



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86441

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/14

A61K 31/385

A61P 1/00

A61P 39/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) (2-ГІДРОКСІЕТИЛ)ТРИМЕТИЛАМОНІЮ ТІОКТАТ (ХОЛІНУ ТІОКТАТ), ЩО МАЄ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ, ГІПОАМОНІЄМІЧНУ ТА ДЕТОКСИКУЮЧУ ДІЮ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЙОГО ОСНОВІ

1

(21) а200703481

(22) 30.03.2007

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) НОВІК ІВАН ІВАНОВИЧ, UA

(73) АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО ВІДКРИТОГО
ТИПУ "ГАЛИЧФАРМ", UA, НОВІК ІВАН ІВАНОВИЧ,
UA, ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "КИІ-
ВМЕДПРЕПАРАТ", UA

(56) RU 2211034; 27.08.2003

UA 54880; 17.03.2003

SU 1266139; 15.03.1994

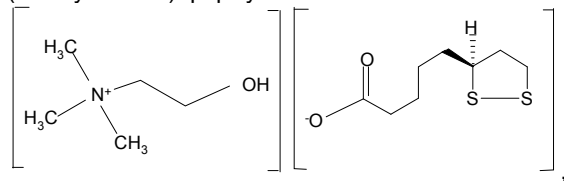
SU 1248212; 30.08.1994

Машковский М.Д. Лекарственные средства, Харь-
ков: Торсинг, 1997, т. 1, с. 514-516

UA 15742; 17.07.2006

WO 99/55331; 04.11.1999

GB 1077039; 26.07.1967

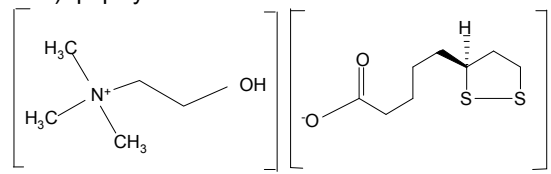
(57) 1. (2-Гідроксіетил)триметиламонію тіоктат
(холіну тіоктат) формули

2

що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та де-
токсикуючу дію.

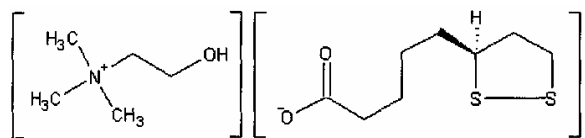
2. Спосіб одержання (2-гідроксіетил)триметиламонію тіоктату (холіну тіоктату), що включає розчинення у полярних розчинниках основи і органічної кислоти з подальшим виділенням цільового продукту, який **відрізняється** тим, що як основу використовують холіну основу, як органічну кислоту - тіоктову кислоту, як полярні розчинники використовують воду та/або спирт етиловий, а виділення цільового продукту здійснюють шляхом вилучення розчинника будь-яким відомим способом.

3. Фармацевтична композиція, що містить активну речовину і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розчинників, яка **відрізняється** тим, що як активну речовину вона містить (2-гідроксіетил)триметиламонію тіоктат (холіну тіоктат) формули

що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та де-
токсикуючу дію.

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до одержання нової фізіологічно активної речовини (2-гідроксіетил)триметиламонію тіоктату (холіну тіоктат), що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію, до розробки способу одержання цієї речовини та фармацевтичних композицій на її основі.

Речовина структурної формули



є сіллю холіну-основи і тіоктової кислоти, розчинної у воді та деяких полярних органічних розчинниках і має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію.

(13) C2

(11) 86441

(19) UA

Стосовно гепатології до теперішнього часу значною залишається роль препаратів для лікування захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, і тих, що захищають печінку від ушкоджуючого впливу екзогенних або ендогенних факторів та/або прискорюють її природню регенерацію (гепатопротекторів). Група гепатопротекторів містить речовини як рослинного, так і синтетичного походження, що мають різноспрямовану дію на метаболічні процеси.

