



(51) МПК
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/472 (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01); *A61K 2123/00* (2006.01); *A61K 47/30* (2006.01); *A61K 47/12* (2006.01); *A61K 47/38* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016143500, 03.11.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.11.2016

Дата регистрации:
26.03.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.11.2016

(45) Опубликовано: 26.03.2018 Бюл. № 9

Адрес для переписки:

614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3,
Астафьева Светлана Асылхановна

(72) Автор(ы):

Астафьева Светлана Асылхановна (RU),
 Бурлуцкая Анна Альбертовна (RU),
 Вдовина Галина Петровна (RU),
 Горбунов Алексей Аркадьевич (RU),
 Зенкова Елена Андреевна (RU),
 Корюкина Ирина Петровна (RU),
 Смоляк Андрей Алексеевич (RU),
 Стрельников Владимир Николаевич (RU),
 Чугунова Мария Петровна (RU),
 Шкляев Юрий Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Астафьева Светлана Асылхановна (RU),
 Вдовина Галина Петровна (RU),
 Горбунов Алексей Аркадьевич (RU),
 Корюкина Ирина Петровна (RU),
 Смоляк Андрей Алексеевич (RU),
 Стрельников Владимир Николаевич (RU),
 Шкляев Юрий Владимирович (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: RU 2223763 C2, 20.02.2004. RU
 2223763 C2, 20.02.2004. ВИХАРЕВ Ю.Б.
 Противовоспалительная и анальгетическая
 активности производных 3,3-диалкил-3,4-
 дигидроизохинолинов и фенэтиламидов.
 Автореферат дисс. на соискание учёной
 степени кандидата биологических
 наук. Томск 2005, табл.1-3, раздел
 "положения, выносимые на защиту". EP
 409489 A2, 23.01.1991. (см. прод.)

(54) 6-(3,3- диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксаяновая кислота и фармацевтическая композиция на её основе, обладающие анальгетической активностью

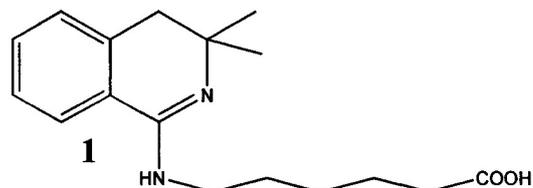
(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, фармацевтической химии, фармакологии и технологии лекарственных форм. Предложены применение 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксаяновой

кислоты формулы I в качестве соединения, оказывающего анальгетическое действие и предназначенного для снятия механической соматической боли при заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым

синдромом, и фармацевтическая композиция на его основе. Техническим результатом изобретений является реализация заявленного назначения с эффективностью, сопоставимой с кеторолаком при низкой токсичности; фармацевтическая композиция обеспечивает пролонгированный анальгетический эффект через 8 часов после

орального введения крысам. 2 н.п. ф-лы, 14 табл.



(56) (продолжение):

US 5356896 A, 18.10.1994. КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ/ Под ред. Черешнева В.А. и др. С-Пб, СпецЛит, 2015, с.4 69, глава 27.6., с. 471 абзацы 2-3. Р. ДОСОН. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991, с. 30, с. 229. СЫРОПЯТОВ Б.Я. и др. Синтез и антиаритмическая и антиагрегационная активности амидинокислот ряда 3,4-дигидроизохинолина. Химико-фармацевтический журнал, 1996, 30(11): 13-14. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS Ed. Raymond C. Rowe et al. 5-th ed. 2006, с. 452, раздел 18.

RU 2648445 C1

RU 2648445 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/472 (2006.01); *A61K 2121/00* (2006.01); *A61K 2123/00* (2006.01); *A61K 47/30* (2006.01); *A61K 47/12* (2006.01); *A61K 47/38* (2006.01)

(21)(22) Application: **2016143500, 03.11.2016**(24) Effective date for property rights:
03.11.2016Registration date:
26.03.2018

Priority:

(22) Date of filing: **03.11.2016**(45) Date of publication: **26.03.2018 Bull. № 9**

Mail address:

**614013, g. Perm, ul. Akademika Koroleva, 3,
Astafeva Svetlana Asylkhanovna**

(72) Inventor(s):

**Astafeva Svetlana Asylkhanovna (RU),
Burlutskaya Anna Albertovna (RU),
Vdovina Galina Petrovna (RU),
Gorbunov Aleksej Arkadevich (RU),
Zenkova Elena Andreevna (RU),
Koryukina Irina Petrovna (RU),
Smolyak Andrej Alekseevich (RU),
Strelnikov Vladimir Nikolaevich (RU),
Chugunova Mariya Petrovna (RU),
Shklyaev Yuriy Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Astafeva Svetlana Asylkhanovna (RU),
Vdovina Galina Petrovna (RU),
Gorbunov Aleksej Arkadevich (RU),
Koryukina Irina Petrovna (RU),
Smolyak Andrej Alekseevich (RU),
Strelnikov Vladimir Nikolaevich (RU),
Shklyaev Yuriy Vladimirovich (RU)**

