



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48243 (13) U
(51) МПК (2009)
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) u200909688

(22) 22.09.2009

(24) 10.03.2010

(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.

(72) АШМАРІН ІГОРЬ ПЕТРОВІЧ, RU, АЛФЄЄВА ЛЮДМИЛА ЮРЬЄВНА, RU, АНДРЕЄВА ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА, RU, ГРІВЕННИКОВ ІГОРЬ АНАТОЛЬЄВИЧ, RU, ГУСЄВ ЄВГЕНІЙ ІВАНОВІЧ, RU, ДОЛОТОВ ОЛЕГ ВАЛЕНТИНОВІЧ, RU, КАМЄНСКИЙ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВІЧ, RU, МЯСОВ НІКОЛАЙ ФЬОДОРОВІЧ, RU, НЕЗАВІБАТЬКО ВЛАДІМІР НІКОЛАЄВИЧ, RU, НЕМЕРСКИЙ АЛІМ ВАСІЛЬЄВИЧ, RU, СКВОРЦОВА ВЕРОНІКА ІГОРЕВНА, RU

2

(73) ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ "ВАТРОС", RU

(57) Фармацевтична композиція, що містить водний розчин гептапептиду формули Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, ніпагін і дистильовану воду, яка відрізняється тим, що містить водний розчин гептапептиду в концентрації 0,1-1 %, при наступному вмісті компонентів, г/л:

гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro	0,95-10,6
ніпагін	0,9-1,10
вода дистильована	решта.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до дослідження впливу пептидної послідовності Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (гептапептид А) на нейропротекторну активність, а також до розробки фармацевтичної композиції з нейропротективною дією. Лікарський засіб на цій основі може бути використаний при різних неврологічних захворюваннях, пов'язаних з ураженням мозку, при судинних ураженнях мозку, при прогресуючих захворюваннях центральної нервової системи, у тому числі і спадковим.

Актуальність розробки різних нейропротекторних засобів, засобів захисту центральної нервової системи за рахунок активізації різних метаболічних процесів мозку визначається потребами сучасної охорони здоров'я. Достатньо, наприклад, сказати, що смертність від інсульту в нашій країні вийшла на друге місце після серцево-судинних захворювань. Одним з перспективних напрямків нейропротекторної терапії в умовах ішемії є посилення нейротрофічного забезпечення мозку, що перешкоджає розвитку як апоптозних, так і некротичних змін нейронів.

Сучасні уявлення про пластичність центральної нервової системи дозволяють припускати значні можливості для відновлення її функцій, що порушуються в результаті патологічних впливів, таких як травма, інсульт, ішемія та ін. Вважається, що при даних впливах клітини нервової системи перетерплюють загибель за механізмами некрозу і

програмованої клітинної смерті (апоптоза). Навколо некротичного осередку розвивається область, клітини якої входять у стан апоптоза. Відмінною рисою апоптоза є його оборотність, що означає можливість відновлення нормального стану нервових клітин при дії на них так званих нейропротективних факторів. В даний час виділений і вивчений ряд таких факторів, що захищають нейрони від пошкоджуючих впливів, зокрема Фактор росту нервів (NGF), Нейротрофічний фактор мозку (BDNF) та інші. Більш того, показане збільшення рівня синтезу нейротрофічного Фактора мозку слідом за ішемічним ушкодженням мозку. У зв'язку з цим існує можливість запобігання наслідків патологічних впливів на центральну нервову систему за допомогою подібних нейропротективних факторів. Існує, однак, принципова складність їхнього використання в клінічній практиці, пов'язана зі способом введення даних речовин у мозок, внаслідок непроникувості для них гематоенцефалічного бар'єра. У зв'язку з цим представляється важливим синтез коротких пептидних сполук, що були б здатні стимулювати синтез нейротрофічних факторів у мозку in vivo, особливо після інтраназального введення таких пептидних сполук.

