



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96649 (13) C2
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/7008 (2006.01)
A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ЯК ЗАСОБУ ФРИГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

1

(21) a201001803
(22) 19.02.2010
(24) 25.11.2011
(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.
(72) БОНДАРЄВ ЄВГЕН ВІКТОРОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ПІМІНОВ ОЛЕКСАНДР ФОМІЧ, ДОМАР НІНА АНАТОЛІЇВНА
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(56) Karel Pavelka; Jindriska Gatterova; Marta Olejarova; Stanislav Machacek; Giampaolo

2

Giacovelli; Lucio C. Rovati Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis: A 3-Year, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study // Arch Intern Med, Oct 2002; 162: 2113 - 2123
RU 2200005 C2, 10.03.2003
RU 2270013 C2, 20.02.2006
RU 2072847 C1, 10.02.1997
RU 2189812 C2, 27.09.2002
(57) Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії.

Винахід належить до фармації і медицини, а саме до засобів з фригопротекторною дією, які збільшують стійкість організму до впливу низьких температур.

Незважаючи на велику кількість досліджень, профілактика та лікування холодової травми дотепер залишається досить складним завданням. Причина криється у тому, що використання сучасних терапевтичних заходів ґрунтуються більшою мірою на емпіричному досвіді, у недостатньому ступені враховуючи причинно-наслідкові зв'язки у розвитку відповідної реакції на вплив холоду [1]. Тому пошук засобів фригопротекторної дії є актуальною задачею.

Відомі фригопротекторні властивості нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) - інгібіторів синтезу простагландинів (ПГ) [2].

Однак досліджувані НПЗЗ (ацетилсаліцилова кислота, мефенамова кислота, індометацин) інгібують як циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), так і циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), що поряд із протизапальною, жарознижувальною та знеболювальною дією призводить до розвитку побічних ефектів, таких як диспепсія, геморагії, ураження нирок, гастротоксичність та ульцерогенна дія [3].

Інший напрям фригопротекції - використання психотропних засобів, в тому числі актопротекторів, наприклад бемітилу [4,5]. Проте у бемітилу наявні такі побічні ефекти, як дискомфорт у шлунку, головний біль, гіперемія обличчя [6].

Задача винаходу - розширення арсеналу фригопротекторних засобів.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу з фригопротекторною дією.

Глюкозамін - це один з аміноцукрів, що широко розповсюджений у природі. Він добре кристалізується, розчиняється у воді, відновлює іони металів (Cu²⁺, Ag⁺ і ін.), входить до складу глікопротеїдів, мукополісахаридів (гіалуронової кислоти та гепарину), хітину. Глюкозамін відновлює структуру сполучної тканини, виявляє виразну протизапальну та знеболювальну дії.

Стимулює біосинтез аміногліканів, сприяє відновленню хрящових поверхонь суглобів. Нормалізує продукцію внутрішньосуглобної рідини, зменшує дегенеративні зміни у суглобах та поліпшує їхню рухливість [7, 8].

Авторами вперше було виявлено фригопротекторну дію субстанції глюкозаміну гідрохлориду на моделі гострого охолодження у експериментальних тварин (миші). Фригопротекторні властивості глюкозаміну гідрохлориду не відомі з джерел літератури.

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад.

Вивчення скринінгу фригопротекторної дії субстанції глюкозаміну гідрохлориду проводили на білих мишах на моделі гострого охолодження тварин -18 °C [9] у співставленні з препаратом порівняння бемітилом.

(19) UA (11) 96649 (13) C2

Для визначення фригопротекторної активності використано режим профілактичного введення глюкозаміну гідрохлориду. Препарат у різних дозах у вигляді розчину вводили внутрішньочеревинно за 30 хв. до початку холодового впливу.

Препарати порівняння ацетилсаліцилова кислота і бемітил вводили у вигляді розчину внутрішньочеревинно також за 30 хв. до початку експерименту у дозі 250 мг/кг і 50 мг/кг, які є адекватними для експериментальної оцінки фармакологічної активності [2, 4, 5]. Контрольні тварини отримували відповідну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду.

Лабораторних тварин (миші самці масою 16-20 г) розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Контрольна група (холодова травма), n=14.