Асортимент вітчизняних лікарських засобів гепатопротекторної, гіпоамоніємічної та детоксуючої дії є недостатнім, тому пошук нових фізіологічно активних речовин, що мають таку специфічну активність, та створення на їх основі нових високоєфективних засобів є актуальною проблемою.

Структурним і фармакологічним аналогом холіну тіоктату є холіну хлорид - похідне холіну (гідроокису 2-оксоетилтриметиламонію), який є ліпотропною речовиною, що запобігає важким захворюванням печінки, які виникають при її жировому переродженні. Холіну хлорид застосовують у медицині для лікування захворювань печінки у складі гепатопротекторних препаратів. Його вводять також до складу комбікормів сільськогосподарських тварин. До його недоліків слід віднести недостатньо високий рівень та обмежений спектр специфічної активності.

На теперішній час у лікуванні метаболічних захворювань печінки пильну увагу привертають препарати тіоктової (α -ліпоєвої) кислоти (наприклад, Тіоктацид). Відомо, що тіоктової кислоті (ТК) належить істотна роль у регуляції метаболічних процесів у печінці. Як кофактор вона приймає участь у вуглеводному і білковому обміні, є однією з важливих складових антиоксидантної системи організму. Тіоктова кислота відіграє важливу роль у реакціях окислювального декарбоксилювання α -кетокислот, включаючи перетворення піровиноградної кислоти у ацетил-КоА - вихідну речовину у циклі Кребса. У складному процесі окислення тіоктової кислоти в результаті утворюються 3 молекули АТФ, що суттєво збільшує енергетичний потенціал клітини. Тіоктова кислота активує процеси окислення жирних кислот у мітохондріях, що, окрім енергозабезпечення клітини, зменшує вміст у ній субстратів для синтезу тригліцеридів і тим самим запобігає розвитку жирової дистрофії печінки і гіперліпідемії.

Основними обґрунтуваннями для широкого застосування тіоктової кислоти при захворюваннях печінки є:

- здатність знижувати ПОЛ (зв'язувати вільні радикали і вільне тканинне залізо);
- участь у окисненні жирних кислот і ацетату (запобігає розвитку жирового стеатозу печінки);
- участь у декарбоксилюванні α -кетокислот (енергозабезпечення клітини і профілактика розвитку кетоацидозу);
- підвищення трансмембранного транспорту глюкози у клітину (накопичення глікогену і збільшення енергетичного балансу гепатоцитів);
- пригнічення синтезу оксиду азоту гепатоцитами (профілактика і купірування реологічних розладів та судинних порушень).

Проведені дослідження доводять перспективність створення комплексної фізіологічно активної речовини на основі холіну і тіоктової кислоти, подальше використання якої, зокрема, як гепатопротектора, істотно поліпшує якість життя хворих.

Відомі гепатопротекторні лікарські засоби Легалон, Карсил, Силібор у формі таблеток, капсул, драже та ін., що містять як активні речовини флавоноїди, одержані з плодів розторопші плямистої. Застосовують ці засоби при гострих гепатитах, цирозах печінки, для підтримуючої терапії хронічних захворювань печінки. При застосуванні цих препаратів можливі побічні прояви у вигляді проносної дії, алергічних реакцій тканин шкіри (1).

Відомий гепатопротекторний лікарський засіб "Есенціале", що містить "есенціальні" фосфоліпіди - дигліцеринові ефіри холінфосфорної кислоти і ненасичені жирні кислоти (лінолеву, ліноленову та ін.) разом з вітамінами (піридоксин, ціанокоболаміном, нікотинамідом, пантотеновою кислотою). Застосовують "Есенціале" у формі ампул ємністю 5 і 10мл, що містять відповідно 250 і 1000мг "есенціальних" фосфоліпідів, 2,5 і 5мг піридоксину гідрохлориду, 10 і 15мг ціанокоболаміну, 25 і 100мг нікотинамід, 1,5 і 3мг пантотенату натрію, а також у формі капсул, що містять 175мг "есенціальних" фосфоліпідів, 3мг тіаміну, 3мг рібофлавіну, 3мг піридоксину гідрохлориду, 3мг ціанокоболаміну, 15мг нікотинамід і 3,3мг α -токоферолу ацетату. Застосовують засіб при хронічних гепатитах, дистрофії і цирозі печінки, а також при поразках печінки, пов'язаних з діабетом, алкоголізмом та ін. Можливі побічні ефекти у вигляді диспептичних розладів (2).

