



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46412 (13) A

(51) B C07H5/06, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "ОКСАГЛЮКАМІН", ЯКИЙ ВІДЛІЧУЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, АНТИАЛЕРГІЧНУ, ПРОТИШОКОВУ, РАНОЗАГОЮЮЧУ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ, ГАСТРОПРОТЕКТОРНУ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) 2001074840

(22) 10 07 2001

(24) 15 05 2002

(46) 15 05 2002, Бюл. № 5, 2002 р.

(72) Павлій Олександр Іванович, Зупанець Ігор Альбертович, Черних Валентин Петрович, Петюнін Павло Олексійович, Ісаєв Сергій Григорович, Болотов Валерій Васильович, Грінцов Євген Федорович, Яковлева Лариса Василівна, Коваленко Володимир Миколайович

(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

(57) Лікарський засіб, який виявляє протизапальну, анальгетичну, антиалергічну, протишокову, ранозагоюючу, антибактеріальну, гастропротекторну та

2

хондропротекторну активність і містить діючу і допоміжні речовини, зокрема крохмаль картопляний, який відрізняється тим, що як діючу речовину використовують глюкозіламоніюну сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанилолпідразида щавлевої кислоти, а як допоміжні речовини додатково містить цукор молочний і стеарат кальцію при співвідношенні компонентів (г)

глюкозіламоніюна сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанилолпідразида щавлевої кислоти	0,02-0,03г
цукор молочний	0,045-0,055г
крохмаль картопляний	0,043-0,0445г
стеарат кальцію	0,001-0,0015г

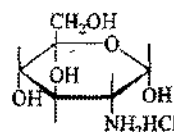
Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до виробництва протизапальних лікарських засобів з широким спектром фармакологічної активності, а саме до лікарського засобу у формі таблеток на основі глюкозіламоніюної солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанилолпідразида щавлевої кислоти, який проявляє протизапальну, анальгетичну, антиалергічну, протишокову, ранозагоюючу, антибактеріальну, гастропротекторну та хондропротекторну активність

Пошук лікарських засобів із комплексною фармакологічною активністю є актуальною проблемою сучасної медицини

Аналогами за фармакологічною активністю для засобу, що з'являється, можуть вважатися вольтарен, індометацин, анальгін, димедрол, гідрокортизон, де-нол, циметидин, румалон (Машковський М.Д. Лекарственные средства - М. Медицина, 1997 - С. 172, 173, 161, 276, 31, 314, 285, 185). Головним недоліком цих препаратів є моноспрямованість дії, наявність побічних ефектів і досить висока токсичність

Відома також композиція - лікарська форма протизапального засобу глюкозаміну гідрохлориду для внутрішнього вживання (патент РФ 2130310, А

61 К 31/70, з № 96110610/14, заявл. 28.05.96, опубл. 20.05.99) Засіб у формі таблеток містить в якості діючої речовини глюкозаміну гідрохлорид формули



а в якості допоміжних речовин - аеросил, крохмаль, кислоту стеаринову та полівінілпірролідон високомолекулярний. Як і попередні аналоги засіб характеризується моноспрямованістю дії

Задачею винаходу є створення лікарського засобу у формі таблеток з протизапальною, анальгетичною, антиалергічною, протишоковою, ранозагоюючою, антибактеріальною, гастропротекторною та хондропротекторною активністю для використання в якості переважно протизапального засобу, в якому шляхом створення певної композиції з діючої та допоміжних речовин досягається оптимальне поєднання високих технологічних властивостей раціональної лікарської форми і широкого спектру фармакологічної дії ефективного лікарського засобу

(13) A

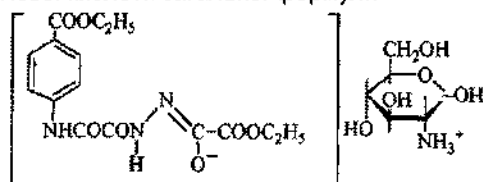
(11) 46412

(19) UA

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікарський засіб, який проявляє протизапальну, анальгетичну, антиалергічну, протишокову, ранозагоюючу, антибактеріальну, гастропротекторну та хондропротекторну активність і містить діючу і допоміжні речовини, зокрема, крохмаль картопляний, в якості діючої речовини містить глюкозиламоніюну сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілолігдразида щавлевої кислоти, а в якості допоміжних речовин додатково містить цукор молочний і стеарат кальцію при співвідношенні компонентів (г)