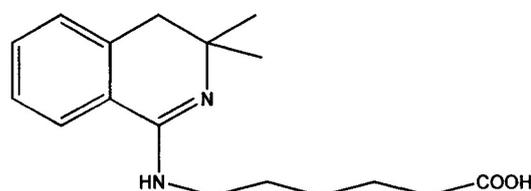
(54) **6-(3,3-DIMETHYL-3,4-DIHYDROISOCHINOLIN-1-IL) AMINOHEXANE ACID AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON ITS BASIS THAT HAVE ANALGETIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, pharmaceutical chemistry, pharmacology and pharmaceuticals. Use of 6-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1-yl) aminoheptanoic acid of the formula I as a compound, providing analgesic effect and helps to relieve the mechanical somatic pain during diseases, accompanied by frank pain syndrome, and

pharmaceutical composition based on it.



1.

EFFECT: technical result of the invention is to implement a stated purpose with efficiency comparable to ketorolac with low toxicity; pharmaceutical composition provides a prolonged analgesic effect 8 hours after oral intake to rats.

2 cl, 14 tbl

Предлагаемое изобретение относится к медицине, а именно к фармацевтической химии, фармакологии и технологии лекарственных форм, и направлено на создание лекарственного препарата с анальгетическими свойствами.

5 Существует ряд как природных, так и синтетических препаратов, оказывающих анальгетическое действие и предназначенных для снятия боли при различных заболеваниях.

Анальгетическими средствами, или анальгетиками (от греч. algos - боль и an - без), называют лекарственные средства, обладающие специфической способностью ослаблять или устранять чувство боли [Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16 издание.
10 М.: Новая волна, 2014. 1216 с.].

Анальгетическими средствами являются препараты, доминирующим эффектом которых является анальгезия, наступающая в результате резорбтивного действия и не сопровождающаяся в терапевтических дозах выключением сознания и выраженным нарушением двигательных функций.

15 Современные анальгетики делятся на две группы по химической природе, а также механизмам и характеру фармакологической активности.

Анальгетики группы А. Наркотические анальгетики включают природные соединения - морфин и близкие к нему алкалоиды (опиаты) и синтетические соединения, обладающие опиатоподобными свойствами (опиоиды). Для них характерна сильная анальгезирующая
20 активность, обеспечивающая возможность их использования при травмах (операционные вмешательства, ранения и др.) и при заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда, абстинентный синдром у пациентов с наркотической и лекарственной зависимостью и др.). По источникам получения и химическому строению к анальгетикам группы
25 относятся природные алкалоиды - морфин и кодеин, содержащиеся в снотворном маке; полусинтетические соединения, полученные путем химической модификации молекулы морфина (этилморфин); синтетические соединения (промедол, фентанил, пентазоцин, налбуфин, буторфанол, трамадол и др.).

Морфин и его аналоги оказывают специфическое влияние на центральную нервную
30 систему человека, которое проявляется в развитии эйфорических состояний. При применении этих препаратов возникают синдромы психической и физической зависимости, что ограничивает возможность их длительного применения. Длительное использование препаратов этой группы сопровождается необходимостью увеличения дозы лекарственного средства для достижения анальгетического эффекта. Это связано
35 с наличием привыкания к действию более низких (терапевтических) концентрации веществ при их длительном употреблении. В той или иной степени эти препараты оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

В связи с выраженным наркогенным потенциалом анальгетики группы А подлежат
40 хранению, назначению и отпуску из аптек согласно особым правилам. В последние годы ряд применявшихся анальгетиков группы А, обладающих выраженным наркогенным потенциалом (текодин, гидрокодона фосфат, фенадон, некоторые готовые лекарственные формы, содержащие опий), исключены из номенклатуры лекарственных средств в Российской Федерации [Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16 издание.
М.: Новая волна, 2014. 1216 с.]. Морфин и его аналоги в приказе МЗ РФ №326 (1997
45 г.) в списках А и Б не числятся; они включены в «Список наркотических средств, оборот которых в РФ ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством РФ» (список №2).

Синтетический анальгетик последнего поколения, относящийся к группе агонистов-

антагонистов опиатных рецепторов, - трамадол (tramadol), представляет собой \pm -транс-2-[(диметиламино)метил]-1-(*m*-метоксифенил) циклогексанола гидрохлорид [Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16 издание. М.: Новая волна, 2014. 1216 с.]. Трамадол, обладает высокой анальгетической активностью, дает быстрый и длительный эффект.