Серед груп ноотропних препаратів відомим представником є засіб пірацетам (ноотропіл). Його найбільша ефективність підтверджена рядом клінічних і експериментальних досліджень, однак клінічний ефект зазначеного засобу в достатньому

(19) UA (11) 48243 (13) U

ступені виявляється тільки при призначенні відносно високих доз; при лікуванні хронічних станів. Лікування може бути тривалим (до 6 міс.) і терапевтична дія препарату відзначається, як правило, тільки через 2-3 тижні після початку лікування. Застосування пірацетаму у деяких хворих викликає диспептичні явища, загострення коронарної недостатності; препарат протипоказаний при гострій нирковій недостатності.

Відомим є пептидний препарат ебіратид, що володіє активністю ноотропу. (G. Weimer, et al. Neurochemical effect of the synthetic ACTH (4-9) analog Hoe 427 (Ebiratid) in rat brain Peptides, 9 (5), 1081-1087 (1988).

Недоліками цього засобу можна назвати швидку втрату біологічної активності за рахунок ферментативної деградації (тривалість дії 1 год.); вузький діапазон доз (1-10 мг/кг, більш високі дози не ефективні); наявність неприродних амінокислот у складі структури даного засобу, а також аліфатичного діаміну, здатних призвести до несприятливих наслідків.

Відомим є гептапептид загальної формули Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro як стимулятор пам'яті пролонгованої дії (Патент СРСР N 939440, кл. C07C 103/52, 1981).

Однак можливість використання його в якості лікарського ноотропного засобу не описана.

Відома лікарська сполука ноотропного засобу у вигляді 22 %-го або 33 %-го розчину пірацетаму в дистильованій воді, неоліком якої є висока концентрація активного компонента.

Зазначена лікарська сполука вимагає тривалого застосування і протипоказана при гострій нирковій недостатності.

Найближчим аналогом фармацевтичної композиції, що заявляється, є композиція, описана в патенті РФ № 2045958, що містить водяний розчин гептапептиду формули Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, ніпагін і дистильовану воду при наступному співвідношенні компонентів, г/л:

гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro	0,95-1,06
ніпагін	0,95-1,05
вода дистильована	решта.

Неоліком описаної композиції є невисока концентрація діючої речовини, що призводить до необхідності підвищувати терапевтичну дозу препарату, що вводиться, а також досить вузький спектр впливу лікарської композиції.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової фармацевтичної композиції для лікування різних патологій головного мозку, а також наслідків черепно-мозкових травм, якісний і кількісний склад якої забезпечить зниження необхідної терапевтичної дози, небажаного побічного впливу препарату, а також забезпечить добру переносимість препарату у поєднанні зі зручністю препаративної форми.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено фармацевтичну композицію, що містить водяний розчин гептапептиду формули Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, ніпагін і дистильовану воду, при цьому композиція містить водяний розчин геп-

тапептиду в концентрації 0,1-1 %, при наступному вмісті компонентів, г/л:

гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro	0,95-10,6
ніпагін	0,9-1,10
вода дистильована	решта.

Доцільно здійснювати інтраназальне введення композиції, що заявляється. При введенні, композиція всмоктується зі слизової оболонки носової порожнини, при цьому засвоюється до 60-70 % від введеної кількості в перерахуванні на активну речовину. Композиція, що заявляється, швидко розподіляється в усі органи і тканини, проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). При потраплянні в кров композиція піддається досить швидкій деградації і виведенню з організму із сечею.

