



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76677** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/4196
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НЕСТЕРОЇДНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ АНАЛЬГЕТИЧНИЙ ЗАСІБ

1

(21) a200506705
(22) 08.07.2005
(24) 15.08.2006
(46) 01.08.2006, Бюл. №8, 2006р.
(72) Мамчур Віталій Осипович, Мазур Іван Антонович, Подплетня Олена Анатоліївна, Волошин Микола Анатолійович, Кучеренко Людмила Іванівна, Авраменко Микола Олександрович, Харченко Олія Василівна

2

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ "ФАРМАТРОН"
(56) UA 61518 A, 17.11.2003
(57) Нестероїдний протизапальний анальгетичний лікарський засіб, який містить як активну основу індометацин та тіотриазолін у співвідношенні 1:(1-3).

Винахід відноситься до медицини, в конкретному випадку, до лікарських засобів у формі таблеток, капсул, мазі, супозиторіїв і других форм, що використовуються для лікування запалення суглобів різної етіології, травм тканин, тромбофлебітів.

Відомий лікарський засіб «Індометацин» [Справочник Видаль Лекарственные препараты в России. -М.: АстраФармСервис. - 1995. - С. 475-476].

Індометацин є одним із найбільш ефективним нестероїдним протизапальним, лікарським засобом (НПЛЗ) і його за фармакологічним призначенням, а також за досяжним протизапальним, анальгетичним ефектами приймаємо за прототип.

Недоліком індометацина є його токсичність, що провокує появу головного болю, головокружіння, диспепсичних явищ, сонливості, розвиток виразкових уражень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та кровотечу [Khattab M.M., Gad M.Z., Abdallah D. Protective role of nitric oxide in indomethacin-induced gastric ulceration by a mechanism independent of gastric acid secretion //Pharmacol. Res.-2001.-Vol. 43.-№5.- P. 463-467].

В основу винаходу покладена задача - розробити лікарський засіб, з широким спектром фармакологічної дії, переважаючим прототип за досяжним протизапальним, анальгетичним ефектом, з менш виразною токсичною дією.

Рішення поставленої задачі забезпечує нестероїдний протизапальний, анальгетичний лікарський засіб, що містить активний компонент - Індометацин і тіотриазолін у співвідношенні 1:(1-3).

Це співвідношення лікарських засобів для всіх лікарських засобів згідно винаходу, зберігається у вище наведених межах, а концентрація вмісту активних компонентів в лікарських препаратах визначається введенням конкретної лікарської форми пацієнту та обумовлена максимальною біологічною доступністю препарату в організмі.

Фармакологічний ефект від використання винаходу

Використання запропонованого лікарського засобу в терапевтичній дозі, згідно винаходу, дозволить підвищити протизапальну активність в порівнянні з індометацином в гострому періоді запалення (в фазу альтерації) на 7% та в фазу набряку на 12,3%, що обумовлено підвищенням антициклооксигеназної активності комбінації препаратів та здібністю тіотриазоліна стабілізувати цитоплазматичні мембрани клітин тканин, судин і зменшувати проникливість судин.

Використання комбінації препаратів в терапевтичній дозі, згідно винаходу, потенціює анальгетичні властивості індометацину, знижуючи поріг больової чутливості в 2,1-3,6 рази в порівнянні з індометацином.

Одночасно, лікарський засіб за винаходом більш ніж в два рази рідше викликає розвиток пошкодження слизової оболонки шлунку (виразок та ерозій) в порівнянні з індометацином, за рахунок широкого спектру дії тіотриазоліну, який блокує токсичність індометацина.

Суть винаходу пояснюється нижче наведеним описом лікарського засіб і прикладами викорис-

(13) **C2**

(11) **76677**

(19) **UA**

тання лікарського засобу за винаходом та прототипу.

Нестероїдні протизапальні, лікарські засоби (НПЛЗ) відносяться до найбільш широко використовуваних в медицині симптоматичних препаратів. Проте необхідно зазначити на небезпечність цієї групи препаратів, тому що навіть короточасне їх примінення може призводити до розвитку побічних реакцій, які зустрічаються в 25% випадків, а у 5% хворих літнього віку можуть складати загрозу для життя. Головний механізм, що визначає ефективність НПЛЗ пов'язаний з пригніченням активності циклооксигенази, яка відіграє провідну роль в розвитку запальної реакції.

Підвищення якості протизапальної терапії НПЛЗ може бути досягнуто шляхом створення раціональної комбінації з препаратами, що обмежують їх токсичну дію, наприклад ураження слизових оболонок.

Відповідно, для виявлення найбільш ефективної комбінації НПЛЗ з іншими лікарськими засобами були досліджені в широкому діапазоні доз: індометацин (прототип) та комбінація індометацину і тіотриазоліну, в різних співвідношеннях. В результаті дослідження було встановлено протизапальна, анальгетична активність препаратів та їх пошкоджуюча дія на слизову оболонку шлунку.