Відомий гепатопротекторний лікарський засіб, що містить як активну речовину 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксibenзофурану гідрохлорид (вінборон, фенікаберан), і допомагає збереженню балкової структури печінки (3).

Відомий гепатопротекторний лікарський засіб "Гепабене" у формі капсул, який є комбінованим препаратом і містить екстракти лікарських рослин, у тому числі екстракт плодів розторопші плямистої з не менш, ніж 22мг силібініну у капсулі (4).

Відомий гепатопротекторний лікарський засіб "Гепабене" у формі розчину для інфузій, що містить 5%-ний розчин суми найбільш прийнятних для організму амінокислот, у тому числі аргінін (5).

Відомий лікарський засіб Зиксорин, який застосовують у формі капсул при функціональній гіпербілірубінемії у хворих хронічними дифузними захворюваннями печінки, при жовтяницях, обумовлених ензимопатіями і доброякісним внутрішньопечінковим холестазом (6).

Відомий лікарський засіб Гепаатофальк, що містить як активну субстанцію холіну оротат. Застосовують при токсичних ураженнях печінки (у тому числі алкогольних і лікарських), при гострих і хронічних гепатитах різної етіології і цирозі печінки як підтримуючу терапію (7).

Відомий лікарський засіб Ліповітан, що містить як активну субстанцію холіну тартрат. Застосовують при токсичних ураженнях печінки (8).

Відомий лікарський засіб Глутаргін (L-аргініну L-глутамат), що має гепатопротекторну, гіпоамоні-

емічну та детоксикуючу дію, який застосовують у формі таблеток, капсул, порошків, розчинів для ін'єкцій і концентратів для інфузійних розчинів (9).

Відомий спосіб одержання похідних амідів аргініну шляхом активації N-ациларгініну або його солі і ацилювання ним амінів формули NH_2R у середовищі органічного розчинника в присутності основи і з подальшим виділенням цільового продукту, де як активуючий агент використовують диметилформамідинійхлорид (10).

Відомий спосіб одержання глутамату 6-амінокапронової кислоти -речовини, що має антифібринолітичну, протизапальну і антимікробну активність. Спосіб здійснюють шляхом розчинення у воді глутамінової кислоти і 6-амінокапронової кислоти. До одержаного розчину додають при перемішуванні активоване вугілля. Одержаний розчин солі глутамат 6-амінокапронової кислоти фільтрують, фільтрат охолоджують з метою подальшого виділення осаду. Одержаний кристалічний осад - сіль глутамату 6-амінокапронової кислоти фільтрують, промивають і висушують. Вихід цільового продукту складає 86% (11).

Найбільш близьким до заявляемого є спосіб одержання водорозчинної солі L-аргініну L-глутамату, що включає розчинення у воді L-аргініну-основи, додавання при перемішуванні до розчину L-аргініну-основи кислоти L-глутамінової до рН 6,6-6,8, фільтрацію одержаного водного розчину L-аргініну L-глутамату, введення водного розчину L-аргініну L-глутамату в етиловий спирт до випадання осаду (при співвідношенні вода фільтрату: спирт етиловий 1:(9,76-10,24), фільтрацію і промивання одержаного осаду L-аргініну L-глутамату, сушку L-аргініну L-глутамату під вакуумом при температурі не вище 60°C протягом 4-5 год (12).

