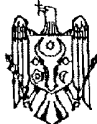




MD 2228 G2 2003.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2228** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/00, 31/155;
A 61 P 1/00, 9/00

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2003 0020 (22) Data depozit: 2003.01.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.08.31, I BOPI nr. 8/2003
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GHICAVĂI Victor, MD; STRATU Ecaterina, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) Utilizarea derivaților izotiuronici în tratamentul și profilaxia atoniei
intestinale

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la farmacologie, în special la medicamentele pe bază de derivați izotiuronici.

Esența constă în utilizarea derivaților izotiuronici în calitate de medicamente pentru profilaxia și tratamentul atoniei intestinale.

2

5

Revendicări: 1
Figuri: 9

10

MD 2228 G2 2003.08.31

Descriere:

Invenția se referă la farmacologie, în special la medicamentele pe bază de derivați izotiuronici, utilizate în tratamentul stărilor patologice ale tractului gastrointestinal.

5 Derivații izotiuronici sunt cunoscuți ca remedii vasoconstrictoare capabile să mărească presiunea arterială, care sunt utilizate în tratamentul hipotensiunii arteriale acute și cronice [1].

Izoturonul, difeturul, profeturul etc. sunt preparate sintetice - derivați izotiuronici cu catenă scurtă de hidrocarburi care în structura chimică conține grupa amidinică, și nu se referă la catecolamine.

10 În ultimii ani s-a valorificat că derivații izotiuronici posedă acțiune antihipotensivă marcată și de lungă durată. Spre deosebire de adrenomimetice aceste remedii exercită acțiune hipoglicemică, antiaritmică, reduc consumul de oxigen de către organism, micșorează rezistența organismului față de acțiunea toxică a hiperbaroxiei, posedă efect hipertensiv pe fondul administrării ganglioplegicelor și afla-adrenoblocanților, stimulează musculatura netedă a intestinelor etc. [1].

15 Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui grup de preparate care stimulează musculatura netedă intestinală și înlătură atoniile intestinale, care însoțesc mai multe patologii ale tractului gastrointestinal atât în urma administrării preparatelor capabile de a diminua tonusul intestinal, cât și pentru profilaxia atoniei intestinale în perioada postoperatorie.

Esența invenției constă în aceea că derivații izotiuronici pot fi utilizați în tratamentul și profilaxia atoniei intestinale de diversă geneză.

20 Rezultatul invenției constă în aceea că derivații izotiuronici pot fi utilizați în calitate de remedii pentru tratamentul și profilaxia atoniei intestinale în diverse patologii ale tubului digestiv, cât și în perioada postoperatorie a pacienților.

25 Studierea acțiunii musculotrope a derivaților izotiuronici pe segmente izolate de intestin de șobolan a demonstrat că izoturonul și difeturul măresc activitatea contractilă a intestinului cu 40 și 42% față de agonistul de control acetilcolina. Totodată acești compuși posedă o afinitate și activitate intrinsecă în valori medii. Derivații LL-54 și LL-35 (profetur) măresc activitatea contractilă a segmentului de intestin izolat cu 85 și 91% față de agonistul de control, având o afinitate și activitate intrinsecă mult mai mare (fig. 1).

30 Substanța LL-49 relaxează musculatura netedă și deviază curba doză-efect spre dreapta, având o afinitate și activitate intrinsecă foarte slabă, ceea ce dovedește că substanța LL-49 acționează ca un antagonist concurent reversibil. Așadar, datorită acestui screening s-au determinat patru compuși ce posedă activitate stimulatorie și una cu acțiune relaxantă.

35 S-a constatat că izoturonul și profeturul stimulează activitatea contractilă a intestinului pe fondul blocării colinoreceptorilor cu atropină și pirenzepină (fig. 2, 3). La administrarea acetilcolinei în asociere cu izoturon și profetur are loc o potențiere vădită a contractilității intestinului izolat, fapt care poate fi explicat prin posibilitatea sensibilizării colinoreceptorilor sau stimulării unor mecanisme intracelulare comune (fig. 4).

