



(51) МПК
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010112813/15, 05.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 05.04.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.04.2010

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2011 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 10.09.2012 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2291880 C1, 20.01.2007. WO 2008147242 A1, 04.12.2008. АЛДОШИН С.М. Новый класс нейтральных парамагнитных биядерных нитрозильных серосодержащих комплексов железа. - Известия Академии наук. Серия химическая, №8, 2003, с.1614-1620. РУДНЕВА Т.Н. Синтез, исследование строения и NO-донорной активности нитрозильных комплексов железа с (см. прод.)

Адрес для переписки:

142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр-кт Академика Семенова, 1, Учреждение Российской академии наук Институт проблем химической физики РАН (ИПХФ РАН), директору ИПХФ РАН, академику С.М. Алдошину

(72) Автор(ы):

Санина Наталия Алексеевна (RU),
 Серебрякова Лариса Ивановна (RU),
 Шульженко Валентин Сергеевич (RU),
 Писаренко Олег Иванович (RU),
 Руднева Татьяна Николаевна (RU),
 Алдошин Сергей Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Учреждение Российской академии наук
 Институт проблем химической физики РАН
 (ИПХФ РАН) (RU),
 Федеральное государственное учреждение
 "Российский кардиологический научно-
 производственный комплекс Федерального
 агентства по высокотехнологичной
 медицинской помощи" (ФГУ РКНПК
 Росмедтехнологий) (RU)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ БИЯДЕРНОГО СЕРА-НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА КАТИОННОГО ТИПА В КАЧЕСТВЕ ВАЗОДИЛАТОРНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению биядерного сера-нитрозильного комплекса железа катионного типа формулы $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в качестве вазодилаторного средства и для получения

лекарственного средства для лечения ишемических заболеваний. Изобретение обеспечивает расширение арсенала вазодилаторных лекарственных средств с улучшенной кардиотропной активностью. 2 н.п. ф-лы, 4 табл., 8 ил.

(56) (продолжение):

2-меркаптоимидазолами. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. - Черноголовка, 2007 [он-лайн]. BODH I. JUGDUTT «Nitric Oxide and Cardioprotection During Ischemia-Reperfusion» Heart Failure Reviews, 7, 2002, с.391-405. САНИНА Н.А. Синтез, строение и свойства моделей нитрозильных $[2\text{Fe}-2\text{S}]$, $[1\text{Fe}-2\text{S}]$ протеинов и перспективы

применения их в биологии и медицине. - Российский химический журнал (Журнал Российского общества им. Д.И.Менделеева), т.48, №4, с.12-19.

R U 2 4 6 0 5 3 1 C 2

R U 2 4 6 0 5 3 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010112813/15, 05.04.2010**

(24) Effective date for property rights:
05.04.2010

Priority:

(22) Date of filing: **05.04.2010**

(43) Application published: **10.10.2011 Bull. 28**

(45) Date of publication: **10.09.2012 Bull. 25**

Mail address:

142432, Moskovskaja obl., g. Chernogolovka, pr-kt
Akademika Semenova, 1, Uchrezhdenie Rossijskoj
akademii nauk Institut problem khimicheskoy
fiziki RAN (IPKhF RAN), direktoru IPKhF RAN,
akademiku S.M. Aldoshinu

(72) Inventor(s):

**Sanina Natalija Alekseevna (RU),
Serebrjakova Larisa Ivanovna (RU),
Shul'zhenko Valentin Sergeevich (RU),
Pisarenko Oleg Ivanovich (RU),
Rudneva Tat'jana Nikolaevna (RU),
Aldoshin Sergej Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk Institut
problem khimicheskoy fiziki RAN (IPKhF RAN)
(RU),
Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Rossijskij kardiologicheskij nauchno-
produktivnyj kompleks Federal'nogo agentstva
po vysokotekhnologichnoj meditsinskoj
pomoshchi" (FGU RKNPK Rosmedtehnologij)
(RU)**

(54) USE OF BINUCLEAR SULPHUR-NITROSYL CATIONIC IRON COMPLEX AS VASODILATATOR

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to the use of
binuclear sulphur-nitrosyl iron complex of formula
 $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ as a vasodilatator

and for preparing a therapeutic agent for ischemic
diseases.

EFFECT: invention provides extended range of
vasodilatators with improved cardiotropic activity.
2 cl, 10 dwg, 6 tbl

Изобретение относится к биядерным сера-нитрозильным комплексам железа катионного типа - новым донорам NO с вазодилататорными свойствами и может быть использовано в качестве гипотензивных препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

5 NO, как известно уже более 20 лет, вовлечен в различные физиологические и патофизиологические процессы в организмах млекопитающих [1) J.A. McCleverty, Chem.Rev., 2004, 104, 403; 2) P.C. Ford, L.E. Laverman, Coord.Chem.Rev., 2005, 249, 391; 3) N.M. Crawford, J. of Experimental Botany, 2006, 57, 471; 4) R. Butler and I. L.Megson, Chem.
10 Rev., 2002, 102, 1155; 5) L.J. Ignarro (Ed.), Nitric Oxide: Biology and Pathobiology, Academic Press, San Diego, 2000; 6) D.A. Wink, Y. Vodovotz, J. Laval, F. Laval, M.W. Dewhirst, J.B. Mitchell, Carcinogenesis, 1998, 19, 711; 7) A. Butler, R. Nicholason (Eds.), Life, Death and Nitric Oxide, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2003; 8) P.C. Ford, J. Bourassa, S. Kudo and K. Miranda, Coord. Chem. Rev., 1998, 171, 185]. Полученные данные о
15 многоликостью биологической активности этого радикала-медиатора и его реакциях с биологическими субстратами в клетках используются при разработке эффективных лекарственных препаратов - доноров NO. Для изменения внутритканевого уровня NO применяют соединения, либо генерирующие этот радикал, либо эффективно его
20 связывающие.

