



MD 1431 G2

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1431 (13) G2

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/155;  
A 61 P 9/02

## (12) BREVET DE INVENȚIE

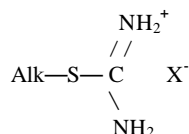
(21) Nr. depozit: 98-0055 (22) Data depozit: 1998.01.16	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2000.03.31, BOPI nr. 3/2000
(71) Solicitant: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD	
(72) Inventatori: Ghicavâi Victor, MD; Mizrah Lev, IL; Darcu Victor, MD; Șagalov Lev, RU; Covtun Valerii, RU; Iasunșchii Vladimir, RU; Stratu Ecaterina, MD	
(73) Titular: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD	

## (54) Remedii antihipotensive

## (57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în particular la aplicarea sărurilor de S-alchilzotiuroniu în calitate de remedii antihipotensive.

Esența invenției constă în aceea că compușii cu formula generală:



2  
unde Alk reprezintă un alchil liniar sau ramificat constituit din 1...4 atomi de carbon, iar X<sup>-</sup> reprezintă un anion de acid ce conține fosfor, posedă o acțiune antihipotensivă pronunțată. Aceasta permite utilizarea lor atât în tratamentul hipotensiunilor acute, de exemplu în stări de șoc, asistență de urgență, cât și în tratamentul hipotensiunii arteriale cronice.

Revendicări: 10

15

MD 1431 G2

## MD 1431 G2

3

### Descriere:

Invenția se referă la medicină, în particular la aplicarea sărurilor de S-alchilzotiuroniu în calitate de remedii antihipotensive.

5 In practica medicală sunt aplicate substanțe medicamentoase cu acțiune presorie care stimulează alfa adrenoreceptorii sau acționează direct asupra musculaturii netede a peretelui vascular. Mai des sunt aplicate adrenomimeticele, de exemplu, adrenalina, noradrenalina, metoxamina, efedrina, fetanolul, și în special, mezonul, cât și preparatele de origine polipeptidică, ca exemplu, glucagonul, angiotenzinamida, octa-

10 Mezonul sau hidrociorura de 1-(m-oxifenil)-2-metilaminoetanol, stimulează selectiv alfa-adrenoreceptorii, provoacă constricția artereolelor și mărește presiunea sistolică și diastolică (uneori cu bradicardie reflectorie). Mezonul practic nu are acțiune cardiostimulatorie. Spre deosebire de adrenalina și noradrenalina, mezonul nu face parte din clasa catecolaminei (el conține doar o grupă hidroxică în nucleul aromatic), și este slab supus acțiunii enzimei catecol-O-metiltransferază. În consecință el este mai stabil și are un efect mai îndelungat. Acțiunea antihipotensivă a mezonului durează de obicei în jur de 20 minute după

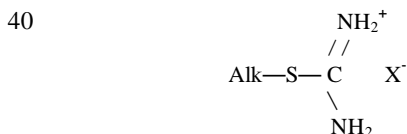
15 administrarea intravenoasă unimomentană (Аакян О.О. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов, Москва, Медицина, 1988, стр. 8; [1]). Adrenomimeticele, inclusiv și mezonul, au unele dezavantaje comune: măresc necesitatea țesuturilor în oxigen, produc acidoză metabolică, pot provoca aritmii (de regulă, în timpul anesteziei generale), au acțiune excitantă asupra sistemului nervos central (Аакян О.О., Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов, Москва, Медицина, 1988, стр. 8; v. și referințele citate). Pentru aceste medicamente mai este caracteristică și apariția hipotensiunii secundare. Adrenomimeticele nu corijează hipotensiunea arterială, provocată de adrenoblocante, în condițiile acidozei metabolice au efect slab antihipotensiv (Kortanje C., Mathy V.I., Charldrop R. et al. Arh. Pharmacol., 1985, vol. 330, Nr. 3, p.187-192, "Influence of respiratory acidosis or alkalosis on pressure responses mediated by alfa-adrenoreceptors in pithed normotensive rats"; I.M. Aatkunson, S.I. Dusing, V.I. Rand, Aust. J. Exp. Biol. Med., 1972, vol. 50, p.847-859, "Acidosis induced by catecholamines in acidosis"). Preparatele polipeptidice și majoritatea adrenomimeticelor au durată de acțiune scurtă și pentru atingerea unui efect mai îndelungat se administrează sub formă de perfuzie (I.M. Aatkunson, S.I. Dusing, V.I. Rand, Aust. J. Exp. Biol. Med., 1972, vol. 50, p. 847-859, "Acidosis induced by catecholamines in acidosis").

30 În literatură este descris că derivații S-alchilzotiuronului ce conțin fosfor posedă acțiune radioprotectoare pronunțată (Голошапова Ж.А. и др. Радиобиология, 1981, том 21, стр. 521-525; v. și referințele citate).