Композиція, що заявляється, має оригінальний механізм нейроспецифічної дії на центральну нервову систему. Фармацевтична композиція володіє вираженою нейрометаболічною дією, що виявляється навіть при призначенні його з концентрацією водного розчину гептапептиду 0,1 % і в малих дозах. Більш висока концентрація водного розчину гептапептиду в концентрації 1 % і більш висока доза композиції, зберігаючи нейрометаболічні властивості малих доз, здійснюють виражений антиоксидантний, антигіпоксичний, ангіопротективний і нейротрофічний вплив. При інтраназальному введенні композиція через 4 хв. проникає через ГЕБ, а терапевтична дія при однократному введенні продовжується 20-24 год., що пов'язано з послідовною деградацією композиції, при якій велика частина ефектів нейропептиду зберігається у його фрагментів. Також композиція впливає на процеси, пов'язані з формуванням пам'яті і навчанням, підсилює увагу при навчанні й аналізі інформації, покращує консолідацію пам'ятного сліду; покращує адаптацію організму до гіпоксії, церебральної ішемії, наркозу й іншим пошкоджуючим впливам. Також, композиція, що заявляється, здійснює стимулюючий вплив на популяцію холінергічних нейронів базальних ядер переднього мозку. Спрямована дія композиції, що заявляється, на холінергічні нейрони супроводжується достовірним підвищенням активності ферменту ацетилхолінестерази специфічних структур мозку, що корелює з покращенням процесів навчання і формування пам'яті.

Також композиція, що заявляється, впливає на процеси відстроченої нейрональної загибелі, включаючи локальне запалення, утворення оксиду азоту, оксидантний стрес і дисфункцію трофічних факторів. Потужна, порівняна з ефектом NGF, трофотропна дія композиції впливає на нейрони холінергічної групи, як у повному середовищі, так і в несприятливих умовах, обумовлених депривацією глюкози і кисню. Композиція, що заявляється, на генному рівні включає синтез нейротрофінів - регуляторів росту і диференціації нервової тканини (фактора BDNF). Також здійснює прямий вплив на молекулярні тригерні механізми, на нормалізацію балансу цитокінів і на підвищення рівня проти-запальних факторів, знижуючи утворення оксиду азоту, викликаючи гальмування процесів перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ), активації синтезу

супероксид дисмутази (СОД) і зниження рівня циклічного гуазинмонофосфату (сGMP).

Композиція, що заявляється, позитивно впливає на адаптацію організму до гіпоксії. Виявлена здатність препарату купірувати постгіпервентиляційні ЕЕГ-ефекти (електроенцефалографія), викликані компенсаторним зменшенням мозкового кровотоку.

Завдяки зазначеному складу композиції, що заявляється, вона практично не токсична при однократному і тривалому введенні, не виявляє алергійних, ембріотоксичних, тератогенних і мутагенних властивостей і не володіє місцевоподразнюючою дією.

Таким чином, фармацевтична композиція, що заявляється, завдяки своєму якісному і кількісному складу має широкий спектр впливу на центральну нервову систему. Застосування даної композиції для лікування різних патологій головного мозку, а також наслідків черепно-мозкових травм дозволяє знизити необхідну в таких випадках терапевтичну дозу лікарського препарату, що відповідно дозволяє знизити рівень небажаного побічного впливу препарату і забезпечити хороше перенесення препарату.

Ефективність застосування композиції, що заявляється, пояснюється за допомогою наступних прикладів.

Приклад 1.

Досліджувався вплив гептапептиду Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на поведінкові ефекти в експерименті.

а) У досліджах на білих пацюках (самці) масою 200 г вивчали рівень орієнтовно-дослідницької діяльності тварин методом подвійної посадки в

"відкритому полі". "Відкрите поле" являло собою арену діаметром 80 см, розкреслену на сектори. Під час досліду пацюка саджали в центр арени, візуально оцінювали рухову активність (по числу пройдених сегментів), вертикальну активність (число підйомів на задні лапи), число торкань морди лапами (умивання) і число дефекацій.

