



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2018.08); *A61K 31/10* (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018109724, 20.03.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 20.03.2018

Дата регистрации:
 31.07.2019

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 20.03.2018

(45) Опубликовано: 31.07.2019 Бюл. № 22

Адрес для переписки:
 308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ, Цуриковой Н.Д.

(72) Автор(ы):
 Корокин Михаил Викторович (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
 Корокина Лилия Викторовна (RU),
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),
 Гудырев Олег Сергеевич (RU),
 Кочкарова Индира Султановна (RU),
 Победа Анна Сергеевна (RU),
 Куликов Александр Леонидович (RU),
 Автина Татьяна Валерьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Белгородский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: НЕЖИНСКАЯ Н.Н. и др. Роль
 стимуляции в-лимфоцитов в профилактике
 стресс-индуцированных язв желудка у крыс
 линии Вистар. Цитокины и воспаление.2006,
 Т.5(1), С.34-36. RU 2527683 C1, 10.09.2014. RU
 2527334 C1, 27.08.2014. КУДРЯВЦЕВ К.В.
 Новая привилегированная структура 5-
 арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в
 мишень-ориентированном дизайне и синтезе
 (см. прод.)

(54) Способ профилактики язвы желудка с использованием лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной фармакологии. Способ включает профилактику образования язвы желудка путем однократного введения в утреннее время фармакологического агента крысам за 30 мин до моделирования водоиммерсионного стресса путем помещения крыс в специальные проволочные камеры и погружения на 7 ч в воду

(23°C) до уровня мечевидного отростка. В качестве фармакологического агента вводят внутрижелудочно опытный образец лекарственного средства на основе 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицина МНВ27. Предложенный способ эффективно предотвращает возникновение язв СОЖ на модели ВИС в дозах 3,4 мг/кг и 6,8 мг/кг массы

крысы. 1 пр., 1 табл., 3 ил.

(56) (продолжение):

биологически активных соединений. Дисс. на соиск. уч. степ. ДХН, Москва, 2016, С.243,248,249.

САНГАДЖИЕВА А.Д. Влияние PRO-GLY-PRO и N-acetyl-PRO-GLY-PRO на секрецию цитокинов *in vitro* и *in vivo* в экспериментальной модели ацетатного язвообразования. Дисс. на соиск. уч. степен. КБН, Москва, 2015, С.82,86.

R U 2 6 9 6 2 0 5 C 1

R U 2 6 9 6 2 0 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G09B 23/28 (2018.08); A61K 31/10 (2018.08)(21)(22) Application: **2018109724, 20.03.2018**(24) Effective date for property rights:
20.03.2018Registration date:
31.07.2019

Priority:

(22) Date of filing: **20.03.2018**(45) Date of publication: **31.07.2019** Bull. № 22

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU, Tsurikovej N.D.**

(72) Inventor(s):

**Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Korokina Liliya Viktorovna (RU),
Peresypkina Anna Aleksandrovna (RU),
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Kochkarova Indira Sultanovna (RU),
Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Kulikov Aleksandr Leonidovich (RU),
Avtina Tatyana Valerevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR PREVENTING GASTRIC ULCERS USING A MEDICINAL AGENT BASED ON A LOW MOLECULAR WEIGHT PHENOL COMPOUND IN EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to experimental pharmacology. Method involves preventing the formation of gastric ulcer by single introduction in the morning of a pharmacological agent to rats 30 minutes before simulating water-immersion stress by placing rats in special wire chambers and submerging for 7 hours in water (23 °C) to the level

of the xiphoid. A pharmacological agent is presented by an intragastrically ruled sample of a medicinal agent based on 2-((2-hydroxyphenyl)thio)acetyl-L-prolylglycine MNV27.

EFFECT: proposed method effectively prevents the occurrence of GM ulcers in the VIS model in doses 3,4 mg/kg and 6,8 mg/kg of rat weight.

1 cl, 1 ex, 1 tbl, 3 dwg

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии.