5 Трамадол уступает по активности морфину, поэтому применяется соответственно в больших дозах.

В отличие от других опиоидов, в эквивалентных дозах трамадол не угнетает кровообращения и дыхания. Из возможных побочных эффектов следует отметить развитие тошноты, головокружения, в редких случаях рвоты. Трамадол включен в

10 Список №1 сильнодействующих веществ постоянного Комитета по контролю наркотиков МЗ РФ (1998 г.).

Трамадол не является «чистым» агонистом, поэтому по эффективности объективно уступает морфину. Но, как и морфин, при повторных приемах он вызывает привыкание и интоксикацию организма у большинства пациентов. Для достижения анальгетического

15 эффекта при длительном применении необходимо повышать дозу препарата.

К представителям анальгетиков группы Б относятся синтетические лекарственные средств: производные салициловой кислоты (натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота, салициламид и др.), производные пиразолона - антипирин, метамизол натрия (анальгин), производные пара-аминофенола (или анилина) - фенацетин, парацетамол

20 [Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16 издание. М.: Новая волна, 2014. 1216 с.]. Применение этих препаратов не оказывает влияния на дыхательный и кашлевой центры. В терапевтических дозах препараты группы Б не вызывают явлений эйфории, психической и физической зависимости. Однако длительное применение, например, метамизола натрия сопровождается увеличением дозы препарата для достижения

25 желаемого анальгетического эффекта. Кроме того, наиболее часто используемые препараты из этой группы - метамизол натрия и ацетилсалициловая кислота (аспирин) - имеют ряд негативных побочных эффектов. В настоящее время метамизол натрия как лекарственный препарат запрещен к применению в 18 странах мира. К современным

30 представителям этой группы относится кеторолак, который оказывает выраженное анальгезирующее действие и обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином и значительно превосходит другие НПВП. Однако кеторолак обладает побочными эффектами, характерными для НПВП.

Таким образом, применяемые в настоящее время в клинической практике

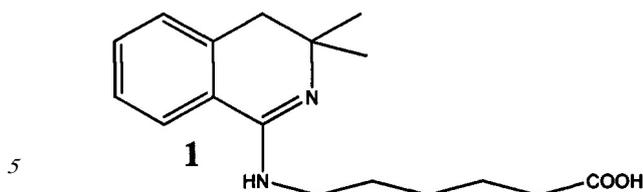
35 анальгетические препараты не являются совершенными, так как обладают серьезными побочными действиями.

Поэтому потребность в препаратах, обладающих высокой анальгетической эффективностью и низкой токсичностью весьма велика, и создание таких лекарственных средств является актуальным.

40 Техническим результатом изобретения является повышение эффективности анальгетического действия при низкой токсичности.

Технический результат достигается применением 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксаноновой кислоты (1) в комбинации с натрий карбоксиметилцеллюлозой (NaКМЦ, гидроксипропилцеллюлозой (ГПЦ),

45 гидроксипропилцеллюлозой (ГЭЦ), метилцеллюлозой, оксипропилметилцеллюлозой (ОПМЦ), поливинилпирролидоном М.м 7800-35000, крахмалом, кальция и магния стеаратами и смесью кальция и магния стеаратов, взятой в эффективном количестве.



6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксептановая кислота известна как соединение, обладающее анальгетической активностью [Патент №2223763. Российская Федерация. Заявитель и патентообладатель: Государственное учреждение Институт

10

технической химии Уральского отделения Российской академии наук (RU) МПК 61К31/472, Заявка №2001131293, заявл. 19.11.2001, опубл. 20.07.2003. Бюл. №20, 8 с.].

Фармацевтических композиций на основе данного соединения в литературе не обнаружено.

Разработана фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего

15

вещества 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксептановую кислоту и в качестве вспомогательных веществ натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), и/или гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), и/или гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), и/или метилцеллюлоза, и/или оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), и/или поливинилпирролидон М.м 7800-35000, и/или крахмал и кальция и/или магния стеараты,

20

и/или смесь кальция и магния стеаратов в соотношении 1:1-1:9 при следующем соотношении ингредиентов, вес %:

	6-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксептановая кислота	30-97
25	Натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), и/или гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), и/или гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), и/или метилцеллюлоза (МЦ), и/или оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), и/или	
30	поливинилпирролидон М.м 7800-35000 (ПВП), и/или крахмал	8-40
	Кальция и/или магния стеараты	
	и/или смесь кальция и магния стеаратов в соотношении 1:1-1:9	Остальное (до 100)

35

Крахмал и/или ПВП, NaКМЦ, ГПЦ, ГЭЦ, ОПМЦ, МЦ использовали в качестве связывающего компонента гранул, кальция и/или магния стеараты - в качестве смазывающего антифрикционного компонента (Чуешев В.И., Чернов Н.Е., Хохлова Л.Н. и др. Промышленная технология лекарств, Харьков, Издательство НФАУ МКТ-книга, 2002, т. 2, с. 330-334). В то же время ПВП, NaКМЦ, ГПЦ, ГЭЦ, ОПМЦ и МЦ использовались для пролонгирования действия субстанции (Чуешев В.И., Чернов Н.Е., Хохлова Л.Н. и др. Промышленная технология лекарств, Харьков, Издательство НФАУ

40

МКТ-книга, 2002, т. 2, с. 352-355).