Исследованиями последних лет в области молекулярной кардиологии установлена центральная роль оксида азота (NO) в регуляции сосудистого тонуса и метаболизма миокарда [Jones S.P., Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. J Mol Cell Cardiol 2006; 40 (1): 16-23]. Выяснено, что недостаток образования NO приводит к
25 развитию эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь вызывает повышение тонуса коронарных сосудов, а также увеличивает агрегационную и адгезивную способность тромбоцитов. При ишемическом и реперфузионном повреждении сердца это способствует развитию синдрома «no reflow», приводящему к прогрессирующему
30 ухудшению кровотока и в конечном итоге гибели кардиомиоцитов [Jugdutt B.I. Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion. Heart Fail Rev 2002; 7(4): 391-405]. Наиболее распространенными лекарственными средствами при нарушениях сердечно-сосудистой системы являются органические нитраты и нитропруссид [В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев. Экзогенные доноры оксида азота (химический аспект) / Известия
35 Академии наук. Серия химическая, 2002, №8, стр. 1268-1313]. Однако эти препараты обладают рядом недостатков и побочных действий: i) нитратная толерантность и цианидное отравление, ii) необходимость дополнительной активации (термо-, фото- или ферментативной), что ограничивает возможность их использования в клинике. В
40 связи с этим актуальной задачей является разработка новых перспективных доноров NO, к числу которых относятся катионные биядерные нитрозильные комплексы железа с серосодержащими алифатическими лигандами, которые были впервые выделены в кристаллической форме в ИПХФ РАН в 2007 г. [Н.А. Санина, Т.Н. Руднева, К.А. Лысенко, О.С. Жукова, Н.С. Емельянова, С.М. Алдошин
45 «Водорастворимые биядерные катионные нитрозильные комплексы железа с природными алифатическими тиолилами, обладающие цитотоксической, апоптотической и NO-донорной активностью» заявка № PCT/RU2008/000338 от 02.06.2008; Т.Н. Rudneva, N.A. Sanina, K.A. Lysenko, S.M. Aldoshin, M.Y. Antipin, N.S. Ovanesyan., Synthesis and structure of water-soluble nitrosyl iron complex with cysteinamine
50 ligand [Fe₂(S(CH₂)₂NH₃)₂(NO)₄]SO₄·2.5H₂O // Mend.Comm. (2009) 19, 253-255]. Синтезированные в ИПХФ РАН нитрозильные [2Fe-2S] комплексы являются аналогами активных центров негемовых нитрозильных [2Fe-2S] белков и

представляют собой гибридные молекулы, содержащие в своем составе одновременно два фармакозначимых фрагмента: серосодержащие лиганды природного происхождения (пеницилламин, структурные аналоги природных сульфонов и др.) и NO группы. Так установлено, что вазодилатация коронарных сосудов под действием растворов моноядерных динитрозильных комплексов железа с цистеином и восстановленным глутатионом (ДНКЖ) сопровождается снижением длительности нарушений ритма во время окклюзии коронарной артерии и достоверным уменьшением повреждения клеточных мембран в зоне риска при последующей реперфузии. Эти эффекты обусловлены антиоксидантными свойствами ДНКЖ и сочетаются с лучшим восстановлением аэробного обмена в ишемизированных кардиомиоцитах. Как правило, ДНКЖ получают в виде малостабильных водных растворов или в форме лиофильно высушенных композитов этих растворов с водорастворимыми полимерами [Ванин А.Ф., Лозинский В.И., Капелько В.И. Полимерная композиция для получения стабилизированной формы динитрозильного комплекса железа и способ получения указанной формы комплекса. Патент RU 2291880 С1], что ограничивает их широкое использование в прикладных целях, связанное с неконтролируемостью исходного состава.

В ИПХФ РАН биядерные сера-нитрозильные комплексы железа выделены в кристаллической форме и надежно установлено, что в протонных средах (вода, физиологические растворы) генерируют NO самопроизвольно без дополнительной активации и образуют в растворах динитрозильные моноядерные интермедиаты (ДНКЖ). Определены количественные показатели NO-донирования синтезированных соединений в зависимости от концентрации используемого донора, температуры, pH среды в аэробных и анаэробных условиях электрохимическим методом с помощью сенсорных электродов amiNO-700. Взятые вместе эти результаты указывают на возможность создания новых оригинальных антигипертензивных и противоишемических лекарственных средств на основе биядерных нитрозильных комплексов железа.

Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала вазодилататорных лекарственных средств и создание вазодилататорного лекарственного средства на основе комплекса $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ с улучшенной кардиотропной активностью.

Поставленная задача решается применением биядерного сера-нитрозильного комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в качестве вазодилататорного лекарственного средства, оригинального антигипертензивного и противоишемического лекарственного средства.

Сущность изобретения заключается в следующем.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что комплекс железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ оказывает действие на аортальное давление.