По известным литературным источникам – болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванные избыточной секрецией соляной кислоты, широко распространены в развитых странах, что вызывает необходимость разработки эффективных методов лекарственной терапии и профилактики этих заболеваний [Phan J, Benhammou JN, Pisegna JR. Gastric Hypersecretory States: Investigation and Management. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(4):386-397. doi: 10.1007/s11938-015-0065-8; Lenhart A, Hassan M, Meighani A, Sadiq O, Siddiqui Y. A Perplexing Case of Abdominal Pain That Led to the Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:7636952. doi: 10.1155/2017/7636952].

Стрессовые язвы вызывают кровотечения в ЖКТ и, как правило, не ассоциируются с болью в животе. Наиболее подвержены стрессорным поражениям ЖКТ пациенты отделений интенсивной терапии. Психологический стресс приводит к язвообразованию в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [Moriya M., Uehara A., Okumura T., Miyamoto M., Kohgo Y. Stress-induced hemorrhagic gastric ulcer after successful *Helicobacter pylori* eradication: two case reports. // *J. Medical Case Reports.* - 2011. - Vol.5. -P.252].

На современном этапе лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки применяют комплексную терапию, включающую в себя четыре основные группы препаратов – ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды, гастропротективные и антихеликобактерные препараты [Becker JC, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy--COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58(6):587-600; Janke A, Stasiewicz J, Namiot Z, Szalaj W. Treatment of the gastric stump ulcer: an open study with five drugs. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(34):1195-1198]. Лекарственные средства, применяемые для терапии и профилактики язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, включают, в том числе, новые структурные классы ИПП, ингибирующих H^+, K^+ -АТФазу как необратимым (ковалентным) способом, так и обратимым.

Принимая во внимание ключевую роль H^+, K^+ -АТФазы в процессе синтеза соляной кислоты, поиск селективных ингибиторов H^+, K^+ -АТФазы, которые могут направлено влиять на активность фермента и, в то же время, не обладают побочными эффектами, является важным как с фундаментальной, так и практической точки зрения [Mullin J M, Gabello M, Murray LJ et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discovery Today.* - 2009 - V. 14 - P. 647-660].

В связи с вышесказанным актуальным явилось исследование нового лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы под лабораторным шифром МНВ27, а именно 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицина, $C_{15}H_{18}N_2O_5S$, для профилактики язвы желудка в эксперименте, являющегося ингибитором H^+, K^+ -АТФазы.

Наиболее близко проблеме ингибирования H^+, K^+ -АТФазы и терапии язвенных поражений желудка низкомолекулярными органическими соединениями соответствуют следующие источники:

Инкапсулирование рабепразола в желатиновые капсулы, покрытые энтеросолюбильным полимером, позволяет замедлить высвобождение препарата в кислой среде, что приводит к пролонгированному действию активного фармацевтического ингредиента по данным патента RU 2414889.

В патенте US 20090274766 запатентованы аналоги омепразола, эсомепразола,

лансопразола и пантопразола, в которых атомы водорода частично заменены на атомы дейтерия. Введение в фармацевтическую композицию, содержащую ИПП, алифатических насыщенных и ненасыщенных моно-, ди- или трикарбоновых кислот увеличивает стабильность ИПП и активирует париетальные клетки, что увеличивает

5 антисекреторный эффект ИПП, по данным патента US 20090292120.

Недостатком вышеприведенных решений является то, что пациенты, которые длительно принимают ИПП, имеют повышенный риск инфаркта миокарда [Sehested TSG, Gerds TA, Fosbol EL et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. J Intern Med. 2017

10 Oct 12. doi: 10.1111/joim.12698; Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. PLoS One. 2015; doi: 10: e0124653].

Помимо этого, применение ИПП характеризуется рисками колонизации верхних отделов ЖКТ патогенными бактериями, возможностью взаимодействия с другими

15 лекарственными препаратами, увеличивая риск осложнений [Marik PE., Vasu T., Hirani A., Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. // Crit. Care Med. - 2010. - Vol.38. - P.2222-2228].