Фармацевтическую композицию получают следующим образом: 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксептановую кислоту увлажняют водным раствором связывающего вещества натрий карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ) и/или гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) и/или гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) и/или метилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона М.м 7800-35000 и/или крахмала, гранулируют, получая гранулы до 2 мм, сушат при температуре не более 100°C,

45

гранулируют, получая гранулы не более 1 мм. Полученные гранулы опудривают антифрикционными веществами кальция и/или магния стеаратами и/или их смесью. Полученную смесь помещают в твердые желатиновые капсулы с крышечкой или прессуют таблетки массой 0,15-0,7 г.

5 Примеры конкретного выполнения:

Пример 1. Фармакологическая композиция №1. 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксановую кислоту (0,3 г) увлажняют водным раствором 0,02 г Na-КМЦ, гранулируют, сушат, гранулируют и просеивают через сито с диаметром отверстий не более 1 мм, Полученную массу опудривают 0,001 г кальция стеарата с размером частиц не более 0,16 мм и прессуют таблетки на таблеточном прессе.

10 Пример 2. Фармакологическая композиция №2. 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксановую кислоту (0,35 г) увлажняют водным раствором 0,04 г ГПЦ, гранулируют, сушат, гранулируют и просеивают через сито с диаметром отверстий не более 1 мм, Полученную массу опудривают 0,007 г кальция стеарата с размером частиц не более 0,16 мм и прессуют таблетки на таблеточном прессе.

15 Пример 3. Фармакологическая композиция №3. 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксановую кислоту (0,3 г) увлажняют водным раствором 0,05 г ГЭЦ, гранулируют, сушат, гранулируют и просеивают через сито с диаметром отверстий не более 1 мм, Полученную массу опудривают 0,005 г кальция стеарата с размером частиц не более 0,16 мм и прессуют таблетки на таблеточном прессе.

20 Пример 4. Фармакологическая композиция №4. 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксановую кислоту (0,3 г) увлажняют водным раствором 0,06 г МЦ, гранулируют, сушат, гранулируют и просеивают через сито с диаметром отверстий не более 1 мм, Полученную массу опудривают 0,004 г магния стеарата с размером частиц не более 0,16 мм и прессуют таблетки на таблеточном прессе.

25 Пример 5. Фармакологическая композиция №5. 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксановую кислоту (0,35 г) увлажняют водным раствором 0,07 г крахмала в виде клейстера, гранулируют, сушат, гранулируют и просеивают через сито с диаметром отверстий не более 1 мм, Полученную массу опудривают 0,005 г магния стеарата с размером частиц не более 0,16 мм, фасуют и упаковывают в желатиновые капсулы с крышечкой.

30 Пример 6. Фармакологическая композиция №6. 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксановую кислоту (0,35 г) увлажняют водным раствором 0,05 г ПВП, гранулируют, сушат, гранулируют и просеивают через сито с диаметром отверстий не более 1 мм, Полученную массу опудривают 0,006 г магния стеарата с размером частиц не более 0,16 мм, фасуют и упаковывают в желатиновые капсулы с крышечкой.

35 Пример 7. Фармакологическая композиция №7. 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксановую кислоту (0,35 г) увлажняют водным раствором 0,07 г МЦ, гранулируют, сушат, гранулируют и просеивают через сито с диаметром отверстий не более 1 мм, Полученную массу опудривают 0,005 г смеси магния стеарата и кальция стеаратом 1:1 с размером частиц не более 0,16 мм, фасуют и упаковывают в желатиновые капсулы с крышечкой.