В опытах на изолированных сердцах крыс Wistar (средний вес тела и сердца соответственно 340 г и 1.7 г) исследовали действие комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ на аортальное давление (АД) в условиях ретроградной перфузии стандартным, насыщенным карбогеном раствором Кребса (РК) при $t=37^\circ\text{C}$ и постоянном коронарном потоке.

После наркоза уретаном (1.25 мг/г веса тела, в/б) и торакотомии изолированные сердца помещали в охлажденный раствор Кребса на 30-40 сек до полной остановки сокращений. В течение 10-20 мин сердца перфузировали антеградно (при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт.ст. и АД 60 мм рт.ст.) и определяли

величину спонтанного коронарного потока (КП). После этого переходили на перфузию с постоянной объёмной скоростью, равной спонтанному КП (в среднем 17 мл/мин). Регистрировали АД, стабилизация которого на 60-65 мм рт.ст. происходила через 5-10 мин, что служило исходным фоном для введения исследуемых доноров NO.

1 мл донора NO - комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, вводили в аортальную канюлю в течение 2 сек. При этом использовали исходные концентрации комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 6.25 (n=4), 12.5 (n=8), 25.0 (n=4) и 50.0 (n=4) мкМ. Соответствующие действующие концентрации комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ составляли 3.9, 7.8, 16.0 и 30.5 мкМ. В качестве препарата сравнения использовали нитропруссид натрия (НП). 1 мл раствора НП вводили в аортальную канюлю в течение 2 с. Исходные концентрации НП были: 0.5 (n=11), 1.0 (n=8), 2.5 (n=10) и 5.0 (n=10) мкМ. Соответствующие действующие концентрации с учетом КП составляли 0.31, 0.61, 1.50 и 3.03 мкМ. В 12 контрольных опытах в аорту вводили РК без НП. Действие РК и НП на АД наблюдали в течение 15 мин, комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ - 30 мин после введения веществ. Таким образом, контрольное введение в аорту 1 мл РК в течение 2" сопровождалось характерными изменениями АД, представленными на фиг. 1 - влияние введения 1 мл раствора Кребса (РК) на изменения аортального давления. В начале периода наблюдения (через 15" после введения РК) АД возрастало в среднем на 29%, а в течение последующих 15" падало в среднем на 13% от исходного. В дальнейшем АД сравнительно быстро восстанавливалось, и через 5-10 мин различия с исходным значением были недостоверны. Очевидно, что причиной изменений АД в контрольных опытах являлась кратковременная гиперволемическая нагрузка коронарных сосудов, т.н. «гидродинамический удар», имевший место во всех группах опытов.

Действие нитропрусида.

Результаты, представленные в табл. 1 и фиг. 1, 2 (изменения АД под действием введения 1 мл 0.5, 1.0, 2.5 и 5.0 мкМ нитропрусида), показали, что введение растворов НП с действующими концентрациями 0.31, 0.61 и 1.5 мкМ вызывает изменения АД, подобные контрольным: как и в контрольных опытах, наибольшему падению АД (наблюдавшемуся через 30" после введения НП) предшествовало кратковременное увеличение и затем постепенное восстановление АД. В целом, динамика АД мало отличалась от контрольной, за исключением выраженности «гидродинамического удара», который был достоверно меньше, по сравнению с контрольным. При увеличении действующей концентрации НП до 3.03 мкМ начальный подъём АД был ещё меньше, а восстановление АД замедлялось, так что к 15' было всё ещё ниже исходного значения. Именно поэтому действующая концентрация НП 3.03 мкМ использовалась в качестве контрольной для сравнения с другими веществами.

Действие комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Увеличение исходной концентрации препарата комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ от 6.25 до 50 мкМ сопровождалось соответствующими изменениями АД (табл. 2). По мере нарастания концентрации степень падения АД через 30" после введения препарата возрастала в среднем от 24% до 33% от исходного. В большинстве опытов с препаратом восстановление АД к 30' было полным, независимо от концентрации вещества. На фиг. 3 (изменения АД под действием введения 1 мл 6.25, 25.0 и 50.0 мкМ комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) показана динамика АД в течение 30' после введения раствора препарата с исходной концентрацией 6.25, 25 и 50 мкМ (действующие

концентрации 3.9, 16.0 и 30.5 мкМ соответственно).

Сопоставление эффективности НП и комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

В табл. 3 представлены результаты, полученные при действии на АД одинаковых (или приблизительно равных) действующих концентраций веществ: НП (3.03 мкМ) и комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (3.94 мкМ).

Показано, что при использовании равных действующих концентраций более эффективным дилататором является комплекс железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: максимальная степень падения АД через 30" после введения составляла 19% у НП и 24% - у комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ от исходного, а дефицит восстановления АД к 15' составлял у комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 8%, а у НП - 6%.

Табл.1.