В патентных источниках имеются сведения об использовании 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов, низкомолекулярных соединений фенольной природы, в качестве

20 терапевтических средств для лечения и профилактики язвенных поражений СОЖ, вызываемых различными агрессивными воздействиями (RU 2527334, RU 2527683 и RU 2530615).

(2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицин относится к классу 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов. Однако (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-

25 пролилглицин не входит по своей химической структуре в набор соединений, указанных в патентах RU 2527334, RU 2527683 и RU 2530615. Структурный класс соединений, не встречающийся в патентной и научно-технической литературе, обеспечивает критерий новизны предлагаемого решения.

Наиболее близким к заявленному решению является способ профилактики стресс-

30 индуцированных язв желудка у крыс линии Вистар, описанный в оригинальной статье Г.И. Нежинской, Н.Н. Петровой (Г.И. Нежинская, Н.Н. Петрова. Роль стимуляции в-лимфоцитов в профилактике стресс-индуцированных язв желудка у крыс линии Вистар. Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5, № 1. С. 34-36). На модели водоиммерсионного стресса у крыс показано, что применение стресс-лимитирующего средства ИЭМ-1875

35 (за 30 мин до стресса) на 14-е сутки после введения стимулятора в-лимфоцитов повиаргола ограничивает образование язв в желудке (с 3,2 + 0,2 до 1,3-1,5 + 0,1 балла) и позволяет снизить дозу ИЭМ-1875 с 20 до 5 мг/кг, в другие сроки (на 5-е сутки) - не влияет на язвообразование.

Недостатком данного решения является то, что препарат повиаргол, содержащий

40 серебро и рекомендованный в официальной инструкции по медицинскому применению препарата только для наружного применения, вводится крысам внутривентрально, что может привести к развитию системного аргироза. Американское агентство по медикаментам и продуктам питания (FDA) пришло к выводу, что риск использования серебросодержащих продуктов явно превышает любую гипотетическую выгоду [Fung MC, Bowen DL. Silver products for medical indications: risk-benefit assessment. Journal of

45 Toxicology and Clinical Toxicology 34:119-26, 1996]. Современные описания типичного развития системного аргироза или локальной аргирии у людей, использовавших продукты, содержащие Ag, описаны в научных статьях [Hori K et al. Believe it or

not—Silver still poisons! *Veterinary and Human Toxicology* 44(5): 291–292, 2002; Cohen LE et al. *Effects of Internet quackery: Argyria in the silver state. Federal Practitioner* 21(4):9–17, 2004].

Задачей предлагаемого изобретения является создание эффективного способа профилактики язвы желудка с использованием лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы в эксперименте, лишённого побочных эффектов прототипа и аналогов за счёт направленного влияния на активность фермента Н+,К+-АТФазы.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ профилактики язвы желудка с использованием лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы в эксперименте, лишённый побочных эффектов прототипа и аналогов за счёт направленного ингибирования активности Н+,К+-АТФазы.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ профилактики язвы желудка с использованием лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы в эксперименте, включающий профилактику образования язвы желудка путем однократного введения в утреннее время фармакологического агента крысам за 30 мин до моделирования водоиммерсионного стресса путем помещения крыс в специальные проволочные камеры и погружения их на 7 ч в воду (23 °С) до уровня мечевидного отростка, причем, в качестве фармакологического агента вводят внутрижелудочно опытный образец лекарственного средства на основе 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицина МНВ27.

Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что введение лекарственного средства под лабораторным шифром МНВ27 в дозе 6,8 мг/кг приводит к выраженному цитопротективному эффекту на СОЖ при стресс-индуцированных язвенных поражениях, подтверждаемому суммарной оценкой в баллах поражений СОЖ и макроскопической картиной препаратов желудка экспериментальных животных.

Способ получения 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицина.

Химическая схема синтеза 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицина представлена на схеме 1 (Фиг.1).