Величина горизонтальної і вертикальної рухової активності служить, головним чином, показником орієнтованої реакції. Різке зниження рухової активності може служити також показником страху, тому що більшості пацюків при переляку властива реакція затаювання. Крім того, при переляку зростає число дефекацій. Число умивань може служити критерієм для оцінки емоційності тварин. За допомогою методу "відкритого поля" можна також оцінювати ступінь запам'ятовування тваринами експериментальної ситуації. Для цього пацюків поміщали в арену двічі: у перший раз на дві хвилини і другий раз через сім діб, також на дві хвилини. Чим вище величина рухової активності під час другого перебування пацюків в арені, що відбиває величину орієнтовно-дослідницької реакції, тим, отже, гірше пацюк запам'ятовував ситуацію досліду під час свого першого перебування у "відкритому полі". Реєстрували величину пробігу, число виходів у центр, число стійок, умивань і дефекацій за 2 хв. перебування пацюків у полі в безстресорних умовах. У дослідній і контрольній групах було по 12 тварин.

Контрольною твариною за 15 хв. до першої посадки внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин, а дослідним гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro у дозі 0,015 мг/кг.

Результати дослідів представлені в таблиці.

Вплив гептапептиду Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на орієнтовно-дослідницьку діяльність тварин.

Група	Поведінковий показник				
	Пробіг	Число виходів в центр	Число стійок	Число умивань	Число дефекацій
Контроль					
1-й день	500	1,3	4,7	2,7	4,1
2-й день	445	0,9	4,0	2,7	3,2
(через тиждень)					
Композиція, що заявляється					
1-й день	534	1,9	5,3	2,3	2,7
2-й день	369	0,8	3,2	2,9	3,2
(через тиждень)					

З даних таблиці випливає, що у контрольних тварин через 7 днів орієнтовно-дослідницька реакція залишається колишньою, вони знову досить активно досліджують експериментальну арену. Дослідні пацюки, що одержували гептапептид, досліджують арену тільки в перші 30-45 с перебування в ній, потім їхня рухова активність різко знижується. Горизонтальний компонент рухової активності знижений на 31 % ($p < 0,05$). Таким чином, введення гептапептиду в дозі 0,015 мг/кг вірогідно впливає на показники орієнтовно-дослідницької діяльності тварин, покращуючи їхню реакцію на експериментальну обстановку.

б) Вплив гептапептиду Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на корекцію фармакологічно викликаних порушень у поведінці тварин.

У досліджах на білих пацюках (самці) масою 200 г досліджували вплив гептапептиду Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro на поведінку тварин після зміни функціонального стану катехоламінергічних систем мозку введенням галоперидолу (0,05 мг/кг за 15 хв. до тесту), апоморфіну (1 мг/кг за 3 хв.), фенаміну (1 мг/кг за 30 хв.). Потім половині досліджуваних груп вводили гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro (0,015 мг/кг за 5 хв. до тесту).

Рівень орієнтовно-дослідницької діяльності оцінювали методом подвійної посадки у "відкрите

поле". Пацюків поміщали в арену "відкритого поля" на дві хвилини двічі, другий раз через 7 днів після першого експерименту. Результати представлені на фігурі 1.

Показано, що власне галоперидол і апоморфін пригнічують орієнтовно-дослідницьку діяльність експериментальних тварин у відкритому полі при першій посадці (зменшення горизонтальної і вертикальної складових активності на 30-50 %). Додаткове введення гептапептиду не здійснювало істотного впливу на дані ефекти. При другій посадці виявлено, що у тварин, що одержували галоперидол і апоморфін, відсутнє нормальне вгасання орієнтованої реакції. На цьому фоні гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro здійснює нормалізуючий вплив, зменшуючи величину рухової активності.

Фенамін при першій посадці стимулює орієнтовно-дослідницьку діяльність, а також грумінг (стереотипія). Гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro чітко протидіє цим ефектам. При повторному розташуванні у відкрите поле тварини даної групи не відрізнялися від контрольних.

Таким чином, гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro позитивно і вірогідно впливає на орієнтовно-дослідницьку діяльність тварин, коригуючи фармакологічно викликані порушення в їхній поведінці, тобто оптимізує мозкові функції, забезпечуючи кращу адаптацію організму до навколишнього середовища.

Приклад 2.

