



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44953 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

ОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КАЛІЄВИХ СОЛЕЙ 2- $\alpha$ -АЛАНІНО- ТА 2-ГЛІЦИНО-3-ХЛОР-1,4-НАФТОХІНОНУ ЯК АКТОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) u200903466

(22) 10.04.2009

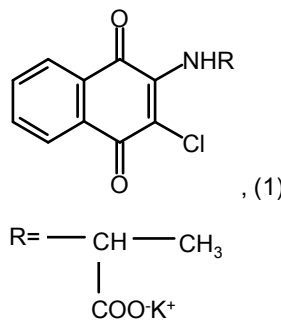
(24) 26.10.2009

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) СТЕПАНЮК ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, РУДА НАТАЛЯ ВАСИЛІВНА, ДРАЧУК ОЛЬГА ПЕТРІВНА, ЧОРНОІВАН НАТАЛІЯ ГЕРГІЇВНА, НОВІКОВ ВОЛОДИМИР ПАВЛОВИЧ, МАРІНЦОВА НАТАЛІЯ ГЕННАДІЇВНА, КУРКА МАРІЯ СЕВЕРИНІВНА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

(57) Застосування калієвих солей 2- $\alpha$ -аланіно- та 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону, загальних формул:



калієва сіль 2- $\alpha$ -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону;  
-CH<sub>2</sub>-COOK, (2)  
калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону;  
як актопротекторних засобів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фармакології і стосується застосування калієвих солей 2- $\alpha$ -аланіно- та 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону для підвищення фізичної витривалості організму. Лікарські засоби із зазначеною дією відносяться до групи актопротекторів (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М, Новая волна, 2006. - 1206с.)

Арсенал цієї групи засобів обмежений кількома препаратами - бемітилом та бромантаном, актопротекторна дія яких проявляється у вузькому діапазоні доз та в недостатньо високому ступені (Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Самойлова Н.Н. - М.: Зеркало, 2002. - 120с.) Крім того, бемітилу притаманні побічні ефекти, які перешкоджають його широкому застосуванню: надлишок психоактивуючої дії, порушення засинання (Серегина М.В. Обоснование системы фармакокоррекции комплексными фитопрепаратами наружного применения с актопротекторными и адаптогенными свойствами для повышения работоспособности в экстремальных условиях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 05.26.02, 14.00.25 Всерос. центр медицины катастроф "Защита". - М, 2002. - с. 3-7.), зміна структури поведінки людини і тварини в звичайних умовах та після фізичного навантаження (Цублова Е.Г. Изучение психоэмоционального статуса лабораторных животных под влиянием химического соеди-

нения с актопротекторной активностью // Фундаментальные проблемы фармакологии: 2-ой Съезд Рос. Научн. Общества фармакологов. - М., 2003. - Ч.2. - с.267). Препарат може викликати гас-тралгію, нудоту, алергічні реакції, диспепсичні розлади, гіперемію обличчя, нежить та головний біль (Бемитил (bemitylum) - антигіпоксанти, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. / Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лычиков и др. - К., 2001. - 44 с.; Машковский М.Д. Лекарственные средства - М., Новая волна, 2006. - 1206 с.; Применение препарата бемитил в психиатрической практике: Метод. рекомендации / М-во здравоохранения СССР, Гл. упр. лечеб.-профилактич. помощи, ВНИИ общ. и судеб. психиатрии им. В.П. Сербского; Сост. Г.В. Морозовым, Ю.А. Александровским, Т.В. Серебряковой и др. - М., 1997. - 15с). Бемітил протипоказаний при гіпоглікемії (Андрейчин М.А., Карімов І.З. Эффективность застосування бемітилу в комплексному лікуванні сальмонельозу // Інфекційні хвороби. -Тернопіль, 2005. - №2. - с.53-55).

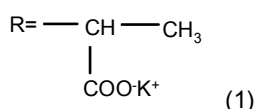
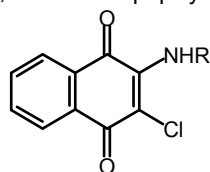
В свою чергу, здатність бромантану негативно впливати на фізіологічні та біохімічні процеси в організмі, дозволила віднести його до допінгових препаратів, заборонених на спортивних змаганнях (Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Самойлова Н.Н. - М.:

UA (19) 44953 (13) U

Зеркало, 2002. - 120 с.; Сейфулла Р.Д. Фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих работоспособность человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т.61, №1. - с.3-12).

В основу корисної моделі «Застосування калієвих солей 2- $\alpha$ -аланіно- та 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону як актопротекторних засобів» поставлено завдання нових хімічних сполук, придатних для створення на їх основі лікарських засобів для корекції фізичної працездатності в звичайних та ускладнених умовах.

Поставлена задача досягається застосуванням вказаних амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону, які є носіями церебропротекторних та протигіпоксичних властивостей (Шеремета Р.О. Церебропротекторні властивості нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону // Автореферат дис. на здобуття наук. ступ. к. мед. н. - Київ, 2008. - 22с), загальної формули:



Калієва сіль 2- $\alpha$ -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону -CH<sub>2</sub>-COOK (2)

Калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону

Задача корисної моделі: Охарактеризувати вплив калієвої солі 2- $\alpha$ -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука №1) та калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука №2) в порівнянні з бемітилом на фізичну працездатність щурів з метою визначення їх придатності для

створення нового лікарського засобу з актопротекторною дією.