Лабораторная технология получения соединения фенольной природы включает в себя нуклеофильное раскрытие лактонного фрагмента бензо[b][1,4]-оксатиин-2(3H)-она (4) ранее не применявшимся для этих целей нуклеофильным агентом дипептидной природы L-пролилглицином (5) (C₇H₁₂N₂O₃, молекулярная масса 172.18, CAS номер 2578-57-6). Полученный продукт 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицин (6), представляющий собой новое соединение фенольной природы класса 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов, выделен в химически чистом виде с содержанием основного вещества не менее 98,5%, что подтверждено данными элементного анализа и спектроскопическими методами.

Первая стадия лабораторного регламента представляет собой получение промежуточного продукта 2-бромциклогексанона (2). Растворитель – CH₂Cl₂; температура 0°С; бромлирующий агент – бром. Выход целевого продукта реакции составляет 66% после вакуумной дистилляции, желтоватая жидкость. Полученный 2-бромциклогексанон следует либо сразу использовать в следующей стадии, либо хранить в банке из тёмного стекла с герметично закрывающейся крышкой при температуре минус 18°С не более двух суток. По методике с воспроизводимыми выходами 2-бромциклогексанон был получен в количестве 55,3 граммов. При работе с бромом руководствовались ГОСТ 4109-79.

Вторая стадия представляет собой получение промежуточного продукта 2-((2-

оксоциклогексил)тио)уксусной кислоты (3). Растворитель – вода; температура от -5 до +5°C; концентрация тиогликолевой кислоты 80 массовых %. Выход целевого продукта реакции составляет 83%, желтоватая вязкая жидкость, используется в следующей стадии без дополнительной очистки. Полученную 2-((2-оксоциклогексил)тио)уксусную кислоту (3) следует либо сразу использовать в третьей стадии, либо хранить в банке из тёмного стекла с герметично завинчивающейся крышкой при температуре + 4°C не более двух недель. По методике с воспроизводимыми выходами 2-((2-оксоциклогексил)тио)уксусная кислота была получена в количестве 48,3 граммов.

Третья стадия лабораторного регламента представляет собой получение промежуточного продукта бензо[b][1,4]-оксатиин-2(3H)-она (4). Растворитель – CH_2Cl_2 ; температура от -10 до 0°C; бромлирующий агент – бром. Выход целевого продукта реакции составляет 63% после вакуумной дистилляции, желтоватая жидкость. Полученный бензо[b][1,4]-оксатиин-2(3H)-он следует хранить в банке из тёмного стекла с герметично завинчивающейся крышкой при температуре -18°C в течение одного месяца. По методике с воспроизводимыми выходами бензо[b][1,4]-оксатиин-2(3H)-он был получен в количестве 26,3 граммов. При работе с бромом руководствовались ГОСТ 4109-79.

Четвёртая стадия представляет собой получение конечного продукта (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицина (6). Растворитель – тетрагидрофуран; температура 20°C; количество L-пролилглицина 1,1 эквивалент. Выход целевого продукта реакции составляет 75%, белое кристаллическое вещество с вариантами оттенков. Полученный (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицин (6) следует хранить в пластиковом непрозрачном флаконе с винтовой крышкой при температуре +10 - +15 °C в течение 12 месяцев. По методике с воспроизводимыми выходами (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицин был получен в количестве 40,6 граммов.

Брутто-формула. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

Молекулярная масса. 338,38 Дальтон

Содержит не менее 98,5% $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Растворимость. Умеренно растворим в воде, тетрагидрофуране, растворим в метаноле, этаноле.

Подлинность. Определение проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Подлинность устанавливают времена удерживания на хроматограммах стандартного и испытуемого растворов (при определении количественного содержания) и сопоставляют.

Температура плавления. От 125 до 131°C

Удельное вращение. От +97 до +99 град. (0.15% раствор субстанции в метаноле).

Посторонние примеси. Определение проводят методом ТСХ.

Испытуемый раствор. 0,25 г субстанции растворяют в метаноле и разбавляют метанолом до 5 мл.

Раствор сравнения. 0,5 мл испытуемого раствора разбавляют метанолом до 100 мл.