Действие нитропрусида на АД(%)

Время после введения	РК	Нитропруssid, мкМ			
		0,5	1,0	2,5	5,0
	n=12	n=11	n=8	n=10	n=10
15"	129 ± 5	103 ± 1 a	102 ± 1 a	100 ± 1 abc	99 ± 1 d
30"	87 ± 4	85 ± 1	86 ± 1	86 ± 1	81 ± 1 d
45"	88 ± 3	87 ± 1	88 ± 1	88 ± 1	82 ± 1 d
1'	89 ± 3	89 ± 1	90 ± 1	90 ± 1	84 ± 1 d
2'	90 ± 3	91 ± 1	92 ± 1	91 ± 1	85 ± 1 d
3'	92 ± 3	93 ± 1	93 ± 1	93 ± 1	87 ± 1 d
4'	94 ± 3	94 ± 1	95 ± 1	95 ± 1	89 ± 1 d
5'	96 ± 3	96 ± 1	97 ± 1	96 ± 1	90 ± 1 d
10'	98 ± 3	99 ± 1	99 ± 1	98 ± 1	93 ± 1 d
15'	100 ± 2	100 ± 1	100 ± 1	100 ± 1	94 ± 1 d
a - P<0,05 vs 0,5					
b - P<0,05 vs 1,0					
c - P<0,05 vs 2,5					
d - P<0,05 vs all					

Табл.2.

Действие комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ на АД (%)

	комплекс железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, мкМ			
	6,25	12,5	25,0	50,0
	n=4	n=8	n=4	n=4
15"	107 ± 4	104 ± 2	102 ± 6	97 ± 4 a
30"	76 ± 2	72 ± 4	70 ± 6	67 ± 3 a
45"	80 ± 1	73 ± 4	72 ± 6	69 ± 3 a
1'	82 ± 1	75 ± 4	73 ± 6	71 ± 3 a

2'	84 ± 1	77 ± 3 a	75 ± 6	72 ± 3 a
3'	85 ± 1	78 ± 3 a	77 ± 5	73 ± 3 a
4'	87 ± 1	79 ± 3 a	81 ± 5	76 ± 3 a
5'	89 ± 1	84 ± 3	85 ± 5	78 ± 3 ab
10'	91 ± 1	86 ± 2 a	87 ± 5	81 ± 3 a
15'	92 ± 1	93 ± 2	89 ± 5	86 ± 3 ab
20'	94 ± 1	96 ± 2	92 ± 5	89 ± 2 ab
25'	96 ± 1	97 ± 1	95 ± 2	94 ± 2
30'	98 ± 1	98 ± 1	98 ± 1	97 ± 1
	a - P<0,05 vs 6,25			
	b - P<0,05 vs 12,5			

Табл.3.

Действие ~3 мкМ НП и комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ на АД (%)

Время после введения	НП	ПА
	n=8	n=4
15"	99 ± 1	107 ± 4 a
30"	81 ± 1	76 ± 2 a
45"	82 ± 1	80 ± 1 a
1'	84 ± 1	82 ± 1 a
2'	85 ± 1	84 ± 1
3'	87 ± 1	85 ± 1 a
4'	89 ± 1	87 ± 1 a
5'	90 ± 1	89 ± 1
10'	93 ± 1	91 ± 1 a
15'	94 ± 1	92 ± 1 a
	a - P<0,05 vs НП	
	b - P<0,05 vs ПА	

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что биядерный сера-нитрозильный комплекс железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ снижает АД при болюсном введении в аорту изолированного сердца крысы, перфузируемого при постоянном коронарном потоке. Вазодилаторная эффективность биядерного сера-нитрозильного комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ выше, чем Нитропрусида при близких действующих концентрациях (около 3 мкМ).

Авторы настоящего изобретения обнаружили также влияние биядерного сера-нитрозильного комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ на артериальное давление у крыс IN VIVO.

Эксперименты проводили на крысах-самцах линии Wistar с массой тела 280-400 г, наркотизированных кетамин (100 мг/кг массы тела, внутривенно).

Искусственную вентиляцию легких осуществляли комнатным воздухом с помощью дыхательного аппарата KTR-5 (Hugo Sachs Elektronik Harvard). Катетеризировали правую сонную артерию и левую яремную вену для регистрации артериального давления (Мингограф-804 Siemens Elema) и введения испытываемого комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ соответственно.

После завершения препаровки животных в течение 20-30 мин интервала происходила стабилизация гемодинамических параметров. Комплекс железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ вводили растворенным в физиологическом растворе (0,9% NaCl) однократно внутривенно болюсно в дозах 10^{-5} ; 5×10^{-6} ; 10^{-6} ; 5×10^{-7} и 10^{-7} моль/кг массы животного. После регистрации реакции на введение препарата и полного восстановления гемодинамических показателей до стабильных величин артериального давления в качестве препарата сравнения вводили нитроглицерин в эквимолярной дозе.

В исходном состоянии АД_{ср} составляло 118 ± 4 мм рт. ст. При введении комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ происходило снижение АД, зависящее от дозы введения (Табл. 4). Время снижения АД составляло 9-23 сек с момента введения (время реакции). Далее АД сохранялось сниженным до 18-71 сек от начала введения (время окончания плато). В дальнейшем АД восстанавливалось, как правило, выше исходного (до 130% при введении дозы $1 \cdot 10^{-5}$ моль/кг массы крысы, рис.4). В некоторых случаях (дозы $1 \cdot 10^{-6}$ и $5 \cdot 10^{-7}$ моль/кг массы крысы) превышения исходного АД не наблюдалось. Дальнейшее восстановление АД имело волнообразный характер, сопровождаясь колебаниями АД ниже и выше относительно исходного значения. Длительность восстановления АД составляла 30 - 50 мин в зависимости от введенной дозы.

Введение нитроглицерина носило иной характер (Табл. 4): сопровождалось быстрым падением (6 -13 сек) и окончательным восстановлением (1- 1.5 мин).

Таблица 4.

Сравнительный анализ влияния внутривенного болюсного введения комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и Нитроглицерина на АД у крыс in vivo по фазам.