Вивчення протизапальної активності препаратів

Дослідження проведено на 132 білих мишах вагою 18-22г. Активність вивчених речовин, визначали за їх здібністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем та виражали у відсотках, які вказують, на скільки лікарська речовина пригнічує розвиток набряку по відношенню до контролю, значення набряку якого приймається за 100%.

Через одну годину після створення декстринового набряку тварин виводили з експерименту шляхом декапітації та на рівні тазостегнового суглобу ампутували запалені та незапалені задні лапи. Після цього кінцівки зважували. На першій годині розвитку запалення після внутрішнього введення препаратів максимальне зменшення набряку на 62,9-66,4% викликав запропонований препарат, в складі якого доза індометацину на 2,5мг менше в порівнянні з максимальним ефектом (59,95%) чистого препарату в дозі 7,5мг. В інтервалі 30-90хв. в патогенезі запалення приймають активну участь гістамін та серотонін, проникненню яких в осередок запалення сприяє декстрин. Таким чином, запропонований препарат найбільш ефективно пригнічує виділення факторів алергії тканин - серотоніну та гістаміну.

Через 3 години після внутрішнього введення препаратів на моделі каррагенінового набряку, встановлено високу ефективність суміші індометацину та тіотриазоліну, яка в співвідношенні 1:3 (в дозі індометацину 5мг/кг та тіотриазоліну 15мг/кг) ліквідувала набряк на 71,1%. В той же час індометацин в дозі 7,5мг/кг зменшував набряк тільки на 65,1%. Так як в інтервалі 2,5-5,5годин, в патогенезі запалення приймають активну участь - простагландини, які виконують важливу роль в розвитку каррагенінового запалення, використання запропонованого засобу дозволяє найбільш ефективно

подавити виділення простагландинів і таким чином обмежити розвиток набряку.

Таким чином, проведене дослідження дозволяє зробити висновок, що при курсовому внутрішньому введенні, вивчені препарати проявляють виразний протизапальний ефект, особливо запропонований лікарський засіб. Результати дослідження наведено в таблицях №1 і №3.

Вивчення анальгетичної активності

Для вивчення анальгетичної активності препаратів використовували дві стандартні моделі а) електробольового подразнення кореня хвоста щура і б) відьоргування хвоста (теплова імєрсія). Дослідження проведені на 144 білих щурах лінії Вістар масою 180-200г, на 24 групах тварин, кожна група містила по 6 осіб - самців, які отримували препарати в різних дозах.

Оцінку больової чутливості визначали після 2-3хв і 90хв по проявленню голосової реакції (писк, вокалізація) та рухам хвоста у відповідь на поступово зростаюче електричне подразнення від електростимулятора ЕСЛ-1. Тривалість кожного подразнення не перевищувала 1сек. Результати досліджень наведено в таблиці №3. Отримані дані показали зниження порогу больової чутливості у всіх групах тварин. Індометацин максимально знижував больову чутливість на 50,3%-62,7% за реакцією хвоста і вокалізацією через 90хв. спостереження після введення його в дозі 10мг/кг. В той же час пропонуємий препарат в дозі (індометацину 5мг/кг та тіотриазоліну 15мг/кг) підвищував поріг витривалості до больових подразнень на 80,0%-85,6% за реакцією хвоста та вокалізацією. При цьому, доза індометацину зменшувалась в два рази. В запропонованому лікарському засобі тіотриазолін потенціює анальгетичні властивості індометацину. Результати дослідження наведено в таблиці №3.

Вивчення ульцерогенності препаратів

Відомо, що одним з несприятливих ефектів внутрішнього ведення індометацину є його токсична дія на слизову оболонку шлунка, з появою виразок та ерозій. Принцип методу вивчення ульцерогенності заключається у макроскопічному дослідженні слизової шлунку щурів, які отримували препарат на фоні голодування. Вивчення ульцерогенності препаратів проведено на 30 білих щурах лінії Вістар масою 160-200г. Групи тварин отримували протягом 4 діб внутрішньо препарати в ефективних дозах (в кожній групі по 6 тварин).

Тварин декапітували на четверту добу, проводили забір шлунку, розтинали його по малій кривизні і промивали у фізіологічному розчині. Оцінку ульцерогенного ефекту проводили візуально враховуючи кількість виразкових дефектів, що виражались у балах та виразковому індексі (BI). Результати досліджень наведені в таблиці №4.

