



MD 2322 F1 2003.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2322** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/045, 31/095,
31/195, 38/55, 38/57,
35/42;
A 61 P 9/12

(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 2003 0036 (22) Data depozit: 2003.01.31	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.12.31, BOPI nr. 12/2003
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: POPOVICI Mihail, MD; SOFRONI Dumitru, MD; TODIRĂȘ Mihail, MD; COBEȚ Valeriu, MD; GUȚU Lilian, MD; IVANOV Victoria, MD; CIOBANU Nicolae, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de micșorare a hipertensiunii arteriale, induse de supraactivitatea
sistemului renin-angiotensin-aldosteron

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la
cardiologie.
Esența invenției constă în aceea că pentru
micșorarea hipertensiunii arteriale se administrează

2
concomitent captopril și trasilol în doză de 4 mg
sau 300 UI/kilocorp.
Revendicări: 1

MD 2322 F1 2003.12.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la cardiologie.

Este cunoscută metoda de micșorare a hipertensiunii arteriale, induse de supraactivitatea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, care constă în administrarea captoprilului [1], cu blocarea receptorilor miocitari AT1, care promovează acțiunea vasoconstrictorie a octapeptidului. Remediile, ce limitează formarea Ang II prin inhibiția kininazei II sau enzimei de conversie angiotensinică (ECA), au deschis o eră nouă în tratamentul hipertensiunilor arteriale, efectul lor fiind îndeosebi notabil în HT induse de supraactivarea SRAA, deci, în HA maligne. Blocantele receptorilor AT1 (ex. cozaarul) nu și-au găsit o aplicație clinică largă, întrucât efectul lor hipotensiv este deapreciat față de cel al inhibitorilor ECA, iar prețul de cost este foarte înalt.

Dezavantajele constau în aceea că inhibitorii ECA nu în toate cazurile demonstrează efectul hipotensiv dorit, iar o mare parte din pacienții hipertensivi nu pot beneficia de așa remedii din motivul declanșării unor efecte adverse și indezirabile, cum ar fi bronhospasmul, tusea, xerostomia, dermatoalergia etc.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode de tratament al HA care ar evita efectele indezirabile ale tratamentului clasic, așa ca tusea, xerostomia, dermatoalergia etc.

Esența invenției constă în aceea că pentru micșorarea hipertensiunii arteriale se administrează concomitent captopril și trasilol în doză de 4 mg sau 300UI/kilocorp.

În efectul hipotensiv al inhibitorului ECA, în hipertensiunea arterială indusă de supraactivarea SRAA am realizat următoarele.

1. La 52 șobolani albi narcotizați prin clorură hidrată (4%) s-a canulat artera și vena femurală, capetele exterioare fiind aseptice îngrijite, prelucrate în dinamic cu heparină și fixate pentru a nu cauza disconfort în mișcarea animalelor după ieșire din narcoză. Așa intervenție chirurgicală durează în medie 30 min.

25 Supraviețuirea șobolanilor – 100%.

Canula arterială era ulterior folosită pentru monitorizarea valorilor tensiunii arteriale la animalele aflate în stare de veghe cu ajutorul dispozitivului computerizat de înregistrare în timp real a indicilor funcționali (TSE, Germania). Canula venoasă are ca destinație administrarea preparatelor în cauză.

2. La 33 din acești șobolani am reprodus în continuare, la ziua a 3-a de la canularea vaselor femurale, hipertensiune arterială prin supraactivarea SRAA, determinată de eliberarea exagerată a reninei în urma ischemiei parenchimului renal. Șobolani narcotizați prin clorură hidrată (4%) au fost supuși unei operațiuni de ligaturare subtotală (circa 70%) a arterei renale dextra după metoda propusă de W. Thompson. Așa intervenție chirurgicală durează în medie 15 min. Au sucombat 2 animale.

