



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99928** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
A61K 33/44 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 04895**
(22) Дата подання заявки: **23.04.2010**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.10.2012**
(41) Публікація відомостей про заяву: **25.10.2011, Бюл.№ 20**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.10.2012, Бюл.№ 20**
(72) Винахідник(и):
**Гаврилюк Дмитро Федорович (UA),
Деримедвідь Людмила Віталіївна (UA),
Іващенко Володимир Миколайович (UA),
Бородін Володимир Григорович (UA)**
(73) Власник(и):
Гаврилюк Дмитро Федорович,
вул. 50-років СРСР, 159, кв. 49, м. Донецьк,
85100 (UA),
Деримедвідь Людмила Віталіївна,
Московський проспект, 96, кв. 70, м. Харків,
61068 (UA),
Іващенко Володимир Миколайович,
вул. Шкільна, 15, кв. 13, с. Кулиничі,
Харківський р-н, Харківська обл., 62404 (UA),
Бородін Володимир Григорович,
вул. Блюхера, 11, кв. 114, м. Харків, 61168
(UA)

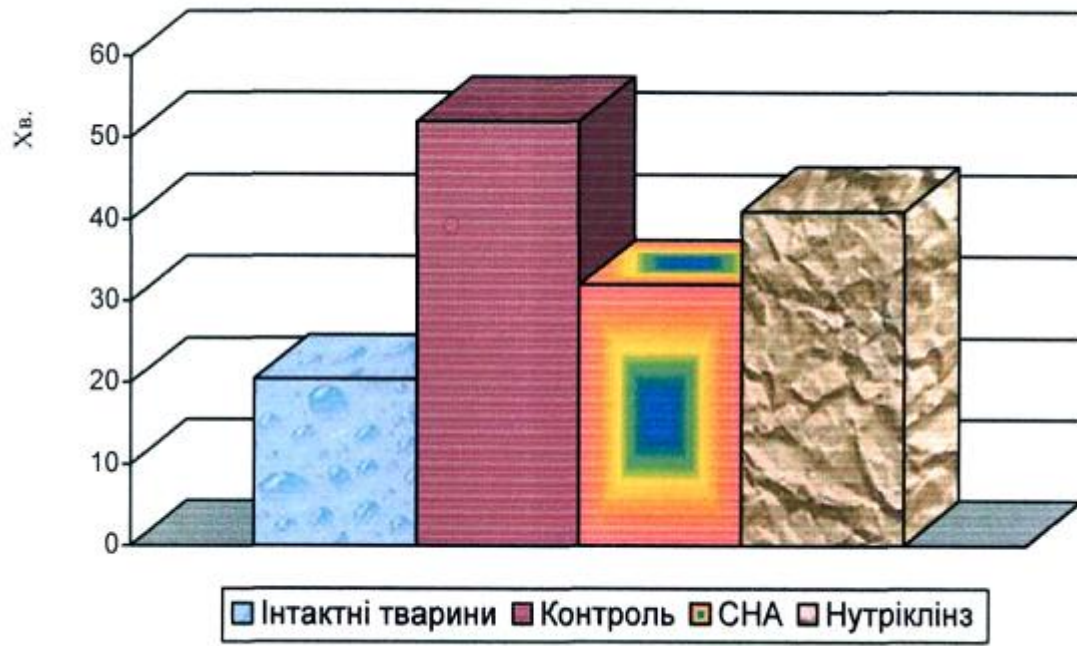
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Мамотюк Е.М., Гусакова В.А., Узленкова Н.Є., Ревенкова С.В., Ненюкова О.В., Іващенко В.Н., Циганок Р.Ю., Бородін В.Г. / Дослідження радіопротекторних властивостей наноалмазів в експерименті // Укр. радіол. ж. - 2009, N 17, С. 65-71
Бабак О.Я. / Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучас. гастроентерологія. — 2006. — N 6. — С. 4-9
Dean Ho, editor Nanodiamonds: applications in biology and nanoscale medicine. - 2009. - Springer. - 286 p.
Mogilnaya O, Puzyr A, Baron A, Bondar V. / Hematological parameters and the state of liver cells of rats after oral administration of aflatoxin b1 alone and together with nanodiamonds // Nanoscale Res Lett. - 14.03.2010, 5(5). - P.908-912
Zhang X, Yin J, Kang C, Li J, Zhu Y, Li W, Huang Q, Zhu Z. / Biodistribution and toxicity of nanodiamonds in mice after intratracheal instillation // Toxicol Lett. - 05.10.2010, 198(2). - P.237-243
RU 2278671 C2, 10.01.2006
RU 2348416 C2, 27.01.2008
Goldberg, Katja; Krueger, Anke; Meinhardt, Thomas; Kroutil, Wolfgang; Mautner, Barbara; Liese, Andreas / Novel immobilization routes for the covalent binding of an alcohol dehydrogenase from Rhodococcus ruber DSM 44541 // Tetrahedron: Asymmetry - 2008. - vol. 19, №10. - P. 1171 - 1173

