

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 98724

ЗАСТОСУВАННЯ 4,3'-СПІРО[(2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-С]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2'-ОКСІДОЛУ] ЯК НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи **11.06.2012.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

М.В. Паладій





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98724** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

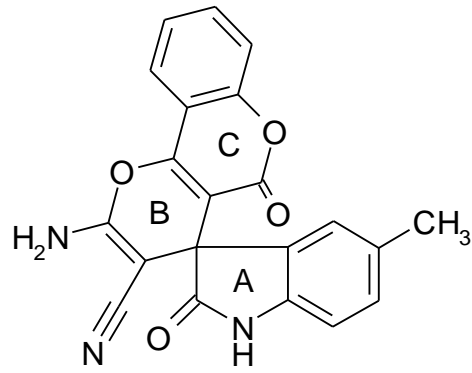
<p>(21) Номер заявки: а 2011 02182</p> <p>(22) Дата подання заявки: 24.02.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.06.2012</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2011, Бюл.№ 15</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.06.2012, Бюл.№ 11</p>	<p>(72) Винахідник(и): Цубанова Наталя Анатоліївна (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Редькін Руслан Григорович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, буд. 53, м. Харків, 61002 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 87952 C2, 25.03.2009 UA 49789 U, 11.05.2010 Вплив спіразидолу - структурного аналога мелатоніну на процеси перекисного окиснення ліпідів в умовах токсичного гепатиту у мишей / О.В. Репетева, В.І. Березняков, І.Ю. Тіщенко, Р.Г. Редькін // Запорозж. мед. журн. — 2007. — N 4. — С. 133-135. Антигіпоксичні, антиоксидантні та антиексудативні властивості спіроциклічних оксоіндольних похідних 2-аміно-4Н-пірану-структурних аналогів мелатоніну: автореф. дис... канд. фармац. наук / О.В. Репетева; Нац. фармац. ун-т. — Х., 2009. — 20 с.</p>
---	---

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4,3'-СПІРО[(2-АМІНО-3-ЦІАНО-4,5-ДИГІДРОПІРАНО[3,2-С]ХРОМЕН-5-ОН)-5-МЕТИЛ-2'-ОКСІНДОЛУ] ЯК НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ

(57) Реферат:

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

UA 98724 C2



як нефропротекторного засобу.

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

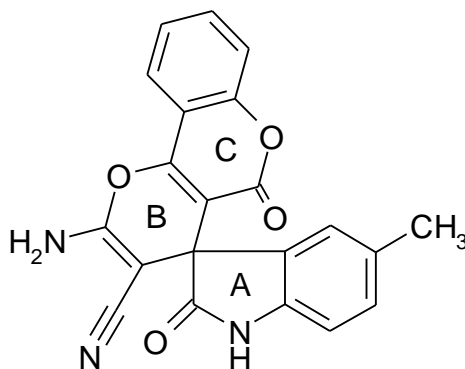
При захворюваннях нирок небезпечним є розвиток гострої ниркової недостатності. Цей симптомокомплекс характеризується швидкою втратою гомеостатичних функцій нирок. Він спостерігається у 5 % усіх госпіталізованих пацієнтів і переважає серед хворих хірургічного та акушерського профілю [1]. Лікування гострої ниркової недостатності належить до числа найважливіших проблем медицини та фармації. Незважаючи на удосконалення методів профілактики та лікування, смертність при даній патології складає 50 %, а в окремих групах хворих (дитячий і літній вік, поліорганна недостатність) сягає 80 %. Тому пошук нових нефропротекторних засобів є актуальним.

З метою зменшення рівня азотемії та посилення екскреції азотвмісних метаболітів використовуються гіпоазотемічні фітопрепарати: хофітол; леспенефрил; байкалін тощо [1].

Фармакологічна активність відомого лікарського препарату хофітолу [2] обумовлена дією комплексу біологічно активних речовин, що входять до складу листя артишоку польового: аскорбінова кислота, каротин, вітаміни В₁ та В₂, інулін, покращують обмінні процеси в організмі та знижують вміст сечовини в крові. Показанням для призначення хофітолу є хронічний гепатит, цироз печінки, хронічний безкам'яний холецистит, дискінезія жовчних шляхів за гіпокінетичним типом, хронічний нефрит, хронічна ниркова недостатність.

