



УКРАЇНА

(19) UA (11) 63814 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 35/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4-[4-ОКСО-3(4Н)-ХІНАЗОЛІН]БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ, ЩО СТИМУЛЮЄ ВІНЦЕВИЙ КРОВОТІК**

1

(21) u201102520

(22) 03.03.2011

(24) 25.10.2011

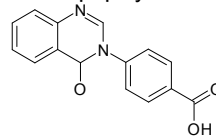
(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) СТЕПАНЮК ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, ДЖИГАЛЮК ОЛЕГ ВІКТОРОВИЧ, ХОДАКІВСЬКИЙ ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, ШАБЕЛЬНИК КОСТЯНТИН ПЕТРОВИЧ

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА

2

(57) Застосування 4-[4-оксо-3(4Н)-хіназолін]бензойної кислоти (сполуки ПК-66), загальної формули:



як засобу, що стимулює вінцевий кровотік.

Корисна модель належить до медицини, а саме до фармакології, та стосується застосування 4-[4-оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти (сполуки ПК-66), як засобу для покращення кровопостачання міокарду.

Незважаючи на значні досягнення у створенні нових лікарських засобів для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), пошук обґрунтованих шляхів впливу на перебіг коронарної ішемії залишається актуальною задачею сучасної фармакології [Маслов Л.Н. Коронарна перфузія, зона некроза, насосна функція міокарда і електрическа стабільність серця после реваскуляризації інфарцированого міокарда / Л.Н. Маслов // Ангиология и сосудистая хирургия, 2007. - Т. 13, № 4. - С. 9-17; Мойбенко А.А. Проблемы патогенеза и эндопротекции при острой ишемии и инфаркте миокарда / А.А. Мойбенко, В.Е. Косенко, А.Н. Пархоменко // Вісник фармакології та фармацевції - 2008 - №9. - С.56-61]. Визнано, що основними патогенетичними ланками впливу на розвиток ІХС є застосування препаратів, що покращують кровопостачання міокарду або зменшують його потребу в кисні [Маслов Л.Н. Коронарна перфузія, зона некроза, насосна функція міокарда і електрическа стабільність серця после реваскуляризації інфарцированого міокарда / Л.Н. Маслов // Ангиология и сосудистая хирургия, 2007. - Т. 13, № 4. - С. 9-17; Кардиопротекторы - клинико-фармакологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, СБ. Французова [и др.] // Укр. Мед. часопис, 2003. - XI-XII. - С. 18-25]. На сьогоднішній день у розпорядженні кардіологів є широкий арсенал сучасних лікарських засобів, які володіють

цією дією (вазодилатори, β-адреноблокатори, антигіпоксанти та ін.). Однак, вони не завжди задовольняють потребам клініцистів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів, які обмежують їх застосування. Крім того, переважна більшість з них закордонного виробництва, що обумовлює їх значну собівартість [Машковский М. Д. Лекарственные средства / Машковский М. Д. - М.: Новая волна, 2006.-1206 с.; Михин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П. Михин, В.В. Савельева // Ліки України, 2009. - № 7. - С. 87-93; Целуйко В.И. Диагностика и лечение осложнений инфаркта миокарда / В.И. Целуйко // Ліки України.-2009. - №4. - С. 33-39]. Саме тому, пошук нових речовин із кардіопротекторними властивостями, які б могли стати основою для створення нового вітчизняного лікарського засобу є актуальною задачею фармакології.

Підставою для проведення даного дослідження стала наявність у 4-[4-оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти (сполуки ПК-66) захисної дії на головний мозок та актопротекторних властивостей [Ходаківський О.А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно)-хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05. "Фармакологія". / О. А. Ходаківський; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2009.-21 с.; Степанюк Г. І. Скринінг актопротекторної активності серед похідних 4-оксо(аміно)- хіназоліну / Г. І. Степанюк, О. І. Альчук, О. К. Шевчук [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.- № 1.- С. 85-88]. Зважаючи на схожі ланки патогенезу ішемікогіпок-

(19) UA (11) 63814 (13) U

сичного ураження нейронів та кардіоміоцитів, було цікавим дослідити спроможність сполуки ПК-66 стимулювати коронарний кровотік, як один із факторів захисту ушкодженого ішемією серцевого м'язу.

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищити ефективність кардіопротекції.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування сполуки ПК-66 за новим призначенням.

Запропонований засіб - 4-[4-оксо-3(4Я)-хіназолін] бензойна кислота (сполука ПК-66) має вигляд білого кристалічного порошку, майже не розчинного у воді, добре розчинного у трисамінометановому буфері, який було використано у нашому дослідженні. Сполука ПК-66 синтезована на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. Коваленко С.І...

