



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25799 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕТАПЕРАЗИНУ-ПРОЛОНГ ІН'ЄКЦІЙНОГО ЯК РЕЧОВИНИ З ПРОТИАЛКОГОЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u200703148

(22) 26.03.2007

(24) 27.08.2007

(46) 27.08.2007, Бюл. № 13, 2007 р.

(72) Ананько Світлана Яківна

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Застосування етаперазину-пролонг ін'єкційного як речовини з протиалкогольними властивостями.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до клінічної фармакології, і може бути використаною в медичних технологіях, які потребують нейролептиків фенотіазинового ряду.

В спектр фармакологічної дії нейролептиків цієї групи входить дія на умовні рефлекси, вплив на локомоторну функцію, антисептична та седативна дія, протиблювотний ефект та здатність усувати гикавку, виражена м'язово-послаблююча дія, потенціювання дії снодійних, наркотичних та інших речовин, які впливають на центральну нервову систему, здатність обмеження абстинентного синдрому при протиалкогольному лікуванні [Авруцький Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. - М.: Медицина, 1981. - 496с; Гамбург А.Л., Аранович А.Г., Вольфсон В.Л. Дифференцированное лечение больных хроническим алкоголизмом современными психотропными средствами //Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1978. - Т.78, №2. - С.269-273.].

Відомо, що один з найбільш сильних протиалкогольних ефектів має етаперазин, який є представником нейролептиків [Некоторые аспекты современного лечения больных хроническим алкоголизмом / Гамбург А.Л., Аранович А.Г., Расник В.А., Вольфсон В.Л. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1983. - Т.38. - Вып.2. - С.253-257.]. Етаперазин здатен послаблювати тягу до алкоголю в умовах сформованої алкогольної мотивації. Медичною промисловістю він випускається в формі пігулок [Гамбург А.Л., Аранович А.Г., Вольфсон В.Л. Дифференцированное лечение больных хроническим алкоголизмом современными психотропными средствами // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1978. - Т. 78, №2. - С.269-273.].

Даний засіб є найбільш близьким до того, що заявляється по технічній суті та результату, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу.

Головним недоліком прототипу є необхідність декілька разового в перебігу доби прийому пігулок, що створює відчуття прив'язаності до лікарських засобів з одного боку, а з другого - унеможливорює контроль за їх прийомом. Відомо, що навіть в умовах стаціонару деякі хворі не завжди виконують призначення лікаря.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу спрощення способу лікування алкогольної залежності при незмінній або навіть підвищеній ефективності цього лікування.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що в якості речовини з протиалкогольною дією використовують етаперазин-пролонг ін'єкційний.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що етаперазин-пролонг ін'єкційний (ЕПІ) купірує психомоторну збудливість алкогольного психозу, призводить до редукції галюцинаторно-параноїдних розладів, зменшує ажітацію, хвилювання, метушливість, тощо. Головне - етаперазин-пролонг ін'єкційний купірує абстинентні явища та особливо патологічну тягу до алкоголю, завдяки антидофаміновому механізму, який є властивим етаперазину-пролонг ін'єкційному.

Ефективність речовини доказана експериментально.

1. Вплив етаперазина-пролонг ін'єкційного на вживання етанолу.

У процесі вироблення в шурів переваги до алкоголю для дослідів відбиралися тварини, що стабільно споживали етанол у кількості 20-30мг/кг маси в добу.

(13) U

(11) 25799

(19) UA

Результати впливу етаперазина-пролонг ін'єкційного на споживання алкоголю щурами представлені в таблиці 1, з якої видно, що середньодобове споживання етанолу в 1-й тиждень до введення

етаперазина-пролонг ін'єкційного складає  $27,0 \pm 3,9$  мг/кг, після ін'єкції етаперазина-пролонг ін'єкційного -  $12,5 \pm 2,8$  мг/кг ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 1

Вплив етаперазина-пролонг ін'єкційного на споживання алкоголю щурами

№ п/п	Середньодобове споживання 15% етанолу (мг/кг маси)	
	1-й тиждень (вихідний рівень)	2-й тиждень після ін'єкції етаперазина-пролонг ін'єкційного
1.	20,8	14,2
2.	28,8	14,4
3.	16,7	16,6
4.	33,4	13,2
5.	26,7	18,7
6.	24,2	11,4
7.	26,1	12,1
8.	35,1	7,1
9.	28,9	6,1
10.	29,3	11,6
ср.	$27,0 \pm 3,9$	$12,5 \pm 2,8$ $P < 0,05$

Після введення ізотонічного розчину хлориду натрію і 25% розчину полівінілпірролідону (ПВП) змін у кількості води й алкоголю, споживаних тва-

ринами, не спостерігалось. Про це свідчать дані, представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив етаперазина-пролонг ін'єкційного на споживання води і 15% етанолу щурами

Розчин	Середньодобове споживання води і 15% етанолу			
	до введення розчину (1 тиждень)		після введення розчинів (2 тиждень)	
	вода мг/кг	етанол мг/кг	вода мг/кг	етанол мг/кг
Ізотонічний розчин хлориду натрію	$3,6 \pm 0,7$	$26,8 \pm 3,5$	$4,4 \pm 0,9$	$26,1 \pm 3,5$
25% розчин ПВП	$3,8 \pm 0,5$	$26,7 \pm 3,5$	$3,7 \pm 0,5$	$26,6 \pm 3,8$
Етаперазин-пролонг ін'єкційний	$3,3 \pm 0,5$	$27,0 \pm 3,9$	$4,2 \pm 0,6$	$12,5 \pm 2,8$ $P < 0,05$

Таким чином, зменшення споживання щурами алкоголю на фоні застосування етаперазина-пролонг ін'єкційного свідчить про наявність у речовини здатності послабляти потяг до алкоголю в умовах сформованої алкогольної мотивації.