Глюкозиламоніюна сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілолігдразида щавлевої кислоти	0,02 - 0,03
Цукор молочний	0,045 - 0,055
Крохмаль картопляний	0,043 - 0,0445
Стеарат кальцію	0,001 - 0,0015

Діюча речовина глюкозиламоніюна сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілолігдразида щавлевої кислоти загальної формули



згідно патенту РФ 1471528 (С 07Н 5/06, А 61 К 31/70, з № 4141945/28-04, заявл. 22.09.86, зміни щодо перетворення авт. свід. у патент внесені до Держреєстру винаходів СРСР 30.01.92) має протизапальну, анальгетичну, антиалергічну, протишокову і ранозагоюючу активність.

Дослідження створеної лікарської форми засобу, що заявляється (далі "Оксаглюкамін") підтвердили зазначені види активності та виявили додатково антибактеріальну, гастропротекторну і хондропротекторну активність "Оксаглюкамину". Терапевтичну дозу діючої речовини у складі таблетки визначено експериментальним шляхом у дослідках на тваринах. Діюча речовина дозволена до клінічних випробовувань (протокол №4 засідання фармакологічного комітету МОЗ України від 25.06.92 р.)

Якісний і кількісний вміст допоміжних речовин визначено експериментальним шляхом, їх вибір обумовлює як технологічні показники лікарської форми (таблетки), так і вплив на фармакологічну активність лікарського засобу. З одного боку цукор молочний та крохмаль картопляний виконують роль наповнювачів і забезпечують необхідну міцність таблетки. Введення у композицію кальцію стеарату забезпечує оптимальний баланс міцності та розчинності таблетки і поліпшує технологічність процесу таблетування, запобігаючи "злипанням" таблетної маси при пресуванні. Сукупність зазначених допоміжних речовин дозволяє одержати стабільну лікарську форму з тривалим терміном зберігання.

З іншого боку визначені допоміжні речовини не лише сприяють збереженню діючої речовини, але й потенціюють її фармакологічну активність, позитивно впливають на стійкість діючої речовини в лікарській формі.

Як діюча, так і допоміжна речовини лікарського засобу "Оксаглюкамін" відомі з літературних джерел, проте експериментальне визначення якості і кількісна сукупність всіх компонентів пропонується авторами вперше і забезпечує його високі терапевтичні і технологічні властивості, тобто в лікарській формі зберігаються і підсилюються лікувальні властивості діючої речовини і досягаються оптимальні фізико-хімічні характеристики таблетки.

Для одержання лікарського засобу "Оксаглюкамін" діючу речовину подрібнюють, просівають, змішують з допоміжними речовинами, зволожують і гранулюють. Гранулят висушують, піддають сухій грануляції, опудрюють стеаратом кальцію. Готову масу таблетують. Одержують таблетки циліндричної форми, білого кольору, середньою масою 0,12 г.

Вихід ілюструється прикладами.

Одержання діючої речовини засобу "Оксаглюкамін"

Приклад 1. До 35,1 г (0,1 моль) етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілолігдразида щавлевої кислоти в 200 мл диметилформаміду додають розчин D-(+)-глюкозаміну, який отриманий із 21,5 г (0,1 моль) D-(+)-глюкозаміну гідрохлориду і 2,3 г (0,1 моль) металевого натрію в 100 мл метанолу. Реакційну масу витримують при кімнатній температурі до pH = 7, додають воду, осад відфільтровують, сушать. Кристалізують з етанолу.

Вихід 39,3 г (74,2%)

Т. топл. 213 - 215°C

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> 530,51

Знайдено С, % 47,45, Н, % 5,78, N, % 10,54

Вираховано С, % 47,55, Н, % 5,68, N, % 10,55

ІЧ-спектр у KBr, см<sup>-1</sup>: 3330, 3270, 3220, 2990, 1740, 1700, 1610, 1600, 1580, 1550, 1540, 1490, 1310, 1170, 1090.

