



MD 1223 C2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1223⁽¹³⁾ C2
(51) Int. Cl.⁶: A 61 K 31/155, 31/66

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 97-0201
(22) Data depozit: 15.07.1997

(42) Data publicării hotărârii
de acordare a brevetului:
31.05.1999, BOPI nr. 5/99

(71) Solicitant: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica
Moldova, MD

(72) Inventatori: Ghicavai Victor, MD; Darciuc Victor, MD; Mizrah Lev, RU

(73) Titular: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica
Moldova, MD

(54) Aplicarea dimetilfosfatului de S-metilzotiuroniu în calitate de substanță
vasoconstrictoare și preparat farmaceutic pe baza lui

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la farmacologie și poate fi folosită în tratamentul diferitelor afecțiuni patologice însoțite de vasodilatație.

Esența invenției constă în faptul că în calitate de substanță vasoconstrictoare miotropă se propune un derivat de tiouree - dimetilfosfatul de S-metilzotiuroniu, de asemenea se propune și un preparat farmaceutic pe baza lui.

Compusul dat posedă o acțiune vasoconstrictoare asemănătoare după intensitatea efectului cu difeturul sau izoturonul și mezatonul, dar având corespunzător o durată de acțiune de 5 și 6 ori mai

2

mare. Totodată substanța propusă este mai puțin toxică (DL = 478 mg/kilocorp), nu provoacă hipotensiune secundară.

Revendicări: 2

5

10

15

MD 1223 C2

MD 1223 C2

3

Descriere:

Invenția se referă la farmacologie și poate fi folosită în tratamentul diferitelor afecțiuni patologice însoțite de vasodilatație.

5 Dereglările circulatorii caracterizate prin micșorarea presiunii arteriale pot avea un caracter acut, constituind unul din simptomele insuficienței vasculare acute. Astfel de dereglări hemodinamice apar în hemoragie, infarct miocardic, traume, stări alergice, boli infecțioase, intoxicații și diferite forme de șoc.

10 Practica medicală contemporană dispune de un anumit arsenal de substanțe medicamentoase (catecolamine și derivații săi, fenilalchilamine și polipeptide), acțiunea cărora este îndreptată spre lupta cu insuficiența circulatorie acută [1]. Însă majoritatea acestor medicamente au un șir de dezavantaje (durata scurtă de acțiune, agravează și mai mult hipoxia, provoacă tahicardie și aritmii, dereglează procesele metabolice, cauzează tahifilaxie ș. a.

15 Din aceste considerente una din problemele de bază ale medicinei contemporane constă în identificarea și elaborarea unor noi substanțe medicamentoase cu acțiune vasoconstrictoare care să fie lipsite de reacțiile adverse enumerate anterior.

20 Mezatonul ca substanță medicamentoasă folosită pe larg în practica medicală acționează direct pe alfa-1 adrenoreceptori. Efectul vasoconstrictor se instalează rapid (peste 1...2 min), menținându-se timp de 15...20 min după administrarea intravenoasă unimomentană a substanței medicamentoase. Mezatonul, spre deosebire de adrenalină, efedrină, dofamină ș. a., provoacă bradicardie reflectorie de scurtă durată [1].

Este cunoscut de asemenea preparatul izoturon cu proprietăți vasoconstrictoare. Din punct de vedere chimic el prezintă bromură de S-etiliztiouroniu [2]. Izoturonul, ca și unele adrenomimetice și medicamente cu structură polipeptidică, are o durată nu prea lungă de acțiune, fapt care necesită administrarea sa repetată.

25 După proprietățile farmacologice și structura chimică cel mai apropiat analog este derivatul izotioureic dietilfosfatul de S-etiliztiouroniu (difetur) [3]. Difeturul este o substanță medicamentoasă cu acțiune vasoconstrictoare ce se deosebește esențial de alte medicamente cu acțiune vasoactivă.

30 El acționează direct asupra musculaturii netede vasculare, influențând atât asupra vaselor rezistive, cât și asupra celor de capacitanță. Efectul antihipotensiv se instalează rapid (peste 1...2 min) la administrarea intravenoasă unimomentană, menținându-se timp de 40...60 minute (tabelul).

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea mijloacelor farmaceutice, proprietăți vasoconstrictoare miotrope.

35 Esența invenției constă în faptul că în calitate de substanță cu proprietăți vasoconstrictoare miotropă se propune un derivat de tiouree - dimetilfosfatul de S-metiliztiouroniu, de asemenea se propune și un preparat farmaceutic pe baza lui. Compusul revendicat dimetilfosfatul de S-metiliztiouroniu a fost sintetizat și caracterizat în literatura științifică: Parker, J.B., Smith, T.D. "Journal of Chemical Society" (London, GB), 1961, p. 442-445, iar ulterior a fost demonstrată univoc structura S-metil pentru compusul dat (v. Мизрах Л. И. и др. Журнал Общей Химии, 40 1971, т. 41, № 12, с. 2654-2658).

Ca rezultat al documentării nu s-a depistat aplicarea compusului revendicat conform destinației revendicate.

45 Rezultatul tehnic se obține prin aceea că dimetilfosfat-S-metiliztiouroniul (în continuare - metiferon) posedă acțiune vasoconstrictoare rapidă, mărind astfel, la al doilea minut după administrare, valorile presiunii arteriale cu 30,2% comparativ cu cele înregistrate inițial (tabelul). Durata efectului hipertensiv în lotul cu administrarea metiferonului se menține până la al 90-lea minut, fiind aproximativ de 2 ori mai mare decât cea a difeturului sau a izoturonului și de 6 ori depășind-o pe cea a mezatonului (tabelul). Metiferonul, ca și difeturul, izoturonul și mezatonul provoacă bradicardie, însă pe o durată mai lungă de timp, având semnificație statistică în primele 15 50 min după administrarea substanței (tabelul 1).

