



УКРАЇНА

(19) UA (11) 3387 (13) U
(51) 7 A61K31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 2-ФЕНІЛ-3-КАРБЕТОКСИ-4-ДИМЕТИЛАМІНОМЕТИЛ-5-ОКСИБЕНЗОФУРАНУ ГІДРОХЛОРИДУ (ВІНБОРОНУ) ЯК УТЕРОЛІТИЧНОГО ЗАСОБУ**

1

2

(21) 2004020901**(22)** 09.02.2004**(24)** 15.11.2004**(46)** 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.**(72)** Гордійчук Андрій Борисович, Степанюк Георгій Іванович, Гриб Володимир Дональдович, Безпалько Людмила Василівна**(73)** ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА**(57)** Застосування 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) як утеролітичного засобу.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме - до фармакології, і стосується відомої речовини - спазмолітика з політропними фармакологічними властивостями вінборону: 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду.

На сьогоднішній день важливою проблемою практичного акушерства залишається антинатальна охорона плоду при таких ускладненнях, як загроза недоношування вагітності (В.Є. Дашкевич, С.Н. Янюта, 1999; О.М. Капаліна і співавт., 1999). Недоношування значно підвищує рівень перинатальних захворювань та смертності, негативно відбивається на розвитку недоношених дітей і репродуктивній функції жінки (Л.Є. Мурашко, 1992; С.П. Писарева, 1996; Л.В. Архіпкіна і співавт., 1997; Л.В. Маркін і співавт., 1999).

Не дивлячись на застосування в акушерській практиці різних лікарських засобів з утеролітичним ефектом (бета-адреноміметики, М-холіноблокатори, спазмолітики міотропної дії, нітрати, гормональні препарати), проблема фармакологічної регуляції підвищеної скорочувальної активності матки при передчасних пологах на даний момент залишається не до кінця вирішеною (Чайка, 2001; Storment, 2000). Пов'язано це не тільки з багатогранністю етіопатогенезу даної патології, складністю патогенетичних механізмів, які сприяють достроковому перериванню вагітності (Медведь, 2001; Mironneau, 1994), а також з не завжди ефективною і безпечною фармакотерапією, що використовується при недоношеності (Риженко, 1995; Богатырева, 1999).

Недосконалість сучасних токолітиків можна пояснити такими обставинами:

1. Фармакологічні препарати, які використовуються, не завжди є засобами обґрунтованої етіопатогенетичної терапії недоношування та недоношування вагітності, тому вони нерідко бувають неефективними (В.Х.Ю. Виктор, Э.К.Вуд, 1991)

2. Переважна більшість сучасних утеролітиків, в першу чергу бета-адреноміметиків, не завжди безпечні для плода через наявність побічних ефектів, які можуть сприяти негативну дію на організм матері і плоду (H.G. Murray et al., 1993; L.D. Merrill et al., 1994)

3. Вибір токолітиків обмежений внаслідок недостатньої насиченості ринку відносно дешевими та ефективними і безпечними вітчизняними препаратами.

В зв'язку з цим, арсенал препаратів з токолітичною активністю потребує кардинального поповнення, в першу чергу за рахунок впровадження нових вітчизняних засобів, які поєднують високу ефективність та безпечність застосування (Метод, рекомендації. Міністерство охорони здоров'я України. - Київ; 2000; Степанюк Г.И. 1989).

Тому, на наш погляд, більш доцільним для лікування не виношування та не доношування вагітності, особливо у жінок з супутньою екстрагенітальною патологією, може бути застосування препаратів, що володіють політропними фармакологічними властивостями, спроможними одночасно впливати на різні ланки патогенезу захворювання. В літературі на сьогоднішній день немає даних стосовно застосування таких препаратів в акушерській практиці.

Завданням корисної моделі є застосування відомого препарату 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохло-

(13) U

(11) 3387

(19) UA

риду (вінборону) за новим призначенням, як лікарського засобу з утеролітичним ефектом для лікування невиношування та недоношування вагітності, особливо у жінок з супутньою екстрагенітальною патологією та розширити арсенал сучасних утеролітичних засобів.

Вказане завдання досягається шляхом застосування препарату 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) за новим призначенням - як лікарського засобу з утеролітичним ефектом. Запропонований засіб - вінборон (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид) має вигляд білого кристалічного порошку. Добре розчинний у воді, спирті. Форма випуску: таблетки по 0,04г та ліофілізований порошок у ампулі по 0,01г. Обидві лікарські форми випускаються на НВЦ "Борщівський ХФЗ".