Досліді проведено на 91 нелінійному щурові обох статей масою 180-220 г, розбитому на групи по 7 тварин в кожній. Фізичну витривалість тварин оцінювали за допомогою плавальної проби - тривалістю плавання у воді t 24-26°C з додатковим навантаженням (10% від маси тіла) до появи ознак повної втоми (занурювання) (Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ - К.: Авіцена, 2002. - с.18.). Досліджувани речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно за 40-50хв до початку експерименту в діапазоні доз, які не перевищували 10% від їх ЛД<sub>50</sub>. Бемітил застосовували таким же чином в терапевтично ефективних дозах (Л.Т. Киричок. Експериментальное обоснование применения нейротропных средств при иммобилизации Авто-реф. дис. ... докт. мед. наук. - К., 1989. - 37с). Контролем служила група тварин, яким внутрішньоочеревинно вводили еквівалентні об'єми 0,9% розчину NaCl.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента. Актопротекторну активність вивчаємих речовин оцінювали за величиною ЕД<sub>50</sub> (дозою, що збільшувала показник фізичної витривалості тварин на 50%), яку розраховували графічним методом за Личфілдом-Уіллоксоном (М.Л. Беленький. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Госмедиздат, 1963. - 152с).

Проведене дослідження показало, що введення в організм щурів досліджуваних похідних 1,4-нафтохінону з лабораторними шифрами № 1 та № 2 так само, як і бемітилу, дозозалежно стимулювало фізичну витривалість тварин. На це вказувало відстрочення часу настання втоми у щурів, що проявлялось помітним збільшенням тривалості їх плавання (табл.).

Таблица 1

Вплив похідних 1,4-нафтохінону та бемітилу на тривалість плавальної проби щурів, M $\pm$ m, n=7

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, с	Динаміка відносно контролю, %	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг
Контроль	-	225,1 $\pm$ 14,9	-	-
№1	4,5	247,5 $\pm$ 22,4	+10	10,2 (8,8 $\div$ 41,6)
	9,0	319,5 $\pm$ 20,9*	+42	
	17,5	384,9 $\pm$ 19,0*	+71	
	25,0	315,0 $\pm$ 30,2*	+40	
№2	7,0	319,6 $\pm$ 23,9*	+42	7,4 (7,1 $\div$ 7,7)
	13,0	369,0 $\pm$ 20,1*	+64	
	27,0	409,0 $\pm$ 21,5*	+81,8	
	40,0	382,5 $\pm$ 19,4*	+70	
Бемітил	25	256,5 $\pm$ 17,2	+14	34,0 (29,5 $\div$ 38,5)
	35	364,3 $\pm$ 18,6*	+61,8	
	50	438,7 $\pm$ 22,4*	+95	
	75	400,5 $\pm$ 23,0*	+78	

Примітка: \* - p<0,05 відносно контролю.

## Приклад 1

В контрольній групі тварин середній час тривалості плавання щурів у воді  $t=24-26^{\circ}\text{C}$  з додатковим навантаженням до появи ознак повної втоми становив  $225,1\pm 14,9$  с. Стимулюючий вплив бемітилу на фізичну працездатність щурів в зазначених умовах проявлявся в дозах 25; 35; 50 та 75 мг/кг внутрішньоочеревинно: тривалість плавання тварин при цьому збільшувалась відносно контролю відповідно на 14 ( $p>0,05$ ); 61,8; 95 та 78% ( $p<0,05$ ) в середньому. При дозі еталонного актопротектора 75 мг/кг подальшого зростання даного ефекту не відмічено.  $\text{ED}_{50}$  бемітилу становить  $34,0$  ( $29,5\div 38,5$ ) мг/кг.

## Приклад 2

Після попереднього введення в організм щурів сполуки № 1 в дозах 4,5; 9,0; 17,5 та 25,0 мг/кг внутрішньоочеревинно тривалість плавання тварин збільшувалась відносно контрольних щурів відповідно на 10 ( $p>0,05$ ), 42, 71 та 40% ( $p<0,05$ ) в середньому. Збільшення дози вказаної сполуки до 25,0 мг/кг не призвело до подальшого зростання фізичної витривалості тварин в зазначених умовах. Тому дозу сполуки №1, що дорівнює 17,5 мг/кг (5% від  $\text{LD}_{50}$ ) можна вважати оптимальною.

Спроможність сполуки №1 підвищувати фізичну працездатність щурів, як і бемітилу, можна охарактеризувати як наявність у неї актопротекторної

дії.  $\text{ED}_{50}$  сполуки № 1 дорівнює 10,2 ( $8,8\div 11,6$ ) мг/кг. За величиною даного показника сполука №1 переважає бемітил в 3,3 рази.

## Приклад 3

Внутрішньоочеревинне введення щурам сполуки №2 в дозах 7,0; 13,0; 27,0 та 40,0 мг/кг супроводжувалось зростанням часу їх плавання відносно контрольної групи тварин відповідно на 42; 64; 81,8 та 70% ( $p<0,05$ ) в середньому. Після збільшення дози сполуки №2 до 40 мг/кг не відмічено подальшого зростання величини ефекту, що вивчається. Тому дозу сполуки №2, що дорівнює 27,0 мг/кг (5%  $\text{LD}_{50}$ ), можна вважати оптимальною.  $\text{ED}_{50}$  даної сполуки в зазначених умовах експерименту дорівнює 7,4 ( $7,1\div 7,7$ ) мг/кг. За величиною даного показника сполука №2 переважає бемітил в 4,6 рази.

Такими чином, калієва сіль 2- $\alpha$ -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука №1) та калієва сіль 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону (сполука №2) подібно до бемітилу спроможні підвищувати фізичну працездатність щурів при попередньому введенні в організм. Зазначена дія вказаних сполук є ознакою наявності у них актопротекторної активності, за величиною якої досліджувані речовини переважають еталонний актопротектор за показником  $\text{ED}_{50}$  відповідно у 3,3 та 4,6 рази.