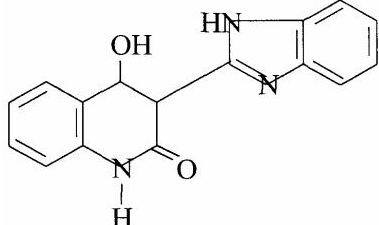


Винахід відноситься до медицини та фармації, зокрема до антитиреоїдних лікарських засобів і може бути використаний для лікування захворювань щитовидної залози, що супроводжуються гіпертиреозом (дифузний токсичний зоб, багатовузловий токсичний зоб, йодіндукований гіпертиреоз, гіпертиреоїдна фаза аутоімунного тиреоїдиту, медикаментозний тиреотоксикоз та ін.).

Одним з небагатьох засобів, які використовуються при лікуванні вищезазначеної патології є мерказоліл у вигляді таблеток, активною речовиною якого є 1-метил-2-меркаптоїмідазол в комбінації з необхідною кількістю допоміжних речовин (кальцію стеарат, тальк, крохмаль картопляний, цукор), що забезпечують відповідні фізико-хімічні та споживацькі властивості засобу (1).

До недоліків мерказолілу можна віднести виражену струмогенну дію, побічні прояви з боку кровотворної системи, збереження високої частоти рецидивів захворювань щитовидної залози, часті лейкопенічні, алергічні реакції та ін.

Відома індивідуальна хімічна сполука 1-Н-2-оксо-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксифінолін за умовною назвою "тетракон" загальної формули:



яка проявляє високу антитиреоїдну активність і має низьку токсичність (2).

Завданням винаходу є створення лікарського засобу для лікування захворювань, пов'язаних з гіперфункцією щитовидної залози, в якому шляхом використання оригінальної хімічної сполуки 1-Н-2-оксо-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксифіноліну в якості лікарської субстанції у сполученні з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами одержують новий практично нетоксичний лікарський засіб у формі таблеток, який не містить гормонів і проявляє високу антитиреоїдну активність.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у засобі для лікування захворювань, пов'язаних з гіперфункцією щитовидної залози, що містить активну діючу речовину синтетичного походження та допоміжні речовини, зокрема кальцію стеарат та крохмаль картопляний, передбачено використання у якості активної діючої речовини тетракону (1-Н-2-оксо-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксифінолін), а в якості допоміжних речовин засіб додатково містить лактозу та аеросил або їх фармацевтично прийнятні замінники при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

1-Н-2-оксо-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксифінолін	8,0-12,0
лактоза	72,0-84,0
крохмаль	7,0-12,0
аеросил	0,75-1,5
кальцію стеарат	0,5-3,0

Кількісний вміст тетракону був визначений експериментально і є оптимальним для даного засобу. Зменшення вмісту тетракону не забезпечує необхідний фармакологічний ефект, збільшення може призвести до появи небажаних реакцій організму.

Якісний та кількісний склад допоміжних речовин також визначений експериментальним шляхом і не впливає на фармакологічну активність тетракону і в той же час покращує технологічні властивості таблеткової маси при пресуванні, а саме підвищує її сипкість при подачі із завантажувальної ємності прес-машини і попереджує прилипання маси до прес-інструменту. Одержані таблетки відповідають всім вимогам Державної фармакопеї України.

Заявлений засіб невідомий з джерел інформації, що дозволяє зробити висновок про відповідність його критерію новизни.

Засіб одержують таким чином: порошок тетракону змішують з крохмалем та аеросилом і невеликими порціями при ретельному перемішуванні додають лактозу. Суміш порошків зволожують 3% крохмальним розчином (20% від маси порошків). Зволожувач додають окремими порціями і ретельно перемішують.

Вологу масу протирають на грануляторі. Отримані гранули сушать при 60°C до залишкової вологості 1,5-2,0%.

Висушені гранули повторно протирають на грануляторі, опудрюють кальцію стеаратом і пресують в таблетки масою 0,05г на пуансонах з діаметром 5мм.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Таблетки заявленого засобу наступного складу, мас. %:

тетракон	10,0
лактоза	78,0
крохмаль картопляний	10,0
аеросил	1,0
кальцію стеарат	1,0
	<hr/>
	100,0

Даний склад є оптимальним. Засіб відповідає поставленим вимогам з боку фармакологічної активності і технологічності виготовлення.

Приклад 2. Варіант заявленого засобу, таблетки складу, мас. %:

тетракон	7,0
----------	-----

лактоза	79,0
крохмаль картопляний	11,0
аеросил	0,8
кальцію стеарат	2,2
	<hr/> 100,0

Таблетки за наведеним варіантом не ефективні при лікуванні захворювань, пов'язаних з гіперфункцією щитовидної залози, внаслідок недостатнього вмісту діючої речовини.