Доза комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, моль/кг массы крысы	1	2	3	4	5
	АД _{мин} , %	Время реакции, сек	Время окончания плато, сек	I Время восст., сек	АД _{макс} , %
$1 \cdot 10^{-5}$ n=4	63±3	23	71	149	130±16
$5 \cdot 10^{-6}$ n=3	67±16	19±7	32±9	70	110±8
$1 \cdot 10^{-6}$ n=5	68±9	15±3	36±11	61	-
$5 \cdot 10^{-7}$ n=1	83	10	18	70	-
$1 \cdot 10^{-7}$ n=2	81	9	22	41	126

Доза комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, моль/кг массы крысы	6	7	8	9	10
	Время окончания подъема, сек	II Время восст., сек	Падение АД, %	Время окончания падения, сек	Время окончат. восст., сек
$1 \cdot 10^{-5}$ n=4	244	617	90±3	787	3158
$5 \cdot 10^{-6}$ n=3	110	254	81±7	338	2115

$1 \cdot 10^{-6}$ n=5	-	-	85±4	189	2464
$5 \cdot 10^{-7}$ n=1	-	-	67	226	2385
$1 \cdot 10^{-7}$ n=2	180	516-674~	~	~	1793

5

Доза нитроглицерина, моль/кг массы крысы	1	2	3	4
	АД _{min} , %	Время реакции, сек	Время окончания плато, сек	Время окончат. восст., сек
$1 \cdot 10^{-5}$ n=3	63	9	<1	111
$5 \cdot 10^{-6}$ n=6	83	9	<1	71~
$1 \cdot 10^{-6}$ n=4	60	6	<1	54
$5 \cdot 10^{-7}$ n=3	83	9	<1	55
$1 \cdot 10^{-7}$ n=8	85	13	<1	59

10

15 АД_{min} - снижение АД сразу после болюсного введения препаратов (в % от исходного).

Время реакции - время достижения АД_{min}.

Время окончания плато - время окончания состояния со сниженным давлением (плато).

20

I Время восст. - время достижения исходного АД.

АД_{max} - повышение АД после его восстановления.

II Время восст. - время достижения исходного АД после подъема.

Падение АД - второе снижение АД.

25

~ - непрерывное колебание АД.

На фиг. 4. показано влияние введения комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и Нитроглицерина в дозе 10^{-5} моль/кг массы крысы на артериальное давление.

30

При анализе отдельных фаз процесса изменения АД было отмечено дозо-зависимое действие пенаконита на снижение АД сразу после его введения (фиг. 5). Введение нитроглицерина приводило к сходному снижению АД.

35 Время достижения АД_{min} и время окончания состояния со сниженным давлением снижалось с уменьшением вводимой дозы комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (фиг. 6, 7). Такие эффекты не наблюдались в случае использования эквимольных доз нитроглицерина.

Время окончательного восстановления исходного АД при использовании комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ значительно превышало этот показатель для нитроглицерина (фиг.8).

40

40 Таким образом, комплекс железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ у наркотизированных крыс *in vivo* вызывает дозо-зависимое снижение АД.

Эквимольные дозы комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и Нитроглицерина эквимольных доз уменьшают АД в одинаковой степени.

45

45 Восстановление АД имеет сложный характер, может сопровождаться возрастанием и последующим снижением АД относительно исходного в течение длительного времени (до 30-50 мин).

Результаты испытаний указывают на способность комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ эффективно влиять на тонус сосудов.

50

50 Вазодилатационное действие донора NO катионного типа отчетливо проявлялось на модели изолированного перфузируемого сердца крысы дозо-зависимым снижением аортального давления. У наркотизированных крыс *in vivo* также обнаружен дозо-

зависимый характер снижения артериального давления при внутривенном введении комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. При этом восстановление АД имеет длительный и сложный характер, сопровождаясь колебаниями выше и ниже исходного уровня.

5 Таким образом, заявляемое изобретение расширяет арсенал вазодилаторных лекарственных средств с улучшенной кардиотропной активностью. Биядерный сера-нитрозильного комплекс железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ может быть применен в качестве вазодилаторного лекарственного средства,
10 оригинального антигипертензивного и противоишемического лекарственного средства.

Формула изобретения

15 1. Применение биядерного сера-нитрозильного комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в качестве вазодилаторного лекарственного средства.

2. Применение биядерного сера-нитрозильного комплекса железа катионного типа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2)_2(\text{NO})_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ для получения лекарственного средства для
20 лечения ишемического заболевания.

