



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50550 (13) A

(51) B A61K31/135

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) ГЕПАТОЗАХИСНИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 2002021072

(22) 11 02 2002

(24) 15 10 2002

(46) 15 10 2002, Бюл. № 10, 2002р

(72) Степанюк Георгій Іванович, Сергєєв Сергій  
Валерійович, Безпалько Людмила Василівна, Ша-

памай Анатолій Севастьянович

(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ МІ ПИРОГОВА

(57) Застосування 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) як гепатозахисного засобу

Винахід відноситься до медицини, а саме - до фармакології, і стосується застосування лікувальних засобів для терапії запальних процесів печінки.

Відомі гепатопротектори легален, есенціале, ліпоева кислота, сирепар, не можуть повністю захистити або відновити порушення функцій мембран, мітохондрій та інших структур гепатоцитів, оскільки будь-який з них впливає лише на окремі ланки патогенезу гепатитів (Гайдамака О В, Литвинова О В Гепатопротекторні препарати сучасний стан і перспектива їх створення // Фармацевтичний журнал - 1998 - №6 - С 42 - 46) В зв'язку з цим сучасні гепатопротектори використовуються у комплексній терапії. Однак, такий підхід до лікування гепатитів небезпечний взаємодією препаратів внаслідок поліпрагмації та ускладненням перебігу захворювання. Одночасно, практично всі препарати даної групи володіють побічними ефектами, що обмежує їх застосування (Белоусов Ю Б, Моисєєв В С, Лєлахин В К Клиническая фармакология и фармакотерапия - М Универсум публцишнт, 1997 - 532с) Тому, на наш погляд, більш доцільним для відновлення функціонування гепатоцитів може бути застосування препаратів, з політропними фармакологічними властивостями, спроможними одночасно впливати на різні ланки патогенезу захворювання.

В основу винаходу "Гепатозахисний засіб" поставлене завдання шляхом застосування препарату з політропними фармакологічними властивостями 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) підвищити ефективність та безпечність фармакотерапії запальних процесів у печінці та розширити арсенал сучасних гепатозахисних засобів.

Вказане завдання досягається шляхом застосування препарату 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) за новим призначенням - як лікарського засобу для терапії запальних процесів печінки.

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.

Використовується 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид як спазмолітичний засіб при захворюваннях шлунково-кишкового тракту зі спазмами гладком'язевих органів, при хронічному холециститі, а в якості антиагреганта 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 - 560с).

Гепатопротекторна дія вінборону

Досліди з вивчення гепатопротекторної дії вінборону виконані на 276 щурах-самцях масою тіла від 170 до 340г, які знаходились у науково-дослідній лабораторії Вінницького державного медичного університету ім МІ Пирогова.

В досліджах були застосовані три моделі ураження печінки, що відображають найбільш типові зміни, які можна спостерігати у клініці при токсичному ураженні цього органа: гострий тетрахлорметановий гепатит (Лєвшин Б И Экспериментальная фармакотерапия препаратами селена и тиазолидина токсического повреждения печени Автореф дис докт мед наук - Харьков, 1973 - 43с), хронічний (тетрахлорметан+етанол) гепатит (Siegiers C-P, Reichl W, Younes M Sex differences in the susceptibility of rats of carbon tetrachloride-alcohol induced liver injury // Agents and Actions - 1984 - Vol 14, N 1 - P 121 - 123) та медикаментозний ізоніазид-ріфампіциновий гепатит (Шманько В В Фармакопрофілактика і фармакотерапія селеновмісними сполуками експериментальних уражень печінки - Автореф дис д-ра мед наук - Київ -1996 -

(13) A

(11) 50550

(19) UA

45с )

Групи спостережень були розподілені на 4 серії (у відповідності з моделями гепатитів) по 12 щурів у кожній інтактні тварини, гепатит без лікування (контроль), щури з гепатитом, який був лікований вінбороном, щури з гепатитом, який був лікований легалоном

Лікування всіма препаратами проводилось щоденно на протязі десяти діб, починаючи з наступного дня після закінчення моделювання ураження. Вінборон вводився внутрішньошлунково на 2% крохмальному клейстері, у добовій дозі 20мг/кг (2,5% від LD50), в два прийоми, внутрішньом'язево - у дозі 5мг/кг (2,5% від LD50) в два прийоми на ізотонічному розчині NaCl. В якості препаратів зрівняння використовували  $\alpha$ -токоферол, як еталонний антиоксидант (по 50мг/кг маси внутрішньом'язево один раз на день) та легален, як найчастіше використовуваний гепатопротектор (по 35мг/кг, внутрішньошлунково на 2% крохмальному клейстері, один раз на день) (Шманько В. В. Фармакопрофілактика і фармакотерапія селеновмісними сполуками експериментальних уражень печінки - Автореф дис д-ра мед наук - Київ - 1996 - 45с )

