



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59517 (13) U  
(51) МПК  
A61P 25/30 (2006.01)  
A61P 25/36 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОПІОЇДНУ ЗАЛЕЖНІСТЬ

1

(21) u201007225

(22) 11.06.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ПЕЧАЄВ ВАЛЕРІЙ КОСТЯНТИНОВИЧ, ГРО-  
МОВ ЛЕОНІД ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ПІШЕЛЬ ВОЛО-  
ДИМИР ЯРОСЛАВОВИЧ, ВОРОЖБИТ АНАСТАСІЯ  
ПЕТРІВНА

2

(73) ПЕЧАЄВ ВАЛЕРІЙ КОСТЯНТИНОВИЧ, ГРО-  
МОВ ЛЕОНІД ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування  
хворих на опіоїдну залежність, що містить риспе-  
ридон, яка **відрізняється** тим, що вона додатково  
містить флутамід.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відріз-  
няється** тим, що містить 1 масову частину риспе-  
ридону і 100-500 масових частин флутаміду.

Корисна модель належить до фармацевтичних композицій, що містять флутамід і рисперидон, і може бути використана за призначенням, що впливає з фармакологічних властивостей флутаміду і рисперидону, зокрема для лікування хворих на опіоїдну залежність.

Відома фармацевтична композиція, яка містить речовину - антагоніст 5-HT<sub>3</sub> рецепторів і речовину - селективний антагоніст D<sub>2</sub> - дофамінових рецепторів (US2010113483). Причому, переважно як антагоніст 5-HT<sub>3</sub> рецепторів використовують ондансетрон, а як селективний антагоніст D<sub>2</sub> - дофамінових рецепторів - рисперидон або оланзапин. Композицію використовують, зокрема, для лікування адиктивних розладів, таких як алкогольна залежність. Дані про лікування опіоїдної залежності - відсутні.

Відоме застосування атипичного нейролептику рисперидону як засобу для лікування опіоїдної залежності, що підтверджується результатами вивчення раніше невідомих його властивостей - антиадиктивної та протиабстинентної активності (UA 36331 U).

Відомо також застосування антиандрогену флутаміду як засобу для лікування опійної наркоманії, що стало можливим завдяки вивченню його антиадиктивної та протиабстинентної активності (UA 62660 A).

В основу корисної моделі поставлена задача створення фармацевтичної композиції, що містить флутамід і рисперидон, яка мала б підвищену антиабстинентну та протиадиктивну активність і по-

ряд з цим відносилася б до категорії малотоксичних.

Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція, що містить рисперидон, додатково містить флутамід.

Зрозуміло, що зазначені компоненти мають бути представлені в складі композиції в ефективній кількості. Для цього композиція може на 1 масову частину рисперидону містити 100-500 масових частин флутаміду. Оптимально, на 1 масову частину рисперидону - 250 масових частин флутаміду.

Відповідно до корисної моделі зазначена композиція може мати антиабстинентну та протиадиктивну активність і завдяки цьому бути ефективною при лікуванні хворих на опіоїдну залежність.

Далі наводиться більш детальний опис деяких з варіантів здійснення корисної моделі, який однак не слід розглядати як такий, що обмежує обсяг правової охорони, визначений формулою корисної моделі.

Дослідження токсичності проведено на 24 білих мишах з масою тіла 18-22 г. Водні суспензії флутаміду і рисперидону вводили до шлунка тварин одноразово.

Досліджувана фармацевтична композиція містила 250 масових частин флутаміду і 1 масову частину рисперидону. Оскільки зазначені препарати нерозчинні у воді для приготування гомогенних суспензій використовували поверхнево - активну речовину твін-80 у концентрації 0,2%.

(19) UA (11) 59517 (13) U

Результати кількісного визначення параметрів гострої токсичності досліджуваної композиції та

референтних препаратів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Препарат	Доза, мг/кг	Летальність (кількість мишей, що загинули/кількість мишей у групі)	ЛД-50, мг/кг
Композиція	825,6	0/2	811
	844,1	1/2	
	1039,8	2/2	(794-1040)
	1310,1	2/2	
Флутамід	794	0/2	1030
	1000	2/2	
	1260	2/2	(840-1260)
	1580	2/2	
Рisperидон	31,6	0/2	41
	39,8	1/2	
	50,1	2/2	(35-47)
	63,1	2/2	

Таким чином, за класифікацією токсичних речовин досліджувана фармацевтична композиція і флутамід можуть бути віднесені до IV класу токсичності (малотоксичні речовини), а рisperидон належить до II класу (високотоксичні речовини).