Результаті проведеного дослідження показали що запропонований препарат (в дозі Індометацин 5мг/кг і тіотриазолін 15мг/кг) в 2,5-3 рази рідше викликає виникнення виразок слизової оболонки шлунка, в порівнянні з індометацином в дозах 5-10мг/кг. При цьому, виразковий індекс після введення запропонованого препарату знижується в два рази, в порівнянні з індометацином (Таблиця

№4). Тобто пропонується препарат має переваги перед індометацином, тому що є менш токсичним. Токсичність пропонуємого препарату ЛД₅₀ складає 750мг/кг маси, що в п'ять разів нижче в порівнянні з індометацином, ЛД₅₀ якого складає 150мг/кг.

Таким чином, запропонований лікарський засіб згідно винаходу, проявляє більш високу протизапальну, анальгетичну активність, в порівнянні з відомими препаратами індометацину, при цьому знижуючи токсичність індометацину, тому що в запропонованому лікарському засобі досягнення терапевтичного ефекту спостерігається при меншій дозі індометацину.

Для ілюстрації наводимо наступні приклади вивчення перорально введених препаратів за винаходом.

Приклад №1

Вивчення протизапальної активності на каррагеніновій та декстрановій моделях запалення.

Дослідження проведені на 132-х білих мишах масою 18-22г. Тварини були розподілені на 22 групи по 6 тварин. Для формування гострого асептичного запалення у лабораторних тварин використовували флогени -каррагенін та декстран. Вибір двох флогенів обумовлено тим, що запалення, яке викликано різними агентами відрізняється особливостями свого розвитку та факторами, що приймають участь в його генезі. Так, каррагенін

сприяє ексудації завдяки активації синтезу простагландинів, а декстран -викликає вивільнення біогенних амінів - гістаміну та серотоніну.

Досліджені препарати (індометацин та комбінація індометацину з тіотриазоліном) вводили перорально за 1 годину до субплантарного введення 0,05мл 1% розчину каррагеніну, або 6% розчину декстрана.

За 3 години на моделі каррагенінового набряку (так як в інтервалі 2,5-5,5 годин в патогенезі запалення приймають активну участь - простагландини, які виконують важливу роль в розвитку каррагенінового запалення) та через 1 годину на моделі декстранового набряку (так як протягом 30-90хв. в патогенезі запалення приймають активну участь гістамін та серотонін, проникненню яких в осередок запалення сприяє декстран) тварин виводили із експерименту шляхом декапітації. Потім на рівні тазостегнового суглобу ампутували задні лапи із запаленням та без запалення. Кінцівки зважували. Активність вивчених речовин визначали за їх здібністю зменшувати розвиток набряку, в порівнянні з контролем та виражали у відсотках, які вказують, на скільки лікарська речовина пригнічує розвиток набряку по відношенню до контролю. Значення набряку контрольних тварин приймалось за 100%. Результати досліджень наведено в Таблицях №1 та №2.

Таблиця №1

Показники протизапальної активності препаратів на моделі декстранового набряку

Препарат	Доза мг/кг	Маса лапи в мг	Зміни маси лапи в % в порівнянні з контролем
Індометацин	4,0	38,83±2,03	50,1*
Індометацин	5,0	34,83±3,13	55,24*
Індометацин	7,5	33,5±2,21	56,95*
Індометацин	10,0	41,33±2,21	46,9*
Індометацин	15,0	43,33±5,43	44,3*
Контроль	вода	77,83±6,3	0
Індометацин	4,0	34,83±1,34	55,2*
Тіотриазолін	12,0		
Індометацин	5,0	28,83±3,89	62,9*
Тіотриазолін	10,0		
Індометацин	5,0	31,33±3,19	59,7*
Тіотриазолін	15,0		
Індометацин	7,5	26,16±4,29	66,4*
Тіотриазолін	7,5		
Контроль	вода	77,83±6,3	0

Примітка: *- достовірно по відношенню до початкового фону (P 0,05).

Таблиця №2

Показники протизапальної активності препаратів на моделі каррагенінового набряку

Препарат	Доза мг/кг	Маса лапи в мг	Зміни маси лапи в % в порівнянні з контролем
Індометацин	4,0	37,2±2,9	56,8*
Індометацин	5,0	34,2±4,9	58,8*
Індометацин	7,5	29,0±3,4	65,1*
Індометацин	10,0	31,2±5,5	62,5*
Індометацин	15,0	41,3±4,6	50,2*
Контроль	вода	83,0±7	0

Продовження таблиці №2

Індометацин	4,0	27,7±2,5	69,0*
Тіотриазолін	12,0		
Індометацин	5,0	24,8±2,1	71,1*
Тіотриазолін	15,0		
Індометацин	4,0	35,8±4,8	58,3*
Тіотриазолін	5,0		
Індометацин	4,0	29,2±3,3	66,1*
Тіотриазолін	7,5		
Індометацин	7,5	26,5±3,7	69,2*
Тіотриазолін	7,5		
Контроль	вода	86,0±6,6	0

Примітка: * - достовірно по відношенню до початкового фону (P 0,05).