2. Вплив етаперазина-пролонг ін'єкційного на вміст біогенних моноамінів у головному мозку алкоголізованих щурів.

У результаті щоденного прийому етанолу протягом 2-х тижнів у тварин формується прагнення одержувати алкоголь, аналогічно стану «психологічної залежності» від етанолу, що спостерігається в клініці алкоголізму.

Був вивчений вміст біогенних моноамінів відразу після двотижневого прийому етанолу. Дані представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив етаперазина-пролонг ін'єкційного на вміст біогенних моноамінів і їхніх попередників у головному мозку алкоголізованих щурів (н/моль на г тканини)

Умови дослідження *	Кора, n=10	Гіпоталамус, n=10	Стовбур, n=10
1	2	3	4
Тирозин			
Контроль	$5,5 \pm 0,02$	$7,0 \pm 0,07$	$3,1 \pm 0,9$
Після алкоголізації	$5,17 \pm 0,02$	$7,0 \pm 0,48$	$3,1 \pm 0,2$
ЕПІ: 1	$5,0 \pm 0,16$	$6,9 \pm 0,48$	$3,1 \pm 0,2$
24	$5,0 \pm 0,038$	$6,9 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$
72	$5,0 \pm 0,1$	$6,9 \pm 0,05$	$2,3 \pm 0,03$

Продовження таблиці 3

Діоксіфнілаланін			
1	2	3	4
Контроль	1,35±0,08	1,75±0,09	1,15±0,035
Після алкоголізації	1,35±0,15	1,35±0,4	1,7±0,04
ЕПІ: 1	1,10±0,1	1,60±0,07	1,7±0,07
24	1,3±0,04	1,75±0,3	0,85±0,3 P<0,05
72	1,0±0,08	1,60±0,35	1,0±0,35
Дофамін			
Контроль	6,5±0,04	2,21±0,06	3,4±0,08
Після алкоголізації	2,35±0,5 P<0,05	3,9±0,4	1,49±0,04 P<0,05
ЕПІ: 1	2,40±0,1 P<0,05	2,34±0,16	1,49±0,4 P<0,05
24	2,39±0,9 P<0,05	2,27±0,07	1,4±0,04 P<0,05
72	2,34±1,1 P<0,05	2,27±0,18	1,4±0,1 P<0,05
Норадреналін			
Контроль	1,2±0,01	3,5±0,01	4,6±0,05
Після алкоголізації	1,3±0,05	3,5±0,07	3,9±0,21
ЕШ: 1	1,5±0,01	3,51±0,08	4,8±0,11
24	1,1±0,02	3,51±0,1	4,2±0,29
72	1,2±0,01	3,0±0,1	4,7±0,03
Триптофан			
Контроль	2,0±0,14	3,01±0,04	7,9±0,06
Після алкоголізації	2,16±0,033	1,8±0,08 P<0,05	1,92±0,07 P<0,05
ЕПІ: 1	2,0±0,05	1,82±0,048	2,11±0,06
24	1,92±0,1	1,08±0Д	2,3±0,03
72	1,9±0,1	1,4±0,03	2,49±0,048
Серотонін			
Контроль	1,3±0,17	5,36±0,017	2,9±0,014
Після алкоголізації	1,02±0,28	3,08±0,47 P<0,05	2,72±0,04
ЕПІ: 1	1,22±0,14	5,7±0,03	0,7±0,38
24	1,01±0,07	5,0±0,028	2,68±0,01
72	1,0±0,01	5,6±0,08	2,81±0,09

\*- час після введення в годинах

З таблиці видно, що під впливом етанолу вміст біогенних моноамінів у різних відділах головного мозку супроводжується істотними змінами. Рівень тирозину, діоксіфнілаланіну і норадреналіну в порівнянні з контролем не змінився. Вироблення в щурів стійкої переваги до алкоголю сполучаються зі статистично достовірним зниженням дофаміну у корі і стовбурі, триптофану в гіпоталамусі і стовбурі і серотоніну в гіпоталамусі. Поряд з цим відзначається збільшення дофаміну у гіпоталамусі.

Під впливом етаперазина-пролонг ін'єкційного з перерахованих зрушень відновлюється дофаміну й серотонін у гіпоталамусі, у той же час знижений рівень дофаміну у корі і стовбурі, триптофану - у гіпоталамусі і стовбурі не

нормалізується, а навіть виявляє тенденцію до потенціюванню дій етанолу.

Таким чином встановлено, що етаперазин-пролонг ін'єкційний послабляє потяг до алкоголю в умовах сформованої алкогольної мотивації, що супроводжується активацією процесу серотонінергічної нейромедіації, подавленої етанолом, а також відновленням дофаміну у гіпоталамусі, що свідчить про збереження в умовах хронічної алкоголізації антидофамінового механізму, властивого етаперазину. Усі прояви антиалкогольної дії, що спостерігалися, етаперазина-пролонг ін'єкційного максимально виражені протягом 72 годин досвіду, відображаючи виявлені раніше фармакологічні особливості досліджуваної лікарської форми етаперазина.