Este cunoscută aplicarea unor derivați de S-alchilzotiuroniu ce conțin fosfor în calitate de remedii antihipotensiv, și anume a dietilfosfatului de S-etilzotiuroniu [2], izopropilfosfitului de S-izopropilzotiuroniu [3] și dimetilfosfatului de S-metilzotiuroniu [4]. Aplicarea lor este limitată de numărul restrans de compuși antihipotensivi, având diferite combinații de radicali din cuplul anion - S-alchil.

35 Problema pe care o soluționează prezenta invenție constă în extinderea grupului de compuși izotioureici, care posedă acțiune antihipotensivă.

Esența invenției constă în aceea că se aplică compuși cu formula generală:



45 unde Alk reprezintă un alchil liniar sau ramificat constituit din 1...4 atomi de carbon, iar X<sup>-</sup> reprezintă un anion de acid ce conține fosfor, posedă o acțiune antihipotensivă pronunțată. Aceasta permite utilizarea lor atât în tratamentul hipotensiunilor acute, de exemplu, în stări de șoc, asistență de urgență, cât și în tratamentul hipotensiunii arteriale cronice.

50 După cum au arătat datele cercetărilor biologice prezentate mai jos (v. tabelul), derivații cu fosfor ai S-alchilzotiuronului posedă o acțiune pronunțată, de regulă rapidă și de lungă durată asupra presiunii arteriale.

Este necesar de menționat că metafosfatul de S-izopropilzotiuroniu mărește considerabil presiunea arterială, însă nu acționează asupra frecvenței respiratorii.

55 În prezent se întocmesc dosarele farmacologice și farmaceutice ale unor substanțe pentru Comitetul Farmacologic al Ministerului Sănătății în vederea obținerii permisiunii în efectuarea cercetărilor clinice ale preparatelor.

## MD 1431 G2

4

Folosirea in practica medicală a compușilor propuși oferă posibilități noi in tratamentul hipotensiunii arteriale acute, posibil și al hipotensiunii arteriale cronice, cat și in asistența medicală de urgență și terapia intensivă.

5 Derivații cu fosfor ai S-alchilzotiouroniului se pot folosi in forme medicamentoase comode în situații concrete. Cel mai frecvent se propune de folosit preparatul sub formă de comprimate, soluții pentru administrare intramusculară sau intravenoasă, însă pot fi folosite și alte forme medicamentoase, de exemplu, supozitoare. In cazuri extreme se recomandă de administrat preparatul intravenos sau intramuscular sub formă de soluție apoasă de 1...10 % in doze de 0,1...20,0 mg/kg, de obicei 0,2...5,0 mg/kg.

10 Derivații cu fosfor ai S-alchilzotiouroniului sunt puțin toxici (LD este egală cu 100...1000 mg/kg). Contraindicațiile relative sunt: hipertensiunea arterială, feocromocitomul, graviditatea. Preparatul se administrează cu precauție persoanelor de vârstă înaintată. In caz de supradozare a remediului se recomandă administrarea intravenoasă a antagoniștilor de calciu (verapamil) sau a papaverinei.

### Exemple de realizare a invenției

15 Sinteza derivaților se realizează prin metode cunoscute, mai des prin alchilarea tioureei cu derivați corespunzători ce conțin fosfor; uneori s-a folosit reacția de schimb a sărurilor. Sinteza acestor derivați a fost descrisă în literatura științifică (v. Орловский В.В., Вовси Б.А. ЖОХ, 1969, т. 39, стр. 1259-1260; Мизрах Л.И. и др. ЖОХ, 1971, т. 412, стр. 2654-2658; v. și referințele citate).

### 20 Studiu biologic al derivaților de S-alchilzotiouroni ce conțin fosfor

In acest compartiment sunt prezentate rezultatele evaluărilor farmacologice primare ale derivaților de S-alchilzotiouroni ce conțin fosfor (in anion). Experimentele au fost efectuate pe 52 pisici narcotizate (intraperitoneal) cu etaminal sodic - 45 mg/kg) de ambele sexe cu greutatea de la 2,8 până la 4,2 kg. Presiunea arterială a fost înregistrată cu ajutorul manometrului cu mercur. Electrocardiograma s-a înregistrat sub formă de derivata 2 standard. Concomitent a fost înregistrată și frecvența respirațiilor pe minut. Aprecierea intensității efectului hipertensiv a fost făcută in procente comparativ cu valorile inițiale ale presiunii arteriale sistolice (PAS). Cercetările au fost efectuate in dinamică, durata studiului alcătuint de la 1 până la 3 ore. In baza ECG s-a calculat frecvența contracțiilor cardiace (FCC). Rezultatele obținute sunt ilustrate in tabel.