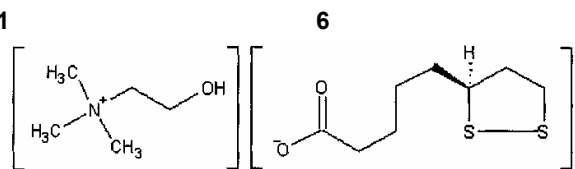
До недоліків способу-прототипу слід віднести складність і довготривалість технологічного процесу, необхідність дотримування жорстких температурних і часових режимів.

В основу винаходу поставлено завдання створення нової фізіологічно активної речовини холіну тіоктату, яка, проявляючи гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу активність, має більш високий рівень і більш широкий спектр специфічної активності.

В основу винаходу поставлено завдання розробки такого способу одержання нової хімічної речовини, що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу активність, яка, завдячуючи послідовності операцій по здійсненню процесу, підбору його режимів і параметрів, дає можливість одержати речовину з більш високим рівнем і більш широким спектром специфічності, з одночасним спрощенням і скороченням тривалості проведення технологічного процесу.

В основу винаходу поставлено завдання по створенню фармацевтичних композицій на основі нової біологічно активної речовини холіну тіоктату у різних лікарських формах.

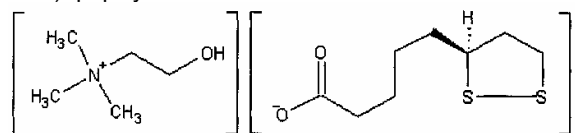
Поставлене завдання вирішується тим, що, згідно з винаходом, (2-гідроксипропіл)триметиламонію тіокат (холіну тіокат), формули



має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі одержання (2-гідроксипропіл)триметиламонію тіоктату (холіну тіоктату), що включає розчинення у полярних розчинниках основ і органічної кислоти з подальшим виділенням цільового продукту, згідно з винаходом, як основу використовують холіну основу, як органічну кислоту - тіоктову кислоту, як полярні розчинники використовують воду та/або спирт етиловий, а виділення цільового продукту здійснюють шляхом вилучення розчинника будь-яким відомим способом.

Поставлене завдання вирішується тим, що фармацевтична композиція, що містить активну речовину і один або більше фармацевтично прийнятні носії або розчинники, згідно з винаходом, як активну речовину містить (2-гідроксиетил)триметиламонію тіоктат (холіну тіоктат) формули



що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію.

Технічний результат, який отримують при здійсненні винаходу, полягає у одержанні нової фізіологічно активної хімічної речовини (2-гідроксиетил)триметиламонію тіоктату (холіну тіоктату), що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію, у розробці способу її одержання, що забезпечує більш високий рівень і більш широкий спектр специфічної активності, з одночасним спрощенням і скороченням тривалості проведення технологічного процесу, а також у створенні фармацевтичних композицій на основі нової фізіологічно активної речовини (2-гідроксиетил)триметиламонію тіоктату (холіну тіоктату) у різних лікарських формах, використання яких призводить до розширення асортименту гепатопротекторних засобів.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. До суміші 0,8497г (0,004125 моль) тіктової кислоти (з розрахунку на 100% речовину) в етиловому спирті додають 0,5г (0,004125 моль) холіну основи (з розрахунку на 100% речовину) і перемішують до отримання прозорого розчину. Для отримання цільового продукту - холіну тіктоату, із розчину відганяють спирт, одержаний осад сушать під вакуумом.

Приклад 2. До суспензії 0,8497г (0,004125 моль) тіоктової кислоти (з розрахунку на 100% речовину) у воді додають 0,5г (0,004125 моль) холіну основи (з розрахунку на 100% речовину) і перемішують до отримання прозорого розчину. Для отримання цільового продукту - холіну тіоктату, розчин піддають ліофілізації.

Приклад 3. Синтез здійснюють згідно з прикладом 2. Для отримання цільового продукту - холіну тіоктату, розчин піддають розпилювальному сушінню.