25

30

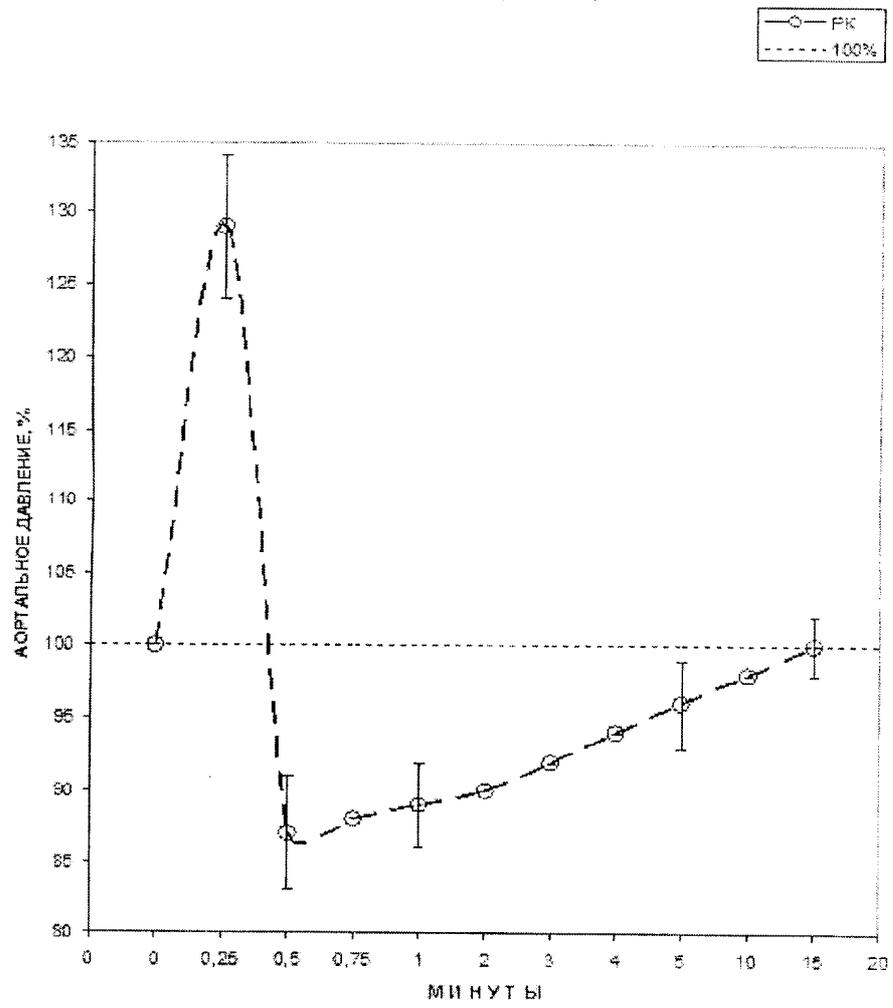
35

40

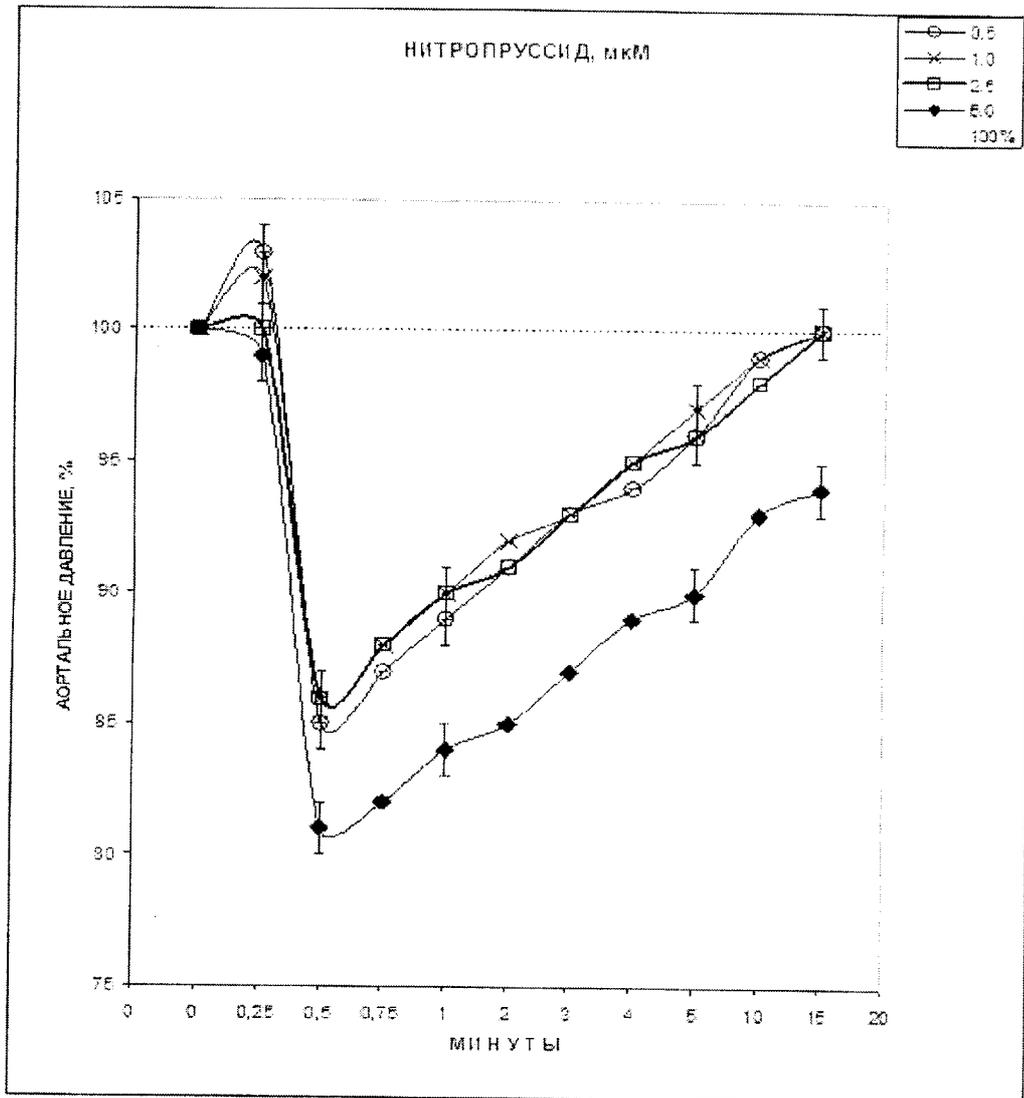