Проведено серії експериментів на 25 котах-самцях (4,2-5,0 кг). Об'ємну швидкість коронарного кровотоку (ОШКК) вимірюють за допомогою флоуметра Transonik Animal Research Flowmeters T-106Series (USA). Периваскулярний датчик Transonik Flowprobe # 1 RB1854, накладають на передню низхідну гілку лівої коронарної артерії та фіксують швидкість кровотоку в мл/хв. Артеріальний тиск (АТ) в стеновій артерії котів визначають за допомогою датчика Pressure Transducer, який під'єднується до катетера у стеновій артерії. Торакотомію виконують в мовах пропофоловокетамінового наркозу (2 та 5 мг/кг в/в відповідно) в умовах штучної вентиляції легень (ШВЛ). Про адекватність проводимої ШВЛ судять за ступенем насичення киснем крові (SaO₂), який вимірюється пульсоксиметром UTASOXI Pulse Oximeter200. Ефективність досліджуваних речовин оцінюють за динамікою (в %) ОШКК відносно початкового рівня, прийнятого за 100 %, а також в порівнянні з контрольною групою тварин.

Контрольній групі тварин після визначення фонового показника ОШКК у вену вводять еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl (0,5 мл на 1 кг маси). Референс-препарат перлінганіт (0,1 % розчин, ампули по 10 мл -Schwarz Pharma, Німеччина) вводять внутрішньовенно (в/в) краплинно у титрованому вигляді в дозі 10 мкг/кг/хв. Для приготування титрованого розчину перлінганіту з концентрацією 200 мкг/мл, 20 мл препарату розводять у 80 мл 0,9 % розчину NaCl і вводять протягом усього терміну спостереження за допомогою інфузоматної системи для в/в крапельних інфузій. Швидкість введення перлінганіту (кількість крапель за хв.) лімітується величиною гіпотонії (рівень артеріального тиску (АТ) увесь час має підтримуватись на 10-15 % меншим за початковий). Застосування перлінганіту у дозах, на тлі яких виникає помірна гіпотензія (10-15 %) забезпечує максимальну коронаророзширюючу дію. Сполуку ПК-66 досліджують при в/в введенні в дозах 5,10 та 20 мг/кг відповідно.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерія Ст'юдента ($p \leq 0,05$).

В результаті проведених дослідів було встановлено, що сполука ПК-66 володіє вираженою

дозозалежною стимулюючою дією на коронарний кровотік наркотизованих котів. При цьому, її коронародилатаційний ефект не супроводжується зниженням основних показників системної гемодинаміки.

Приклад 1. Із даних, представлених в табл. 1 видно, що у наркотизованих котів після в/в введення фізіологічного розчину NaCl мало місце прогресуюче погіршення коронарної гемодинаміки: в кінці терміну спостереження (через 1 год.) кровопостачання міокарду зменшилось в середньому на 12 % відносно початкового рівня.

Похідне 4-оксохіназоліну (сполука ПК-66), подібно до перлінганіту, при в/в введенні викликало підвищення рівня ОШКК у наркотизованих котів (табл. 1). Причому, покращення коронарної гемодинаміки на тлі ПК-66 мало чіткий дозозалежний характер. Максимальний приріст показника ОШКК під впливом досліджуваної сполуки відмічався при її застосуванні у дозі 10 мг/кг: на 20 хв. спостереження, рівень ОШКК вірогідно збільшився в середньому на 61 % відносно початкового рівня. В подальшому, приріст даного показника на тлі введення сполуки ПК-66 дещо зменшувався, однак, навіть на 60 хв. спостереження залишався вищим від фонового на 36 %, вірогідно перевищуючи в середньому на 49 % рівень ОШКК у групі контрольних тварин. Введення сполуки ПК-66 у дозах 5 та 10 мг/кг було менш ефективним за показником приросту ОШКК. Це може вказувати на те, що оптимальною коронаророзширюючою дозою для ПК-66 в заданих умовах експериментує доза 10 мг/кг в/в.

Постійна в/в краплинна інфузія титрованого розчину перлінганіту, починаючи з 5 хв. спостереження і впродовж усього терміну спостереження, забезпечувала вірогідне збільшення ОШКК практично удвічі відносно фонового показника.

Таким чином, проведене дослідження показало, що в/в введення наркотизованим котам 4-[4-оксо-3(4Н)-хіназолін] бензойної кислоти (сполука ПК-66) в оптимальній дозі 10 мг/кг, подібно до постійної інфузії розчину перлінганіту (10 мкг/кг/хв.) стимулює кровопостачання міокарду, що проявилось вірогідним зростанням показника ОШКК відносно початкового рівня. Однак, при цьому, за величиною максимального приросту ОШКК у 1,7 рази поступається референс-препарату.

Приклад 2. Із даних, наведених в табл. 2, видно, що у термін, коли на тлі в/в введення наркотизованим котам сполуки ПК-66 реєструвався максимальний приріст ОШКК (20 хв. досліді), відмічались деякі коливання показників АТ, ЦВТ та тиску у ЛШ відносно початкового рівня (рП0,05). Подібний характер змін мав місце і у контрольній групі тварин. На відміну від цього, на тлі краплинної інфузії титрованого розчину перлінганіту приріст ОШКК супроводжувався помірною гіпотензією, зменшенням рівнів тиску у обох шлуночках (досліджувані показники були вірогідно нижчими за фонові в середньому на 15,0;21,0 та 14,3 %). Це явище можна пов'язати із зменшенням венозного притоку у праві відділи серця та, як наслідок, зменшення об'єму крові, яка повертається через легеневі вени до лівого шлуночка. Причому, згідно лі-

тературних даних, існує прямий зв'язок між швидкістю краплинної інфузії перлінганіту, рівнем АТ та тонусом коронарних судин - максимальний коронародилататорний ефект перлінганіту має місце при його застосуванні у дозах, які призводять до зниження АТ не більш ніж 15 %. [Мойбенко А.А. Проблемы патогенеза и эндопротекции при острой ишемии и инфаркте миокарда / А.А. Мойбенко, В.Е.