40 Izoturonul și profeturul își mențin efectul stimulator asupra musculaturii netede a segmentului de intestin pe fond de blocare a H_1 -receptorilor cu suprastină (fig. 5). După pretratarea organului izolat cu verapamil s-a constatat că activitatea contractilă a intestinului sub influența izoturonului se micșorează vădit (fig. 6). O acțiune similară s-a obținut și la micșorarea concentrației calciului în perfuzat (fig. 7).

Așadar, rezultatele obținute demonstrează, că derivații izotiuronici contribuie la influxul de Ca^{2+} în celulă.

45 Actualmente este incontestabil faptul că preparatele din grupa m-colinomimeticelor relaxează vasele prin intermediul endoteliului vascular. Astfel, responsabil de realizarea efectelor vasodilatatoare induse de acetilcolină este factorul endotelial de relaxare (EDRE) identificat cu monoxidul de azot (NO) (Moncada S., 1980, Plamer R.M.J et al., 1980).

50 Administrarea carbocolului în platoul de contracție format de fenilfrină a relaxat vasele, valorile căreia au constituit 41,6% din contracția adrenergică. Astfel, s-a stabilit starea funcțională a endoteliului vascular. Datorită plasării izoturonului preliminar administrării colinomimeticului în platoul format de fenilefrină s-a observat că carbocolul nu are acțiune de vasorelaxare. Rezultatele obținute dovedesc că izoturonul antagonizează efectele vasorelaxante ale carbocolului (fig. 8).

55 Pentru confirmarea acestor rezultate s-a utilizat L-arginina (donator fiziologic de NO). Administrarea L-argininei în platoul de contracție al fenilefrinei a condus la relaxarea vaselor cu 21,8% din contracția adrenergică.

Administrarea izoturonului preliminar utilizării L-argininei a demonstrat că aminoacidul nu mai produce vasodilație (fig. 9).

MD 2228 G2 2003.08.31

4

Rezultatele obținute dovedesc că izoturonul anihilează efectele vasodilatatoare ale carbocolului (m-colinomimetic) și L-argininei, datorită inhibării nitric-oxid-sintetazei constitutive (NOSc) micșorând sinteza monooxidului de azot (NO). Aceasta contribuie la micșorarea guanozin-monofosfatului ciclic (GMPc) și, respectiv, la creșterea catecolaminelor circulatorii.

5 Așadar, blocarea NOSc de către izoturon la nivelul endoteliului vascular și intestinal, produce o cascadă întreagă de efecte secundare ce conduc la constricția vaselor și stimularea tonusului intestinal.

10

(57) Revendicare:

1. Utilizarea derivaților izotiouronici în calitate de medicamente pentru profilaxia și tratamentul atoniei intestinale.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. Мухин У.А., Гикавый В.И., Парий Б.И. Гипертензивные средства, Кишинев, 1983, с. 89-122

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

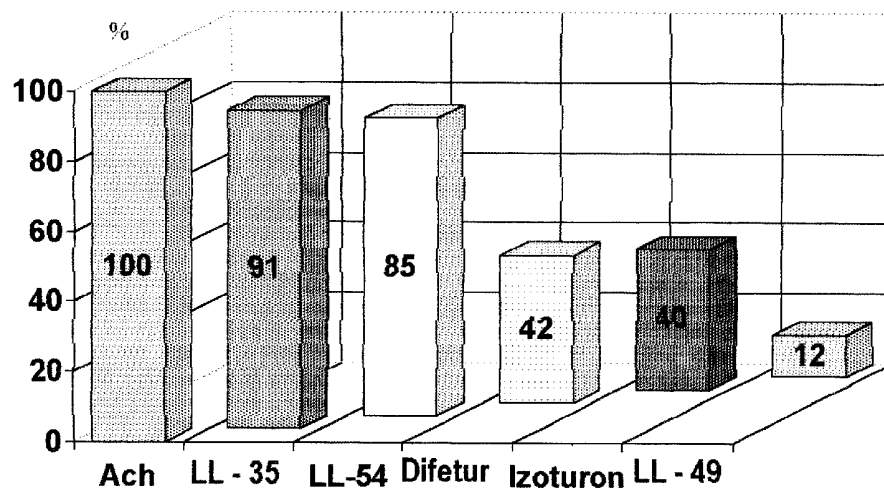


Fig. 1. Repartizarea substanțelor studiate după intensitatea de contracție asupra musculaturii netede a segmentului de intestin izolat