Хвора П. 44 р., знаходилася в НДІ неврології РАМН на лікуванні з 02.04. по 10.06.1992 р. Діагноз: шийний остеохондроз, вертебробазиллярна недостатність зі стовбурними кризами за гіпер- і гіпотонічному типами. Недостатність кровотоку в обох хребетних артеріях, вегетосудинна дистонія за змішаним типом з симпатоадреналовими кризами, астеноневротичний синдром у хворої з родини, обтяженої за геном хореї Гентінгтону. Скарги при надходженні на періодичні головні болі, запаморочення, іноді похитування при ходьбі, іноді нечіткість координації в руках, подавлений настрій, погіршення уваги, пам'яті.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою близько 3-х років, коли з'явилися головні болі, іноді утруднення мови (важко підбирати слова), періодично виникаючі запаморочення, останнім часом з'явилася метушливість, порушення координації в руках, іноді похитування при ходьбі. Крім того, стала емоційно лабільною, настрої, увага, пам'ять знижені, сон порушений. Сімейний анамнез: хорею Гентінгтону хворів батько, тітка за лінією матері, дві рідні сестри.

Дані об'єктивного обстеження: артеріальний тиск 100/60 мм рт.ст., пульс 48 ударів на хвилину. Горизонтальний ністагм при крайніх відведеннях очних яблук. Невелика згладженість правої носогубної складки. Непостійні сіпання в дистальних відділах рук і ніг, сухожильні рефлексивні оживлені, D=S. Патологічних рефлексів немає. У позі Ромберга невелике похитування в сторони. Координаторні проби виконує не завжди точно. Яскравий розлитий стійкий дермографізм. Гіпергідроз. Емоційно лабільна, схильність до депресивних реакцій.

Консультація психіатра: астенодепресивний синдром складного генеза з обсесивними включеннями. ЕЕГ: альфа активність представлена у вигляді одиничних хвиль, помірні дифузійні зміни ЕЕГ за типом десинхронізації ритмів з ознаками дисфункції серединно-стовбурних структур. Рентгенограма шийного відділу хребта: остеохондроз C5-C7 хребців. Рентгеноскопія грудної клітки без патології. УЗДГ (ультразвукова доплерографія) судин голови: дефіцит кровообігу в обох внутрішніх сонних артеріях, асиметрія кровотока в обох хребетних артеріях (ліворуч 46 м/с, праворуч 10-12 м/с) з дисциркуляцією по обом хребетним артеріям.

Проведено лікування: призначений прийом композиції, що заявляється, терміном 14 днів. Лікування почате на фоні депресії у зв'язку з важкою хворобою племінника. Наприкінці лікування відзначено покращення стану: настрої став рівнішим, сон нормалізувався, зник головний біль, хвора стала активною, трохи зменшився і гіперкінез. За висновком психолога після проведення лікування з використанням композиції, що заявляється, відзначено покращення слухомовної пам'яті, збільшення концентрації уваги.

На фоні застосування композиції, що заявляється, побічні явища або ускладнення не спостерігалися.

Приклад 3.

Хвора Ш., 52 р. знаходилася в НДІ неврології РАМН з 08.06.92 по 21.06.02 з діагнозом: початкові прояви недостатності кровопостачання мозку. При надходженні були скарги на швидку стомлюваність, зниження побутової пам'яті, неуважність, зниження працездатності, порушення сну. При нейропсихологічному обстеженні відзначено зниження концентрації уваги, асоціативної, ситуаційної пам'яті, зниження швидкості реакції на пропонувані звукові, світлові стимули. Після 2-тижневого курсу лікування за допомогою композиції, що заявляється, відзначена позитивна динаміка стану хворої. Покращилося самопочуття, хвора стала більш активною, зібраною, покращився сон. При об'єктивному психофізичному обстеженні відзначено покращення усіх видів пам'яті, збільшення швидкості реакції і концентрації уваги.

Таким чином, експериментальні дослідження і курсове лікування хворих за допомогою композиції, що заявляється, з позитивним терапевтичним ефектом дозволяють запропонувати її в якості ноотропного лікарського засобу в широку лікувальну практику.