Косенко, А.Н. Пархоменко // Вісник фармакології та фармації - 2008 - № 9. - С. 56-61].

Отже, введення сполуки ПК-66 не впливає на показники тиску крові в обох шлуночках, а значить, на відміну від референс-препарату, не зменшує насосну функцію міокарду. Отримані дані вказують, по-перше, на те, що

Таблиця 1

Вплив окремого внутрішньовенного введення 0,9 % NaCl, сполуки ПК-66 та 0,1 % розчину перлінганіту на динаміку показника ОШКК у наркотизованих котів ($M \pm m$, $n=5$).

Термін спостереження, хв.	Динаміка (%) ОШКК відносно початкового рівня, прийнятого за 100 %				
	0,9 % NaCl (контроль) 3 мл/кг	ПК-665 мг/кг	ПК-6610 мг/кг	ПК-6620 мг/кг	перлінганіт (10 мкг/кг/хв.)
5'	-2.6±0.53°	+16.2±0.71°*#	+20.0±0.53°*#	+15.8±0.53°*#	+100±1.05°*
10'	-4.3±0.35°	+22.2±0.63°*#	+33.6±0.35°*#	+21.9±0.70°*#	+104.0±1.23°*
15'	-6.9±0.57°	+33.3±1.23°*#	+41.8±0.50°*#	+33.3±1.06°*#	+106.0±1.25°*
20'	-7.8±0.61°	+34.2±0.88°*#	+60.5±0.70°*#	+28.0±1.41°*#	+98.3±1.09°*
30'	-10.3±0.52°	+30.8±0.81°*#	+52.7±0.28°*#	+27.2±1.76°*#	+101.7±1.59°*
40'	-10.3±0.70°	+23.9±0.70°*#	+50.9±0.51°*#	+20.2±1.06°*#	+100.9±1.60°*
50'	-9.5±0.72°	+17.9±0.68°*#	+43.6±0.70°*#	+15.0±1.41°*#	+99.1±1.23°*
60'	-12,6±0,63°	+15,4±0,87°*#	+36,4±1,06°*#	+12,3±1,38°*#	+95,6±1,32°*

Примітки:

- 1.° - $p < 0,05$ відносно початкового рівня.
- 2.* - $p < 0,05$ відносно контролю;
3. # - $p < 0,05$ відносно перлінганіту (10 мкг/кг/хв в/в).

Таблиця 2

Вплив окремого внутрішньовенного введення 0,9 % NaCl, (сполуки ПК-66) та 0,1 % розчину перлінганіту на динаміку показників АТ, ЦВТ та тиску в ЛШ у наркотизованих котів на 20 хв досліджу (M±m, n=5)

Речовини	Зміни відповідних показників у (%) відносно початкового рівня, прийнятого за 100 %		
	АТ	ЦВТ	тиск у ЛШ
0,9 % NaCl (контроль) 3 мл/кг	-3,9±2,41#	+1,4±1,34#	-3,1±1,76#
ПК-66 (10 мкг/кг)	-3,2±1,17#	+5,4±2,23#	-2,6±4,41#
перлінганіт (10 мкг/кг/хв)	-15,0±1,48°*	-21,0±0,88°*	-14,3±0,88°*

Примітки:

- 1.° - $p < 0,05$ відносно початкового рівня.
- 2.* - $p < 0,05$ відносно контролю;
3. # - $p < 0,05$ відносно перлінганіту (10 мкг/кг/хв в/в);
4. АТ - артеріальний тиск;
5. ЦВТ - центральний венозний тиск;
6. ЛШ - лівий шлуночок.

максимальний приріст ОШКК на тлі сполуки ПК-66 не супроводжується гіпотензією, а по-друге, що при введенні цієї речовини в оптимальній дозі не виявляється пряма залежність між величиною її коронаророзширюючим ефектом та величиною падіння рівнів АТ, ЦВТ та тиску у ЛШ.

Таким чином, не зважаючи на те, що за величиною стимулюючого впливу на коронарний кровотік сполука ПК-66 поступається референс-препарату, за рахунок відсутності у неї негативно-

го впливу на серцевий викид та центральну гемодинаміку, вона може мати переваги перед перлінганітом, оскільки, застосування останнього у хворих з інфарктом міокарду, який ускладнився кардіогенним шоком, різко обмежене саме за рахунок можливості виникнення на його тлі значної гіпотензії. Спроможність сполуки ПК-66 стимулювати кровопостачання серця, може лежати в основі механізму її кардіопротекторної дії.