3. După 4 zile de la legaturarea arterei renale dextra s-a realizat monitorizarea valorilor TA la administrarea prin canulă venoasă femurală a captoprilului (4 mg/kg) în lotul 2A – 10 șobolani și a trasilolului (300 UI/kg) în lotul 2B – 10 șobolani, iar a combinației (captopril+trasilol) în lotul 2C – 11 șobolani în aceleași doze. Lotul 2D a fost calificat ca lotul de referință, 9 șobolani cu HA, la care monitorizarea TA s-a efectuat numai pe fundalul administrării soluției izotonice. Lotul de control a fost format din 10 șobolani (din cei inițial 52), la care s-a efectuat numai canularea arterei și venei femurale (lotul 1). Acestora, intravenos s-a administrat soluție izotonică.

4. TA sistolică (TAs), TA diastolică (TAd) și TA medie (TAm) s-a înregistrat până la administrarea preparatelor în cauză sau a soluției izotonice, iar după injectarea lor valorile TA s-au monitorizat pe parcursul a 4 ore. Valorile TA din lotul 1 au servit ca valori control.

Rezultatele investigațiilor experimentale au arătat că legătura subtotală a arterei renale dextra cauzează creșterea marcată a valorilor TA. TA sistolică și TA diastolică au depășit nivelul control cu 37% și 33% respectiv, $P < 0,01$ (Tas 188 ± 11 mm Hg contra Tas 137 ± 9 mm Hg, și TAd 112 ± 7 contra TAd 84 ± 5 mm Hg). TA medie a supraapreciat valoarea control cu un decalaj asemănător (+34%). Valorile tensionale respective documentate la șobolani în stare de veghe denotă despre o tulburare severă a controlului umoral asupra tonusului vascular și reflectă în fond evoluția HA renale, în conturul patogenetic al căreia rolul oportun în joacă Ang II, formată în exces. Administrarea i/venoasă bolus a captoprilului sau trasilolului sau a combinației Cr+Tr a determinat la acești șobolani micșorarea valorilor TA, efectul hipotensiv fiind documentat deja după 3-4 min de la infuzia lor. Aceste preparate, după cum s-a menționat mai sus, limitează formarea Ang II, ceea ce încă o dată subliniază că HA reprodusă este datorată supraactivării SRAA. Remarcabil, că efectul hipotensiv maxim în toate 3 cazurile (loturile 2A, 2B, 2C) a fost monitorizat în aceeași perioadă de timp, de la min 14...15 până la min 43...45, după infuzia preparatelor. După 45 min de la medicație s-a documentat un declin al efectelor lor hipotensive, manifestat prin creșterea TA la o rată egală în toate loturile, fenomen datorat clareansului metabolic și excretor al preparatelor. În toate cele 3 loturi efectul hipotensiv s-a dedublat la min 95...100, iar după circa 3,5 ore s-a constatat practic redresarea valorilor TA la valorile lotului D.

MD 2322 F1 2003.12.31

4

Valorile TA documentate în perioada de timp 14...45 min, interne efectului hipotensiv maxim, s-au menținut pe un platou practic neschimbat, și sunt prezentate în tabel.

Valorile tensiunii arteriale (M+m) a șobolanilor cu HA renală aflați în stare de veghe în perioada de timp 15...45 min de la infuzia preparatelor

5

Lot	TAs (mm Hg) %	TAd (mm Hg) %	TAm (mm Hg) %
I – control n = 10	137±8	84±5	102±6
2A - infuzie Cr, n = 10	154±9 -18% P1>0,05 P2<0,05	103±6 -8% P1<0,05 P2>0,05	120±7 -12% P1>0,05 P2>0,05
2B - infuzie Tr, n = 10	163±9 -13% P1<0,05 P2>0,05	109±7 -3% P1>0,05 P2>0,05	127±8 -7% P1<0,05 P2>0,05
2C - Cr+Tr, n = 11	141±8 -25% P1>0,05 P2<0,01	92±5 -18% P1>0,05 P2<0,05	108±6 -21% P1>0,05 P2<0,05
2D - HA fără medicație, n = 9	188±11 112±7 P1<0,01	137±8 P1<0,01	P1<0,05

Legendă: P1 – valoarea semnificației comparativ cu lotul control

P2 – valoarea semnificației comparativ cu lotul de referință (2D)