Все полученные таблетки и капсулы, содержащие 6-(3,3-диметил-3,4-

дигидроизохинолин-1-ил) аминоксановую кислоту удовлетворяют требованиям ГФ Х111 издания. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели качества гранулятов, таблеток и капсул производного изохинолина и аминоксановой кислоты, приготовленных с различными вспомогательными веществами

Фармацевтическая композиция, №	Сыпучесть, кг $\times 10^3$ /с		Механическая прочность таблеток на		Распадаемость, с
	С вибрацией	Без вибрации	сжатие, Н	истирание, %	
1	7,41 \pm 0,32	7,70 \pm 0,19	84	99,4 \pm 0,30	653 \pm 19
2	8,25 \pm 0,24	8,71 \pm 0,33	89	99,2 \pm 0,24	631 \pm 15
3	7,49 \pm 0,33	7,87 \pm 0,32	106	99,5 \pm 0,26	789 \pm 22
4	7,90 \pm 0,37	8,34 \pm 0,32	99	99,1 \pm 0,33	756 \pm 23
5	7,30 \pm 0,24	8,11 \pm 0,27	-	-	578 \pm 18

6	7,60 \pm 0,34	8,06 \pm 0,29	-	-	367 \pm 28
7	7,85 \pm 0,32	7,95 \pm 0,33	-	-	765 \pm 30

Предлагаемое соотношение действующих и вспомогательных веществ является оптимальным, обеспечивает получение качественных таблетированных и капсулированных лекарственных препаратов 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксановой кислоты и достижение необходимого терапевтического эффекта.

Изучение биодоступности фармацевтической композиции.

Исследование биодоступности фармацевтической композиции проводили в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с. и Руководством по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП», том 1, 2013, Приложение III.

Эксперименты по изучению фармакокинетики субстанции 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминоксановой кислоты и ее фармацевтической композиции с производными целлюлозы были выполнены на 100 белых беспородных крысах-самцах массой 300 \pm 25 г. Субстанцию и композицию вводили зондом внутрижелудочно в дозе 30 мг/кг (из расчета на субстанцию). Взятие проб крови проводили через 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 24,0 часа после введения изучаемого соединения или композиции.

Содержание изучаемого соединения определяли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Миллихром А-02» с колонкой D2 \times 75 мм с обращено-фазным сорбентом ProntoSIL - 120-5-C18 AQ. В качестве подвижной фазы использовали элюент А (4,0 М LiOClO₄ - H₂O 1:19) и элюент Б (Ацетонитрил). Скорость потока подвижной фазы - 120 мкл/мин, режим элюирования: градиентный 0-70% Ацетонитрил, давление 2,3-4,5 мПа. Объем вводимой пробы 50 мкл. Время удерживания препарата 12,92 \pm 0,78 мин. Извлечение изучаемого препарата проводили из плазмы крови при экстракции ацетонитрилом в соотношении 1:5. Пробы центрифугировали в течение 15 минут при 5000 об/мин. Супернатанты отделяли (снимали всю надосадочную жидкость)

Полученное извлечение концентрировали упариванием в термостате при температуре 37 $^{\circ}$ C в течение 6 часов. Сухой остаток растворяли в 0,2 мл воды очищенной непосредственно перед анализом. Результаты изменения концентрации соединения 1 в зависимости от времени в составе различных фармацевтических композиций приведены

в таблице 2. Фармакокинетические параметры рассчитывали статистически с использованием программы Statistika. Ver.6.0.

Таблица 2. - Концентрация соединения 1 (мг/кг) в составе фармацевтических композиций ($M \pm m$).

Точка	P ₀	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈
Время	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	4,0	6,0	8,0	24,0
Соединение 1 (п/о)	0,0±0,0	31,4±9,7	14,5±5,1	4,6±1,4	12,4±6,6	3,4±0,8	5,2±1,9	1,2±0,9	0,0±0,0
Соединение 1 + Na-КМЦ	0,0±0,0	5,4±2,2	15,6±5,4	4,1±2,2	9,8±1,1	8,5±5,1	1,3±0,7	1,3±0,9	0,0±0,0
Соединение 1 + ГПЦ	0,0±0,0	9,3±2,8	9,4±1,5	10,8±3,3	10,9±5,0	5,5±0,9	3,8±1,4	5,2±2,6	3,1±1,7
Соединение 1 +ГЭЦ	0,0±0,0	17,5±9,5	20,2±6,0	10,1±1,1	14,1±3,9	13,5±4,0	4,2±0,8	9,7±3,1	6,2±3,4
Соединение 1 +МЦ-100	0,0±0,0	12,1±2,2	11,0±4,3	15,3±2,9	8,4±3,6	10,0±1,9	7,6±1,7	10,6±2,5	5,4±2,2

Рассчитанные фармакокинетические параметры соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокснковой кислоты субстанции и в смеси со вспомогательными веществами приведены в таблице 3.