Приклад 4. До суміші 0,5722г (0,004125 моль) холіну гідрохлориду (з розрахунку на 100% речовину) в етиловому спирті додають 0,165г (0,004125 моль) натрію гідроокису (з розрахунку на 100% речовину). Осад натрію хлориду, що випав, відфільтровують, до фільтрату додають 0,8497г (0,004125 моль) тіоктової кислоти (з розрахунку на 100% речовину) і перемішують до отримання прозорого розчину. Для отримання цільового продукту - холіну тіоктату, із розчину відганяють спирт, одержаний осад сушать під вакуумом.

Приклад 5. До суміші 0,8497г (0,004125 моль) тіоктової кислоти (з розрахунку на 100% речовину) в етиловому спирті додають 0,165г (0,004125 моль) натрію гідроокису (з розрахунку на 100% речовину) і перемішують. В отриманий розчин натрію тіоктату додають 0,5722г (0,004125 моль) холіну гідрохлориду (з розрахунку на 100% речовину). Осад натрію хлориду, що випав, відфільтровують. Для отримання цільового продукту - холіну тіоктату, із розчину відганяють спирт, одержаний осад сушать під вакуумом.

Приклад 6. Синтез здійснюють згідно з прикладом 2 при мольному співвідношенні тіоктова кислота : холіну основа - 1:1-1,2. До одержаного водного розчину цільового продукту додають фармацевтично прийнятні допоміжні речовини для отримання ін'єкційного розчину відомим способом.

Приклад 7. До фармацевтично прийнятних допоміжних речовин додають при перемішуванні концентрований водний розчин холіну тіоктату, який одержують згідно з прикладом 2, після чого гранулюють, висушують і таблетують або капсулюють відомим способом.

У випадку, якщо виробник має труднощі у придбанні субстанції - холіну основи, можливе отримання його згідно з прикладами 4-5.

У відповідності з заявляємим способом одержують нову фізіологічно активну хімічну речовину (2-гідроксиетил)триметиламонію тіоктат (холіну тіоктат), що має гепатопротекторну, гіпоамоніємічну та детоксикуючу дію. Це аморфний продукт жовтуватого кольору (вихід біля 100%) з високим ступенем чистоти (вміст основної речовини складає не менше 98,5%), розчинний у воді та полярних органічних розчинниках: $C_{13}H_{27}NO_3S_2$ (М.м = 309,53)

Результати елементного аналізу

Значення, %	C	H	N	O	S
Розраховане	50,44	8,81	4,52	15,51	20,72
Експериментальне	50,83	8,72	4,61	15,31	20,53

Взаємозв'язок та послідовність технологічних операцій заявляемого способу, підбір режимів і параметрів цілком забезпечують виконання поставленого завдання. Так, реакція солеутворення при одержанні холіну тіоктату найбільш ефективно проводиться у середовищі полярних розчинників

за рахунок їх специфічних властивостей (коли одночасно виконується функція розчинника і реакційного середовища), так і реактивних агентів: холіну основи і тіоктової кислоти. Вибрані співвідношення розчинників і холіну основи не обмежуються.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз заявляемого способу і способу-прототипу

Заявляемый спосіб	Спосіб-прототип
Спосіб одержання холіну тіоктату: 1. Змішування у розчиннику (у воді або/та спиртах) холіну основи і тіоктової кислоти до отримання розчину. 2. Виділення цільового продукту шляхом вилучення розчинника будь-яким відомим способом (відгін під вакуумом, ліофілізація, розпилювальне висушування та ін.).	Спосіб одержання водорозчинної солі L-аргініну і L-глютамінової кислоти (L - аргініну L-глютамату): 1. Розчинення у воді L- аргініну основи. 2. Додавання при перемішуванні до розчину L- аргініну основи кислоти L-глютамінової до pH 6,6-6,8. 3. Фільтрація отриманого водного розчину L - аргініну L-глютамату. 4. Введення водного розчину L - аргініну L-глютамату в етиловий спирт до випадіння осаду (при співвідношенні вода фільтрату : спирт етиловий 1:(9,76-10,24). 5. Фільтрація і промивання одержаного осаду L - аргініну L-глютамату. 6. Висушування L - аргініну L-глютамату під вакуумом при температурі не вище 60°C протягом 4-5 год.