Синтезована сполука дає реакцію з реактивом Фелінга та є оптично активною  $[\alpha]_D^{20} + 4,8 \pm 3^\circ$  (диметилформамід).

Отримана сполука – дрібнокристалічна речовина, має білий колір із кремовим відтінком, практично нерозчинна у воді, дуже малорозчинна в 95% етанолі, мало розчинна в диметилформаміді й оцтовій кислоті.

Приклад 2. Одержання таблеток "Оксаглюкамину". 25,0 г діючої речовини подрібнюють, просівають, додають 50 г цукру молочного та 43,8 г крохмалю картопляного і перемішують до однорідного стану. Суміш зволожують і гранулюють через сито. Гранулят висушують, піддають сухій грануляції, опудрюють 1,2 кальцію стеаратом і таблетують. Одержують 1000 таблеток середньою масою 0,12 г з таким вмістом компонентів (г).

Глюкозамоніюна сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілолігдразида щавлевої кислоти	0,25
Цукор молочний	0,05
Крохмаль картопляний	0,0438
Стеарат кальцію	0,0012
Загальна маса таблеток	0,12 г

Одержаний склад засобу "Оксаглюкамін" є оптимальним у технологічному та фармакологічному відношенні. Варіанти складів таблеток наведені у табл. 1.

Таблиця 1

## Склад таблеток "Оксаглюкамін" (варіанти)

Компоненти таблетки	Варіант 1	Варіант 2	Варіант 3	Варіант 4
Глюкозамоніна сіль етилового ефіру 4-карбоксіоксанілолілгідрозиду щавлевої кислоти	0,02	0,03	0,025	0,025
Цукор молочний	0,054	0,045	0,08	0,01
Крохмаль картопляний	0,0445	0,044	0,014	0,084
Стеарат кальцію	0,0015	0,001	0,001	0,001
Таблетки загальною масою 0,12г				

Варіанти 1 і 2 відповідають значенням компонентів, що лежать у межах заявлених інтервалів. Таблетки за цими варіантами задовільні у технологічному і фармакологічному плані. У варіантах 3 і 4 значення допоміжних речовин лежать за межами заявленого інтервалу, таблетки за варіантом 3 мають підвищену гігроскопічність і недостатню міцність. Таблетки за варіантом 4 мають підвищену

міцність і гірше розчиняються.

Приклад 3. Вивчення протизапальної активності таблеток "Оксаглюкамін" 0,025г у дозі  $ED_{50} = 15,2 \text{ мг/кг}$  проводилося за методом формалінового і карагенінового набряку на пацюках. Результати вивчення протизапальної активності і токсичності таблеток оксаглюкаміну у порівнянні з вольтареном і індометацином наведені в таблиці № 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність в умовах експериментального формалінового і карагенінового запалення і гостра токсичність таблеток оксаглюкаміну 0,025г, вольтарену і індометацину

Назва препарату	$ED_{50}$ в умовах формалінового запалення, мг/кг	$ED_{50}$ в умовах карагенінового запалення, мг/кг	$LD_{50}$ для мишей в умовах перорального введення, мг/кг	$LD_{50}$ для пацюків в умовах перорального введення, мг/кг	Терапевтичний індекс * ( $LD_{50}/ED_{50}$ )	Відносний терапевтичний індекс за індометацином
Оксаглюкамін	15,2	16,4	3900	4500	274,4	88,5
Вольтарен	8	8	350	84	10,5	3,4
Індометацин	2	15	30	47	3,1	1

\* Терапевтичний індекс розрахований за результатами дослідів на пацюках.

Як видно з даних таблиці № 2, таблетки оксаглюкаміну мають виражену протизапальну активність і по широті терапевтичної дії перевищують вольтарен та індометацин у 26,1 і 88,5 рази відповідно. Таблетки оксаглюкаміну в умовах перорального введення на пацюках менш токсичні, ніж вольтарен і індометацин, відповідно в 53,57 і 35,7 рази і відносяться до малотоксичних сполук.