Таблица 3- Фармакокинетические параметры соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокснковой кислоты субстанции и в смеси со вспомогательными веществами при пероральном пути введения

Параметр	соединение 1	Фармацевтическая композиция соединения 1 с ...			
		№1 Na-КМЦ	№2 ГПЦ	№3 ГЭЦ	№4 МЦ
t _{max}	0,83±0,29	1,33±0,29	1,17±0,38	1,17±0,38	2,33±0,72
C _{max}	20,14±5,96	17,06±5,69	13,58±4,93	29,83±7,19	17,13±2,13
AUC _{0-∞}	87,72±16,92	141,87±55,06	140,53±40,25	344,05±82,54	399,56±62,19
C _{max} /AUC _{0-∞}	0,31±0,08	0,20±0,08	0,172±0,07	0,12±0,02	0,06±0,02
Kel	0,268±0,018	0,237±0,141	0,116±0,023	0,104±0,034	0,064±0,028
T _{1/2}	2,58	2,92	5,97	6,68	10,90

Основные фармакокинетические параметры (таблица 3) соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокснковой кислоты и ее в составе фармацевтических композиций свидетельствуют, что время достижения максимальной концентрации в крови увеличивается при введении Na-КМЦ, ГПЦ и ГЭЦ. МЦ достоверно увеличивает t_{max} в 2,5 раза. При этом все использованные вспомогательные вещества не оказывают значимого влияния на C_{max}.

Анализ основного параметра, характеризующего степень биодоступности действующего вещества из лекарственной формы - AUC_{0-∞} указывает на повышение данного параметра после введения Na-КМЦ, ГПЦ. После введения ГЭЦ и МЦ значение AUC_{0-∞} составило 344,05±82,54 и 399,56±62,19, что в 4-5 раз больше значения субстанции 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокснковой кислоты.

Параметр, характеризующий скорость всасывания - C_{max}/AUC_{0-∞} для изучаемой субстанции составил 0,31±0,08 ч⁻¹, а для всех фармацевтических композиций данный параметр уменьшился, что позволяет говорить об уменьшении скорости всасывания,

особенно у композиции №4.

Введение таких производных целлюлозы, как ГПЦ, ГЭЦ и МЦ в состав фармацевтических композиций позволяет увеличить $T_{1/2}$ в 2-3 раза, то есть до 6-10 часов.

5 Изучение фармакодинамики соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты и ее в составе фармацевтических композиций при пероральном пути введения

10 Сравнение фармакодинамических свойств субстанции 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты и ее в смеси со вспомогательными веществами проводили на модели отдергивания хвоста от луча света. Результаты представлены в таблице 4.

15 **Таблица 4 – Анальгетические свойства соединения 1 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты и в смеси со вспомогательными веществами на модели «отдергивание хвоста от луча света» через 8 часов после введения**

Параметр	Субстанция	Композиции субстанции с ...			
		№2 (ГПЦ)	№3 (ГЭЦ)	№4 (МЦ)	Контроль
20 Время отдергивания (с)	10,3±0,7	14,3±1,6*	8,4±0,8	13,8±1,8*	8,3±1,0

*- $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля

25 Фармакодинамический анализ на экспериментальных животных свидетельствует о сохранении анальгетического эффекта соединения 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминогексановой кислоты при пероральном введении в составе фармацевтических композиций №2 и №4 через 8 часов после введения, что говорит о пролонгировании анальгетического эффекта по сравнению с соединением 1. Полученные фармакодинамические результаты коррелируют с результатами 30 фармакокинетики.

Фармакологические свойства заявленного соединения.

35 В патенте РФ №2223763, приведены результаты скринингового исследования и данные по анальгетической активности соединения 1, которых недостаточно, в частности, нет данных, свидетельствующих об отсутствии наркотического эффекта, вызывает сомнение выявленная величина острой токсичности соединения 1 и не указан вид животных, на которых проводилось исследование. В связи с этим нами проведены дополнительные углубленные фармакологические исследования по эффективности и безопасности соединения 1.

40 Исследование соединения 1 проводилось в сравнении с разрешенными в РФ препаратами наркотического (трамадол, морфин) и ненаркотического (кеторолак, метамизол натрия) действия. Терапевтический индекс (ЛД50/ЕД50): для морфина равен - 71; трамадола - 53,52; кеторолака - 116,06; соединение 1 - более 200. Анализ терапевтических индексов препаратов показал, что соединение 1 обладает наибольшим терапевтическим индексом и является более безопасным.

45 Полученное соединение 1 обладает следующими фармакологическими свойствами.

1. Определение острой токсичности

Препараты вводили перорально через металлический атравматичный зонд в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксона, медленно погружая зонд до желудка.

Для достижения больших доз препарата лекарственную форму вводили животным многократно с интервалами 30 минут. Общее время введения не превышало 6 часов.

Каждую дозу препарата вводили группам по 5 животных одного пола. Кроме того, в эксперименте были задействованы аналогичные по численности группы контрольных животных каждого пола, которые получали растворитель (воду дистиллированную) в эквивалентных весу количествах.