45

50

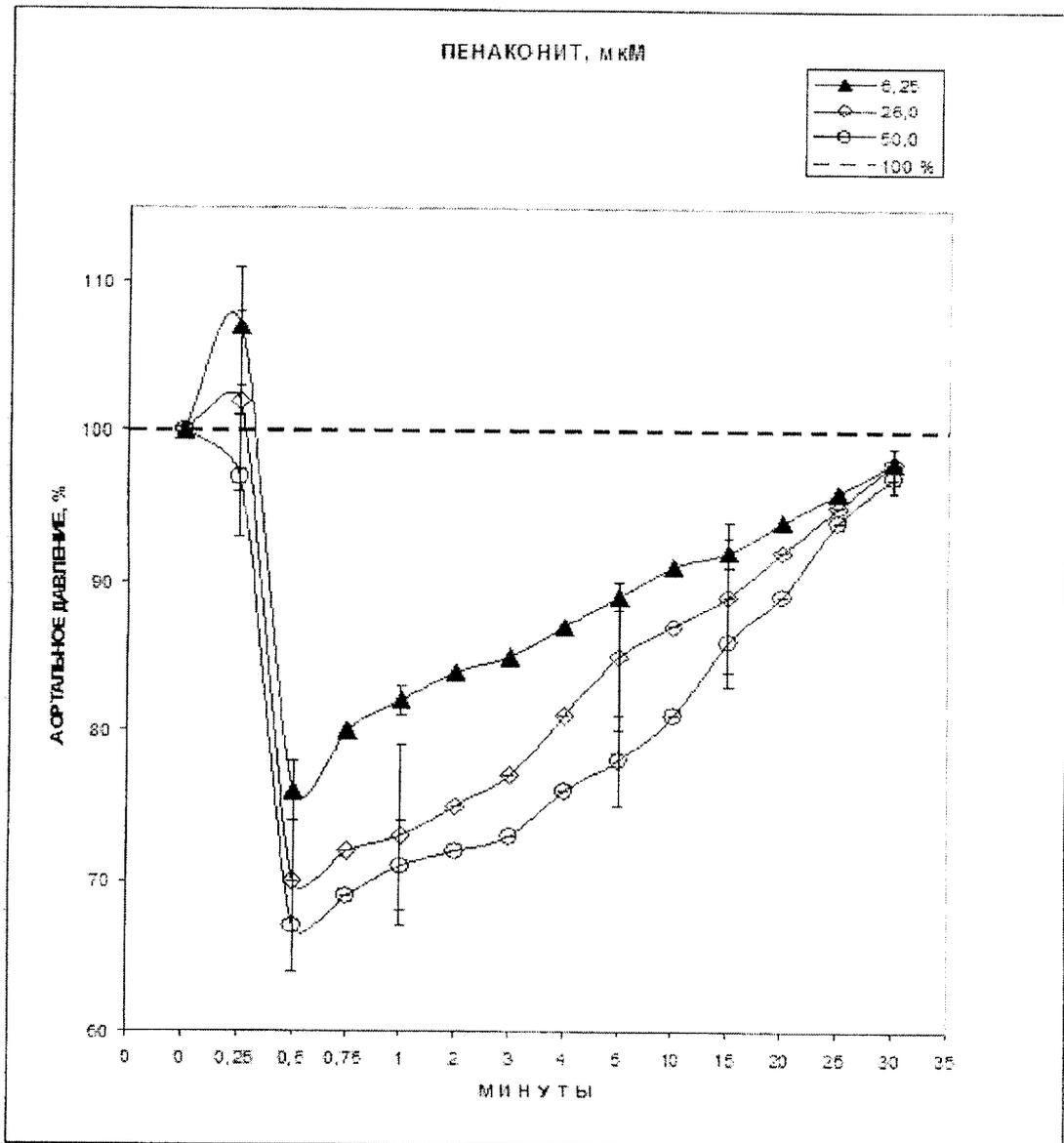
Контроль (1 мл РК)