Приклад №2

Вивчення анальгетичної активності з врахуванням участі центральних та периферійних механізмів (електробольове подразнення кореня хвоста щура).

Дослідження проведені на 72 білих щурах лінії Вістар масою 180-200г у 12 груп тварин. Кожна група складалась із 6 тварин - самців, які отримували перорально препарати в різних дозах.

Для оцінки анальгетичної активності лікарських засобів нами був використаний метод електричного подразнення хвоста щура. Згідно методики сталіні гольчаті електроди (діаметром 0,5мм) з фіксованою відстанню між електродами (10мм) вводилися під шкіру на 1см від кореня хвоста. Оцінку больової чутливості визначали, через 2-3хв. (після заспокоєння тварини) і 90хв., по проявленню голосової реакції (писк, вокалізація) та рухам хвоста, у відповідь на поступове зростаюче елект-

ричне подразнення від електростимулятора ЕСП-1. Тривалість кожного подразнення не перевищувала 1сек. Результати досліджень наведено в Таблиці №3.

Приклад №3

Вивчення анальгетичних властивостей препаратів на моделі відьоргування хвоста (теплова імєрсія).

Експерименти проведені на 72 білих щурах лінії Вістар масою 180-200г. Тварини були розподілені на 12 груп залежно від прийому препарату, що отримували та його дози (кожна група складалась із 6 щурів - самців). Вимірення латентного періоду реакції відьоргування хвоста, після його занурення на 3см в водяну баню температура, якої 50±0,2°C, проводили до уведення препаратів та через 90хв. після уведення. Результати досліджень наведено в Таблиці №3.

Таблиця №3

Показники зміни порога больового реагування на подразнення

Групи тварин	Больовий поріг, амплітуда (V)	
	Реєстрація по руху хвоста	Реєстрація по реакції вокалізації
Індометацин 5мг/кг	1,36±0,55 +38,7%	2,7±1,17 +21,6%
Індометацин 7,5мг/кг	2,02±0,31 +40,6%*	3,91±1,15 +45,8%
Індометацин 10 мг/кг	1,92±0,33 +50,3%*	4,2±1,12 +62,7%
Індометацин 15мг/кг	1,44±0,29 +26,0%	4,2±1,12% +62,7%
Індометацин 5мг/кг+тіотриазолін 5мг/кг	1,63±0,59 +20,4%	3,62±1,79 +45,8%
Індометацин 5мг/кг+тіотриазолін 10мг/кг	1,68±0,33 +58,5%*	3,2±1,48 +78,0%*
Індометацин 5мг/кг+тіотриазолін 15мг/кг	1,75±0,59 +80,0%*	3,03±1,25 +85,6%*
Індометацин 7,5мг/кг+тіотриазолін 5мг/кг	2,52±0,51 46,5%*	4,2±1,12 +50,0%*
Індометацин 7,5мг/кг+тіотриазолін 10мг/кг	1,64±0,39 +51,8%*	4,1±1,11 +65,3%*
Індометацин 7,5мг/кг+тіотриазолін 15мг/кг	1,37±0,2 +90,3%*	2,38±0,86 +72,5%

Продовження таблиці №3

Індометацин 5мг/кг +тіотриазолін 20мг/кг	1,24±0,08 +53,0%*	2,96±1,5 +64,0%
Контроль	1,13±0,42 +26,0%	2,2±1,4 +10,0%

Примітка: у відсотках визначено зміни больового порогу по відношенню до початкового фону;

*-достовірно по відношенню до початкового фону ($P < 0,05$).

Приклад №4

Дослідження ulcerогенності індометацину та його комбінації з тіотриазоліном.

Тварини: 30 білих щурів лінії Вістар масою 160-200г. Групи тварин, які отримували препарати в різних дозах (в кожній групі по 6 тварин):

1 - індометацин 10г/кг;

2 - індометацин 5мг/кг;

3 - індометацин 5мг/кг + тіотриазолін 15мг/кг;

4 - розчинник у адекватному об'єму;

5 - повноцінне харчування, препарати не вводились. Принцип методу заключається у макрос-

копічному дослідженні слизової шлунків щурів, які отримували препарати на фоні голодування. Тварин декапітували на четвертий день. Проводили забір шлунка. Шлунок розтинали по малій кривизні і промивали в фізіологічному розчині для видалення вмісту. Оцінку ulcerогенного ефекту проводили візуально по кількості виразкових дефектів, що відображалось у балах та виразковому індексі (ВІ). Результати досліджень наведені в Таблиці №4.

Таблиця №4

Вплив препаратів на розвиток пошкоджень слизової шлунку

	Групи тварин				
	1	2	3	4	5
Кількість виразок	21,38±2,32	17,17±1,47	7,33±2,73	1,66±1,21	0
ВІ	25,8	21,2	11,2	4,8	0