В данном исследовании использовались крысы массой 180-250 г, возраст 13-17 недель, так как они являются оптимальным видом животных для исследования препарата с пероральным способом введения.

Для исследования острой токсичности были выбраны дозы меньше и больше 2000 мг/кг. Период наблюдения составил 14 суток [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. // Под ред. Хабриева Р.У. - М: Медицина, 2005, 832 с.] [Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств (Официальное издание). // Части 1,3. Фармакологический комитет.- М. - 1975 - 1981].

При определении острой токсичности соединение 1 проявило низкую токсичность.

Для крыс показатель LD₅₀ рассчитать не удалось ввиду отсутствия дозы, вызывающей смерть животных. Максимальная введенная доза составила 6000 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов соединение относится к классу практически нетоксичных веществ [Измеров И.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов. М.: Медицина, 1977. С. 196-197].

Исследования соединения 1 на анальгетическую активность проводили в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с. ЕД соединения 1 по данной методике составляет при пероральном введении 30 мг/кг.

2. Определение анальгетической активности на модели «Дозированное механическое раздражение основания хвоста мышей с помощью зажима (метод Гафнера) с альтернативным учетом двигательной реакции мышей»

Тест зажима основания хвоста по Гафнеру (Haffner's tail clip test) основан на раздражении низкопороговых механорецепторов и ноцицепторов рецептивного поля врожденного рефлекса скручивания к основанию хвоста.

Эксперименты проводят на крысах. Врожденную оборонительную реакцию крыс на защемление корня хвоста специальным зажимом оценивают, используя 4-бальную шкалу: 0 - отсутствие реакции, 1 - вздрагивание, 2 - побежка вперед, 3 - скручивание к основанию хвоста и кусание зажима. Критерием анальгетического эффекта считают достоверное уменьшение интенсивности болевых реакций, оцененной в баллах, относительно контрольной группы.

Модель механической соматической боли

Анальгетическое действие при механической соматической боли оценивали в тесте зажима основания хвоста. В эксперименте использовали белых аутбредных крыс обоего пола. Оценку анальгетического эффекта проводили в сравнении с контрольной группой и с анальгетиками различных групп, вводимых в терапевтических дозах (Кеторолак, Трамадол).

Использовали сильную и среднюю степень зажима. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты изучения анальгетического эффекта препарата на модели механической соматической боли

Экспериментальная группа	Сильная степень зажима		Средняя степень зажима	
	Всего баллов	Среднее ± ст. откл.	Всего баллов	Среднее ± ст. откл.
Трамадол, 4,29 мг/кг				
Самцы	9	2,25±0,5	9	2,25±0,96
Самки	10	2,5±0,58	7	1,75±1,50
Без учета пола	19	2,38±0,52	16	2,00±1,20
Кеторолак, 0,85 мг/кг				
Самцы	5	1,25±0,96*	5	1,25±0,50*
Самки	9	2,25±0,96	6	1,50±0,58*
Без учета пола	14	1,75±1,04	11	1,38±0,52*
Соединение формулы 1, 30 мг/кг				
Самцы	6	1,5±1,29 *	5	1,25±0,50*
Самки	9	2,25±0,96	6	1,50±0,58*
Без учета пола	15	1,88±1,13	11	1,38±0,52*
Контроль				
Самцы	10	2,5±1,00	10	2,50±0,58
Самки	8	2,0±1,15	10	2,50±0,58
Без учета пола	18	2,25±1,04	20	2,50±0,53

* $p \leq 0,05$ по отношению к данным контрольной группы.

Таким образом, соединение формулы 1: 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетановая кислота в средней эффективной дозе 30 мг/кг проявляет анальгетическую активность в тесте механического раздражения основания хвоста, сопоставимую зарегистрированным ненаркотическим анальгетиком Кеторолаком (ЗАО «Активный компонент»).

3. Определение анальгетической активности на модели «Электрическое раздражение кожи хвоста крыс с определением порога ноцицептивной реакции по пisku («вокализации») животных»

Для оценки антиноцицептивного эффекта на модели боли, вызванной электрокожным раздражением, использовали белых нелинейных крыс обоего пола массой 250-300 грамм. В эксперименте было задействовано 3 группы животных для оценки анальгетического эффекта соединения формулы 1 и препаратов сравнения Трамадола и Кеторолака. Соединение формулы 1 в дозе 30 мг/кг и препараты сравнения в терапевтических дозах вводили за 30 минут до нанесения источника раздражения.

