



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143004** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61P 17/00
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 11939	(72) Винахідник(и): Капелька Ігор Геннадійович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.12.2019	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2020	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2020, Бюл.№ 13	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ЯК ЗАСОБУ ФРИГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Застосування диклофенаку натрію як засобу фригопротекторної дії.

UA 143004 U

Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до засобів із фригопротекторною дією.

Вплив холоду на організм людини може призводити до тяжких травм - переохолодження, замерзання, відмороження. У населення України холодові травми (ХТ) є досить частим явищем. В Україні ХТ виникають частіше в зимовий час, коли кількість постраждалих сягає понад 12 000 осіб. ХТ спостерігається переважно у молодих людей працездатного віку, дає великий відсоток інвалідизації та матеріальних витрат на лікування потерпілих. Більшій частині постраждалих необхідне стаціонарне лікування, смертність перевищує 10 %. Середня тривалість лікування пацієнтів із ХТ у два рази вища за тривалість лікування пацієнтів з опіками. Холодові ураження виникають внаслідок порушень мікроциркуляції, особливо на тлі судинних захворювань кінцівок, втоми або стресової ситуації, алкогольного сп'яніння. Особливо небезпечною ХТ є в умовах війни. Навіть у сучасних арміях ХТ може стати причиною до 25 % санітарних втрат [1, 2, 3].

Вплив низької температури ініціює складний механізм адаптації організму, що спрямований на зниження тепловтрат. При цьому відбувається звуження периферичних судин, зростання частоти серцевих скорочень, підвищення тиску та, як результат, централізація кровообігу. Це відбувається в основному за рахунок активності симпато-адреналової системи, відповідальної за розвиток стрес-реакції. При зниженні температури тіла нижче 10 °С спостерігається парадоксальна реакція Льюїса, що полягає у почерговій зміні актів вазоконстрикції та вазодилатації тривалістю 5-10 хвилин і, вочевидь, спрямована на протидію прогресуючій ішемії периферичних тканин. Значну роль у патогенезі ХТ відіграють продукти метаболізму арахідонової кислоти, а саме простагландин $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) та тромбоксан A_2 (TXA_2). Вони особливо активно виділяються після завершення реакції Льюїса, посилюючи вазоконстрикцію, агрегацію тромбоцитів та, відповідно, ішемію, а також беруть участь у розвитку запальної реакції. Поміж тим зростає утворення простагландину (PGI_2), який є функціональним антагоністом вищезазначених сполук та дещо сповільнює ішемізацію тканини [4,5,6]. З урахуванням механізму розвитку ХТ, можна вважати перспективними фригопротекторами нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які пригнічують синтез простагландинів. Доведено, що прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та ібупрофену покращують прогноз лікування ХТ [5]. Було доведено наявність фригопротекторних властивостей у препаратів целекоксибу та мелоксикаму [1,7].

Целекоксиб являє собою пероральний високоселективний інгібітор циклооксигенази-2 (COX-2) і показаний для лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту і анкілозуючого спондиліту. Така висока селективність дозволяє целекоксибу та іншим інгібіторам COX-2 зменшувати запалення (і біль), мінімізуючи небажані шлунково-кишкові ефекти лікарського засобу (наприклад пептична виразка), які є звичайними для неселективних НПЗП [8].

Однак залишається відкритим питання щодо найефективніших препаратів.

Задачею корисної моделі є розширення арсеналу ефективних лікарських засобів фригопротекторної дії для поліпшення якості профілактики та лікування холодкових травм.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування диклофенаку натрію як засобу фригопротекторної дії.

Найбільш вивченим із групи НПЗП вважається диклофенак натрію, який є похідним фенілоцтової кислоти (натрієва сіль 2-[(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти), який був синтезований в 1964 р., компанією "Гейг" (Ciba-Geigy). Препарати, які містять диклофенак натрію, поєднують виразний протизапальний, анальгетичний та антипіретичний ефекти. Фармакологічна дія диклофенаку натрію реалізується через його здатність гальмувати біосинтез простагландинів у результаті інгібування ферменту простагландинсинтази. Блокуючи синтез та знижуючи концентрацію простагландинів, диклофенак натрію усуває чи значно зменшує виразність запалення та болю. Диклофенак натрію знижує підвищену чутливість нервових закінчень, індуковану 20 простагландінами, до механічних подразників і біологічно активних речовин, які утворюються в осередку запалення; попереджуючи дію простагландинів на гіпоталамічну ланку процесу терморегуляції - знижує температуру тіла. Найбільша ефективність його дії відзначається при болях запального характеру (ревматоїдний артрит, остеоартрит; ревматичні ураження м'яких тканин (тендовагініт, бурсит); остеохондроз хребта, радикуліт; міалгія, невралгія; травми (удари, розтягнення зв'язок, м'язів і сухожилів); запальні набряки м'яких тканин, біль у м'язах і суглобах, викликана важкими фізичними навантаженнями). [9]

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

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Досліди проводили на 46 білих нелінійних мишах обох статей масою 20-22 г, яких утримували за стандартних санітарно-гігієнічних умов у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Під час виконання експерименту дотримано норми та принципи, затверджені Гельсінською декларацією щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директивою Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.).