На линию старта пластинки со слоем силикагеля 60 F254 наносят 10 мкл (500 мкг) испытуемого раствора, 10 мкл (2,5 мкг) и 5 мкл (1,25 мкг) раствора сравнения. Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру со смесью гексан – этилацетат – уксусная кислота (1:1:0.01) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Любое пятно посторонней примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5%). Суммарное содержание примесей должно быть не более 1%.

5 Результаты испытания считаются достоверными, если на хроматограмме раствора сравнения (1.25 мкг) четко видно пятно с Rf 0.33.

Упаковка. Пластиковые непрозрачные флаконы с винтовой крышкой объёмом 100 мл. На упаковке хорошо читаемым шрифтом на русском языке указаны наименование субстанции, наименование производителя субстанции, номер серии и дата изготовления, количество в упаковке и единицы измерения количества, срок годности и условия хранения.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, при температуре от +10 до +15 °С. Срок годности. 12 месяцев.

15 Нарработку готовой лекарственной формы (ГЛФ), содержащей в качестве противоязвенного лекарственного средства МНВ27 ((2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицин) производили в ООО «Гурус Биофарм» (Россия) в соответствии с разработанным ООО «Проектные решения» (Россия) в ходе настоящего исследования лабораторным регламентом получения ГЛФ (таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

20 Таблица 1

Проект спецификации

Таблетки МНВ27, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг

Показатели	Методы/Ссылка	Нормы	Обоснование
1	2	3	4
25 Описание	ГФ XIII/ ОФС.1.4.1.0015.15.	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета	Данный показатель позволит контролировать органолептические свойства на этапах производства и при хранении
30 Подлинность	ВЭЖХ/разработан в рамках 2 этапа данного проекта	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца СО МНВ27	Данный показатель характеризует подлинность используемой при производстве ГЛФ активной фармацевтической субстанции, а именно химическую идентичность
Тальк, аэросил	ГФ XIII/ ОФС.1.4.1.0015.15	Не более 3,0 % (суммарно)	Данный показатель позволит контролировать состав таблеток по количеству вспомогательных веществ
35 Растворение	ГФ XIII/ ОФС.1.4.2.0014.15 ВЭЖХ/ разработан в рамках 2 этапа данного проекта	Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) МНВ27	Данный показатель позволит контролировать степень и процесс высвобождения МНВ27 из лекарственной формы
Посторонние примеси	ВЭЖХ/ разработан в рамках 2 этапа данного проекта	Любая единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %; сумма примесей – не более 1,5 %.	Данный показатель характеризует чистоту ГЛФ, как основной показатель безопасности
40 Однородность дозирования	ГФ XIII, способ 1/ ВЭЖХ/ разработан в рамках 2 этапа данного проекта	Отклонения в однородности дозирования должны соответствовать требованиями ОФС.1.4.2.0008.15	Данный показатель позволит контролировать содержание активной фармацевтической субстанции в ГЛФ на этапах производства, обеспечивая стабильность дозирования
Микробиологическая чистота	ГФ XIII/ ОФС.1.2.4.0002.15	Категория 3А	Данный показатель характеризует чистоту ГЛФ, как основной показатель безопасности
45 Количественное определение	ВЭЖХ/ разработан в рамках 2 этапа данного проекта	От 19,0 до 21,0	Данный показатель характеризует содержание активной фармацевтической субстанции в ГЛФ, как основной показатель эффективности
Маркировка	ГФ XIII/ ОФС.1.4.1.0001.15	-	Данный показатель обеспечивает гарантию сохранности препарата в течении срока годности

Хранение	ГФ XIII/ ОФС.1.4.1.0001.15	-	Данный показатель устанавливает требования к хранению для обеспечения потребительских свойств ГЛФ
Срок годности	ГФ XIII/ ОФС.1.1.0010.15	-	Данный показатель устанавливает гарантированный срок годности в течении которого препарат эффективен и безопасен

5 В состав таблетированной лекарственной формы в качестве вспомогательных веществ из расчета на 1 таблетку входят лактоза моногидрат (85 мг), микрокристаллическая целлюлоза РН101 (25 мг), крахмал картофельный (10 мг), аэросил (0,8 мг), кальция стеарат (1,5 мг), поливинилпирролидон низкомолекулярный (1,7 мг), гидроксипропилметилцеллюлоза (3,23 мг), титана диоксид (1,05 мг), коповидон (0,4 мг), твин-80 (0,7 мг), тальк (1,08 мг), сиковит желто-оранжевый 85 Е110 (0,005 мг).