% – devierile procentuale ale indicilor de la valoarea de referință

10

Analiza tabelului demonstrează cert, că efectul hipotensiv a fost mai pronunțat la administrarea combinației Cr+Tr. Astfel, Tas s-a coborât în acest caz cu 47 mm Hg (+25%), $p<0,01$, atingând valoarea de 141±8 mm Hg, ceea ce nu se deosebește semnificativ de indicele control (137±8 mm Hg). La administrarea solitară a Cr Tas s-a redus mai slab, dar semnificativ (-18%), până la nivelul mediu de 154 mm Hg, cu ecart neveritabil față de control. La administrarea solitară a Tr Tas s-a depreciat cu 13%, menționându-se la o valoare de 163±9 mm Hg, cu discrepanță semnificativă vs control.

15

În contextul viziunii conceptuale asupra incrementului superior al TA diastolice, anume în cadrul HA indusă de supraactivarea SRAA, menționăm micșorarea ei mai concludentă în lotul 2C. Numai la administrarea combinată a Cr și Tr, TAd s-a micșorat până la valori medii cuprinse în limitele erorii admisibile, raportate la nivelul control (92±5 contra 84±5 mm Hg, $p>0,05$). Diminuarea a constituit 20 mm Hg sau 18% ($p<0,05$). În loturile 2A și 2B TAd s-a redus nesemnificativ cu 8 și 3% respectiv, iar valorile instalate aveau un ecart autentic vs control (103±6 și 109±7 mm Hg contra 84±5 mm Hg).

20

Pe fundalul modificărilor respective ale Tas și Tadm evident, și decrementul TA medie a fost mai pronunțat la administrarea combinată a Cr și Tr: -21% (lotul 2C); -12% (lotul 2A); -7% (lotul 2B).

25

Așadar, administrarea solitară a captoprilului, cât și a trasilolului, conduce la micșorarea valorilor TA în HA indusă de supraactivarea SRAA, fapt ce evidențiază importanța blocării formării Ang II, atât pe cale clasică, cât și alternativă în corecția hipertensiunii.

Metoda propusă de noi consemnează administrarea combinată a Cr și Tr pentru a realiza blocarea concomitentă a formării Ang II pe ambele căi, prin ce se efectuează o micșorare mai concludentă a valorilor TA în HA indusă de supraactivarea SRAA.

30

În aspect aplicativ putem prezuma eficiența terapeutică superioară a acestei metode, îndeosebi în corecția de urgență a hipertensiunilor arteriale (crizelor hipertentice) maligne, desfășurate pe fundalul supraactivării SRAA. Mai ales, că ambele remedii sunt farmacocinetic și farmacodinamic bine testate în practica clinică. Anticipăm de asemenea efectul hipotensiv la combinația Tr și cu alte inhibitoare ale ECA.

35

MD 2322 F1 2003.12.31

5

(57) Revendicare:

5 Metodă de micșorare a hipertensiunii arteriale, induse de supraactivitatea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, care constă în administrarea captoprilului, **caracterizată prin aceea că** suplimentar se administrează trasilol în doză de 4 mg sau 300 UI/kilocorp.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Franc Ruschitza, Georg Noll and Thomas F. Luscher. ACE-inhibitors and Vascular Protection in Hypertension. // Journal of Cardiovasc. Pharm., 1999, vol. 34, p. 3-12

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

IUSTIN Viorel

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2003 0036		
(22) Data depozit: 2003.01.31		
(51) ⁷ : A 61 K 31/045, 31/095, 31/195, 38/55, 38/57, 35/42; A 61 P 9/12 Alți indici de clasificare: Titlul : Metodă de micșorare a hipertensiunii arteriale, indusă de supraactivitatea sistemului renin-angiotensin-aldosteron (71) Solicitantul : INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : hipertensiune arterială, efect hipotensiv,		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
Au fost consultate cererile de brevete și brevetele MD, EA, SU în perioada 1994-2003, 1995-2003, 1971-1991		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/045, 31/095, 31/195, 38/55, 38/57, 35/42; A 61 P 9/12		
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 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		2003.09.23
Examinatorul		IUSTIN Viorel