Спроби одержати холіну тіоктат у відповідності зі способом - прототипом не призвели до отримання цільового продукту, у зв'язку з тим, що вихідна субстанція розчиняється не тільки у воді, але й у етиловому спирті, який застосовують як висо-

ловальний агент при отриманні L-аргініну L-глютамату. Легкість проведення реакції солеутворення з вихідними реагентами достатнього ступеня чистоти, які використовують у еквівалентній кількості, гарантують високий рівень чистоти і ста-

більності не тільки цільового продукту, а й фармацевтичних композицій при застосуванні цих розчинів (виключається операція виділення цільового продукту в сухому вигляді, внаслідок чого значно спрощується технологічний цикл). Згідно з запропонованим способом температурний режим солеутворення не впливає на чистоту продукту і обмежується лише точкою замерзання і кипіння розчинників, які використовують як реакційне середовище. Тільки задані параметри концентрації цільового продукту визначають кількість розчинника для солеутворення.

Фармацевтичні композиції на основі холіну тіоктату одержують у формі таблеток, капсул, порошків, розчинів для ін'єкцій і концентратів для інфузійних розчинів та інших лікарських формах.

Вибір активної субстанції здійснювали шляхом фармакологічного скринінгу ряду одержаних комплексних сполук і проведення порівняльної фармакологічної оцінки по відношенню до Глутаргіну (ін'єкційна форма). Були проведені попередні скринінгові дослідження фармакологічної активності нових комплексів на наявність у них гепатопротекторної дії.

На першому етапі досліджень була виявлена найбільш активна сполука, на основі якої були проведені подальші порівняльні дослідження.

На моделі гепатиту у щурів, який було викликано внутрішньошлунковим введенням чотирьоххлористого вуглецю, проведено порівняльне до-

слідження гепатозахисної активності таких комплексів (склади №1-5), які містять у 1мл:

Склад №1: 10,0мг холіну основи + 17,0мг α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти з хлоридом натрію 0,4%;

Склад №2: 14,4мг аргініну основи + 17,0мг α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти;

Склад №3: 10,0мг холіну основи + 17,0мг α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти;

Склад №4: 9,98мг холіну основи + 10,16мг нікотинової кислоти;

Склад №5: 9,98мг холіну основи + 12,1мг глутамінової кислоти;

Препарат Берлітін («Berlin Chemie») 133мг ліпоєвої (тіоктової) кислоти /12мл;

Препарат Глутаргін для ін'єкцій (ФК «Здоров'я») 200мг/5 мл (22мг аргініну + 18мг глутамінової кислоти в 1мл).

Експериментальні дослідження проводились на 48 білих безпородних щурах, самцях і самках масою тіла 230-260г. Чотирьоххлористий вуглець вводили тваринам у вигляді 50%-ної масляної емульсії однократно внутрішньошлунково у дозі 0,8мл/100г маси тіла. Досліджувані зразки препарату вводили тваринам внутрішньовенно, у хвостову вену, протягом трьох днів до введення токсичного агента, а також протягом трьох днів після введення токсичного агента (тваринам, що вижили). Досліджувані зразки препарату вводили тваринам у таких дозах:

Склад	Доза, мг/кг	Доза діючих субстанцій, мг/кг
Склад №1	0,5	холіну 5,1 + тіоктової кислоти 8,6
Склад №2	0,5	аргініну 7,2 + тіоктової кислоти 8,6
Склад №3	0,5	холіну 5,1 + тіоктової кислоти 8,6
Склад №4	0,5	холіну 5,1 + нікотинової кислоти 5,1
Склад №5	0,5	холіну 5,1 + глутамінової кислоти 7,2
Берлітін	0,34	тіоктової кислоти 8,6
Глутаргін	0,35	аргініну 7,6 + глутамінової кислоти 6,4