30 Metilfosfatul de S-metilzotiouroni mărește presiunea arterială cu 20%. Efectul hipertensiv se menține timp de 1 oră, compusul nu influențează FCC.

Metafosfatul de S-etilzotiouroni mărește presiunea arterială cu 25 mm Hg, ceea ce constituie aproape 15% din nivelul inițial. Hipertensiunea acționează asupra frecvenței respirațiilor.

35 Etilfosfitul de S-etilzotiouroni mărește PAS cu 15%. Durata de acțiune constituie 1,5 ore, compusul provoacă bradicardie și nu acționează asupra respirației.

Propilfosfitul de S-propilzotiouroni mărește presiunea arterială cu 24%. Efectul hipertensiv se menține timp de o oră, compusul provoacă tahicardie moderată, însă nu acționează asupra respirației.

Metafosfatul de S-izopropilzotiouroni mărește presiunea arterială lent, efectul maxim se observă numai peste 15 min, dar efectul se menține mai mult de 2 ore. Nu acționează asupra respirației.

40 Dibutilfosfatul de S-butilizotiouroni mărește slab presiunea arterială. Efectul hipertensiv se menține timp de o oră.

Izobutilfosfitul de S-izobutilzotiouroni provoacă acțiune hipertensivă moderată, cu durata de acțiune de 2 ore, măbind totodată FCC și a respirațiilor.

45 In continuare sunt prezentate condițiile experimentale și unele rezultate ce confirmă activitatea hemodinamică a compușilor testați de S-etilizotiouroni după indicațiile descrise mai sus.

Experimentele privind studiul activității derivaților de S-etilizotiouroni asupra indicilor hemodinamicii sistemice s-au efectuat pe 8 pisici narcotizate, cu greutatea de 2...4 kg. Pentru narcotizare s-a folosit uretan (intraperitoneal sub formă de soluție de 30% in doză de 1,0...1,2 g/kilocorp). In scopul de a observa efectul maxim și durata de acțiune a compusului, parametrii de bază ai hemodinamicii sistemice s-au determinat până la administrarea compusului, precum și la 2, 15, 30 și 60 min după administrarea lui in doză de 5 mg/kilocorp. Hemodinamica sistemică a fost apreciată după totalitatea următorilor indici: presiunea arterială (PA), frecvența contracțiilor cardiace (FCC), debitul cardiac (DC), volumul sistolic al inimii (VS), rezistența vasculară periferică (RVP), lucrul ventriculului stang (Avs). Presiunea arterială a fost înregistrată la pisici prin canularea arterei carotidiene și cu ajutorul manometrului cu mercur. Pentru preîntâmpinarea coagulării sangelui, intravenos s-au administrat 0,2...0,3 ml (1000...1500 UI) de heparină. Frecvența contracțiilor cardiace s-a determinat după intervalul R-R al ECG, care s-a obținut cu ajutorul electrocardiografului bicanal "KAP-2" (modelul 0-87). Debitul cardiac s-a calculat dupa Ramirez

## MD 1431 G2

5

A.A. (1956). Pe baza datelor DC, PA volumului central de sange circulant (VCSC) și FCC, s-a calculat VS al inimii, Avs și RVP după relația Viggers C.G. (1947). Cifrele obținute experimental au fost supuse prelucrării statistice prin programul de determinare a t-criteriului Student. Rezultatele experimentale au demonstrat că administrarea intravenoasă unimomentană a derivatului de S-etilizotiuroniu în doză de 5 mg/kg provoacă creșterea rapidă și pronunțată a PA.

In experimentele pe caini a fost apreciată starea funcțională a organismului după teste biochimice la administrarea derivatului de S-etilizotiuroniu în formă de soluție pentru injecții intravenoase de 10% în doză de 10 mg/kg zilnic în unul și același timp, pe parcursul a 3 zile. Sângele a fost studiat zilnic peste o oră după administrarea preparatului pe parcursul a 3 zile și după administrare la a 4-a, a 5-a și a 10-a zi. A fost apreciată starea metabolismului proteic, lipidic și glucidic, pentru care se determina concentrația proteinei totale, a albuminelor, globulinelor, holesterinei generale și glucozei în serul sanguin al cainelui după metodele cunoscute. Proteina totală s-a determinat prin metoda biuretică, holesterina totală după metoda lliche, glucoza prin metoda oxidazică. Nivelul proteinei totale după administrarea preparatelor avea devieri ondulatorii cu tendință către scădere la a 4-a și a 5-a zi, la fel ondulatoriu se modifica și nivelul albuminelor și globulinelor, nivelul holesterinei totale și al glucozei aveau devieri neînsemnate ce nu depășeau limitele caracteristice pentru cainii sănătoși.

