



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009127203/15, 14.07.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.07.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.07.2009

(45) Опубликовано: 10.01.2011 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: JP 61204162 A, 10.09.1986 реферат [он-лайн] [найдено 2010-05-25]. Найдено из базы данных Esp@cenet. SU 1822549 A3, 20.08.1996. RU 2276986 C2, 27.05.2006. GB 2079269 A, 20.01.1982. О РАЗРЕШЕНИИ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРИКАЗ МЗ РФ 19.03.1999 №91. Приложение 2 аннотации «Эхинохром», «Раствор гистохрома 1% для (см. прод.)

Адрес для переписки:

656038, г.Барнаул, пр-кт Ленина, 40, ГОУ
ВПО АГМУ Росздрава, Патентоведу Е.Б.
Капустиной

(72) Автор(ы):

Лампатов Вячеслав Витальевич (RU),
Жариков Александр Юрьевич (RU),
Федореев Сергей Александрович (RU),
Мищенко Наталья Петровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Алтайский государственный
медицинский университет Росздрава" (ГОУ
ВПО АГМУ Росздрава) (RU),
Тихоокеанский институт биоорганической
химии Дальневосточного отделения
Российской академии наук (ТИБОХ ДВО
РАН) (RU)

(54) ДИУРЕТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Предложено применение препарата Гистохром (он же эхинохром, 2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинон, ранее известный как анти-оксидант) в качестве диуретического средства. Показано, что

Гистохром обладает выраженным диуретическим действием, по силе которого он не уступает тиазидовым диуретикам, не вызывает гипокалиемии, в связи с чем имеет несомненное преимущество перед тиазидовыми диуретиками. 2 табл.

(56) (продолжение):

инъекций», «Раствор гистохрома 0,02% для инъекций» [он-лайн] [найдено 2010-05-25]. Найдено из YANDEX: <URL: http://www.innovbusiness.ru.pravo/DocumShow_DocumID_70134.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009127203/15, 14.07.2009**

(24) Effective date for property rights:
14.07.2009

Priority:

(22) Date of filing: **14.07.2009**

(45) Date of publication: **10.01.2011 Bull. 1**

Mail address:

**656038, g.Barnaul, pr-kt Lenina, 40, GOU VPO
AGMU Roszdrava, Patentovedu E.B. Kapustinoj**

(72) Inventor(s):

**Lampatov Vjacheslav Vital'evich (RU),
Zharikov Aleksandr Jur'evich (RU),
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU),
Mishchenko Natal'ja Petrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija
"Altajskij gosudarstvennyj meditsinskij
universitet Roszdrava" (GOU VPO AGMU
Roszdrava) (RU),
Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj khimii
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii
nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU)**

(54) **DIURETIC**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: there is offered the administration of the preparation Histochrome (echinochrome, 2,3,5,6,8-pentahydroxy-7-ethyl-1,4-naphthochine, formerly known as an antioxidant) as a diuretic.

EFFECT: histochrome exhibits an evident diuretic action equal thiazide-type diuretics in intensity, does not cause associated hypokaliemia, has an absolute advantage over thiazide-type diuretics.

2 tbl

RU 2 408 367 C1

RU 2 408 367 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к фармакологии, и касается средства, обладающего диуретическим эффектом.

В настоящее время известны средства, проявляющие диуретическую активность: петлевые диуретики, тиазидовые диуретики, ингибиторы карбоангидразы, калийсберегающие диуретики, спиронолактон, мочегонные средства растительного происхождения.

Известно лекарственное средство, а именно гидрохлортиазид, обладающее диуретическим эффектом [Глезер Г.А. Диуретики. - М.: Интербук, 1993. - 352 с.].

Гидрохлортиазид относится к группе тиазидовых диуретиков. Мочегонное действие оказывает вследствие нарушения реабсорбции ионов натрия и как следствие воды в дистальных канальцах почек. Препарат широко применяется в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других патологий, сопровождающихся нарушениями водно-электролитного баланса.

Гидрохлортиазид имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих его применение. К таковым относятся: гипокалиемическое действие, диабетогенный эффект, нарушения кальциевого обмена и др.