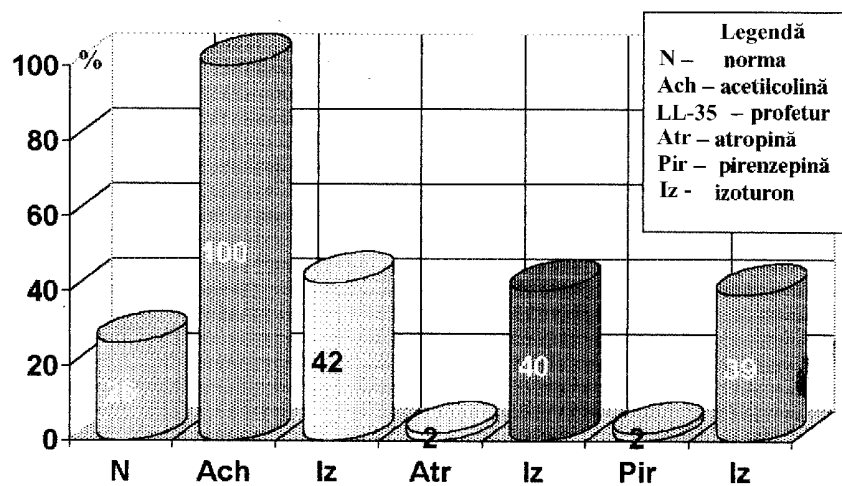


Fig. 2. Acțiunea izoturonului pe fond de blocare a structurilor colinergice

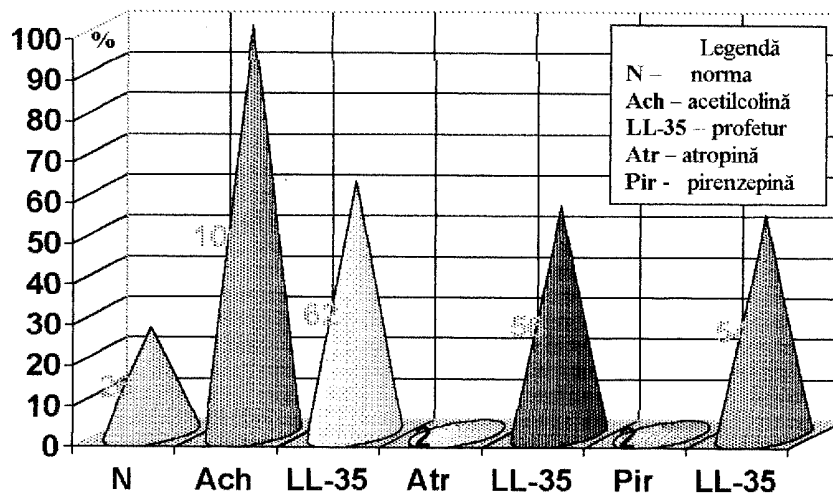


Fig. 3. Acțiunea profeturului pe fond de blocare a receptorilor colinergici

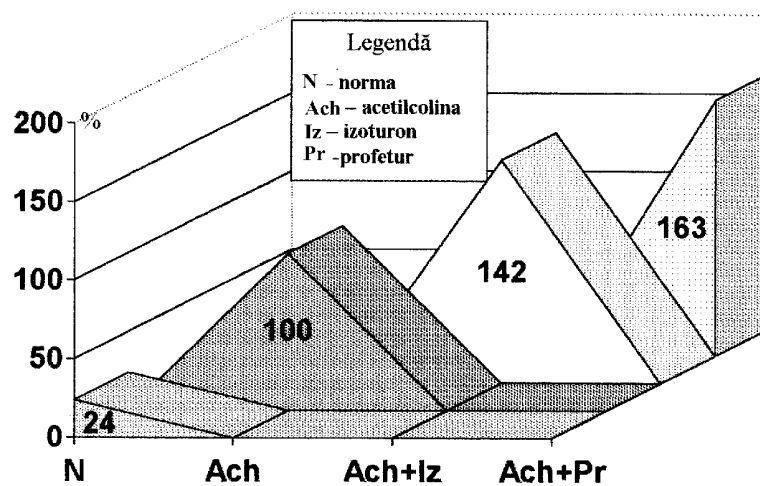


Fig. 4. Efectul de potențiere al acetilcolinei pe fond de compuși izotiureici