Недоліками хофітолу є прояви побічної дії - діарея та алергічні реакції внаслідок тривалого застосування [2]. Протипоказаннями для призначення хофітолу є підвищена чутливість до компонентів препарату, а саме до метілпарагідроксибензоату, пропілпарагідроксибензоату, непрохідність жовчовивідних шляхів, захворювання печінки, тяжка печінкова недостатність.

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



що виявляє антигіпоксантну та церебропротекторну активність [3, 5]. Проте, аналіз зазначених джерел не виявив відомостей про здатність даної сполуки чинити нефропротекторну дію.

Задачею винаходу є розширення арсеналу нефропротекторних засобів за рахунок 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 нефропротекторного засобу.

Поставлена задача вирішується застосуванням 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] як нефропротекторного засобу.

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

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад

Дослідження нефропротекторної дії заявленого засобу проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-250 г на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності (ГНН). Тотальну ішемію обох нирок відтворювали під тіопенталонатрієвим наркозом, накладаючи спеціальні судинні затискачі на обидві ниркові ніжки на 75 хв [6]. Стан видільної функції нирок (ВФН) визначали у попередньо адаптованих тварин за допомогою тесту водного навантаження (3 % від маси тіла).

Заявлений засіб вводили експериментальним тваринам внутрішньоочередово у лікувально-профілактичному режимі протягом трьох діб у дозі 5 мг/кг до моделювання ГНН та дві доби на тлі ГНН. Препарат порівняння хофітол вводили за аналогічною схемою в дозі 110 мг/кг, яка відповідає середньотерапевтичній дозі для людини [2]. Перерахунок доз для щурів зроблено з урахуванням коефіцієнту Ю. П. Риболовлева [4].

Ефективність заявленої сполуки та препарату порівняння хофітолу визначали за показниками видільної функції нирок на першу добу ГНН за біохімічними показниками сечі й сироватки крові на другу добу ГНН. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistika 6.0. з використанням критерію Стьюдента та кутового перетворення Фішера.

Результати вивчення нефропротекторної активності заявленої сполуки та препарату порівняння хофітолу наведено у таблицях 1 та 2.

При ішемічній ГНН у тварин групи контрольної патології відбувається значне порушення функцій нирок: достовірно знижується діурез, у 58,3 % тварин зареєстровано анурію (табл.1). Протягом 2 діб у тварин групи контрольної патології прогресувала висока протеїнурія, азотемія на тлі дуже низької швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) - у 50 разів нижче показників інтактного контролю. Показником тяжкого перебігу модельної патології є також вірогідне збільшення цитолітичних ферментів АлАТ та АсАТ у сироватці крові (табл.2), що свідчить про ураження печінки та підтверджує поліорганність ураження, притаманну ГНН.

Таблиця 1

Вплив 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] та хофітолу на діурез у щурів із моделлю ішемічної гострої ниркової недостатності за умов водного діурезу за 2 години, $M \pm m$, $n=12$

№ п/п	Група	Показник		
		Діурез, мл/100г за 2 год.	Виведення навантаження, %	% тварин з анурією
1	Інтактний контроль	2,13±0,09	70,25±2,38	0
2	Контрольна патологія	0,22±0,08*	7,50±2,81*	58,3*
		0,54±0,06*	18,0±2,17*	
3	Заявлена сполука, 5 мг/кг	0,76±0,17*#	25,58±5,74*#	16,7*#
		0,92±0,17*#	30,70±5,55*#	
4	Хофітол, 110 мг/кг	0,92±0,27*#	30,91±9,09*#	33,3*
		1,27±0,29*#	42,50±9,58*#	

Примітки. У числівнику - показник усієї групи, у знаменнику - для тварин без анурії. Достовірні відмінності: * - з вихідними показниками інтактного контролю ($p < 0,05$); з показниками контрольної патології # ($p < 0,05$).

Хофітол вірогідно підвищує діурез на тлі ГНН, але незначно знижує кількість тварин з анурією - 33,3 % відносно групи контрольної патології (табл.1). Нефропротекторна дія хофітолу характеризується також зниженням протеїнурії, покращенням виведення нирками азотовмісних речовин та незначною антицитолітичною активністю, про яку говорить тенденція до зменшення АлАТ і АсАТ (табл.2).

За інтегральною захисною ефективністю заявлена сполука вірогідно зменшує кількість тварин з анурією (16,7 %) та перевершує за цим показником препарат порівняння хофітол (табл.1). Заявлена сполука відновлює здатність нирок виводити азотовмісні речовини: у сечі значно збільшується вміст сечовини та креатиніну, у 3 разі зростає ШКФ відносно групи контрольної патології, що сприяє значному зменшенню вмісту креатиніну та сечовини в крові. Заявлена сполука вірогідно зменшує протеїнурію. Про виражену антицитолітичну активність заявленої сполуки свідчить достовірне зниження рівню АлАТ та АсАТ у сироватці крові порівняно з показником групи контрольної патології (табл.2).

