



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27127 (13) U
(51) МПК
A61K 31/055 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) **ЗАСТОСУВАННЯ N-(4-ДИФТОРОМЕТОКСИФЕНІЛ)-N'-1,2,2-ТРИМЕТИЛПРОПІЛ-N"-ЦІАНОГУАНІДИНУ (ФЛОКАЛІНУ) ЯК ЗАСОБУ ЗІ СТИМУЛЮЮЧОЮ ДІЄЮ НА МОЗКОВИЙ КРОВОТІК**

1

2

(21) u200701370

(22) 09.02.2007

(24) 25.10.2007

(72) СТЕПАНЮК ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, UA,
ХОДАКІВСЬКИЙ ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, UA,
ДЕНИСЮК ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, UA, СТЕПАНЮК
НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА, UA, ЯГУПОЛЬСЬКИЙ ЛЕВ
МОЙСЕЙОВИЧ, UA, ПЕТКО КИРИЛО ІГОРОВИЧ,
UA, МАЛЕТІНА ІРИНА ІСАКІВНА, UA

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

(56)

(57) Застосування N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногунанідину (Флокаліну) як засобу зі стимулюючою дією на мозковий кровотік.

Корисна модель належить до медицини, і стосується застосування N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногунанідину (Флокаліну), як засобу зі стимулюючою дією на мозковий кровотік.

На сьогоднішній день відомо цілий ряд препаратів, які застосовуються в медицині при лікуванні порушень мозкового кровотоку (кавінтон, пірацетам, натрію оксидутират та ін.). Як свідчать літературні дані, ступінь покращення мозкового кровотоку (МК) у них виражений по різному і за своєю ефективністю вони не завжди задовольняють потребам клініцистів, до того ж вони мають ряд побічних ефектів, які обмежують їх використання [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2006. - 1200с.]. Тому на даний час є актуальним пошук хімічних сполук зі стимулюючим впливом на мозковий кровотік, спроможних стати основою для створення нових лікарських засобів для терапії порушень МК.

В основу корисної моделі поставлене завдання пошук нових ефективніших біологічно активних сполук зі стимулюючим впливом на мозковий кровотік в порівнянні з відомими аналогами.

Поставлене завдання досягається шляхом застосування сполуки N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногунанідину (Флокаліну). Запропонована речовина має вигляд білого порошку, погано розчиняється у воді, добре розчинна у димексиді. Токсичність (LD50) при внутрішньошлунковому введенні на білих мишах складає 2150мг/кг.

Вплив речовини N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,3-триметилпропіл-N"-ціаногунанідин (Флокалін) на кровопостачання головного мозку підтверджено результатами проведеного дослідження (табл. 1, 2, 3). Експерименти виконано на 21 котів масою (2,6-5,0кг), розбитих на 5 груп: 1 група - інтактні тварини, яким після визначення фонових показників об'ємної швидкості мозкового кровотоку (ОШМК) в вену вводили еквівалентну кількість 0,9% розчину NaCl (0,5мл на 1кг маси), 2 група - отримувала розчин кавінтону (5мг/кг) внутрішньовенно, в дозі, яка за даними літератури [Степанюк Г.І., Дякова О.В., Волощук Н.І. та ін. Терапевтична ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті // Ліки.-2002. - №5-6.- С.59-62], викликає достатньо виражену стимулюючу дію на мозковий кровотік в умовах експериментальної тромбоемболії, 3-5-їй групам вводили N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногунанідин (Флокалін) в дозах відповідно 0,5, 1 та 2мг/кг. Кожну дозу досліджуваної сполуки розчиняли в 0,1мл димексиду, з подальшим доведенням до необхідного об'єму 0,9% розчину NaCl. Дана доза димексиду за даними літератури [Лимаренко І.В. Пошук потенційних міотропних детрузороселективних сполук в ряду похідних гуанідину // Автореф. дис. ... к. мед. н. - Київ, 2006. - 20с.], практично не впливає на функціональний стан внутрішніх органів. Тварин наркотизували внутрішньом'язевим введенням кетаміну (10мг/кг). ОШМК визначали за допомогою флоуметра

(19) UA (11) 27127 (13) U

Transonik Animal Research Flowmeters T-106 Series (USA). Периваскулярний датчик Transonik Flowprobe # 1 RB1854, накладений на загальну сонну артерію, фіксував швидкість кровотоку в мл/хв. Артеріальний тиск (АТ) в стегновій артерії котів визначали за допомогою датчика Pressure Transducer. Результати моніторингу фіксувались на жорсткому диску комп'ютера у вигляді графічних даних. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) визначали за допомогою пульсоксиметра Utasoxi Pulse Oximeter. Ефективність похідного гуанідину та кавінтону оцінювали за динамікою (в %) ОШМК відносно початкового рівня, прийнятого за 100%, а також в порівнянні з інтактною групою тварин. Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента.

Із даних, представлених в таблиці 1, видно, що у інтактних наркотизованих котів після внутрішньовенного введення еквівалентної кількості фізіологічного розчину NaCl має місце прогресуюче зниження ОШМК, що проявилось вже на 5хв. дослідження. В кінці досліду (60 хвилини спостереження) рівень ОШМК зменшився в середньому на 29% від початкової величини. Зазначена динаміка ОШМК у наркотизованих котів на тлі введення фізіологічного розчину NaCl цілком співпадає з даними літератури про дослідження рівня мозкового кровотоку у інтактних наркотизованих щурів [Иващев М.Н., Мартынова Е.Р., Медведев О.С. Влияние кавинтона на системную и региональную гемодинамику у бодрствующих и наркотизированных крыс // Фармакол. и токсикол. - 1989. - №1. - С.59-62.].

