



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89388** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/726 (2006.01)
A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 08215	(72) Винахідник(и): Хуссам Аль Дін Фаюмі (LB), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Зупанець Ігор Альбертович (UA), Товчига Ольга Володимирівна (UA), Койро Ольга Олегівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 01.07.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2014, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ЯК ЗАСОБУ, ЩО ЗАХИЩАЄ ОРГАНІЗМ ВІД СИСТЕМНОГО ВПЛИВУ ВИСОКИХ ТЕМПЕРАТУР

(57) Реферат:

Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу, що захищає організм від системного впливу високих температур.

U
89388
UA

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до засобів із термопротекторною дією, що підвищують витривалість організму до впливу високої температури довкілля.

Проблема впливу високих температур на організм людини закономірно виникає за умов перебування та необхідності виконання роботи в аридних зонах. За умов глобального потепління влітку аналогічна ситуація виникає навіть у країнах із традиційно помірним кліматом (включаючи Україну) та ускладнюється неадаптованістю населення до таких чинників. Крім цього численні контингенти працівників зазнають впливу високих температур як складової професійної діяльності. Окрім фахівців гірновидобувної галузі (що є актуальним для України), це співробітники гарячих цехів виробництв, котелень, підприємств харчової галузі. Пожежні, рятувальники, військові, що перебувають у бойових машинах, у перспективі - космонавти - при цьому повинні виконувати завдання, що потребують напруженої діяльності центральної нервової системи (концентрації уваги, точної реакції, належного стану пам'яті) та виконання фізичних навантажень. Використання загальної та місцевої гіпертермії як методу лікування в онкологічній практиці також потребує пошуку адекватних методів захисту організму. Зрештою, теплова травма може виникати і в повсякденному житті у зв'язку зі зростанням інтересу до традиційних оздоровчих систем (сауна, лазня, туризм тощо).

Однак асортимент засобів, які можуть використовуватися для профілактики та лікування теплової травми, не є достатнім. Терапевтичні заходи здебільшого ґрунтуються на емпіричному досвіді та не враховують причинно-наслідкові зв'язки розвитку цього патологічного процесу. Тому пошук засобів із термопротекторною дією є актуальною задачею.

Відомі сполуки, які володіють термопротекторними та протигіпоксичними властивостями: морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат [1]; молекулярний комплекс тетраклориду германію з нікотинамідом [2]; 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-діазепентацикло [9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}] гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон [3]. Ці сполуки збільшують виживаність щурів за температури навколишнього середовища 42-44 °С у поєднанні з гіпоксією. Однак дані речовини не є лікарськими препаратами, невідома їх хронічна та специфічна токсичність, не визначені супутні фармакологічні властивості, що робить проблематичним їх застосування на практиці. Крім цього вищезазначені умови дослідів спрямовані на моделювання патологічних умов, що виникають у гірновидобувній галузі, що дещо обмежує сферу застосування результатів.

На аналогічній моделі встановлена захисна активність блокатора кальцієвих каналів верапамілу, який у дозі 120 мг/кг нормалізує показники прооксидантно-антиоксидантного статусу в крові та тканинах щурів [4]. Однак немає даних щодо інтегральної захисної активності верапамілу, а саме щодо його впливу на виживаність тварин. Крім цього цьому лікарському препарату притаманні пригнічувальний вплив на скоротливість міокарда та провідну систему серця, здатність до зменшення артеріального тиску та агрегації тромбоцитів, посилення функції нирок [5, С. 411]. Із огляду на дані ефекти широке застосування верапамілу як засобу захисту від перегрівання не є можливим. Крім цього він може впливати на якість складної діяльності у військових, рятувальників, що зазначено вище.

Відомий засіб підвищення резистентності організму до перегрівання шляхом профілактичного введення реланіуму (діазепаму) в дозі 5 мг/кг із натрію оксибутиратом 500 мг/кг (виходячи з цієї дози, ефективної в експерименті, для практичного застосування рекомендована разова доза діазепаму 10 мг у поєднанні з 2 г натрію оксибутирату). Ця комбінація збільшує тривалість життя щурів за температури 80 °С [6]. Недоліком зазначеного засобу є використання психотропного засобу - бензодіазепінового транквілізатору діазепаму. Хоча його стреспротекторний ефект є доцільним за впливу екстремальних умов довкілля, однак він може супроводжуватися негативним впливом на якість складної діяльності, що впливає з фармакодинаміки (впливу на емоційну сферу, міорелаксанта, помірної снодійної дії). Можливість формування психічної та навіть фізичної залежності обмежує його застосування в осіб, які постійно зазнають впливу високих температур як складової професійної діяльності [5, С. 77]. За тривалого прийому натрію оксибутирату можлива гіпокаліємія [5, С. 114].

Задачею корисної моделі є розширення асортименту засобів, що захищають організм від системного впливу високих температур.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу, що захищає організм від системного впливу високих температур.