MD 2228 G2 2003.08.31

7

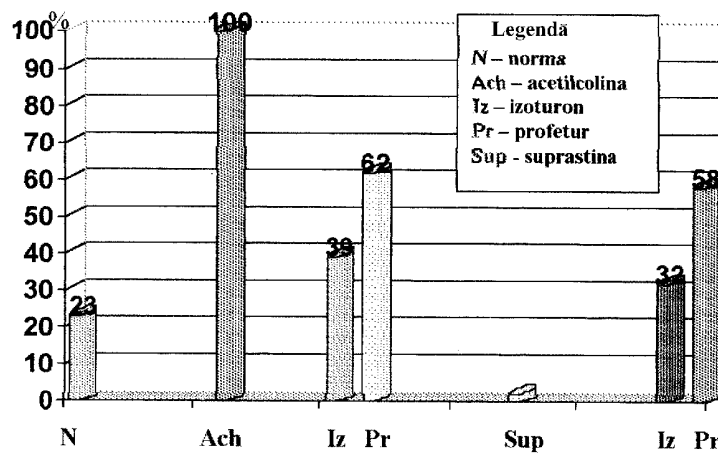


Fig. 5. Acțiunea derivaților izotoureiici pe fond de blocare a histaminoreceptorilor H_1 cu suprastină

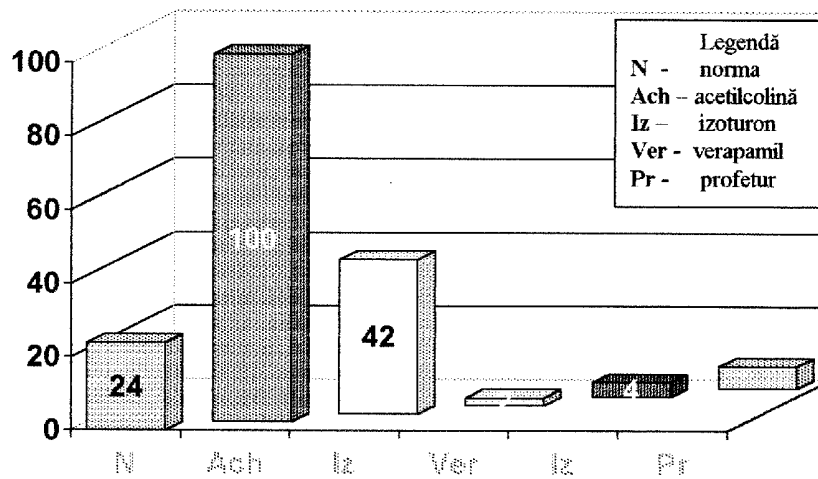


Fig. 6. Acțiunea izoturonului pe fond de blocare a canalelor lente de calciu cu verapamil

