармац. ун-т. - Х., 2008. - 20 с. - укр.

2

(57) Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] загальної формули:



як анксиолітичного засобу.

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів синтетичного походження з анксиолітичною дією.

Питання фармакологічної корекції тривожних станів препаратами анксиолітичної дії є актуальним не лише для психіатрії, але й для терапії багатьох соматичних захворювань, неврології, онкології, дерматології, геріатрії, акушерстві та гінекології тощо. Анксиолітики використовуються також в хірургії та анестезіології для премедикації і атаральгезії. Препарати з анксиолітичною дією застосовують і практично здорові люди для попередження або усунення наслідків емоційного стресу. За даними медичної статистики від 10 до 15 % всього населення у різних країнах щонайменше раз на рік отримують рецепт на препарат для зменшення рівня тривожності. Проте застосування більшості відомих анксиолітичних засобів викликає значні побічні ефекти, існують протипоказання та негативна взаємодія з іншими лікарськими препаратами, що обмежує можливості їхнього використання [1].

Відомий препарат із анксиолітичною дією діазепам (похідне бензодіазепінів) чинить анксиоліти-

чну, седативну, міорелаксуючу та протисудомну дію, потенціює ефекти ГАМК-ергічної системи за рахунок стимуляції центральної дії ГАМК - основного гальмівного медіатора головного мозку.

Однак діазепам протипоказаний при порушеннях функції печінки, алкогольної залежності. Також при медичному застосуванні діазепаму досить часто виникають побічні явища, як-то: гіперседація (дозозалежна денна сонливість, порушення уваги, зниження рівня активності); міорелаксація (загальна м'язова слабкість, слабкість деяких груп м'язів); «поведінкова токсичність» (легке порушення когнітивних функцій та психомоторних навичок); психічна та фізична залежність, яка виникає при тривалому прийомі. Застосування діазепаму може стати причиною артеріальної гіпотензії, диспепсії, дизурії, підвищення внутрішньоочного тиску [1,3].

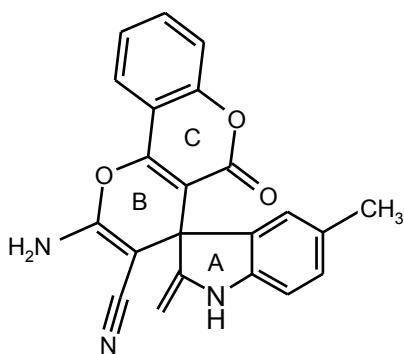
Вищезазначене свідчить про актуальність питань щодо пошуку та розробки ефективних лікарських засобів з вираженою вибірковою анксиолітичною дією та низькою токсичністю.

(13) C2

(11) 96835

(19) UA

З джерел інформації відомий 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] формули:



що виявляє антигіпоксанту активність [2].

Анксиолітична дія даної сполуки невідома з джерел інформації. Задачею винаходу є розширення арсеналу анксиолітичних засобів.

Поставлена задача досягається шляхом застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] за новим призначенням - як анксиолітичного засобу.

Авторами вперше було виявлено анксиолітичну дію 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу], невідому з джерел інформації.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1.

Дослідження анксиолітичної дії заявленого засобу проводили на білих нелінійних мишах ма-

сою 18-24 г у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту [4].

Заявлений засіб вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково у дозах: 0,5 мг/кг та 5 мг/кг (розчинник - персикова олія) протягом двох діб, в останнє за 1 годину до тестування. Препарат порівняння діазепам (реланіум, «Polfa», Польща) вводили у дозі 10 мг/кг за аналогічною схемою.

Тварини групи інтактного контролю отримували внутрішньошлунково одноразово еквівалентну кількість розчинника - персикової олії.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Ст'юдента.

Результати вивчення анксиолітичної активності заявленої сполуки та препарату порівняння діазепаму наведені у таблиці 1.

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що заявлений засіб виявляє дозозалежну анксиолітичну дію. При введенні заявленої сполуки у дозі 0,5 мг/кг спостерігається тенденція до зменшення рівня тривожності у дослідних тварин: зменшується кількість відвідувань темного рукава та час перебування у ньому, дещо збільшується час знаходження в освітлених ділянках лабіринту. У дозі 5 мг/кг заявлена сполука значно зменшила тривожність, що виявилось у вірогідних змінах досліджуваних показників відносно інтактного контролю: збільшенні у 6 разів часу перебування тварини на освітлених ділянках лабіринту (149±12,8 с проти 24,8±5,15 с у тварин інтактного контролю), зменшенні у 1,8 разу часу перебування у темному рукаві, редукції показників емоційності.

Таблиця 1

Вплив заявленої сполуки та діазепаму на поведінку мишей у піднесеному хрестоподібному лабіринті (експозиція 5 хв.)