Для комплексної оцінки функціонального стану печінки за умов експериментальної патології без лікування та на фоні застосування вінборону і препаратів зрівняння, були використані біохімічні методи визначення показників жовчно-секреторної, поглинально-видільної функції печінки та стану оксидантно-антиоксидантної системи, а також були проведені гистологічні дослідження тканини печінки щурів методом світлової мікроскопії забарвленням гематоксилином, еозином та суданом-III на жир. При гистологічних дослідженнях визначали структурні зміни - враження паренхіми (білкова, жирова, гідропічна дистрофії, некроз гепатоцитів) та запальну реакцію стромы (Дроговоз С.М., Сальникова С.И., Скакун Н.П., Слышков В.В. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазматической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств // Киев: ФК МЗ Украины, 1994 - 46с )

Статистичну обробку результатів проводили за

допомогою загальноприйнятих методів статаналізу на комп'ютері Celecon-300 з використанням стандартних пакетів програми MS Excel 97

В результаті проведених дослідів було встановлено, що вінборон, так само як і прототип легален, сприяє відновленню порушеного функціонального стану печінки щурів з експериментальними гепатитами. На це вказувало статистичне достовірне відновлення секреторної функції печінки - збільшувалась інтенсивність секреції жовчі, вміст в ній жовчних кислот відносно нелікованих щурів з гепатитами. Крім того, як це видно з таблиць 1-3, вінборон сприяв зниженню процесів перекисного окислення ліпідів (зменшення кількості дієнових кон'югатів (ДК), гідроперексидів ліпідів (ГПЛ)), відновленню стану антиоксидантної системи організму (збільшення активності супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГТП), вмісту глутатіону (GSH) та аскорбінової кислоти (АК) статистично достовірно відносно нелікованих щурів з гепатитами). За цими ознаками вінборон в деякій мірі переважав легалон (табл 1 - 3). Також внаслідок дії вінборону, в тій же мірі, як і легалону, в печінці статистично достовірно зменшувались явища цитопізу (зниження рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ)) та холестази (зменшення рівня лужної фосфатази (ЛФ) відносно нелікованих щурів з гепатитами) (табл 1-3). Останнє явище корелювало з позитивною динамікою морфологічної картини печінки. Так, вінборон сприяв збереженню балкової структури печінки - на мікроперепаратах практично не виявлялись вогнища жирової дистрофії та некрозу гепатоцитів, спостерігались ознаки покращення мікроциркуляції та репарації печінки.

Таким чином, проведене дослідження показало, що вінборон володіє достатньо виразною гепатозахисною дією в умовах експериментальних токсичних гепатитів. При цьому лікувальна дія вінборону проявляється відновленням секреції компонентів жовчі, зменшенням інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів і стимуляцією репарації в печінці.

Таблиця 1

Ефективність вінборону у щурів з гострим тетрахлометановим токсичним гепатитом

Показник, одиниці вимірювання	Групи тварин			
	Інтактні	Гепатит без лікування	Ліковані вінбороном	Ліковані легалоном
ІСЖ, г/кг год	3,28 ± 0,11	2,39 ± 0,13*	2,89 ± 0,13**	2,48 ± 0,16
ЖК, мг/кг год	21,46 ± 0,46	10,36 ± 0,68*	18,87 ± 0,74**	15,54 ± 0,58**
ГПЛ, УО/кг	1,37 ± 0,15	3,63 ± 0,19*	2,98 ± 0,17**	3,24 ± 0,15
ДК, мкмоль/г	0,80 ± 0,07	2,40 ± 0,12*	1,56 ± 0,16**	1,70 ± 0,14**
СОД, УО/кг	11,20 ± 1,10	5,50 ± 0,80*	8,20 ± 0,90**	7,60 ± 1,10**
ГТП, ммоль GSH /хв кг	38,70 ± 2,30	9,20 ± 1,10*	33,8 ± 2,50**	34,2 ± 2,5**
GSH, ммоль/кг	7,13 ± 0,65	3,82 ± 0,23*	4,52 ± 0,46**	5,13 ± 0,38**
АК, мкг/г	16,60 ± 0,90	3,50 ± 0,80*	5,90 ± 0,80**	5,10 ± 0,70**
АлАТ, ммоль/л год	1,23 ± 0,06	1,92 ± 0,09*	1,46 ± 0,13**	1,49 ± 0,08**
АсАТ, ммоль/л год	0,77 ± 0,05	1,32 ± 0,09*	0,91 ± 0,09**	1,22 ± 0,07
ЛФ, ммоль/л год	1,49 ± 0,09	2,80 ± 0,13*	2,12 ± 0,17**	2,27 ± 0,18**