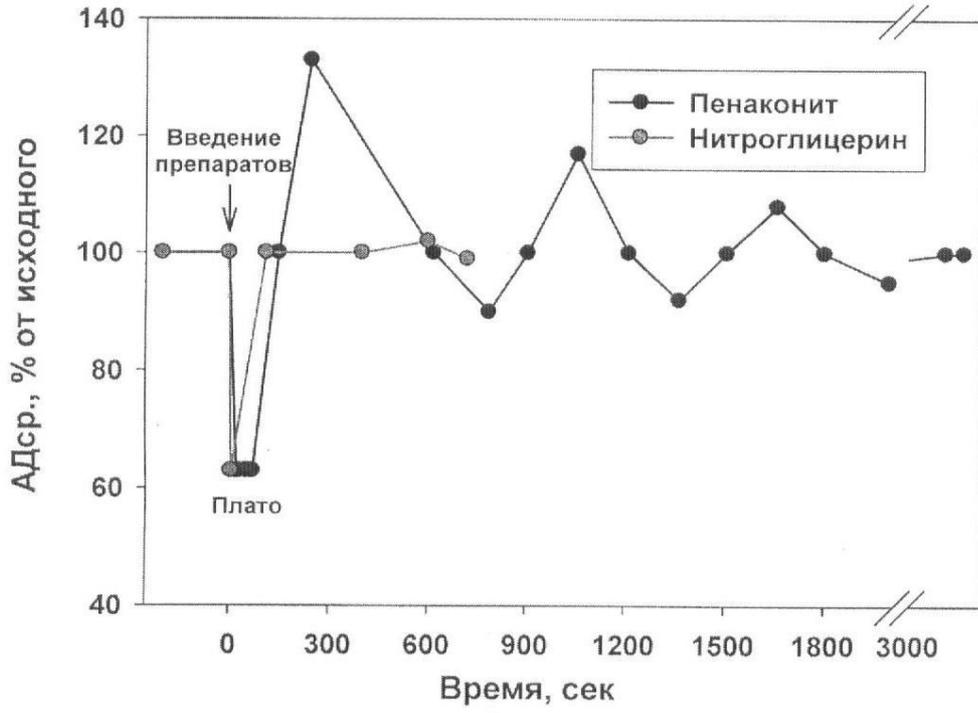
Фиг.1



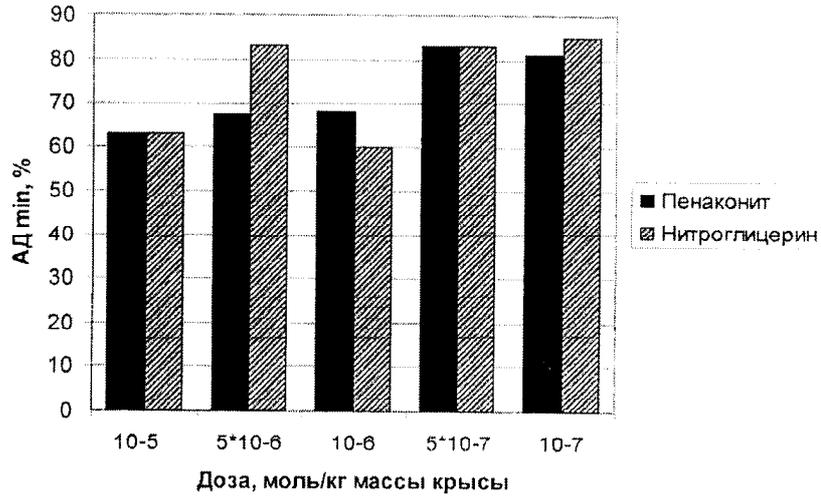
Фиг.2



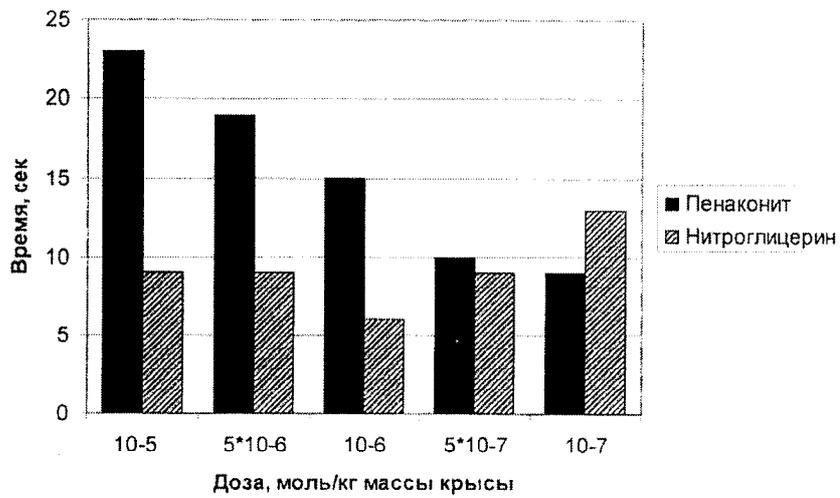
Фиг. 3



Фиг. 4



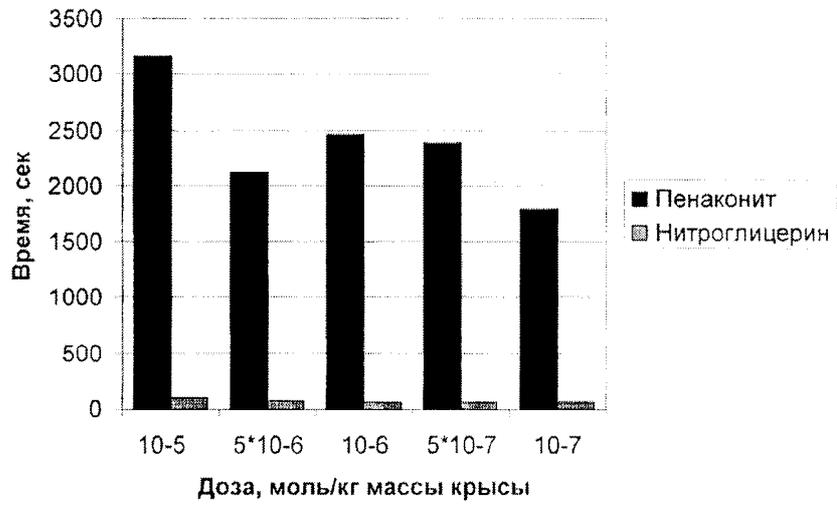
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8