Перевага композиції, що заявляється, полягає також і в тому, що вона складається з природних, що зустрічаються в організмі амінокислот і швидко метаболізується. У зв'язку з особливостями природного метаболізму природних амінокислот, що входять до складу композиції, при його розпаді не можуть утворюватися токсичні продукти, що також вигідно відрізняє його від інших подібних препаратів, наприклад, пірацетаму, що виводиться нирками, не метаболізується, і протипоказаний при гострій нирковій недостатності. Композиція, що заявляється, не токсична: якщо для пірацетаму мінімальна летальна доза близько 10 г/кг, тобто в

100 разів перевищує ефективну, то для композиції, що заявляється, не вдалося знайти суттєвих порушень у стані тварин і не було летальних результатів при збільшенні діючої дози в 200 разів (до 10 мг/кг).

Порівняння композиції, що заявляється, з пептидним аналогом ебіратидом показало, що вона позбавлена властивих ебіратиду недоліків. Для композиції, що заявляється, характерна односпрямована дія в широкому діапазоні доз без побічних ефектів; у 24 і більше раз пролонгування часу дії в порівнянні з відомими нейрпептидами; відсутність у його сполучі неприродних Д-амінокислот і аліфатичного діаміну, здатних призвести до несприятливих наслідків.

Приведені результати клінічних досліджень отримані з використанням сполуки, що містить гептапептиду Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro 0,95-10,6; ніпагіну 0,9-1,10, решта - вода дистильована, при цьому гептапептид міститься у вигляді водного розчину з концентрацією 0,1-1 %.

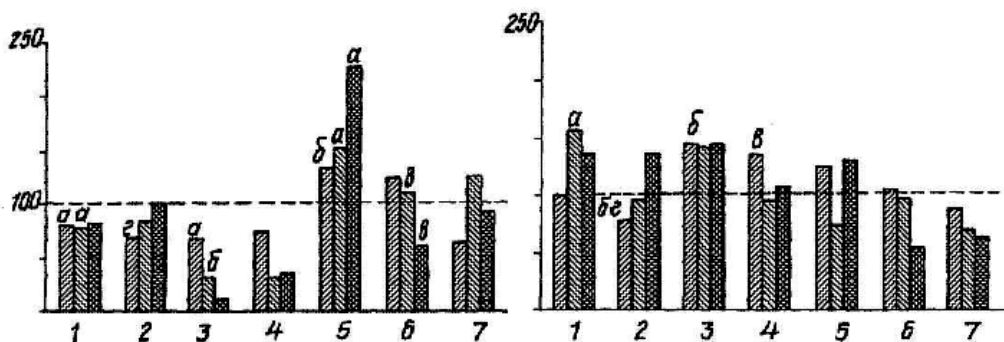
Встановлено, що разова доза нової композиції у перерахуванні на гептапептид Met-Glu-Gis-Phe-Pro-Gly-Pro складає 3-30 мг/кг (200-2000 мг/людини масою тіла 70 кг); добова доза: 7-70 мг/кг (500-5000 мг/людини). Препарат рекомендується приймати протягом 3-5 днів, 2-3 рази на день з інтервалом 4-5 год. Тривалість курсу лікування складає 3-5 днів, а при необхідності курс лікування можна продовжити до 14 днів.

Препарат вводять за допомогою піпетки в об'ємах, що не перевищують 2-3 краплі в кожную ніздрю (з розрахунку 1 крапля 50 мг активної речовини).

Таким чином, корисна модель, що заявляється, являє собою фармацевтичну композицію для лікування різних патологій головного мозку, а також наслідків черепно-мозкових травм, якісний і кількісний склад якої забезпечує зниження необхідної терапевтичної дози, небажаного побічного впливу препарату, а також забезпечує добру переносимість препарату в поєднанні зі зручністю препаративної форми.

Перша посадка у відкритому полі

Друга посадка у відкритому полі



Фиг.