Известно лекарственное средство фуросемид, обладающее диуретическим эффектом [Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Побочные эффекты современных диуретиков. Новосибирск: "Церис", 2003. - 224 с.]. Фуросемид относится к группе петлевых диуретиков. Мочегонное действие оказывает вследствие нарушения реабсорбции ионов натрия и как следствие воды в толстом восходящем отделе петли Генле. Препарат широко применяется в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также других патологий, сопровождающихся нарушениями водно-электролитного баланса.

Фуросемид имеет ряд существенных недостатков: быстрое ослабление диуретического эффекта при повторных введениях, гипокалиемическое действие, возможность развития псевдогиперпаратиреоза и т.д.

Техническим результатом является расширение арсенала диуретических средств.

Технический результат достигается использованием в качестве диуретического средства препарата Гистохром®.

Препарат Гистохром® представляет собой лекарственную форму индивидуального вещества - природного хиноидного пигмента морских беспозвоночных эхинохрома (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4 нафтохинона, номер государственной регистрации Р №002363/01-2003).

Известно использование препарата Гистохром® для лечения глазных болезней (номер государственной регистрации Р №002363/02-2003) [Патент РФ 2134107, А61К 35/56, 1999]. Гистохром® применяется в кардиологии для уменьшения размеров инфаркта миокарда и профилактики реперфузионного поражения миокарда (номер государственной регистрации Р №002363/01-2003) [Патент РФ 2137472, А61К 31/05, 1999], для лечения геморрагического инсульта [Патент РФ 2266737, А61К 31/05, 2005].

Препарат внесен в Реестр лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации [Большая Российская энциклопедия лекарственных средств, М., 2001, «Ремедиум», том 2, с.171]. Фармакотерапевтическая группа: антиоксидантное средство. Свидетельство на товарный знак 183145.

Гистохром® выпускается в двух лекарственных формах «Гистохром® раствор для внутривенного введения 1%» и «Гистохром® раствор для инъекций 0,02%»

«Гистохром® раствор для внутривенного введения 1%» назначают при остром инфаркте миокарда в сочетании с тромболитическими препаратами для устранения

вызываемых ими реперфузионных осложнений. «Гистохром® раствор для инъекций 0,02%» применяют при дистрофических заболеваниях сетчатки и роговицы, диабетической ретинопатии сетчатки, кровоизлияниях в стекловидное тело, сетчатку, переднюю камеру, при дисциркуляторных нарушениях в центральной артерии и вене сетчатки.

Использование препарата Гистохром® в качестве диуретического средства в литературе не описано.

Принципиально новым в предполагаемом изобретении является то, что препарат Гистохром® может применяться как средство, обладающее диуретической активностью.

Новые свойства препарата были найдены экспериментальным путем. Изобретение будет понятно из следующего описания.

Эксперименты по изучению диуретических свойств препарата Гистохром® были проведены на 40 крысах Wistar обоего пола массой 180-220 г. На протяжении эксперимента животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях свободного доступа к воде и пище. По условиям эксперимента крысы были разбиты на две группы по 20 животных в каждой. В первой (группа сравнения) в течение 10 дней крысам подкожно вводился гидрохлортиазид в дозе 20 мг/кг. Во второй (опытная группа) на протяжении 10 дней подкожно вводился препарат Гистохром® в дозе 10 мг/кг. Каждые 2-3 дня проводились измерения основных показателей функции почек - объем диуреза, экскреция с мочой ионов натрия и калия, экскреция с мочой креатинина.

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Statistica for Windows 6.0». Рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку, для выявления достоверности различий использовали критерий Стьюдента.

Результаты исследований представлены в примерах 1-2.

Пример 1. Установлено, что динамика диуретического эффекта гидрохлортиазида в эксперименте на крысах носит следующий характер. Уровень мочеотделения у животных поступательно увеличивался, достигая максимума на 6-й день опытов, когда он превышал контрольные показатели более чем в 4 раза (табл.1). Затем по истечении 10 дней введения препарата диуретическая реакция несколько ослаблялась, все же существенно превосходя исходные показатели - в 3,2 раза. Важно, что наблюдаемое усиление мочеотделения сопровождалось существенным увеличением почечной экскреции ионов натрия, что хорошо согласуется с литературными данными. При этом, как видно из результатов экспериментов, гидрохлортиазид не влиял на процесс клубочковой фильтрации, т.к. величина экскреции с мочой креатинина на протяжении всего опыта оставалась неизменной. Таким образом, гидрохлортиазид в эксперименте на крысах обладал выраженным диуретическим действием, которое возникало вследствие нарушения реабсорбции натрия.