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АЛКОГОЛЬНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується способу корекції алкогольних пошкоджень печінки, що включає введення суспензії наноалмазів, необов'язково водної.

UA 99928 C2



Фіг. 1

Винахід належить до медицини та фармації, а саме до засобів для комплексної корекції обмінних процесів при алкогольних гепатитах.

Алкогольна хвороба печінки (АХП) становить значну медико-соціальну проблему. За поширеністю і соціальною значимістю вона посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології [1, 6, 7]. Гострий алкогольний гепатит належить до найбільш тяжких форм алкогольної хвороби печінки, викликаной токсичним некрозом печінкових клітин внаслідок тривалого вживання великих доз алкоголю в період запою. Гострий алкогольний гепатит представляє загрозу життю пацієнта [1].

Для корекції обміну речовин при алкогольних гепатитах використовують як гепатопротекторні препарати так і біологічно-активні добавки (БАД) до їжі.

Відомо ефективне застосування БАД, які містять плоди розторопші плямистої [1, 10]. Активні інгредієнти розторопші підвищують активність ферментних антиоксидантних систем клітини (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази), пригнічують процеси фібротизації печінки, поліпшують синтез білків і регенерацію клітин печінки та біосинтетичні процеси в них.

До недоліків цих засобів можна віднести повільне всмоктування в шлунково-кишковому тракті.

Найбільш близьким за кількістю східних ознак та технічному результату до запропонованого є спосіб використання комплексної БАД - нутріклінз (виробник - New Spirit Naturals (США). Нутріклінз містить харчові волокна, які зв'язують і виводять із організму токсичні продукти обміну, радіонукліди, солі важких металів і т.п. [2]. До недоліків препарату нутріклінз слід віднести недостатню ефективність лікування, послаблюючу дію, а також високу ціну (35-40 у.о. за 1 пачку) [11].

Відомо використання препаратів наноалмазів як ліків, які забезпечували підвищення строку життя та резистентності тварин в онкології та радіології [5].

Але не було знайдено даних про ефективність використання суспензій наноалмазів, наприклад, водної (СНА) для лікування алкогольних пошкоджень печінки, однак виявлені авторами при дослідженнях наноалмазів їх антиоксидантні властивості та можливості їх використання як міцного сорбенту спонукали використати цей препарат як гепатопротектор.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу корекції алкогольних пошкоджень печінки за рахунок використання (застосування), суспензій наноалмазів, наприклад водної та підвищення ефективності лікування, скорочення його строку, покращення функціонального стану печінки та виведенню з організму токсичних речовин.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі корекції алкогольних пошкоджень печінки, що включає введення лікарських препаратів, згідно з винаходом, як лікарський засіб використовують суспензії наноалмазів, наприклад водну (СНА), з гепатозахисною та сорбентною дією.

Наслідком застосування препаратів на основі наноалмазів є підвищення відсотку виживання та відсутність ускладнень, крім того, препарат вітчизняного виробництва має значно нижчу ціну.

Винахід ілюструється прикладом.

Приклад 1.

