



MD 2066 F1 2003.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2066 (13) F1
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/155;
A 61 P 9/00, 9/02

(12) BREVET DE INVENȚIE

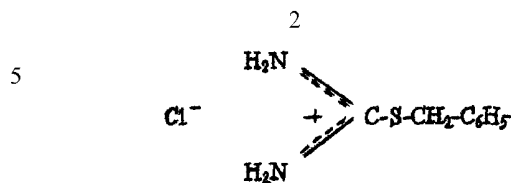
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2002 0177 (22) Data depozit: 2002.07.10	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.01.31, BOPI nr. 1/2003
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GHICAVĂI Victor, MD; CHIRIAC Tatiana, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) Remediu antihipertensiv

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină și farmacologie,
în particular la remedii antihipertensive.

Esența invenției constă în aceea că se propune
un remediu antihipertensiv nou cu următoarea
formulă chimică:



Revendicări: 1

MD 2166 F1 2003.01.31

MD 2166 F1 2003.01.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină și farmacologie, în particular la remedii antihipertensive.

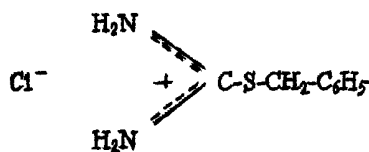
Sunt cunoscute remediile musculotrope (hidralazină, bendazol, magneziu sulfat), blocantele canalelor de Ca^{++} (nifedipină, verapamil, diltiazem), activatorii canalelor de potasiu K^+ (minoxidil, diazoxid), donatori ai oxidului nitric NO (nitroprusiat de sodiu), capabile să manifeste acțiune vasodilatatoare și să micșoreze presiunea arterială (PA) [1].

Este cunoscut preparatul hidralazină care este un vasodilatator musculotrop. El micșorează presiunea arterială prin acțiunea directă asupra musculaturii netede a vaselor relaxându-le [2].

Dezavantajele acestor preparate constau în aceea că scăderea presiunii arteriale declanșează o reacție simpatică cu tahicardie și produce o creștere a contractilității miocardice, a debitului cardiac, hipersecreție de renină. De asemenea se produce o creștere compensatorie a volumului circulant. Aceste efecte secundare cauzate de reacții adverse diminuează eficacitatea hidralazinei. Fluxul sanguin în teritoriile splanhnic, renal, coronarian și cerebral este crescut (dacă scăderea tensiunii nu este prea marcată). Mărirea circulației renale de regulă este benefică în insuficiența renală la bolnavii cu forme severe de glomerulonefrită sau cu alte boli renale difuze, care provoacă hipertensiune arterială, funcția renală nu poate fi însă îmbunătățită. Mărirea circulației coronariene determină o aprovizionare mai bună cu O_2 a miocardului, dar acest efect favorabil este depășit de sporirea consumului de oxigen, consecutiv cu stimularea reflectoare a activității inimii, de aceea hidralazina poate fi dăunătoare pentru bolnavii cu angină pectorală. Creșterea fluxului sanguin la nivelul creierului poate agrava edemul cerebral în caz de encefalopatie hipertensivă.

Problema pe care o rezolvă invenția este lărgirea arsenalului de preparate medicamentoase cu acțiune antihipertensivă.

Esența invenției constă în aceea că se propune un remediu antihipertensiv nou cu următoarea formulă chimică:



Remediul benzituron (clorhidrat S-benzilzotiuuroniu) este derivatul compușilor izotioureici cu catenă scurtă de hidrocarbură. Remediul se obține din clorură de benzil și tiouree, dizolvate în etanol și recristalizate cu acetonă.

Remediul se caracterizează printr-o selectivitate înaltă și are o amploare terapeutică mare de acțiune, are un efect hipotensiv lent și îndelungat la administrarea intravenoasă. Efectul hipotensiv al remediului este determinat de influența lui directă asupra peretelui vascular. Remediul exercită acțiune hipotensivă pe fondul blocării β -adrenoreceptorilor. Mecanismul acțiunii vasodilatatoare posibil este determinat prin influența directă a lui asupra musculaturii netede.

Rezultatul invenției constă în lărgirea arsenalului de preparate medicamentoase cu acțiune antihipertensivă.

Exemple. Experiențele au fost efectuate antrenând 32 de pisici anesteziate cu soluție 30% de uretan (500 mg/kg) și cloraloză (50 mg/kg), administrată intraperitoneal, ulterior cu monitorizarea PA, FCC și Rs la diverse intervale de timp pe parcursul a 7 ore. Substanța revendicată dizolvată în 1,5 ml soluție fiziologică a fost administrată intravenos în doze de 2 mg/kg la 11 pisici și 5 mg/kg la 21 pisici.