Пример 2. У животных, получавших Гистохром®, диуретический эффект развивался, начиная с третьего дня, когда уровень мочеотделения достоверно увеличился в 2,1 раза. В последующие дни диуретический эффект препарата еще больше усиливался, достигая максимума на 7-й день, когда он превышал контрольные значения почти в 5 раз. Затем в последний 10-й день введения и даже через сутки после отмены препарата уровень диуреза по-прежнему характеризовался высокими значениями, превышавшими исходные показатели в 4,1 и 3,7 раза соответственно (табл.2).

На этом фоне не было зафиксировано существенного увеличения экскреции с мочой

ионов натрия. Достоверное усиление экскреции этого электролита наблюдалось лишь на 9-й и 11-й дни опыта. Это может означать, что в отличие от гидрохлортиазида гистохром увеличивает мочеотделение не за счет ингибирования реабсорбции натрия, а вследствие иных причин. Отчасти мощный диуретический эффект гистохрома можно объяснить усилением клубочковой фильтрации, т.к. в ходе эксперимента было зафиксировано увеличение экскреции креатинина. Динамика усиления экскреции креатинина носила характер, сопоставимый с таковым для динамики мочеотделения: на 5-й день наблюдалось увеличение описываемого показателя в 2,8 раза, на 7-й день - в 5,6 раза, на 9-й и 11-й день - в 3,8 и 3,3 раза соответственно. Тем не менее, мощный диуретический эффект гистохрома, сопоставимый по силе с эффектом гидрохлортиазида, обусловлен не только усилением фильтрации. Вероятно, гистохром оказывает ингибирующее влияние на реабсорбцию осмотически свободной воды, что требует дополнительных экспериментальных доказательств.

Не менее важным представляется тот факт, что, как показали эксперименты, гистохром практически не влияет на почечную экскрецию ионов калия. Достоверное увеличение выделения с мочой данного электролита отмечалось лишь на 9-й и 11-й дни опыта. Вместе с тем, хорошо известно, что препарат сравнения гидрохлортиазид, как и все тиазидовые диуретики, оказывает мощное калийуретическое действие, приводящее к развитию гипокалиемии, что является весьма серьезным побочным эффектом [2].

Таким образом, препарат Гистохром® обладает выраженным диуретическим действием, по силе которого он не уступает тиазидовым диуретикам. При этом Гистохром® обладает уникальным механизмом мочегонного действия - он значительно в меньшей степени влияет на реабсорбцию ионов натрия и вызывает лишь небольшое увеличение скорости клубочковой фильтрации. Однако главные компоненты в механизме действия нуждаются в дополнительном углубленном изучении. Важным является то, что препарат Гистохром® не вызывает гипокалиемии, в связи с чем, имеет несомненное преимущество перед тиазидовыми диуретиками.

Таблица 1.

Влияние длительного введения дихлотиазида на экскреторную функцию почек				
Показатель	Контроль	3 день	6 день	10 день
Диурез (мл/сутки)	5,7±0,51	23,4±2,16*	23,7±2,28*	18,2±2,21*
Экскреция креатинина (ммоль/сутки)	5,0±0,14	4,6±0,42	5,0±0,41	5,3±0,39

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 2.

Влияние длительного введения препарата Гистохром® на экскреторную функцию почек							
Показатель	Контроль	1 день	3 дня	5 дней	7 дней	9 дней	11 дней
Диурез (мл/сутки)	2,9±0,40	3,2±0,64	6,1±1,03	10,4±1,88*	14,1±2,17*	12,1±1,57*	10,6±1,65*
Экскреция натрия (ммоль/сутки)	37,7±3,20	29,1±4,10	31,4±2,93	32,7±4,07	45,4±4,27	57,0±11,7*	85,5±16,65*
Экскреция калия (ммоль/сутки)	496,0±32,1	435,0±72,8	464,0±65,5	492,0±42,8	618,0±66,9	797,0±59,3*	870,0±66,3*
Экскреция креатинина (ммоль/сутки)	3,3±0,34	3,0±0,50	2,3±0,28	9,2±1,20*	18,6±2,24*	12,7±2,71*	10,92±1,95*

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем.

Формула изобретения

Применение препарата Гистохром в качестве диуретического средства.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50