Внутрішньовенне введення N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідину (Флокаліну), у дозі 1мг/кг, подібно до кавінтону викликало наростаюче збільшення показника мозкового кровотоку. Максимальний приріст ОШМК на тлі дії Флокаліну мав місце на 10 хвилині спостереження: в цей період досліду рівень ОШМК після введення вказаної сполуки збільшився відносно початкового показника в на 73%, а відносно інтактних тварин - в середньому на 81% В подальшому приріст ОШМК на введення N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідину (Флокаліну) дещо зменшувався, однак, навіть на 60-й хвилині спостереження залишався вищим від початкового рівня в середньому на 16%, перевищуючи на 45,3% в середньому рівень ОШМК у групі інтактних тварин. Тривалість стимулюючого впливу Флокаліну на мозковий кровотік перевищувала 60хв. При дослідженні впливу вказаної сполуки, як в менших, так і більших ніж 1мг/кг дозах встановлено, що їх ефективність була нижча (табл. 2). Тобто доза 1мг/кг N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідину (Флокалін) є оптимальною для мозкового кровотоку.

Ефективність кавінтону (5мг/кг) в даному дослідженні була дещо нижчою від сполуки N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідину (Флокаліну) (табл. 1).

Максимальний приріст ОШМК у відповідь на введення референс-препарату мав місце на 15 хвилині спостереження: рівень мозкового кровотоку виріс в середньому на 29% відносно початкового показника, а відносно інтактних тварин збільшився в середньому на 36%. В подальшому наростання рівня ОШМК під впливом кавінтону було менш інтенсивним, ніж на тлі дії N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідину (Флокаліну). Стимулюючий вплив кавінтону на мозковий кровотік практично припинявся на 60 хвилині спостереження.

Співставляючи рівень ОШМК з динамікою АТ на тлі дії Флокаліну (табл. 2) можна відмітити, що зростання мозкового кровотоку відбувалось на фоні певної тенденції до зниження АТ. В найбільшій мірі показник максимального зниження АТ був на 15-й хвилині досліду - в середньому на 14,9% від початкового рівня (P<0,05) (табл. 3). Ці дані свідчать про те, що стимулююча дія Флокаліну на мозковий кровотік не пов'язана із динамікою АТ. За даними літератури [Иващев М.Н., Мартынова Е.Р., Медведев О.С. Влияние кавинтона на системную и региональную гемодинамику у бодрствующих и наркотизированных крыс. // Фармакол. и токсикол. - 1989. - №1. - С.59-62.], кавінтону також притаманна гіпотензивна дія : в дозі 10мг/кг він викликає статистичне вірогідне зниження АТ у наркотизованих щурів в середньому на 10% від початкового рівня протягом 60 хвилин після введення препарату.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідину (Флокаліну), як і кавінтону притаманний стимулюючий вплив на кровопостачання головного мозку у наркотизованих котів. За величиною показника максимального приросту ОШМК сполука N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-1,2,2-триметилпропіл-N"-ціаногуанідин (Флокалін) в дозі 1мг/кг внутрішньовенне у 2,5 рази переважає кавінтон в дозі 5мг/кг внутрішньовенне. Вказана дія даної сполуки як і референс препарату протікає на фоні зниження артеріального тиску.

Порівняльний вплив внутрішньовенного введення кавінтону (5мг/кг) на величину мозкового кровотоку у інтактних тварин

Термін спостереження, хв	Динаміка (%) ОШМК відносно початкового рівня	
	Інтактні коти (контроль)	Кавінтон
5	-1,74±1,0	+14,6±6,43
10	-7,29±2,1	+21,83±5,79
15	-7,32±2,57	+29,27±4,51
20	-11,11±3,86	+24,78±4,51
25	-19,43±5,79	+23,31±5,51
30	-23,31±4,07	+23,5±6,0*
35	-21,26±4,07	+21,44±5,51
40	-23,45±3,0	+13,6±6,43

5

27127

6

45	-25,76±3,43	+10,93±7,72#	+25,3±4,29*#
50	-32,56±7,08	+6,65±5,57#	+16,6±3,43*#
55	-29,73±4,72	+1,62±5,57#	+16,6±2,78*#
60	-29,17±5,36	-4,2±4,5#	+16,22±2,78*#

Примітка: * - P<0,05 відносно початкового показника

- P<0,05 відносно інтактних тварин

Таблиця 2

Вплив різних доз Флокаліну на кровопостачання головного мозку у наркотизованих котів.

Доза, мг/кг	n	Максимальний приріст ОШМК (в %) відносно початкового рівня	Тривалість дії, хв.	Динаміка АТ (в %) по максимальному показнику відносно початкового рівня	Динаміка ЧСС (за 1хв) відносно початкового рівня
1	5	+73,74±14,59	65,0±0,0	-16,0±1,28	+9,84±2,3
0,5	3	+55,52±10,46	26,7±2,09	-19,79±1,25	+8,21±3,76
2	3	+27,04±2,5	20,0±4,18	-31,76±6,27	+9,3±7,11

Примітка: АТ - артеріальний тиск

ЧСС - частота серцевих скорочень

Таблиця 3

Вплив Флокаліну (1мг/кг в/в) на рівень артеріального тиску у наркотизованих котів.

Термін спостереження, хв	Динаміка АТ відносно початкового рівня (%)
5	-16,0±1,28*
10	-14,0±3,64*
15	-14,9±3,86*
20	-13,1±2,78*
25	-10,6±2,78*
30	-7,48±2,78
35	-4,98±2,78
40	-3,76±1,28
45	-3,72±1,93
50	-3,1±1,93
55	-3,7±1,93
60	-3,1±3,36

Примітка: * - P<0,05 відносно початкового показника.