Doza de 2 mg/kg.

La cele 11 pisici cărora li s-a administrat 2 mg/kg parametrii inițiali în medie au fost PA $135 \pm 8,8$ mm Hg, FCC $157,2 \pm 6,1$ b/min și frecvența Rs $96,9 \pm 7,8$ r/min (tab. 1). După administrarea intravenoasă a substanței deja la a 2 min s-a înregistrat o scădere a PA cu 7,1% și în continuare a avut loc o scădere lentă și stabilă, la 15 min - 10,3%; 30 min - 17,1%; 60 min - 21,8%; 120 min - 27,4%; 180 min - 29,4%; 240 min - 30,5%; 300 min - 35,7%; 360 min - 38,9%; 420 min - 41,4%.

Odată cu micșorarea PA apare o tahicardie reflectorie (ca o reacție de compensare a efectului hipotensiv), la a 2 min fiind cu 9,6%, apogeul fiind la a 15 min 20,1% după care treptat a scăzut. Frecvența Rs a crescut maximal la 30 min cu 13,8%, treptat micșorându-se până la o bradipnee la 5 ore. După 6 ore datorită scăderii efectului substanței bradipneea dispare.

Doza de 5 mg/kg

Lotul a constituit 21 pisici, PA inițială în medie a fost de $130,0 \pm 5,5$ mm Hg, FCC $173,6 \pm 5,5$ b/min, Rs $83,1 \pm 3,1$ r/min (tab. 2). Peste 2 min de la administrare s-a constatat o diminuare cu 22,4% a PA, care

MD 2166 F1 2003.01.31

4

- a atins în medie valorile $100,9 \pm 4,4$ mm Hg. În același timp FCC a crescut cu 8,8%, Rs s-a accelerat cu 7,9%. Pe parcursul a 5 ore PA a scăzut progresiv, maximală fiind la 300 min (45,7%), care revine la 80,0 $\pm$ 12,1 mm Hg la 6 ore. În același interval de timp FCC se reduce sub valorile inițiale cu 3,1%, cu o creștere la 7 ore cu 12,9% ca un răspuns la diminuarea PA. Efectul de accelerare a Rs s-a constatat doar la 50% din animale, pe când la celelalte 50% s-a micșorat în variații de la 0 la 60 r/min. Începând cu minuta 15 frecvența Rs oscilează în limitele valorilor inițiale cu excepția celor determinate la 3-4 ore după administrare, când aceasta se micșorează cu 22,3%. Se poate presupune că remediul dat nu influențează esențial asupra Rs, nici prin mecanisme directe, nici indirecte.
- 5 Pentru scopurile clinice preparatul va fi propus sub formă de soluții transparente incolore. Va fi recomandat în calitate de remediu hipotensiv pentru a micșora PA în formele moderate și severe de hipertensiune arterială, la supradozarea substanțelor vasoconstrictoare α -adrenomimetice.
- 10 Se va injecta intravenos câte 2 mg/kg repetat la 6-7 h (după caz). Pentru injecții intravenoase o fiolă se va dizolva în 10-15 ml de soluție izotonică de clorură de sodiu și se va administra lent. Pentru injecții intramusculare 1 ml de soluție de 10% de remediu se va dizolva în 2-3 ml de soluție izotonică de clorură de sodiu. Frecvența și dozele injecțiilor ulterioare se vor determina în funcție de efectul hipotensiv al dozei inițiale a preparatului. În cadrul cercetărilor experimentale nu au fost depistate contraindicații absolute pentru utilizarea lui în clinică.
- 15 Contraindicațiile relative pentru administrarea remediului sunt stările însoțite de micșorarea PA (hipotensiune arterială, șocul traumatic, hemoragic etc.).
- 20 Pentru comoditate practică se recomandă fabricarea remediului în fiole a câte 1 ml în soluție de 10%.
- 25 Remediul are o structură chimică simplă, sinteza lui este ieftină și poate fi realizată din materie primă existentă.