Таблиця 2

Вплив 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] та хофітолу на біохімічні показники сироватки крові та сечі на моделі гострої ішемічної ниркової недостатності в щурів, $M \pm m$, $n=6$

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Заявлена сполука, 5 мг/кг	Хофітол, 110 мг/кг
Креатинін сечі, мкмоль/л	3,81±0,17	1,64±0,21*	2,37±0,15*#	2,16±0,14*

Продовження таблиці 2

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Заявлена сполука, 5 мг/кг	Хофітол, 110 мг/кг
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	59,02±2,76	263,00±12,69*	147,95±7,28* [#]	165,14±6,62* [#]
ШКФ, мл/год./100г	0,15±0,01	0,003±0,001*	0,009±0,001* [#]	0,022±0,007* [#]
Сечовина сечі, ммоль/л	26,76±1,57	8,43±0,87*	15,53±1,09* [#]	16,69±2,02* [#]
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	5,24±0,18	28,47±1,87*	17,45±1,51* [#]	16,57±1,09* [#]
Кліренс сечовини, мл/хв 100г.	0,093±0,006	0,002±0,0*	0,004±0,001* [#]	0,015±0,005* [#]
Білок сечі, г/л	0,20±0,02	0,83±0,07*	0,48±0,05* [#]	0,53±0,08* [#]
АлАТ, моль/ч.л (у крові)	0,65±0,03	1,30±0,08*	1,03±0,08* [#]	1,11±0,07*
АсАТ, моль/ч.л (у крові)	0,56±0,02	1,23±0,06*	0,97±0,04* [#]	1,07±0,06*

Примітки. У числівнику – показник усієї групи, у знаменнику – для тварин без анурії. * - достовірні відмінності з показниками інтактного контролю (p<0,01); [#] - достовірні відмінності з показниками контрольної патології (p<0,05);

5 Результати досліджень свідчать, що заявленими засіб виявляє нефропротекторну активність, за деякими показниками перевищуючи препарат порівняння хофітол. Таким чином, заявлено сполуку з вираженою нефропротекторною активністю, що підтверджено експериментально на моделі гострої ниркової недостатності з застосуванням препарату порівняння хофітолу.

Заявлена сполука може знайти застосування в медичній практиці у складі фармацевтичних засобів для лікування нирок.

10 Джерела інформації:

1. Іванов Д. Д. Гостра ниркова недостатність // Острые и неотложные состояния в практике врача. № 1(3).-2007. - С.4-9.

2. Компендиум 2009 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А. Л. Викторова. - К.: МОРИОН, 2009. - С.Л1575-1576.

15 3. Редькін Р. Г., Цубанова Н. А., Черних В. П., Шемчук Л. А., Березнякова А.І., Репетєва О.В. 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол], який проявляє антигіпоксанти активність/ Деклараційний патент України на винахід UA 87952 C2. - Бюл. № 16 від 25. 08. 2009.-8 с

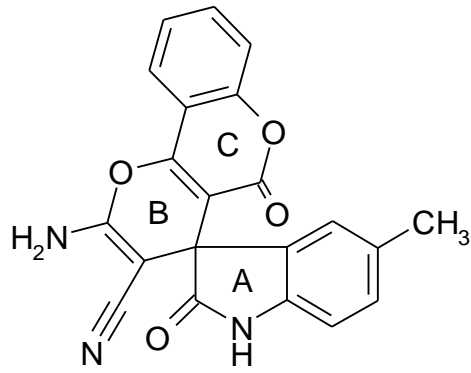
20 4. Рыболовлев Ю. П., Сигляров Д. П., Афонин Н. И. Сб.: Токсикологические аспекты безопасности ГЛФ. - М., 1981. - С. 9.

5. Цубанова Н. А. Штриголь С. Ю. Редькін Р.Г. Застосування 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндолу] як церебропротекторного засобу/ Деклараційний патент України на корисну модель UA 49789. - Бюл. № 9 від 11. 05. 2010. 8 с

25 6. Штриголь С. Ю., Лісовий В. М., Зупанець І. А. та ін. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень// Методичні рекомендації.- 2009. - Київ.-48с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

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



як нефропротекторного засобу.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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