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Исследование проведено на модели водоиммерсионного стресса (ВИС).

15 Исследование фармакологической активности лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы под лабораторным шифром МНВ27, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг проводили на белых лабораторных крысах. Рандомизация по полу и весу. Перед исследованием животные проходили карантинные процедуры минимально в течение 10 дней. По завершении карантина животные осмотрены ветеринаром, в эксперимент допущены животные без выявленных признаков патологии.

20 Характеристика тест-системы:

Вид: Крысы

Пол: Самки/самцы в соотношении 50/50

Линия: Вистар

Источник: Белгородская районная станция по борьбе с болезнями животных

25 Вес тела к введению препарата: 180-220 г

Противоязвенные свойства ГЛФ МНВ27 исследованы в дозах 3,4 мг/кг массы крысы и 6,8 мг/кг массы крысы (соответствующих терапевтической и двукратной терапевтической дозам) при введении препарата за 30 мин до ВИС. Раствор для внутрижелудочного введения готовился с помощью 1% крахмального раствора, который является нейтральным носителем, используемым в доклинических исследованиях в качестве растворителя для приготовления исследуемых препаратов к внутрижелудочному введению с помощью специально изготовленного зонда. Препараты вводили в утреннее время однократно внутрижелудочно. Контролем служили крысы, получавшие внутрижелудочно 1% крахмальный раствор в дозе 10 мл/кг.

35 ВИС подвергали крыс, находившихся в течение 24 ч на голодной диете со свободным доступом к воде. Крыс помещали в специальные проволочные камеры и погружали на 7 ч в воду (23 °С) до уровня мечевидного отростка. После ВИС у крыс под эфирным наркозом извлекали желудок и оценивали степень некротических поражений слизистой оболочки:

40 0 - нет поражения;

1 - 1-3 пунктирных поражения;

2 - больше 3 пунктирных поражений или одно длинное поражение (4 мм и больше);

3 - одно большое поражение или много пунктирных поражений;

4 - 3-4 длинных поражения;

45 5 - много длинных поражений.

Крыс распределяли по следующим группам (по 10 в каждой, 5 самок и 5 самцов): 1 – интактные; 2 – ВИС; 3 – ВИС + МНВ27 в дозе 3,4мг/кг; 4 – ВИС + МНВ27 в дозе 6,8мг/кг.

Данные подвергались статистической обработке путем расчета среднего арифметического (M), стандартной ошибки ($\pm m$). Оценка статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производилась по двустороннему t-критерию Стьюдента для независимых групп. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Для статистических расчетов использовалась программа «Microsoft Excel 2003».

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

В результате исследования установлено, что препарат МНВ27, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг оказывает выраженное цитопротективное действие на СОЖ при стресс-индуцированных поражениях. Суммарная оценка в баллах поражений СОЖ при моделировании язв желудка причинением животным ВИС составила $3,60 \pm 0,31$.