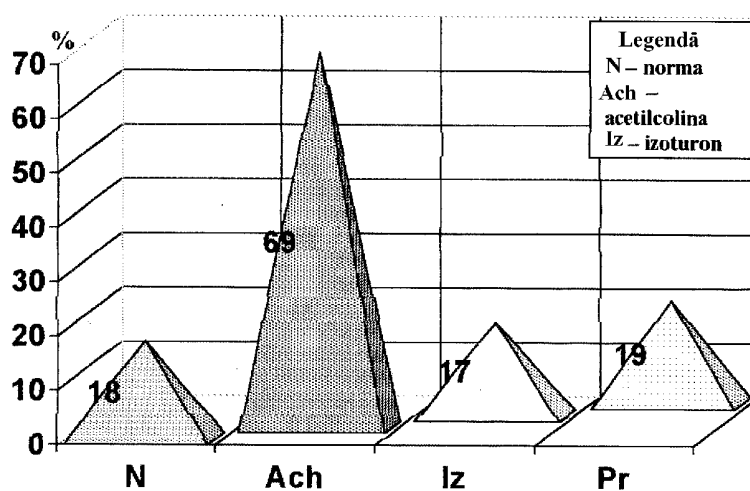


Fig. 7. Acțiunea izoturonului la micșorarea ionilor de calciu în perfuzat

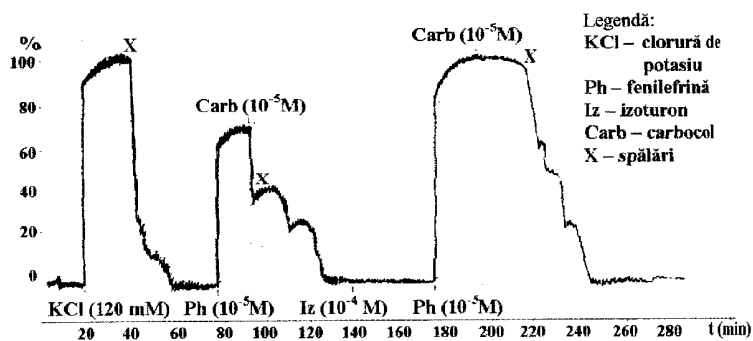


Fig. 8. Antagonizarea efectelor relaxante ale carbocolului de către izoturon

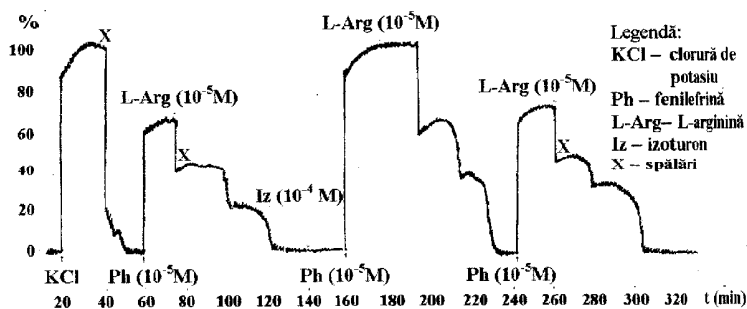


Fig. 9. Administrarea L-argininei (donator fiziologic de NO) în lipsa și prezența izoturonului

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2003 0020		
(22) Data depozit: 2003.01.21		
(51) ⁷ : A 61 K 31/00, 31/155; A 61 P 1/00, 9/00 Alți indici de clasificare: Titlul : Utilizarea derivaților izotiuironici în tratamentul și profilaxia atoniei intestinale (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : derivați izotiuironici		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/00, 31/155; A 61 P 1/00, 9/00 MD baza de date 1993-2003 EA colecția de Buletine Oficiale 1994-2003 SU colecția de certificate de autor 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	1. Мухин У.А., Гикавый В.И., Парии Б.И. Гипертензивные средства, Кишинев, 1983, с.89-122	1
A	MD 263 C2 1995.08.31	
A	MD 1138 C2 1999.01.31	
A	MD 1223 C2 1999.05.31	
A	MD 1431 G2 2000. 03.31	
☐ 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 cand 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		2003.06.13
Examinatorul		GROSU Petru