Дослідження проведено на білих безпородних щурах - самцях вагою 150-180 г, які знаходились на стандартному раціоні в стандартних умовах віварію, а як об'єкт дослідження використовували СНА.

Досліди по встановленню ефективності застосування СНА при алкогольних пошкодженнях печінки, проводились на моделі підгострого гепатиту у щурів [3], викликаного введенням тетрахлорметану та етанолу (ТЕГ). Гепатотоксини вводять за наступною схемою: 50 % олійний розчин тетрахлорметану підшкірно в дозі 0,4 мл/100 г маси; через 3 год. - внутрішньошлунково 40 % етанол в дозі 1,3 мл/100 г маси. Аналогічну процедуру повторюють протягом 4 діб.

СНА вводили перорально через металевий зонд у дозі 1 мл 0,01 % водної суспензії наноалмазів (0,5 мг/кг) у лікувально-профілактичному режимі (тобто за 1 год. до введення гепатотоксичних отрут протягом усього періоду отруєння тварин та через 2 год. після неї) [3]. Як засіб порівняння був БАД - нутріклінз, який застосовували в дозі 3,5 мл/кг внутрішньошлунково в аналогічному режимі.

СНА і нутріклінз вводили за 1 год. до введення гепатотоксичних отрут протягом усього періоду отруєння тварин та через 2 год. після неї. По закінченні терміну моделювання патології проводили облік відсотку виживаності тварин, після чого їх забивали в умовах евтаназії під легким ефірним наркозом. Робили забір крові й органів для подальших біохімічних досліджень. Аналіз функціональних і біохімічних показників проводили через 72 год. після останнього введення гепатотоксичних сполук.

Ефективність впливу досліджуваних речовин на функціональний стан печінки визначали за рівнем аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) за методом S. Reitman и S. Francel [4]. У гомогенаті печінки оцінювали інтенсивність процесів вільнорадикального окислення (ВРО) за рівнем ТБК-активного продукту (ТБК-АП) за методом Стальної Т.Г. [9]. У гомогенатах печінки визначали вмісту глікогену і відновленого глутатіону (ВГ) [3]. Тривалість гексеналового сну (як критерій детоксикаційної функції печінки) вивчали при внутрішньочеревному введенні гексенала в дозі 40 мг на 1 кг маси тіла через 30 хв. після введення досліджуваних речовин [3]. Рівень ендогенної інтоксикації оцінювали, вивчаючи неспецифічну токсичність сироватки крові за вмістом молекул пептидів середньої маси (МСМ) [8]. Статистичну обробку отриманих результатів здійснено методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Excel на персональному комп'ютері Pentium III. При порівнянні результатів між двома групами використовували параметричний т-критерій Стьюдента.

Результати дослідів представлені на фіг. 1 - фіг. 3.

Як видно з даних експерименту, патологія печінки, викликана введенням етанолу та CCl_4 , характеризується активацією процесів цитолізу в 1,4 рази, вільнорадикального окислення (рівень ТБК-АП виріс в 1,6 рази) та різким зниженням активності антиоксидантної системи (рівень ВГ зменшився в 2,8 рази). При цьому спостерігається 30 % летальність дослідних тварин. Вочевидь, отримані результати обумовлені погіршенням детоксикаційних процесів у печінці, про що свідчить збільшення тривалості гексеналового сну в 2,6 раз та збільшення рівня молекул середньої маси в 1,8 раз (фіг. 2). Вплив СНА на стан детоксикаційної функції печінки при алкоголь-тертахлорметановому гепатиті у щурів наведено на (фіг. 1).

Вплив СНА на рівень молекул середньої маси при алкоголь-тертахлорметановому гепатиті у щурів наведено на Фіг. 2.

Також при гострому алкоголь - тетрахлорметановому гепатиті спостерігалось збідніння печінки тварин глікогеном в 1,97 рази в порівнянні з його вмістом у печінці інтактних тварин. Дані впливу СНА на рівень загального білку та глікогену печінки при алкоголь-тертахлорметановому гепатиті у щурів наведені на Фіг. 3. Рівень загального білку в сироватці крові нелікованих тварин вірогідно знизилосся в 1,6 рази (фіг. 3).

