



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **145103** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 02900</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.05.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 26.11.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 25.11.2020, Бюл.№ 22</p>	<p>(72) Винахідник(и): Капелька Ігор Геннадійович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
---	--

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ЕТОРИКОКСИБУ ЯК ФРИГОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ

(57) Реферат:

Застосування еторикоксибу як засобу фригопротекторної дії.

UA 145103 U

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

Загальне та локальне охолодження є широко розповсюдженим фактором впливу навколишнього середовища на організм людини. Холодові травми (ХТ) зустрічаються в усіх частинах нашої планети та в структурі травм мирного часу складають від 3 до 10 %, супроводжуючись значною інвалідизацією постраждалих (70-94 % при глибоких ураженнях). 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. Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення числа постраждалих від ХТ в регіонах з помірним кліматом. Так, в Україні щорічно реєструють більше 12 000 таких випадків. Тяжкість лікування холодкових уражень обумовлена порушенням мікроциркуляції, що особливо небезпечно за наявності несприятливих факторів: судинні захворювання кінцівок, втома або стресова ситуація, алкогольне 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 запускає розвиток стрес-реакції, що обумовлено підвищенням активності симпато-адреналової системи. Це супроводжується підвищенням артеріального тиску, зростанням частоти серцевих скорочень, звуженням периферичних судин. Реакція з боку серцево-судинної системи призводить до централізації кровообігу та, відповідно, зменшення тепловтрат. Вирішальну роль в процесі розвитку ХТ відіграють похідні арахідонової кислоти, а саме простагландин $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) та тромбоксан A_2 (TXA_2). Ці сполуки посилюють вазоконстрикцію та агрегацію тромбоцитів, що веде до розвитку ішемії та запалення. 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 внаслідок інгібування циклооксигенази (ЦОГ). Доведено, що прийом неселективних інгібіторів ЦОГ -ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та ібупрофену покращують прогноз лікування ХТ [5]. Було доведено наявність фригопротекторних властивостей вибіркового інгібітора ЦОГ-2 - целекоксибу та мелоксикаму, які відрізняються більшою безпечністю, зокрема щодо гастротоксичної дії та інших побічних ефектів НПЗП [1, 7].

Залишається відкритим питання щодо найефективніших фригопротекторів з-поміж селективних інгібіторів ЦОГ-2.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу ефективних лікарських засобів фригопротекторної дії для поліпшення якості профілактики та лікування холодкових травм.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування еторикоксибу як засобу фригопротекторної дії. Еторикоксиб - протизапальний препарат, що у 100 разів більш селективний по відношенню до ЦОГ-2, ніж до ЦОГ-1. Це дозволяє уникнути багатьох побічних ефектів, пов'язаних з інгібуванням ЦОГ-1.[8]

Для порівняння сили фригопротекторного ефекту були вибрані такі засоби: АСК, целекоксиб, еторикоксиб на моделі гострого загального охолодження. АСК та целекоксиб були вибрані як препарати порівняння спираючись на існуючі дані щодо їхньої фригопротекторної активності та відповідних ефективних доз [9].

Досліди проводили на 24 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 Аркоксиа (діюча речовина: еторикоксиб; "Merck Sharp & Dohme B.V.", США). 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 4 груп: 1 група - контрольна патологія (ХТ)(n=6); 2 група - АСК, 50 мг/кг+ХТ (n=6); 3 група - целекоксиб, 74 мг/кг+ХТ (n=6); 4

група - еторикоксиб, 10 мг/кг+ХТ (n=6). Спираючись на дані [3] обрано дозу АСК в 50 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-Вітні 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 1.

Таблица 1

Час життя мишей за умов гострої ХТ

Препарат	Доза, мг/кг	Час, хв.		Відмінність з контролем (%)	
		M±m	Me[Q ₁ ;Q ₃]	M±m	Me
Контрольна патологія	-	44,8±2,5	42[40;52]	0	0
АСК	50	52,1±1,6*	53[49;57]*	+16	+26
Целекоксиб	74	52,9±2,2*	51[50;56]*	+18	+21
Еторикоксиб	10	57,5±0,34**/&	58[57;58]**/&	+28	+38

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

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

& вірогідно щодо групи АСК 50 мг/кг, $p < 0,05$.

10 Як видно з таблиці 1, АСК - не вибірковий інгібітор ЦОГ - спричинив помірний статистично значущий фригопротекторний ефект (+16 %). Аналогічно діяв селективний інгібітор ЦОГ-2 - целекоксиб (+18 %). Еторикоксиб спричинив виразніший фригопротекторний ефект, збільшивши тривалість життя тварин на 29,5 %, що, на відміну від целекоксибу, достовірно перевищує ефект "еталонного" фригопротектора АСК.

15 Таким чином, результати свідчать, що еторикоксиб є високоефективним засобом профілактики ХТ.

Джерела інформації:

1. Е.В. Бондарев, С.Ю. Штрыголь. Антигипотермические и антиоксидантные свойства глюкозамина гидрохлорида и ацетилсалициловой кислоты в условиях острой холодовой травмы. Вестник фармации. 2016. № 3 (73). С. 92-97.

2. Горелик И.Э. Профилактика некроза при отморожениях конечностей в дореактивном и раннем реактивном периодах: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.17 "Хирургия", 14.03.03 "Патологическая физиология" / Горелик Игорь Эрнстович; Сибирский гос. мед. университет Росздрава. - Кемерово, 2010. - 23 с.

25 3. Е.В. Бондарев, С.Ю. Штрыголь. 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.

30 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. (3)

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

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

8. Egil Fosslie. Review: Cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Annals of Clinical & Laboratory Science. 2005. V.35. № 4. P. 347-384.

40 8. І.Г. Капелька, С.Ю. Штрыголь. Скринінгове дослідження фригопротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів за гострого загального охолодження. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2019. Т. 13. № 5. С. 338-343.

9. Холодова травма доклінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями / Е. В. Бондарев та ін. НФаУ, 2018. 35 с.

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

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування еторикоксибу як засобу фригопротекторної дії.