Приклад 3. Вивчення анальгетичної активності "Оксаглюкаміну" проводилося за методом "оцтових корчей" у білих лабораторних мишей масою 18 - 20г.

Результати вивчення анальгетичної активності "Оксаглюкаміну" у порівнянні з вольтареном, анальгіном і індометацином наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Анальгетична активність таблеток оксаглюкаміну 0,025г у порівнянні з вольтареном, анальгіном та індометацином

Назва препарату	$ED_{50}$ за анальгетичним ефектом	$LD_{50}$ для мишей в умовах перорального введення, мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний терапевтичний індекс за індометацином
Оксаглюкамін	3,6	3900	1083,3	72,22
Вольтарен	3,0	350	116,6	7,8
Анальгін	55,0	1197	21,8	1,4
Індометацин	2,0	30	15,6	1,0

Як видно за даними таблиці 3, оксаглюкамін по широті анальгетичної дії перевищує препарати порівняння: вольтарен, анальгін і індометацин у 9,26, 51,59, 72,22 рази відповідно.

Приклад 4. Антиалергічну активність оксаглю-

каміну вивчали за його впливом на анафілактоїдну реакцію в пацюків, викликану введенням декстрану. Встановлено, що за антиалергічною активністю оксаглюкамін не поступається дімедролу і вольтарену, при тому доза його в 6 разів менше в порів-

нянні з препаратом порівняння (таблиця 4)

Таблиця № 4

Антиалергічна активність таблеток оксаглюкаміну 0,025г, вольтарену, дімедролу

Назва препарату	Кількість дослідів	Доза, мг/кг	Активність, %
Оксаглюкамін	8	16,4	32,0 ± 3,3
Вольтарен	6	8	28,0 ± 3,2
Дімедрол	6	100	30,0 ± 3,1

Примітка результати статичної достовірності  $P < 0,05$

Приклад 6 Протишокову активність "Оксаглюкаміну" вивчали на моделі токсичного набряку легенів у пацюків. Препарати порівняння – вольта-

рен, індометацин, гідрокортизон. Результати дослідів наведені у таблиці 5

Таблиця 5

Протишокова активність оксаглюкаміну 0,025г, вольтарену, індометацину, гідрокортизону

Назва препарату	Кількість дослідів	Доза, мг/кг	Коефіцієнт набряку легенів (К)	Протишокова активність, % виживання тварин
Оксаглюкамін	10	16,4	1,14 ± 0,10	50
Вольтарен	10	8	1,20 ± 0,09	40
Індометацин	10	15	1,26 ± 0,10	20
Гідрокортизон	10	5	1,24 ± 0,11	50
Контрольні тварини	10	-	2,16 ± 0,13	0

"Оксаглюкамін" перевищує дію вольтарену в 1,3 рази, індометацину – у 2,5 рази (табл 5)

Приклад 7 Антибактеріальну дію оксаглюкаміну визначали по відношенню до шлункової кислотоустійкої бактерії *Helicobacter pylori*, та кишкових

бактерій роду кампілобактер *Campylobacter jejuni* та *Campylobacter fetus* методом дифузії в агар

Результати вивчення антибактеріальної дії оксаглюкаміну у порівнянні із де-нолом описані в таблиці 6

Таблиця 6

Антибактеріальна активність таблеток оксаглюкаміну 0,025г, де-нолу у відношенні до *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* і *Campylobacter fetus*

Назва препарату	Розведення	Діаметр затримки росту мікроорганізмів, мм		
		H pylori	C jejuni	C fetus
Оксаглюкамін	1%	32	32	30
Де-нол	1%	18	17	18

Встановлено, що оксаглюкамін має антибактеріальну дію, зокрема антихелікобактерну активність, яка перевищує препарат порівняння де-нол в 1,7 - 1,9 рази

Приклад 8 Гастропротекторну активність оксаглюкаміну вивчали на алкогольно-преднізолонівому ураженні слизової оболонки