Tabelul 1

Modificarea nivelului presiunii arteriale, respirației și frecvenței contracțiilor cardiace la pisicile anesteziate, după administrarea substanței HPT-49 în doză de 2 mg/kg ($M \pm m$; $n=11$)

Parametrii	Date inițiale	După administrarea substanței HPT-49 în doză de 2 mg/kg (în min)									
		2'	15'	30'	60'	120'	180'	240'	300'	360'	420'
PA mm Hg	135,0 $\pm$ 8,8	125,4 $\pm$ 6,7	120,9 $\pm$ 3,6	111,8 $\pm$ 3,0	105,4 $\pm$ 2,6	97,9 $\pm$ 3,9	95,2 $\pm$ 5,5	93,6 $\pm$ 6,8	88,3 $\pm$ 6,9	81,7 $\pm$ 7,5	79,0 $\pm$ 12,0
	-	>0,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
RS f/min	96,9 $\pm$ 7,8	100,1 $\pm$ 13,0	102,5 $\pm$ 11,1	110,3 $\pm$ 14,1	104,1 $\pm$ 10,4	92,1 $\pm$ 15,4	79,1 $\pm$ 9,6	58,2 $\pm$ 5,2	54,7 $\pm$ 7,6	70,8 $\pm$ 9,4	67,2 $\pm$ 9,8
	-	>0,5	>0,5	>0,2	>0,5	>0,5	<0,05	<0,05	<0,05	>0,2	>0,2
PS f/min	157,2 $\pm$ 6,1	172,5 $\pm$ 9,0	189,0 $\pm$ 5,4	187,4 $\pm$ 5,4	187,7 $\pm$ 5,9	179,4 $\pm$ 6,1	169,4 $\pm$ 8,6	172,0 $\pm$ 9,0	174,0 $\pm$ 11,5	175,0 $\pm$ 9,1	175,2 $\pm$ 10,9
	-	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	>0,2	>0,1	>0,2	>0,05	>0,5

30

Tabelul 2

Modificarea nivelului presiunii arteriale, respirației și frecvenței contracțiilor cardiace la pisicile anesteziate, după administrarea substanței HPT-49 în doză de 5 mg/kg ($M \pm m$; $n=21$)

Parametrii	Date inițiale	După administrarea substanței HPT-49 în doză de 5 mg/kg (în min)									
		2'	15'	30'	60'	120'	180'	240'	300'	360'	
PA mm Hg	130,0 $\pm$ 5,5	100,9 $\pm$ 4,4	106,1 $\pm$ 2,8	106,9 $\pm$ 4,8	90,0 $\pm$ 3,2	80,3 $\pm$ 3,1	78,6 $\pm$ 3,8	78,3 $\pm$ 7,1	70,7 $\pm$ 8,1	80,0 $\pm$ 12,1	
	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
RS f/min	83,1 $\pm$ 3,1	89,7 $\pm$ 7,5	83,1 $\pm$ 6,8	81,0 $\pm$ 5,1	92,2 $\pm$ 7,2	82,0 $\pm$ 2,9	65,0 $\pm$ 7,5	64,5 $\pm$ 6,6	73,5 $\pm$ 4,8	95,0 $\pm$ 9,8	
	-	>0,2	>0,5	>0,5	>0,2	>0,2	>0,1	>0,2	>0,2	>0,5	
PS f/min	173,6 $\pm$ 5,5	188,8 $\pm$ 4,2	190,0 $\pm$ 6,9	191,3 $\pm$ 4,9	189,5 $\pm$ 6,1	183,7 $\pm$ 6,5	178,8 $\pm$ 4,5	178,6 $\pm$ 6,6	168,2 $\pm$ 9,6	194,5 $\pm$ 7,5	
	-	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01	<0,02	<0,02	>0,10	>0,50	>0,20	

35

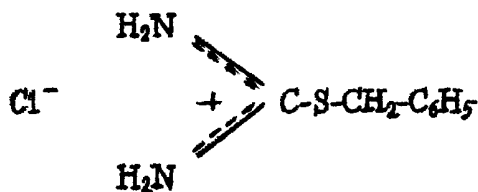
MD 2166 F1 2003.01.31

5

(57) Revendicare:

Remediu antihipertensiv cu următoarea formulă chimică:

5



10

(56) Referințe bibliografice:

1. Мухин Е. А., Гикавый В. И., Парий Б. И. Гипертензивные средства. Кишинев, Штиинца, 1983, с. 194
2. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale. București, ediția a VI-a, 1999, p. 389-391

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0177		
(22) Data depozit: 10.07.2002		
(51) ⁷ : A 61 K 31/155; A 61 P 9/00, 9/02 Alți indici de clasificare: Titlul : Remediu antihipertensiv (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : Remediu, antihipertensiv.		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
Au fost consultate cererile de brevet și brevetele MD, EA, SU pe anii 1993-2002, 1996-2002, și respectiv 1972-1991 Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/155; A 61 P 9/00, 9/02		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2002.10.03
Examinatorul		Iustin Viorel