Для дослідження антиабстинентної активності фармацевтичної комбінації у тварин моделювали стадію фізичної наркозалежності шляхом тривалого парентерального введення розчину морфіну гідрохлориду у поступово зростаючих дозах. Починаючи з десятої доби примусової морфінізації щурам трьох дослідних груп вводили фармацевтичну композицію у заявленому інтервалі співвідношень її складових компонентів. Щурам двох референтних груп вводили водні суспензії флутаміду і рisperидону у відповідних дозах внутрішньошлунково щоденно 2 рази на добу з інтервалом 8 годин (як і тваринам дослідних груп). Тваринам кон-

трольної групи вводили воду для ін'єкцій в еквівалентному об'ємі.

З метою кількісної оцінки ступеня вираження поведінкових проявів абстинентного синдрому морфінзалежним щурам усіх груп на чотирнадцяту добу від початку наркотизації проводили налоксонний тест. Показники сумарних індексів абстиненції (в балах) визначали при візуальному спостереженні за змінами поведінкових реакцій тварин, соматичними та вегетативними порушеннями, характерними для абстинентного синдрому: "струшування мокрого собаки", "корчі", діарея, ринорея - по 4 бали; клонічні судоми передніх кінцівок, опущення верхніх повік (птоз), порушення дихання (диспноє) - по 3 бали; оральні гіперкінези, скреготіння зубів, пілоерекція - по 2 бали; тремор голови - по 1 балу за кожний зареєстрований прояв симптому.

Результати наведено у таблиці 2

Таблиця 2

Група	Кількість тварин	Індекс абстиненції
Контроль	9	27,4±7,6
Флутамід 50 мг/кг + рisperидон 0,1 мг/кг	7	17,6±3,6
Флутамід 25 мг/кг + рisperидон 0,1 мг/кг	8	17,6±3,7
Флутамід 10 мг/кг + рisperидон 0,1 мг/кг	8	18,6±3,5
Флутамід 25 мг/кг	8	20,4±5,0
Рisperидон 0,1 мг/кг	9	25,8±6,1

Таким чином, вираженість проявів опійного абстинентного синдрому у щурів, які отримували фармацевтичну композицію, що заявляється, виявилася більш ніж на третину нижчою за таку вираженість для контрольної групи. До того ж спостерігається певне потенціювання цього ефекту в порівнянні з ефектом в групах, де тварини отримували окремі референтні препарати.

Для вивчення протиадиктивної активності фармацевтичної композиції досліджували стадію

психічної залежності у тварин, яка розвивалася внаслідок споживання впродовж 12 діб поспіль розчину морфіну гідрохлориду у поступово зростаючих дозах як єдиного джерела для втамування спраги. Протягом наступних 6 діб проводили "тест двох напувальниць": у цей період тварини мали вільний доступ як до розчину морфіну, так і до питної води. Результати - у таблиці 3.

Таблиця 3

Група	Кількість тварин	Добова доза морфіну
Контроль	8	2,46±0,16
Флютамід 25 мг/кг + рисперидон 0,1 мг/кг	8	1,16±0,24
Флютамід 25 мг/кг	8	1,28±0,18
Рисперидон 0,1 мг/кг	8	1,50±0,06

Таким чином, щури, які отримували фармацевтичну композицію, споживали в середньому на 53% меншу кількість наркотичної речовини ніж щури контрольної групи. У цьому експерименті також спостерігалось певне потенціювання цього ефекту в порівнянні з ефектом в групах, де тварини отримували окремі референтні препарати.

Отже, результати свідчать, що фармацевтична композиція, що заявляється має виражену антиабстинентну та протиадиктивну активність і може бути ефективною при лікуванні хворих на опіоїдну залежність.