2. Глюкозаміну гідрохлориду 15 мг/кг + холодова травма, n=5.

3. Глюкозаміну гідрохлориду 25 мг/кг + холодова травма, n=16.

4. Глюкозаміну гідрохлориду 50 мг/кг + холодова травма, n=12.

5. Бемітил 50 мг/кг + холодова травма, n=10.

6. Ацетилсаліцилова кислота 250 мг/кг + холодова травма, n=7.

Модель гострого охолодження відтворювали за експериментальною методикою [10]. Для моделювання холодової травми тварин розміщували в індивідуальних пластикових пеналах розміром 8×8×15 см, які вміщували до холодильної камери при -18 °С. Реєстрували інтегральний критерій захисної дії - час виживання. Фригопротекторну активність розраховували як відсоток збільшення тривалості життя відносно контрольної групи.

Статистичну достовірність відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента. Результати дослідження наведені в таблиці.

Таблиця

Вплив глюкозаміну гідрохлориду та препаратів порівняння на тривалість життя мишей на моделі гострого загального охолодження

№	Група тварин	n	Тривалість життя мишей, хв.	Фригопротекторна активність, %
1	Контроль	14	49,8±3,11	
2	Глюкозаміну гідрохлорид, 15 мг/кг	5	53,4±1,66	7,2
3	Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг	16	61,6±4,64*/**	23,7
4	Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	12	63,0±3,64*/**	26,5
5	Бемітил, 50 мг/кг	10	48,3±2,80	-3,0
6	Ацетилсаліцилова кислота, 250 мг/кг	7	46,6±9,42	-6,4

Примітка: Статистично значущі відмінності (P<0,05);

* - відносно групи контролю;

** - відносно групи бемітилу.

Аналіз даних таблиці свідчить, що найбільш ефективно збільшував тривалість життя глюкозаміну гідрохлорид у дозах 25 мг/кг і 50 мг/кг. Цей інтегральний показник захисної дії зростає відповідно на 23,7 та 26,5 %.

Препарати порівняння бемітил та ацетилсаліцилова кислота у досліджених дозах були неефективними.

В дозі 15 мг/кг глюкозаміну гідрохлорид дещо збільшував тривалість життя на 7,2 %, але цієї дози було недостатньо для ефективного захисту.

За умов одноразового введення бемітилу та кислоти ацетилсаліцилової у дозах відповідно 50 мг/кг і 250 мг/кг час виживання не має статистично значущих відмінностей від показника контрольної групи.

Таким чином, результати дослідів є підставою для висновку, що на моделі гострого охолодження глюкозаміну гідрохлорид має виражену фригопротекторну дію. Отримані результати дозволяють вважати, що застосування глюкозаміну гідрохлориду у клінічних умовах у хворих із холодовою травмою здатне значно покращити ефективність лікування.

Джерела інформації:

1. Агафонова О.В., Лосев А.С., Морозов И.С. Современное состояние проблемы медикаментозной профилактики и терапии острого системного переохлаждения // Эксперим. и клиническая фармакология. -1994. - №5. - С. 57-60.

2. 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.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства: - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: РИА "Новая Волна": Издатель Умеренков, 2007. - С. 124-125,164-166.

4. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Фармакологическая коррекция гипертермии и гипотермии // ЦЭМПИНФОРМ.- 2001. - № 4 (46). - С. 15-16.

5. Квітчат Г.І. Вестибулопротекторна активність і механізм дії бемітилу і етоксibenзолу: Автореф. дис. к. мед. наук: 14.03.05 / Інститут фармакології і токсикології АМН України. - Київ, 2001. - 23 с.

6. Компендиум 2007 - лекарственные препараты / Под ред. В.М. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2007. - С. Л-697.

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. - 24с.

8. Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изуче-

нию противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств / И.А. Зупанец, Н.А. Корж, Н.В. Дедух и др. / Под ред. П.И. Середы. - К.: Изд-во УкрФА, 1999. - 56 с.

9. Дрозд Ю.В., Бондаренко С.В., Яснецов В.В., Батраков С.Г., Саканелидзе О.Г., Шашков В.С. Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara* // Биол. эксперим. биол. и мед.-1991. - Т. 111, № 4. - С. 383-384.