Глюкозамін є широко розповсюдженим аміноцукром, що входить до складу глікопротеїдів, мукополісахаридів (гіалуронової кислоти та гепарину), хітину. Глюкозамін стимулює біосинтез аміногліканів, відновлює структуру сполучної тканини, сприяє відновленню хрящових поверхонь суглобів, виявляє виразну протизапальну та знеболювальну дію. Він нормалізує утворення

внутрішньосуглобної рідини, зменшує дегенеративні зміни у суглобах та поліпшує їхню рухливість [7-9]. Більш того, глюкозаміну притаманні загальні протекторні властивості щодо багатьох органів і тканин: нефро-, гепато-, кардіо-, гастро-, офтальмопротекторний ефекти, антитоксична дія. Це визначається універсальністю біологічної ролі глюкозаміну, його

присутністю у всіх органах і тканинах. У механізмі протекторної дії виділяють такі компоненти: захисний вплив на сполучну тканину як основу всіх органів, стимуляцію анаболічних та регенераторних процесів, пригнічення лізосомальних ферментів [9]. У похідних глюкозаміну доведено церебропротекторну дію [10], у глюкозаміну гідрохлориду - фригопротекторні властивості [11].

Зважаючи на вищерозглянуті фармакологічні властивості, сприятливий профіль безпечності та широке застосування в медицині, було доцільним дослідити вплив глюкозаміну гідрохлориду на перебіг теплової травми.

Вперше було виявлено термопротекторну дію субстанції глюкозаміну гідрохлориду на моделі гострої гіпертермії у експериментальних тварин.

Захисні властивості глюкозаміну гідрохлориду при системному впливі високих температур не відомі з джерел літератури.

Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад.

Модель гострої гіпертермії відтворювали згідно з методичними рекомендаціями, затвердженими ДФЦ МОЗ України [12].

Для визначення термопротекторної активності використано режим профілактичного введення глюкозаміну гідрохлориду в дозі 50 мг/кг, яка є ефективною в експерименті [10, 11]. Субстанцію у вигляді розчину вводили внутрішньочеревинно один раз на день протягом 3 днів, останню дозу вводили за 30 хв до відтворення експериментальної моделі. Як препарат порівняння використано кислоту ацетилсаліцилову, яку вводили в аналогічному режимі у вигляді розчину внутрішньочеревинно в дозі 25 мг/кг, яка є ефективною в експерименті [13, 14]. Вибір препарату порівняння обумовлено тим, що кислота ацетилсаліцилова є класичним жарознижувальним засобом із доведеним впливом на гіпоталамічні центри терморегуляції, вираженим протизапальним ефектом [5, С. 164]. Рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛ-1) використано як додатковий препарат порівняння, оскільки інтерлейкін-1 є провідним прозапальним інтерлейкіном, його продукція є універсальною відповіддю організму на пошкодження. Доведена жарознижувальна дія препарату АІЛ-1 в дозі 3 мг/кг [14, 15]. Контрольні тварини отримували відповідну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду в аналогічному режимі.

Лабораторних тварин - мишей-самців масою 16-20 г - розподілили на 4 групи (у кожній групі кількість тварин n=5) відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Контрольна група (гостра гіпертермія), n=5.

2. Глюкозаміну гідрохлорид 50 мг/кг + гостра гіпертермія, n=5.

3. Ацетилсаліцилова кислота 25 мг/кг + гостра гіпертермія, n=5.

4. Рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛ-1) 3 мг/кг + гостра гіпертермія, n=5.

Для моделювання гострої гіпертермії тварин в індивідуальних клітках розміщували в спеціально обладнаному термостаті, що підтримує температуру 60 °С. Реєстрували інтегральний критерій захисної дії - час виживання [12]. Термопротекторну активність розраховували як відсоток збільшення тривалості життя відносно контрольної групи.

Достовірність міжгрупових відмінностей показників розраховували за критерієм W Вілкоксона.

Результати дослідження наведені у таблиці.

Таблиця

Вплив глюкозаміну гідрохлориду та кислоти ацетилсаліцилової на тривалість життя мишей на моделі гострої гіпертермії

№	Група тварин	Тривалість життя мишей, с	Термопротекторна активність, %
1	Контрольна група (гостра гіпертермія), n=5	1951±38	-
2	Глюкозаміну гідрохлорид 50 мг/кг + гостра гіпертермія, n=5	2570±28*	31,7
3	Ацетилсаліцилова кислота 25 мг/кг + гостра гіпертермія, n=5	2309±47*#	18,3
4	Рекомбінантний антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), 3 мг/кг + гостра гіпертермія, n=5	1848±116*#&	-5,3

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05):

* - відносно групи контролю;

- відносно групи тварин, що одержували глюкозаміну гідрохлорид;

& - відносно групи тварин, що одержували кислоту ацетилсаліцилову.

Аналіз даних таблиці свідчить, що глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг та ацетилсаліцилова кислота в дозі 25 мг/кг достовірно збільшували тривалість життя мишей за гострої гіпертермії. Цей інтегральний показник захисної дії зростав відповідно на 31,7 та 18,3 %. Проте глюкозаміну гідрохлорид за ефективністю перевершував препарат порівняння, що підтверджується статистичним аналізом (міжгрупові відмінності є достовірними).