При застосуванні у лікувально-профілактичному режимі СПА встановлено наявність у досліджуваної речовини детоксикаційної, антиоксидантної та антицитолітичної активності.

Використання СНА призвело до покращення функціонального стану дослідних тварин, про що свідчить 100% виживання експериментальних тварин.

На фоні застосування СНА рівень ТБК-АП зменшився в 1,6 рази; АлАТ - 1,34 рази, відповідно; рівень ВГ збільшився в 1,7 рази. Тривалість гексеналового сну порівняно з нелікованим контролем зменшилась в 1,6 рази (фіг. 1), а рівень МСМ зменшився в 1,4 рази (фіг. 2), що свідчить про збереження детоксикаційних функцій печінки.

При застосуванні нутрікліну рівень ТБК-АП зменшився в 1,3 рази; АлАТ - 1,1 рази; рівень ВГ збільшився в 1,4 рази. Тривалість гексеналового сну порівняно з нелікованим контролем зменшилась в 1,3 рази; рівень МСМ зменшився в 1,2 рази (фіг. 1 та фіг. 2), а процент виживання тварин дорівнював 80 %.

Введення тваринам досліджуваних речовин вірогідно нормалізувало білково-синтетичну й глікогенсинтетичну функції печінки, про що свідчить (фіг. 3) достовірне підвищення вмісту загального білка в сироватці крові й глікогену в тканині органа при використанні СНА в 1,3 та 1,34 рази, відповідно та при використанні нутрікліну - в 1,2 та 1,18 раз, відповідно.

Порівняльний аналіз ефективності СНА і нутрікліну показав, що СНА ефективніші нутрікліну в середньому на 17 % .

Таким чином, отримані результати свідчать про доцільність застосування СНА при алкогольних пошкодженнях печінки.

Отже за своєю детоксикаційної та гепатозахисною дією, наприклад водна суспензія наноалмазів, в умовах алкогольного пошкодження печінки перевищує ефективність застосування нутрікліну в середньому на 15-17 %.

Отримані результати дозволяють вважати доцільним застосування суспензій наноалмазів, наприклад водної у комплексі корекційних заходів при алкогольних пошкодженнях печінки та перспективними об'єктами для створення гепатозахисних засобів.

Джерела інформації:

1. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 6. - С. 4-9.

2. Дадали В.А. Биохимические механизмы онкопротекторного действия биологически активных добавок // Материалы Международной научно-практической медицинской

конференції корпорації «Вітамекс - ХХІ век» «Комплексна і синдромальна терапія нозологічних форм з застосуванням системних продуктів здоров'я». Москва-Київ, 17-19 жовтня 2002 г. - М., 2002. - Частина I. - С. 4-11.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528 с.

4. Лабораторні методи дослідження в клініці: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторська Л.Н., Золотницька Р.П. і др. // Під ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с. 5. Мамотюк С.М., Русакова В.А., Узленкова Н.Є., Ревенкова СІ., Ненюкова О.В., Іващенко В.Н., Циганюк Р.Ю., Бородин В.Г. Дослідження радіопротекторних властивостей наноалмазів в експерименті // український радіологічний журнал. - 2009. - № 17. - С 65-71.

5. Палий І.Г. Роль ентеросорбції в ліченні захворювань печінки // Ліки України. - 2008. - № 4 (120) - С. 95-97.

6. Подымова С.Д. Механізми алкогольних пошкоджень печінки і їх корекція есенціальними фосфоліпідами // Фарматека. - 2005. - № 14. - С. 25-31.

7. Первушин Ю.В., Бондар Т.П. Лабораторні методи діагностики синдрому ендогенної інтоксикації: Метод, рекомендації. Ставрополь, 1993. - 86 с.

8. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С.63-64.