Показники	Групи			
	Інтактний контроль (n=12)	Діазепам, 10 мг/кг (n=11)	Заявлений засіб, 0,5 мг/кг (n=7)	Заявлений засіб, 5 мг/кг (n=14)
Латентний період входу до темного рукава, с	5,00±0,88	26,7±1,66*	4,28±1,08 [#]	4,07±0,78 [#]
Час перебування в темному рукаві, с	270±4,78	95,6±3,91*	239±14,7 [#]	148±13,03 ^{**}
Час перебування в освітленому рукаві, с	24,8±5,15	178±3,24*	56,9±14,6 [#]	149±12,8*
Кількість відвідувань темного рукава	4,58±0,26	2,00±0,30*	3,00±0,44	2,29±0,22*
Емоційні реакції:	0,83±0,27	0,36±0,15	0,57±0,30	0,21±0,11
- болюси	(0÷3)	(0÷1)	(0÷2)	(0÷1)
- уринації	0±0	0±0	0±0	0±0

Примітки:

* - відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, p<0,001;

[#] - відхилення показника достовірно відносно препарату порівняння, p<0,01

Встановлено, що діазепам значно збільшував латентний період входу до темного рукава, у 2,8 разу зменшував час перебування у темному рукаві та в 7,3 разу збільшував час перебування у ділянці лабіринту, що була освітлена, також зменшував показники емоційності.

Результати досліджень, наведені у таблиці 1, свідчать, що заявлений засіб у дозі 5 мг/кг виявляє виражену анксиолітичну активність на рівні діазепаму в дозі 10 мг/кг, на що вказує відсутність вірогідних відмінностей за показником часу перебування в освітленій ділянці лабіринту та досто-

вірне зменшення кількості відвідувань темного відсіку лабіринту.

Приклад 2.

Після виявлення анксиолітичної активності досліджуваної сполуки необхідно було з'ясувати, чи є ця дія вибірковою.

Дослідження впливу заявленого засобу на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається (10 обертів/хв.), проводили на білих нелінійних мишах.

Заявлений засіб вводили експериментальним тваринам внутрішньошлунково у дозах: 0,5 мг/кг та 5 мг/кг (розчинник - персикова олія) про-

тягом двох діб, останній раз за 1 годину до тестування. Препарат порівняння діазепам (реланіум, «Polfa», Польща) вводили у дозі 10 мг/кг за аналогічною схемою.

Тварини групи інтактного контролю отримували внутрішньошлунково одноразово еквівалентну кількість розчинника - персикову олію.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою кутового перетворення Фішера. Результати вивчення впливу заявленої сполуки та препарату порівняння діазепаму на м'язовий тонус і координацію рухів наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив заявленої сполуки та діазепаму на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається (10 обертів/хв.).

Час падіння	Групи			
	Інтактний контроль (n=10)	Діазепам, 10 мг/кг (n=8)	Заявлений засіб, 0,5 мг/кг (n=8)	Заявлений засіб, 5 мг/кг (n=11)
Кількість мишей, які впали зі стержня, що обертається (абс./%)				
до 30 с	2/20 %	6/75 %*	2/25 %	3/27,3 %
до 1хв.	4/40 %	8/100 %**	4/50 %***	4/36,4 %***

Примітки:

* - відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,01$

** - відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю, $p < 0,001$

*** - відхилення показника достовірно відносно препарату порівняння діазепаму, $p < 0,001$

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що заявлений засіб не чинить негативного впливу на тонус скелетної мускулатури та координацію рухів. Він не збільшує показник кількості мишей, що не утримались на стрижні, на відміну від діазепаму, який вірогідно знижує тонус м'язів та порушує координацію рухів і вже протягом 1 хвилини призводить до падіння всіх мишей.

Таким чином, заявлена сполука виявляє виражену анксиолітичну активність без проявів міорелаксації, які характерні для еталонного засобу анксиолітичної дії діазепаму.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці у складі фармацевтичних засобів для зняття підвищеного рівню тривожності.

Джерела інформації:

1. Штрыголь С.Ю., Картунова Т.В., Штрыголь Д.В. Транквилизаторы (анксиолитики): фармакологические свойства, направления совершенствования, проблемы безопасности применения // Провизор. - 2005. - №20. - С. 14-18.

2. 4,3'-Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксантну активність. Редькін Р. Г., Цубанова Н.А., Черних В. П., Шемчук Л. А., Березнякова А.І., Репетева О.В. // Деклараційний патент України на винахід UA 87952 С2.- Бюл. № 16 від 25.08.2009. 8 с

3. Компендиум 2006 - лекарственные препараты / под ред. В.К. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - С. С-81-82.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: ИИА «Ремедиум», 2000. - 398с.