Таким чином, результати дослідів є доказом вираженої термопротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду на моделі гострої гіпертермії. Отримані дані дозволяють вважати, що застосування глюкозаміну гідрохлориду у хворих із тепловим ураженням здатне покращити ефективність лікування, а його призначення з профілактичною метою надасть можливість попередити теплове ураження.

Джерела інформації:

1. Патент на корисну модель № 37922, У, Україна, з. u200809797, МПК (2006) C07D 231/00, C07D 249/00, A61K 31/41, A61K 9/00. / Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксибеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що має антигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями, та його лікарські форми. А.Г. Каплаушенко, В.Д. Лук'ячук, С.Я. Рензьяк, Є.Г. Книш, О.І. Панасенко. Заявл. 28.07.08; Наdruk. 10.12.08; Бюл. № 23. - 3 с.
2. Патент на корисну модель № 59089, У, Україна, з. u201008681, МПК (2011.01) C07F 7/00. / Молекулярний комплекс тетраклориду германію з нікотинамідом, який виявляє протигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями. В.Д. Лук'ячук, Н.Д. Вітохіна, І.Й. Сейфулліна, О.Е. Марцинко, В.М. Ткаченко, Д.С. Кравець. Заявл. 12.07.2010; Наdruk. 10.05.2011; Бюл. № 9. - 4 с.
3. Патент на корисну модель № 37922, У, Україна, з. u200600327, МПК (2006) C07D 231/00, C07D 249/00, A61K 31/41, A61K 9/00. / 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-дізапентацікло[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}]гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон, який виявляє протигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями. Д.В. Атаманюк, С.Я. Рензьяк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, В.Д. Лук'ячук, О.І. Вовк. Заявл. 13.01.06; Наdruk. 16.10.06; Бюл. № 10. - 4 с.
4. Патент № 25687, А, Україна, з. 95083659, МПК (2006.01) A61K 31/277. / Спосіб профілактики порушень, що виникають під впливом на організм гіпоксичної гіпоксії на фоні перегріву. В.Д. Лук'ячук, К.М. Дзубан, Л.В. Савченкова. Заявл. 03.08.1995; Наdruk. 30.10.1998; Бюл. № 0. - 4 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002. - В 2 Т. - Т. 1 - С. 77, С. 114, С. 164, С. 411.

6. Патент № 94027538, А1, Российская Федерация, з. 94027538/14, МПК А61К 33/00. / Средство, повышающее резистентность организма к перегреванию. Н.О. Бажанов. Заявл. 20.07.1994; Опубл. 20.05.1996.

7. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміном: методичні рекомендації / Укл.: С.Б. Попов, С.К. Шебеко, К.О. Зупанець та ін. - Х.: Вид-во НФаУ, 2007. - 24 с.

8. Зупанець І.А., Дроговоз С.М., Яковлева Л.В., Павлій А.І., Быкова О.В. Физиологическое значение глюкозамина // Физиол. журн. - 1990. - Т. 36, № 2. - С. 115-120.

9. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. Фармакологічні властивості глюкозаміну: мембраностабілізуючі, протизапальні, антиоксидантні і імунотропні // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2009. - № 2. - С. 3-6.

10. Патент № 94528, С2, Україна, з. а201003364, МПК А61К 31/7008 (2006.01), А61Р 9/10 (2006.01). / Застосування похідних глюкозаміну як церебропротекторних засобів. І.А. Зупанець, С.Б. Попов, О.Є. Грінцова, Є.Ф. Грінцов. Заявл. 23.03.2010; Надрук. 10.05.2011, Бюл. № 9. - 8 с.

11. Патент № 96649, С2, Україна, з. а201001803, МПК (2011.01) А61К 31/7008 (2006.01), А61Р 43/00. / Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії. Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь, О.Ф. Пімінов, Н.А. Домар. Заявл. 19.02.2010; Надрук. 25.11.2011, Бюл. № 22. - 3 с.

12. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів / Укл.: Л.В. Яковлева, О.Я. Міщенко, Ю.Б. Лар'яновська та ін. - К., 2009. - С. 21.

13. Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы: Автореф. дис. д. мед. наук: 05.26.02, 14.00.25 / Северный гос. мед. университет МЗ РФ. - Архангельск, 2001. - 38 с.

14. Щокіна К.Г. Органотропні ефекти рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (експериментальне дослідження): Автореф. дис. д. фарм. наук: 14.03.05 / Національний фармацевтичний університет МОЗ України. - Харків, 2011. - 40 с.

15. Коваленко Є.М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 (експериментальне АРІЛ-1): Автореф. дис. канд. фарм. наук: 14.03.05 / Національний фармацевтичний університет МОЗ України. - Харків, 2009. - 20 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу, що захищає організм від системного впливу високих температур.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601