In așa mod, pe baza studierii acțiunii toxice și indicilor biochimici la experimentarea zilnică timp de 3 zile la rand cu administrarea preparatului intravenos în doză de 10 mg/kg sub formă de soluție de 10% se poate conchide că preparatul, în afara efectului antihipotensiv specific, nu manifestă acțiune vădită asupra stării cainilor sănătoși, nu s-au depistat simptome de intoxicație sau schimbări esențiale ale indicilor studiați în comparație cu valorile inițiale, nu s-a înregistrat sensibilitate individuală a animalelor la administrarea preparatelor.

Ca rezultat al cercetărilor morfopatologice ale organelor interne ale animalelor experimentate (șoareci, caini), supuse acțiunii unimomentane sau repetate cu remediile propuse în doze subletale și letale medii, s-a constatat că preparatul în condițiile cercetărilor efectuate în stadiile precoce ale observărilor provoacă semne de dereglări moderat evidențiate ale hemodinamicii în formă de dilatare a lumenului și umplerea cu sange predominant a vaselor mici și medii ale patului arterial și venos indeosebi în ficat, miocard, plamani, splină și într-o măsură mai mică în rinichi. Dereglările circulatorii poartă un caracter reversibil și, de regulă, se normalizează peste 7...10 zile după întreruperea curei de acțiune a preparatului. Schimbări evidente inflamatorii, distrofice și necrobiotice din partea organelor interne în toate experimentele nu s-au înregistrat. În neumărate cazuri sunt notate semne ale reacțiilor compensatorii adaptive din partea ficatului (proliferarea celulelor Cupfer, hiperchromia citoplasmei și nucleului hepatocitelor).

35 **ACȚIUNEA DERIVAȚILOR S-ALCHILIZOTIUREICI CE CONȚIN FOSFOR ASUPRA PRESIUNII ARTERIALE, FRECVENȚEI CONTRACȚIILOR CARDIACE (FCC) ȘI RESPIRATORII (FR)**

Derivatul	Timpul atingerii efectului maxim (min)	Activitate hipertensivă (mărirea PAS, mm Hg, %)	Timpul de acțiune (ore)	Acțiunea asupra FCC	Acțiunea asupra FR
Metilfosfit de S-metilzotiuroniu	2	25 (20,8%)	>1	nu acționează	mărește
Metafosfat de S-etilizotiuroniu	2	25 (14,8%)	până la 1 oră	bradicardie	nu acționează
Etilfosfit de S-etilizotiuroniu	2	25 (15,6%)	1,5	bradicardie	nu acționează
Propilfosfit de S-propilzotiuroniu	2	26,4 (24,6%)	până la 1 oră	tahicardie moderată	nu acționează
Metafosfat de S-propilzotiuroniu	15	27 (20,3%)	2	bradicardie	mărește
Dibutilfosfat de S-butilizotiuroniu	30	22,6 (5,6%)	până la 1 oră	tahicardie moderată	nu acționează
Izobutilfosfit de S-izobutilzotiuroniu	2	22,6 (14,8%)	2	tahicardie moderată	mărește

**MD 1431 G2**

6

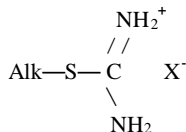
## MD 1431 G2

7

### (57) Revendicări:

1. Aplicarea săurilor de S-alkililzotiuroniu cu formula generală:

5



10

unde Alk reprezintă un alchil ramificat sau neramificat constituit din 1...4 atomi de carbon și X<sup>-</sup> reprezintă un anion de acid ce conține fosfor, în calitate de remedii cu acțiune antihipotensivă.

15 2. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** Alk reprezintă izopropil și X reprezintă metafosfat.

3. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** Alk reprezintă izobutil și X reprezintă izobutilfosfit.

4. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** Alk reprezintă etil și X reprezintă anion de metafosfat.

20 5. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** Alk reprezintă etil și X reprezintă etilfosfit.

6. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** Alk reprezintă metil și X reprezintă metilfosfit.

25 7. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** Alk reprezintă propil și X reprezintă propilfosfit.

8. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** Alk reprezintă butil și X reprezintă dibutilfosfat.

9. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** remediu menționat este formulat sub formă de soluții în fiole ce conțin 1...10% de substanță activă.

30 10. Aplicare conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** remediu menționat este formulat solid pentru normalizarea stărilor hipotonice aplicând doze de 0,1...20 mg/kilocorp.

### (56) Referințe bibliografice:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание 12. 1993, Медицина, Москва, с. 303
2. MD 586 C2
3. MD 1138 C2
4. MD 1223 C2

**Șef Adjunct Departament**

**Examinare:**

CRECETOV Veaceslav

**Examinator:**

JOVMIR Tudor

**Redactor:**

CANȚER Svetlana