



MD 1431 F1 2000.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 1431 (13) F1
(51) Int.Cl: A61K 31/155 (2006.01)
A61P 9/02 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

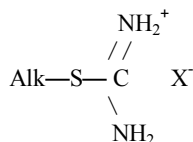
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: 98-0055 (22) Data depozit: 1998.01.16	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2000.03.31, BOPI nr. 3/2000
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: GHICAVÎI Victor, MD; MIZRAH Lev, IL; DARCIUC Victor, MD; ȘAGALOV Lev, RU; COVTUN Valerii, RU; IASUNSCHII Vladimir, RU; STRATU Ecaterina, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Remedii antihipertensive

(57) Rezumat:

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

Esența invenției constă în aceea că compușii cu formula generală:



5
unde Alk reprezintă un alchil liniar sau ramificat constituit din 1...4 atomi de carbon, iar X⁻ reprezintă un anion de acid ce conține fosfor, posedă o acțiune antihipertensivă pronunțată. Aceasta permite utilizarea lor atât în tratamentul hipertensiunilor acute, de exemplu în stări de șoc, asistență de urgență, cât și în tratamentul hipertensiunii arteriale cronice.

10
Revendicări: 10

15

MD 1431 F1 2000.03.31

Descriere:

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

În 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, octapresina ș.a. [1].

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 hidroxilică 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 administrarea intravenoasă unimomentană (Аакян О.О. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов, Москва, Медицина, 1988, стр. 8; [1]).

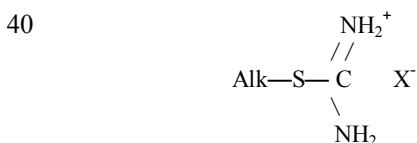
Adrenomimeticele, inclusiv și mezonul, au unele dezavantaje comune: măresc necesitatea țesuturilor în oxigen, produc acidoza metabolică, pot provoca aritmii (de regulă, în timpul anesteziei generale), au acțiune excitantă asupra sistemului nervos central (Аакян О.О., Фармакологическая регуляция функции 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. Autkunson, 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. Autkunson, S.I. Dusing, V.I. Rand, Aust. J. Exp. Biol. Med., 1972, vol. 50, p. 847-859, "Acidosis induced by catecholamines in acidosis").

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

Este cunoscută aplicarea unor derivați de S-alchilizotiouroniu ce conțin fosfor în calitate de remediu antihipotensiv, și anume a dietilfosfatului de S-etilizotiouroniu [2], izopropilfosfitului de S-izopropilizotiouroniu [3] și dimetilfosfatului de S-metilzotiouroniu [4]. Aplicarea lor este limitată de numărul restrâns de compuși antihipotensivi, având diferite combinații de radicali din cuplul anion - S-alchil.

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:



unde Alk reprezintă un alchil liniar sau ramificat constituit din 1..4 atomi de carbon, iar X⁻ 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.

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

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

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.

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

MD 1431 F1 2000.03.31

4

Derivații cu fosfor ai S-alchilzotiouroniului se pot folosi în 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. În cazuri extreme se recomandă de administrat preparatul intravenos sau intramuscular sub formă de soluție apoasă de 1...10 % în doze de 0,1...20,0 mg/kg, de obicei 0,2...5,0 mg/kg.

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. În caz de supradozare a remediei se recomandă administrarea intravenoasă a antagoniștilor de calciu (verapamil) sau a papaverinei.

Exemple de realizare a invenției

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).

Studiu biologic al derivaților de S-alchilzotiouroniului ce conțin fosfor

În acest compartiment sunt prezentate rezultatele evaluărilor farmacologice primare ale derivaților de S-alchilzotiouroniului ce conțin fosfor (în 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 în procente comparativ cu valorile inițiale ale presiunii arteriale sistolice (PAS). Cercetările au fost efectuate în dinamică, durata studiului alcătuit de la 1 până la 3 ore. În baza ECG s-a calculat frecvența contracțiilor cardiace (FCC). Rezultatele obținute sunt ilustrate în tabel.

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

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

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

Propilfosfitul de S-propilzotiouroniului 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-izopropilzotiouroniului 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.

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

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

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

Experimentele privind studiul activității derivaților de S-etilzotiouroniului 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% în doză de 1,0...1,2 g/kilocorp). În 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 în 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 stâng (Avs). Presiunea arterială a fost înregistrată la pisici prin canularea arterei carotidiene și cu ajutorul manometrului cu mercur. Pentru preîntâmpinarea coagulării sângelui, 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 după Ramirez A.A. (1956). Pe baza datelor DC, PA volumului central de sânge 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-etilzotiouroniului în doză de 5 mg/kg provoacă creșterea rapidă și pronunțată a PA.

În experimentele pe câini a fost apreciată starea funcțională a organismului după teste biochimice la administrarea derivatului de S-etilzotiouroniului în formă de soluție pentru injecții intravenoase de 10% în doză

MD 1431 F1 2000.03.31

5

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 câinelui 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 câinii sănătoși.

10 În așa mod, pe baza studierii acțiunii toxice și indicilor biochimici la experimentarea zilnică timp de 3 zile la rând 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 câinilor 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.

15 Ca rezultat al cercetărilor morfopatologice ale organelor interne ale animalelor experimentate (șoareci, câini), 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 sânge predominant a vaselor mici și medii ale patului arterial și venos îndeosebi în ficat, miocard, plămâni, 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 nenumărate cazuri sunt notate semne ale reacțiilor compensatorii adaptive din partea ficatului (proliferarea celulelor Cupfer, hiperchromia citoplasmei și nucleului hepatocitelor).

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

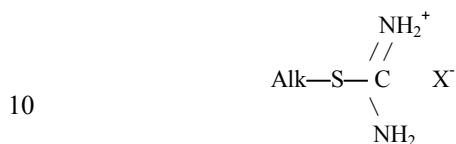
Derivatul	Timpul atingerii efectului maxim (min)	Activitate hipertensivă (mărirea PAS, mm Hg, %)	Timpul de acțiune (ore)	Acțiunea asupra FCC	Acțiunea asupra FR
Metilfosfit de S-metilzotiouroni	2	25 (20,8%)	>1	nu acționează	mărește
Metafosfat de S-etilzotiouroni	2	25 (14,8%)	până la 1 oră	bradicardie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

MD 1431 F1 2000.03.31

6

(57) Revendicări:

5 1. Aplicarea sărurilor de S-alchilzotiuroniu cu formula generală:



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

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.

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

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.

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

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

35

(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