Для моделювання гострої ХТ мишей вміщували до пластикових кліток без обмеження доступу до повітря та розташовували в морозильній камері "Nord Inter-300" (-18 °С) з прозорою кришкою. Інтегральний показник фригопротекторної дії - час життя тварин в умовах гострого охолодження.

У дослідженні використовували такі препарати: таблетки Аспірин (діюча речовина: ацетилсаліцилова кислота; "Bayer", Німеччина), таблетки Целебрекс (діюча речовина: целекоксиб; "Pfizer", США), таблетки Вольтарен (діюча речовина: диклофенак натрію; "Novartis", Швейцарія). Таблетки подрібнювали та суспендували з додаванням твіну-80, вводили у вигляді водного розчину крізь зонд внутрішньошлунково (в/ш) в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини у профілактичному режимі за 30 хв., до ХТ, як зазвичай прийнято в разі вивчення фригопротекторних властивостей [10]. Тварин розділили на 6 груп: 1 група - контрольна патологія (ХТ)(n=6); 2 група - Аспірин, 25 мг/кг + ХТ (n=8); 3 група - Целебрекс, 37 мг/кг + ХТ (n=8); 4 група - Целебрекс, 74 мг/кг + ХТ (n=8); 5 група - Вольтарен, 9 мг/кг + ХТ (n=8); 6 група - Вольтарен, 18 мг/кг + ХТ (n=8). Спираючись на дані [3] вибрано дозу АСК в 25 мг/кг, як таку, що виявляє виразну фригопротекторну активність.

Для статистичної обробки використовували Т-критерій Стьюдента та дисперсійний аналіз ANOVA у разі нормального розподілу, за його відсутності - U - критерій Манна-Уїтні та критерій Краскела-Уолліса. Аналіз проводили за допомогою програми Statistica 13.5. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [11].

Результати дослідження наведені в Таблиці.

Таблиця

Час життя мишей за умов гострої ХТ

Препарат	Доза, мг/кг	Час, хв.	Відмінність з контролем (%)
Контрольна патологія	-	53,0±5,3	0
Аспірин	25	60,6±7,3	+14,3
Целебрекс	37	55,4±1,2	+4,5
Вольтарен	9	67,4±5,9	+27,2
	14	81,9±3,8**/∆	+54,5

Примітка. *Вірогідно щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$;

**вірогідно щодо групи контрольної патології, $p < 0,01$;

∆вірогідно щодо групи аспірин 25 мг/кг, $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 1, Аспірин та Целебрекс виявили помірний тенденційний позитивний вплив на тривалість життя, збільшили його на 14,3 % та 4,5 % відповідно.

За результатами дослідження, препарат диклофенаку натрію Вольтарен чинив дозозалежний фригопротекторний вплив. У дозі 14 мг/кг він максимально збільшував час життя тварин на 54,5 % у порівнянні з групою контрольної патології та продемонстрував достовірно кращі результати у порівнянні з групою контрольної патології, так і з аспірином.

Таким чином, результати свідчать, що диклофенак натрію є високоефективним засобом профілактики холодової травми.

Джерела інформації:

1. Коптяева Р.Г. Високоселективний інгібітор циклооксигеназы-2 при отморожении в условиях острой алкогольной интоксикации. Экология человека. 2005. - № 12. - С. 54-57.

2. Горелик И.Э., Гаврилин Е.В. и др. Современные аспекты лечения отморожений. Лабораторные и экспериментальные исследования. 2008. - С. 34-37.

3. Є.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на артеріальний тиск і показники ЕКГ за умов експериментальної холодової травми. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017. - № 6(56). - С. 31-36.

4. C Imray, A. Grieve, S. Dhillon. Cold damage to the extremities: frostbite and non-freezing cold injuries. Postgraduate medical journal. 2009. - № 85. - P. 481-488.

5 5. Scott E. Mcintosh et al. Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite: 2014 Update. Wilderness & Environmental Medicine. 2011. - № 2(22). - P. 156-166.

6. Cristoph Sachs, Marcus Lehnhardt, Adrien Daigeler. The Triaging and Treatment of Cold-Induced Injuries. Deutsches Arzteblatt International. 2015. - № 112. - P.741-748.

7. Профилактическое и лечебное средство при сочетанной алкогольно-холодовой травме: пат. 2270013 Россия. № RU 2270013 C2; заявл. 10.03.04; опубл. 20.02.06.

10 8. Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin. Ther. 1999, - 21, - 1497-513.

9. Roy Altman, Bill Bosch, Kay Brane. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. Drugs. 2015. - № 8. - P. 859-877.

15 10. Холодова травма доклінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями / Є. В. Бондарев та ін. НФаУ, 2018. - 35 с.

11. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: Ремедиум, 2000. - С. 349-354.

20

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування диклофенаку натрію як засобу фригопротекторної дії.

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601