У даній постановці досліду тварин розподілили на 8 груп по 6 голів у кожній:

- 1 - контроль патології;
- 2 - патологія + склад №1 у дозі 0,5мг/кг;
- 3 - патологія + склад №2 у дозі 0,5мг/кг;
- 4 - патологія + склад №3 у дозі 0,5мг/кг;
- 5 - патологія + склад №4 у дозі 0,5мг/кг;
- 6 - патологія + склад №5 у дозі 0,5мг/кг;
- 7 - патологія + Берлітін у дозі 0,34мг/кг;
- 8 - патологія + Глутаргін у дозі 0,35мг/кг.

При виборі доз виходили з того, що тварини мали отримувати субстанції у однакових дозах,

наближених до рекомендованих у клініці дозам для людини.

В результаті експериментальних досліджень встановлено, що на 3-5 добу після затравки у групі контролю патології відбувалася загибель 5-ти з 6-ти щурів (таблиця 2), що співвідноситься з відомими з літератури даними і з власними дослідженнями, які свідчать про розвиток у щурів гострої печінкової патології і загибелі, як правило, 60-80% щурів.

Таблиця 2

Досліджуваний зразок	Кількість загиблих тварин	% виживання
Контроль патології	5/6	16,7
Склад №1	1/6	83,3
Склад №2	2/6	66,7
Склад №3	0/6	100,0
Склад №4	2/6	66,7
Склад №5	2/6	66,7
Берлітін	2/6	66,7
Глутаргін	2/6	66,7

Введення шурам досліджуваних зразків виявило виразну гепатозахисну дію. Найбільший (100%-ний) ефект відмічався при введенні складу №3. Склад №1, що містить окрім холіну і ліпоевої кислоти, 0,4% розчин натрію хлориду, виявив незначно меншу дію (83,3%). Решта досліджуваних складів і Глутаргін поступалися по рівню специфічності активності.

При цьому доза Глутаргіну була майже у 3 рази вища, ніж доза найбільш активної досліджуваної сполуки.

В результаті попередніх експериментів встановлено, що найбільш активний комплекс має 100%-ну гепатозахисну дію. Глутаргін у даній постановці дослідів виявив 67%-ний ефект.

Таким чином, можна зробити висновок про те, що фізіологічно активна хімічна сполука холіну тіоктат має виразний гепатозахисний ефект, що перевищує дію Глутаргіну, якій застосовували у більш високій дозі. Заявляємий комплекс є перспективним для створення на його основі монопрепаратів або комплексних лікарських засобів гепатозахисної дії.

Література:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997, Т.1.-С.514-516.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1. -Харьков: Торсинг, 1997.-С.514.

3. Патент Российской Федерации №2211034, класс МПК А61К31/3343, А61Р1/16. Оpubл. Официальный бюллетень Роспатента "Изобретения, полезные модели" от 27.08.2003.

4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001, Б-132.

5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2001, Б-472.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997, Т.1.-С.516.

7. ROTE LISTE 2000, №48053.

8. ROTE LISTE 2000, №48056.

9. Патент України №54880, кл. С07С229/02, А61К31/195, А61Р1/16, А61Р39/00, опубл. офіц. бюл. "Промислова власність", 2003, №3.

10. Авторское свидетельство СССР №1266139. Кл. С07С103/187, опубл.03.07.84.

11. Авторское свидетельство СССР №1248212. Кл. С07С101/22, А61К31/195, опубл.27.07.83.

12. Патент України №54880, кл.С07С229/02, А61К31/195, А61Р1/16, А61Р39/00, опубл. офіц. бюл. "Промислова власність", 2003, №3.