шлунку пацюків, яку викликали сполученим введенням 80% етилового спирту з розрахунку 0,8мл на 100г маси тіла тварин та преднізолону в дозі 20мг/кг

Результати вивчення гастропротекторної дії оксаглюкаміну у порівнянні з циметидином наведені в таблиці 7

Таблиця 7

Гастропротекторна активність в умовах алкогольно-преднізолонівому ураженні шлунку пацюків таблеток оксаглюкаміну 0,025г та циметидину

Назва препарату	Доза, мг/кг	% тварин з виразками	Кількість виразків на одну тварину	Площа виразків в балах	Виразковий індекс	Гастропротекторна активність
Оксаглюкамін	20,0	55,56	1,60 ± 0,56*	7,80 ± 2,20*	4,32	79,0
Контрольні тварини	-	100,00	17,50 ± 1,25	20,60 ± 2,67	20,6	0
Циметидин	50,0	77,8	2,9 ± 1,01	13,90 ± 3,37	10,80	47,6

\* -  $P < 0,05$  у порівнянні з контролем

Досліди показали, що гастропротекторна активність оксаглюкаміну перевищує дію циметидину на 31,4%

Приклад 9 Вивчення хондропротекторної та ранозагоюючої дії "Оксаглюкаміну" у порівнянні з

румалоном проводили на моделі посттравматичного артрозу у пацієнтів, яку відтворювали шляхом нанесення дрічкового дефекту скарифікатором в області голівки тазостегнового суглобу у трьох серіях експериментів контрольні тварини, оксаглюкамін (16,4мг/кг, перорально), румалон (50мг/кг, внутрішньом'язово)

Таблиця 8

Оцінка репаративної і хондропротекторної дії оксаглюкаміну 0,025г, румалону в голівці стегнової кістки пацієнтів після моделювання посттравматичного остеоартрозу (бали, n = 50)

Досліджувані параметри	Умови доспіду		
	Контроль	Оксаглюкамін (перорально)	Румалон (в/м'язово)
Стан зони дефекту	2,11 ± 0,36	3,89 ± 0,37	2,72 ± 0,37
Суглобовий хрящ			
- поблизу дефекту	1,76 ± 0,19	2,66 ± 0,41	3,17 ± 0,40
- на віддалених ділянках	1,09 ± 0,25	3,46 ± 0,17	3,21 ± 0,21
Матрикс	2,43 ± 0,31	3,19 ± 0,24	2,81 ± 0,41
Субарахальна кістка	1,54 ± 0,17	2,12 ± 0,31	2,88 ± 0,19
Сумарний показник	8,93 ± 0,23	14,16 ± 0,23 P < 0,001, P <sub>1</sub> < 0,001	15,96 ± 0,57 P < 0,001

P – порівняльний аналіз даних по відношенню до контролю,

P<sub>1</sub> – порівняльний аналіз даних по відношенню до румалону

Аналіз результатів фармакологічного вивчення таблеток "Оксаглюкаміну" в порівнянні з румалоном, показав, що лікувально-профілактична дія "Оксаглюкаміну" виявляється в активації метаболізму суглобового хряща, стимуляції репаративних процесів а хрящовій і кісткових тканинах, тобто, надає хондропротекторний вплив і стимулює репаративні процеси

За мірою ефективності лікувально-профілактичного впливу на посттравматичний остеоартроз препарати можуть бути розподілені таким чином

Румалон (внутрішньом'язове введення) – 14,16 бали (100%)

Оксаглюкамін (пероральне введення) – 15,96 бали (113%)

Таким чином, лікарський засіб "Оксаглюкамін" в експериментах на тваринах проявляє високу хондропротекторну, протизапальну, анальгетичну, антиалергічну, ранозагоюючу, протишокову, антибактеріальну, гастропротекторну активність в умовах перорального введення і є мало токсичним

"Оксаглюкамін" може знайти застосування у медичній практиці для лікування та профілактики остеоартрозів як замінник імпортованих препаратів, наприклад румалону. Аналоги "Оксаглюкаміну" в Україні та за кордоном відсутні

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71