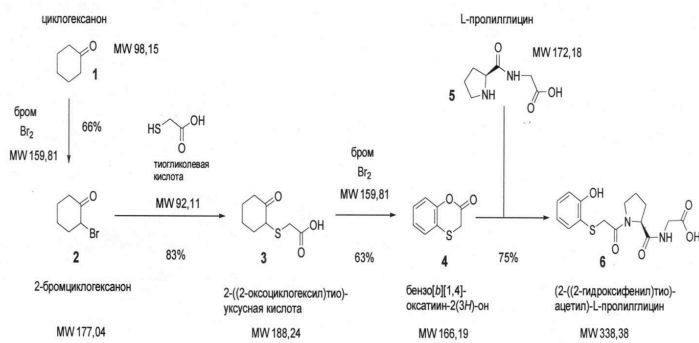
Суммарная оценка в баллах поражений СОЖ при моделировании язв желудка причинением животным экспериментальных групп ВИС на фоне введения исследуемого лекарственного средства МНВ27 составила $2,20 \pm 0,29$ в группе животных, получавших дозу 3,4 мг/кг и $1,70 \pm 0,21$ в группе животных, получавших МНВ27 в дозе 6,8 мг/кг. Влияние МНВ27 на формирование эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка крыс на фоне водоиммерсионного стресса (баллы) представлено на (Фиг. 2). Таким образом, выявлено статистически значимое действие исследуемого лекарственного средства на формирование язвенных поражений СОЖ.

Подтверждением повреждения СОЖ в условиях ВИС явилось образование эрозий и язв округлой формы и представлено на (Фиг. 3 - Макроскопический препарат. Желудок белой крысы, выведенной из эксперимента через 7 часов после погружения в воду. Группа с моделированием водоиммерсионного стресса. На слизистой оболочке желудка выявляются язвенные дефекты.), по глубине достигающих подслизистого слоя, в отдельных случаях - мышечной оболочки. В собственной пластинке СОЖ наблюдалась выраженная диффузная полиморфноклеточная инфильтрация. В собственной пластинке СОЖ и в подслизистой основе отмечалось расширение и полнокровие сосудов с явлениями стаза. Наблюдался значительный отек подслизистой оболочки, особенно выраженный в зоне эрозий. Кроме того, отмечался отек и выраженная клеточная инфильтрация подслизистой оболочки диффузного и очагового характера, также наиболее выраженная в проекции дна эрозий, распространяющаяся на мышечную и серозную оболочки, расширение сосудов.

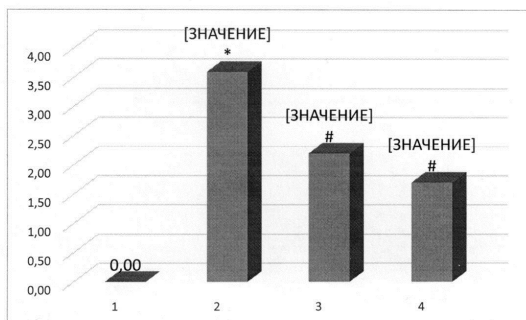
В результате изучения специфической фармакологической активности лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы МНВ27 *in vivo* установлено, что предлагаемое лекарственное средство эффективно предотвращает возникновение язв СОЖ на модели ВИС в дозах 3,4 мг/кг и 6,8 мг/кг массы крысы.

(57) Формула изобретения

Способ профилактики язвы желудка с использованием лекарственного средства на основе низкомолекулярного соединения фенольной природы в эксперименте, включающий профилактику образования язвы желудка путем однократного введения в утреннее время фармакологического агента крысам за 30 мин до моделирования водоиммерсионного стресса путем помещения крыс в специальные проволочные камеры и погружения их на 7 ч в воду температурой 23°C до уровня мечевидного отростка, отличающийся тем, что в качестве фармакологического агента вводят внутрижелудочно опытный образец лекарственного средства на основе 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролилглицина МНВ27.

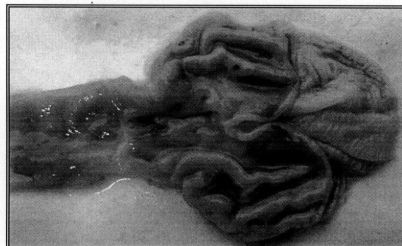


Фиг. 1



Примечание. 1 – Интактные; 2 – ВИС; 3 – ВИС + МНВ27 в дозе 3,4мг/кг; 4 – ВИС + МНВ27 в дозе 6,8мг/кг. * - p<0,05 по сравнению с группой интактных животных; # - p<0,05 по сравнению с группой с ВИС.

Фиг. 2



Фиг. 3