Un avantaj demn de menționat al substanței pe care o propunem constă în faptul că, spre deosebire de analogi, ea nu provoacă hipotensiune secundară. Alt avantaj reprezintă toxicitatea mică a substanței ($DL_{50}=478$ mg/kilocorp). Substanța dată poate fi utilizată și în calitate de ingredient activ în preparate farmaceutice la asociere într-o cantitate eficientă cu purtători inerti convenționali, acceptabili farmaceutic. Toate acestea permit de a o recomanda ca substanță cu proprietăți 55 vasoconstrictoare mai superioare comparativ cu analogii utilizați actualmente în practica medicală.

MD 1223 C2

4

- 5 Valorile medii ale presiunii arteriale (PA, mm Hg) și frecvenței contracțiilor cardiace (FCC, min⁻¹) după administrarea i/v unimomentană a metiferonului în doză de 5 mg/kilocorp, comparativ cu administrarea analogilor. Pisici narcotizate ($\bar{M} \pm m, n = 9$)

Substanța medicamentoasă	Parametrii înregistrați	Valorile inițiale	Timpul (min) după administrarea substanțelor				
			2	15	30	60	90
Metiferon, 5 mg/kilocorp	PA, mm Hg	106±8	138±6 *	138±9 *	126±5 *	121±7 *	112±8
	FCC pe min	182±7	167±9 *	154±11 *	174±11	179±10	187±8
Izoturon, 5 mg/kilocorp	PA, mm Hg	139±4	181±8 *	161±10 *	163±7 *	155±7	142±7
	FCC pe min	198±8	184±11	190±9	195±6	200±7	197±7
Difetur, 5 mg/kilocorp	PA mm Hg	119±4	168±10	158±8	152±8	132±10	112±4
	FCC pe min	176±10	166±18	178±15	192±12	188±40	178±6
Mezaton, 0,1 mg/kilocorp	PA, mm Hg	141±7	180±9 *	146±8	127±8	124±11 *	120±12
	FCC pe min	195±10	176±15 *	200±9	202±10	204±11	206±12
Lot control 1 mL, soluție izotonică NaCl	Pa, mm Hg	152±7	151±7	153±7	147±8	142±8	145±7
	FCC pe min	197±7	202±8	202±4	204±5	205±5	204±5

* Notă: semnificația valorilor P comparativ cu valorile inițiale P<0,05.

10

(57) Revendicări:

1. Aplicarea dimetilfosfatului de S-metilzotiuroniu în calitate de substanță vasoconstrictoare.
2. Preparat farmaceutic pentru tratamentul afecțiunilor patologice însoțite de vasodilatație care include un ingredient activ cu acțiune vasoconstrictoare asociat cu purtători inerți, acceptabili farmaceutic, **caracterizat prin aceea că** în calitate de ingredient activ se utilizează dimetilfosfatul de S-metilzotiuroniu în cantitate eficientă.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. Мухин Е.А., Гикавый В.И., Парий Б.И. Гипертензивные средства. 1983, Шти-инца (Кишинев)
2. MD 185 B1
3. MD 586 B1

Şef secție:

CRECETOV Veaceslav

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana

(70) Către

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 97-0201	(85) Data fazei naționale PCT: (86) Data cererii PCT:
(22) Data depozit: 15.07.1997	
(30) Priorități recunoscute :	
(31) nr. : (10)*	(32) data: (33) țara:
(54) titlul: Aplicarea dimetilfosfatului de S-metil-izo-tiouroniu în calitate de substanță vaso-constrictoare și preparat farmaceutic pe baza lui Termeni caracteristici :izotiouroniu, remediu (compoziție, substanță compus) vasoconstrictor, antihipotensiv	
I. D O C U M E N T A R E IN LITERATURA TEHNICO - ȘTIINȚIFICE	
Lucrări consultate (autori, titluri, editura, țara și data publicării) 1. Parker J.B., Smith T.D. J. Chem. Soc., 1961, p. 442-445. 2. Орловский В.В., Вови Б.А. Ж. Общей Химии, 1969, т. 41, N 6, 1259 -1260. 3. Мизрах Л.И. и др. Ж. Общей Химии, 1971, т. 41, N 12, 2654-2658. 4. Васильев Б.М. В сборнике: "Фармакология амидиновых соединений", 1972, Кишинев, Штиинца, с. 43-50	
II. D O C U M E N T A R E ÎN LITERATURA DE BREVETE DE INVENȚII	
Indicii clasificărilor de brevete :	
(51) Int. Cl. : A 61 K 31/155, 31/66	
M D Perioada :1993-15.07.1997	Brevete :185 B1, 263 B1, 586 B1, 602 B1, 640 B1. Cereri publicate :lipsă Cereri nepublicate:97-0050
R U Perioada :1992-15.07.1997	Brevete/Cereri:2 012 333
F R Perioada :1987-15.07.1997	Brevete:lipsă
GB Perioada :1987-15.07.1997	Brevete: lipsă
D E Perioada :1987-15.07.1997	Brevete: lipsă Cereri A.P. lipsă Cereri acceptate lipsă
U S Perioada :1977-15.07.1997	Brevete:4 382 928
S U Perioada :1977-1992	Brevete/Cereri/:822829, 952107, 1610823.
P C T Perioada :1978-15.07.1997	Brevete: lipsă
E P Perioada :1978-15.07.1997	Brevete: Cereri: lipsă
Alte colecții :	

EA Perioada: 1996-15.07.1997**Brevete: lipsă****Cereri: lipsă****Data****Examinator Jovmir Tudor**