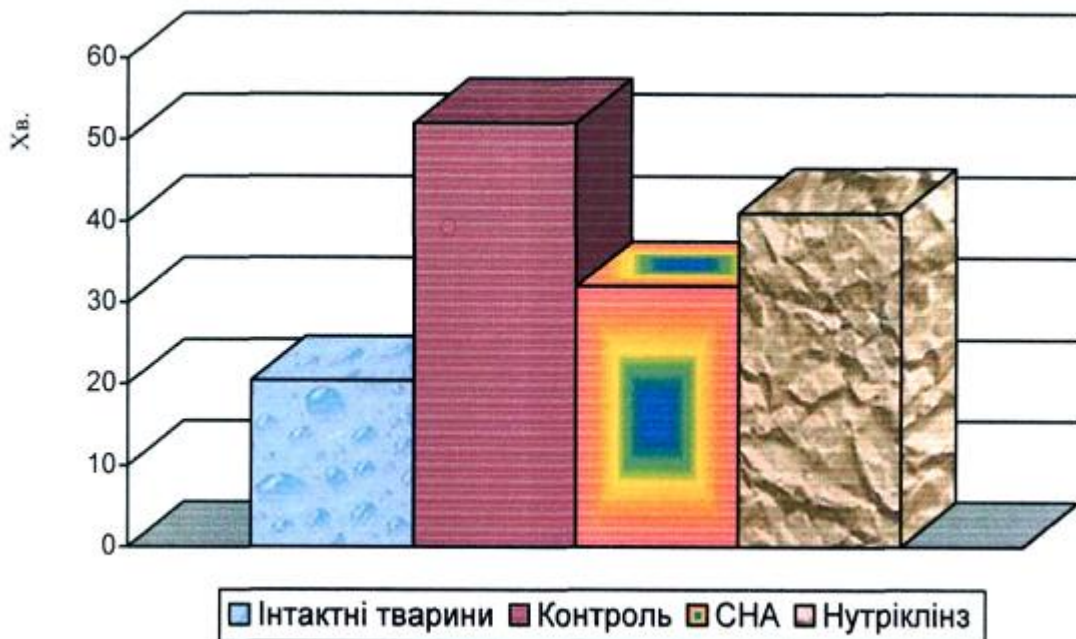
9. Тищенко О.В. Дія розмелених плодів розторопші плямистої на функціональний стан печінки та підшлункової залози при радіаційному і токсичному ураженні 2003 год. Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.01 // АМН України. Наук. центр радіац. медицини. - К., 2003. - 20 с.

10. Шевелев Т.С., Ципенюк А.В. Аналіз причин малої ефективності застосування біологічно активних їдкових добавок корпорації ВІТАМАКС // «Системні продукти здоров'я корпорації ВІТАМАКС і їх використання з профілактичними і лікувальними цілями при найбільш розповсюджених захворюваннях». Матеріали другої Міжнародної медичної конференції корпорації ВІТАМАКС. Москва, 29-30 квітня 1999 г. - М., 1999. - С. 65-66.