Приклад 3. Варіант заявленого засобу, таблетки складу, мас. %:

тетракон	10,0
лактоза	77,25
крохмаль картопляний	12,0
аеросил	0,5
кальцію стеарат	0,25
	<hr/> 100,0

Засіб даного складу не є технологічним через недостатній вміст допоміжних речовин, що викликає прилипання таблеткової маси до прес-інструментів при пресуванні таблеток.

Приклад 4. Вивчення антитиреоїдної активності заявленого засобу проводили на білих щурах з експериментальним гіпертиреозом, який викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення тироксину в дозі 10мг/кг протягом 10 діб (3). Відтворення моделі захворювання оцінювали за підвищенням вмісту тиреоїдних гормонів - тироксину (Т₄) і трийодтироніну (Т₃), а також зниженням концентрації гормону аденогіпофіза - тиротропіну (ТТГ). Важливим критерієм патологічного стану тварин є також зниження маси до 23%. Визначення вмісту гормонів Т₃, Т₄, ТТГ проводили за допомогою тест-систем на імуноферментному аналізаторі.

У якості препарату порівняння використовували вітчизняний тиреостатик мерказоліл, який широко використовується у сучасній медичній.

Заявлений препарат вводили щурам в ефективній дозі 10мг/кг.

Дослідні тварини були поділені на групи: 1 - інтактний контроль; 2 - тварини зі змодельованим гіпертиреозом (контрольна патологія); 3 - тварини, ліковані заявленим засобом; 4 - тварини, ліковані мерказолілом. Термін лікування тварин з експериментальним гіпертиреозом склав 12 діб. Антитиреоїдну активність досліджуваних препаратів оцінювали за вмістом гормонів Т₃, Т₄, ТТГ. Результати дослідів наведені в таблиці 1.

Таблица 1

Вплив заявленого засобу на вміст гормонів щитовидної залози тироксину (Т₄), трийодтироніну (Т₃) і тиреотропного гормону (ТТГ) в порівнянні з мерказолілом

№ п/п	Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Ліковані тетраконом	Ліковані мерказолілом
1.	Тироксин (Т ₄), нмоль/л	6,7±0,31	8,8±1,62*	2,4±0,47**	3,4±1,37**
2.	Трийодтиронін (Т ₃), нмоль/л	156,0±5,03	190,3±7,34*	61,0±1,25**	63,7±1,91**
3.	Тиреотропний гормон (ТТГ), мМОд/л	0,09±0,04	0,06±0,03	0,15±0,04	0,13±0,03

Примітка: * - розбіжність достовірна відносно інтактного контролю (P<0,05);

** - розбіжність достовірна відносно контрольної патології (P<0,05).

Аналіз одержаних результатів свідчить, що у тварин з модельною патологією гіпертиреозу спостерігаються статистично достовірне підвищення вмісту гормонів Т₃, Т₄ та зниження ТТГ в порівнянні з контрольною групою тварин.

Лікування тварин з експериментальним гіпертиреозом заявленим засобом приводить до статистичне достовірного зниження вмісту гормонів Т₃, Т₄ та підвищення ТТГ в порівнянні з контрольною патологією. Найбільш виражений ефект заявленого засобу в порівнянні з мерказолілом спостерігається у відношенні вмісту гормону Т₃, який вважається основним гормоном. У відношенні вмісту Т₄ та ТТГ заявлений засіб також перевершує за антитиреоїдним ефектом мерказоліл. Так, вміст Т₃ знижується на 73% під впливом заявленого засобу, а під впливом мерказолілу - на 61%; Т₄ - відповідно на 68% і 64%; ТТГ підвищується в 2,5 рази під дією заявленого засобу та у 2,2 рази під дією мерказолілу у порівнянні з контрольною патологією.

Таким чином, за антитиреоїдним ефектом заявлений засіб перевершує препарат порівняння мерказоліл.

Заявлений засіб у формі таблеток є нетоксичним засобом негормональної природи, ефективним при лікуванні захворювань, пов'язаних з гіперфункцією щитовидної залози. Засіб одержують за доступною технологією з використанням стандартного виробничого обладнання.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 2. Издание X111, 1977. - 12с.

2. Безуглий П.О., Таран С.Г., Кравченко В.М. та ін. Оптиміальний синтез та антитиреоїдна активність 1-Н-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксигінолону-2. Вісник фармації, №1-2. - 1996, -С.109-113.

3. Макара Д.А., Ченовский В.С. Влияние продолжительного введения тироксина на углеводный обмен в печени при экспериментальном тиреотоксикозе. Врачебное дело, №8. - 1974, -С.68-71.