Використовується вінборон як спазмолітичний засіб при захворюваннях шлунково-кишкового тракту зі спазмами гладком'язевих органів, при хронічному холециститі, а в якості антигіпоксанта, вазоділататора та стимулятора мікроциркуляції - при хронічній коронарній недостатності з нападами стенокардії (Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т., Т.1. - изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997, -560 с.).

Утеролітична дія вінборону.

Досліди з вивчення утеролітичної дії вінборону проведені згідно з Методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України на 110 ізольованих препаратах відрізків рогу матки щурів, що народжували у стадії дієструсу (Стефанов О.В., 2001).

Фазу естрального циклу визначали за допомогою мікроскопії піхвових мазків. З виділеної матки тварин вирізали гладком'язову смужку довжиною 20мм, шириною - 4мм. В подальшому ізольовані відрізки міометрія інкубували протягом 1год. у розчині Кребса при температурі 20-22°C. Для реєстрації механічної і електричної активності м'язових смужок використовували методику сахарозного містка з механоелектричним перетворювачем 6 МХ 1С. Досліджування проводили при температурі 24-26°C. Оцінювали загальноприйняті параметри ізометричних м'язових скорочень ізольованого рогу матки: частоту, амплітуду, тривалість та періодичність. Хронотропний ефект досліджуваних речовин оцінювали за зміною частоти, інотропний ефект - за змінами середньої величини амплітуди скорочень. Для визначення ступеню утеролітичного ефекту вінборону розраховували середньоєфективну концентрацію препарату (EC₅₀) в діапазоні доз 5×10⁻⁶- 1×10⁻⁴ М і його довірчі межі за допомогою графічного методу (Блаттнер Р., 1983).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів статистичного аналізу на комп'ютері Celeron-300 з використанням стандартних пакетів програми MS Excel 97.

Встановлено, що на фоні вінборону в концентрації 5×10⁻⁶М через 30с спостерігалось зниження частоти скорочень м'язової смужки ізольованого рогу матки в порівнянні з початковими показниками на 26%, а через 45с - на 38% в середньому.

Депримує дія вінборону на гладенькі м'язи матки залежала від його концентрації: з її підвищенням розслаблюючий ефект вивчаємого препарату на міометрій посилювався. Так, в концентрації 2×10⁻⁵М частота скорочень зменшувалась на 44%, а середня періодичність збільшувалась на 79% в середньому. В концентраціях вінборону 8×10⁻⁵ та 1×10⁻⁴М частота скорочень відповідно зменшувалась на 70% та 81% в середньому. Середньо ефективна концентрація (EC₅₀) вінборону, яка була розрахована відносно показників частоти скорочень, складала 4×10⁻⁵М. Вінборон, взятий в концентрації 4×10⁻⁵М, викликав зменшення амплітуди скорочень ізольованого м'язового волокна рогу матки на 26%, а в концентрації 5×10⁻⁵ М - на 50% в середньому від контрольних величин. Слід зазначити, що після припинення надходження вінборону до м'язової смужки (після відмивання її) утеролітичний ефект препарату тривав ще деякий час. Це супроводжувалось подальшим зниженням частоти скорочень міометрію, або навіть її повним припиненням. Так, в концентрації 1×10⁻⁵М після припинення надходження вінборону в камеру відмічалось подальше зниження частоти скорочень на 45% в середньому, в більш високих концентраціях вінборону (8×10⁻⁵ та 1×10⁻⁴М) скорочення взагалі припинялись. Ці данні можна розцінити як наявність у вивчаємого препарату ефекту післядії.

Таким чином, вінборон проявляє виражений токолітичний ефект, який характеризується зниженням як частоти, так і амплітуди скорочень м'язового волокна. Враховуючи спроможність вінборону усувати спазмолітичний ефект М-холіноміметика карбохоліну на ізольованому тонкому кишечнику кроля (Степанюк з співавт., 1998) можна вважати, що зниження тону мати на фоні вивчаємого препарату пов'язано з пригніченням М-холінорецепторів даного препарату.

Використання вінборону як лікарського засобу з політропними фармакологічними властивостями відкриває перспективу обмеження поліпрогмазії, що на сьогоднішній день є досить важливою проблемою клінічної медицини.