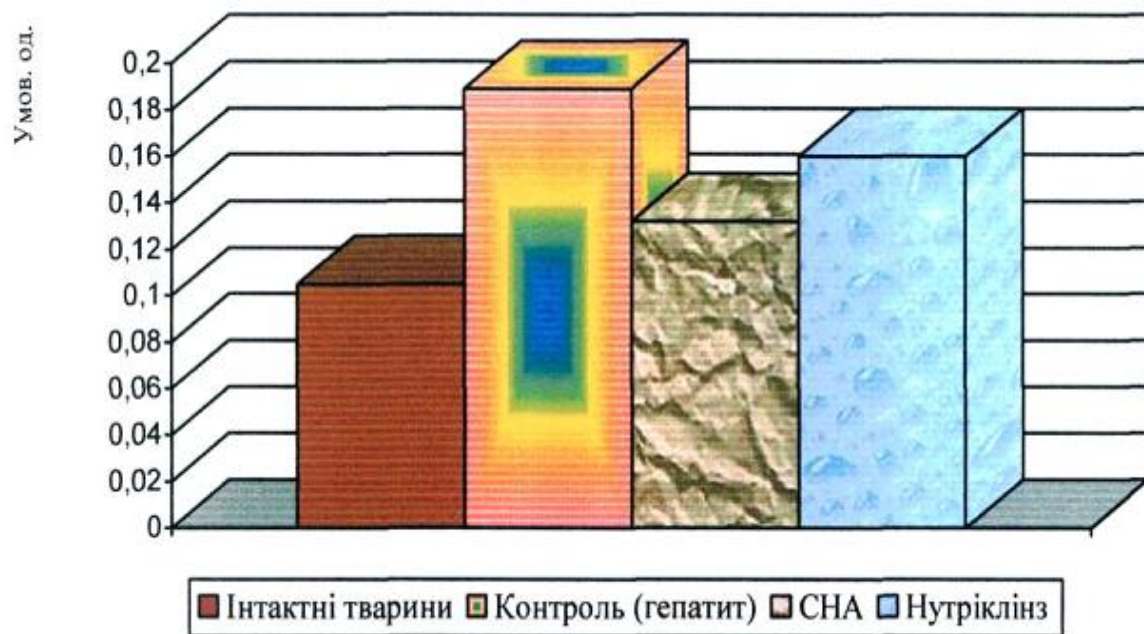
11. Ho, Dean (Ed.) Nanodiamonds. Applications in Biology and Nanoscale Medicine. 2009 - Springer . - 286 p.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

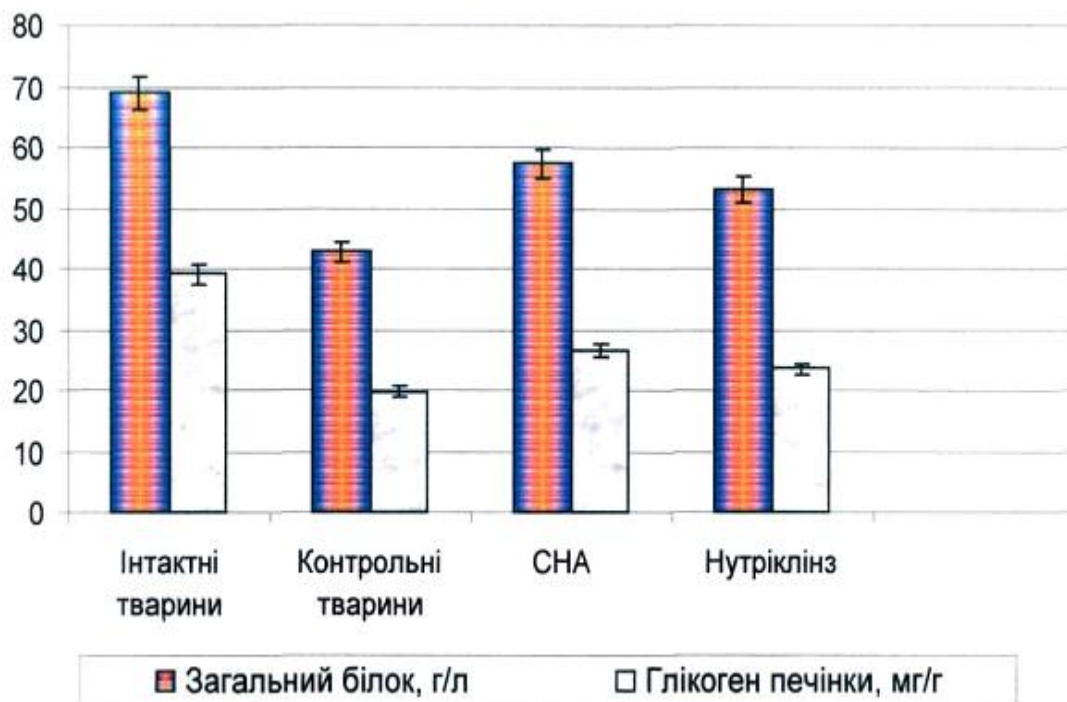
Спосіб корекції алкогольних пошкоджень печінки, що включає введення лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що як препарат використовують суспензію наноалмазів, необов'язково водну, з гепатозахисною та сорбентною дією.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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