Примітка. Знаком «\*» позначено статистично вірогідну різницю з інтактними тваринами при  $p < 0,05$ , знаком «\*\*» - статистично вірогідну різницю з нелікованими тваринами при  $p < 0,05$

Таблиця 2

Ефективність вінборону у щурів з хронічним тетрахлорметаново-етаноловим токсичним гепатитом

Показник, одиниці вимірювання	Групи тварин			
	Інтактні	Гепатит без лікування	Ліковані вінбороном	Ліковані легалоном
ІСЖ, г/кг год	3,28 ± 0,11	2,30 ± 0,12*	2,69 ± 0,14**	2,55 ± 0,15**
ЖК, мг/кг год	21,46 ± 0,46	9,18 ± 0,68*	17,67 ± 0,74**	14,93 ± 0,58**
ГПЛ, УО/кг	1,37 ± 0,15	2,44 ± 0,18*	1,95 ± 0,15**	2,21 ± 0,24
ДК, мкмоль/г	0,80 ± 0,07	3,19 ± 0,14*	1,42 ± 0,09**	2,03 ± 0,11**
СОД, УО/кг	11,20 ± 1,10	2,68 ± 0,32*	9,62 ± 0,87**	8,20 ± 0,63**
ГТП, ммоль GSH /хв кг	38,70 ± 2,30	6,10 ± 0,80*	39,40 ± 3,20**	38,2 ± 0,19**
GSH, ммоль/кг	7,13 ± 0,65	1,09 ± 0,18*	6,62 ± 0,59**	5,46 ± 0,33**
АК, мкг/г	16,60 ± 0,90	4,90 ± 0,60*	6,20 ± 0,40**	5,60 ± 0,70**
АлАТ, ммоль/л год	1,23 ± 0,06	1,76 ± 0,09*	1,21 ± 0,11**	1,31 ± 0,09**
АсАТ, ммоль/л год	0,77 ± 0,05	1,32 ± 0,09*	0,91 ± 0,09**	1,22 ± 0,07
ЛФ, ммоль/л год	1,49 ± 0,09	2,25 ± 0,17*	1,75 ± 0,12**	2,06 ± 0,15

Примітка Знаком «\*» позначено статистично вірогідну різницю з інтактними тваринами при  $p < 0,05$ , знаком «\*\*» - статистично вірогідну різницю з нелікованими тваринами при  $p < 0,05$

Таблиця 3

Ефективність вінборону у щурів з медикаментозним ізоніазид-ріфампіциновим гепатитом

Показник, одиниці вимірювання	Групи тварин			
	Інтактні	Гепатит без лікування	Ліковані вінбороном	Ліковані легалоном
ІСЖ, г/кг год	3,28 ± 0,11	2,76 ± 0,13*	3,12 ± 0,11**	2,89 ± 0,16
ЖК, мг/кг год	21,46 ± 0,46	16,84 ± 0,59*	20,15 ± 0,65**	18,94 ± 0,71**
ГПЛ, УО/кг	1,37 ± 0,15	1,98 ± 0,12*	1,42 ± 0,18**	1,54 ± 0,16**
ДК, мкмоль/г	0,80 ± 0,07	1,30 ± 0,10*	0,93 ± 0,08**	0,98 ± 0,10**
СОД, УО/кг	11,20 ± 1,10	8,36 ± 0,54*	10,11 ± 0,41**	9,60 ± 0,48
ГТП, ммоль GSH /хв кг	38,70 ± 2,30	8,40 ± 1,26*	38,50 ± 4,85**	37,20 ± 4,14**
GSH, ммоль/кг	7,13 ± 0,65	2,10 ± 0,28*	5,90 ± 0,44**	5,22 ± 0,48**
АК, мкг/г	16,60 ± 0,90	7,80 ± 0,86*	9,80 ± 1,10**	8,80 ± 0,94**
АлАТ, ммоль/л год	1,23 ± 0,06	1,62 ± 0,10*	1,09 ± 0,09**	1,24 ± 0,08**
АсАТ, ммоль/л год	0,77 ± 0,05	1,26 ± 0,09*	0,97 ± 0,08**	1,07 ± 0,13**
ЛФ, ммоль/л год	1,49 ± 0,09	2,06 ± 0,11*	1,40 ± 0,09**	1,69 ± 0,10**

Примітка Знаком «\*» позначено статистично вірогідну різницю з інтактними тваринами при  $p < 0,05$ , знаком «\*\*» - статистично вірогідну різницю з нелікованими тваринами при  $p < 0,05$

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71