Оценку антиноцицептивного действия проводили исходя из порога вокализации, регистрируя силу тока, выраженного в мА. Изучали данный параметр через 30 и 60 минут после введения исследуемого вещества и препаратов сравнения. Полученные данные сравнивали с фоновыми значениями экспериментальных животных этих групп. Результаты исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты изучения анальгетического действия препарата на модели электрокожного раздражения хвоста крыс

Препарат	Время исследования (минуты после введения)		
	Фон	Через 30 минут	Через 60 минут
Кеторолак, 0,85 мг/кг			
Самки	0,37±0,12	0,47±0,12	0,47±0,06
Самцы	0,65±0,21	0,45±0,07	0,50±0,00
Без учета пола	0,48±0,20	0,46±0,09	0,48±0,04
Трамадол, 4,29 мг/кг			
Самки	0,30±0,10	0,40±0,17	0,53±0,06
Самцы	0,80±0,14	0,50±0,00	0,55±0,07
Без учета пола	0,50±0,29	0,44±0,13	0,54±0,05
Соединение формулы 1, 30 мг/кг			
Самки	0,50±0,10	0,47±0,25	0,47±0,12
Самцы	0,57±0,60	0,60±0,32	0,90±0,56
Без учета пола	0,53±0,12	0,60±0,30	0,68±0,43

Исходя из представленных данных, можно предположить отсутствие выраженного анальгетического влияния заявляемого препарата и препаратов сравнения на модель боли, вызванной электрокожным раздражением.

4. Определение анальгетической активности на модели «Термическое раздражение кожи хвоста мышей или крыс с помощью сфокусированного теплового пучка (тест отдергивания хвоста) с регистрацией латентного периода рефлекторного двигательного ответа или термическое раздражение кожи лап мышей при помещении животных на нагретую металлическую поверхность (тест горячей пластинки) с регистрацией латентного периода двигательной реакции»

Тест отдергивания хвоста от теплового излучения (tail-flick)

Исследования проводят на крысах или мышах. Болевое раздражение наносят на хвост локально, воздействуя постепенно увеличивающимся тепловым излучением. Регистрируют латентный период реакции отдергивания хвоста (время избавления от болевого раздражителя). Как правило, величина латентного периода реакции составляет от 2 до 10 с (чаще всего 2-4 с). Удлинение времени реакции интерпретируется как обезболивающее действие.

Критерием анальгетического эффекта считают достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Исследования проводили на нелинейных крысах массой 200-250 грамм. Группы состояли из 6 животных. В группу были включены животные обоего пола.

Соединение 1 вводили перорально за 30 минут до нанесения термического раздражения.

Болевое раздражение в виде сфокусированного пучка света наносили на хвост локально, воздействуя постепенно увеличивающимся тепловым излучением.

Регистрировали латентный период реакции отдергивания хвоста (время избавления от болевого раздражителя). Результаты сравнительного изучения антиноцицептивного действия препарата представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Анальгетическая активность препарата на модели отдергивания хвоста от пучка света при пероральном способе введения на крысах

Исследуемое соединение/ Доза	Время отдергивания хвоста от пучка света, с
Соединение 1, 30 мг/кг	19,67±6,86*
Кеторолак 0,85 мг/кг	15,38±6,37*
Трамадол 4,29 мг/кг	10,00±4,07
Контроль	9,57±2,94

* $p < 0,05$ по отношению к исходным данным

Как следует из данных таблицы соединение 1: 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетановая кислота в дозе 30 мг/кг при пероральном введении крысам проявил выраженную анальгетическую активность, превышающую зарегистрированные анальгетики Кеторолак (0,85 мг/кг перорально) и Трамадол (4,29 мг/кг перорально).

Тест «горячая пластинка»

В данном исследовании в качестве модели термической боли был выбран тест термическое раздражение кожи лап или «горячая пластинка». Критерием анальгетического эффекта считают достоверное увеличение латентного периода реакции после введения исследуемого вещества [Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. // М: Медицина, 1974, 143 с.].

Для оценки анальгетической активности соединения 1 на модели термической соматической боли было проведено два различных исследования на разных видах животных.

В первом опыте использовали беспородных белых мышей обоего пола массой 18-22 г. Мышь помещали на пластинку, нагретую до 55°C, и оценивали время наступления оборонительного рефлекса - облизывание задней лапки. Эффект оценивали через 30, 60 и 120 минут после введения соединений. В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 секунд.

Результаты исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Анальгетическая активность соединения 1 методом «горячей пластинки» при пероральном способе введения на мышах

Доза	Время наступления оборонительного рефлекса, с			
	Исходное	Через		
		30 мин	60 мин	120 мин
Соединение 1, 10 мг/кг	11,58±0,91	11,83±1,42	11,25±1,20	14,67±1,82
Соединение 1, 50 мг/кг	9,42±0,69	12,25±1,11	12,33±1,93	12,08±1,18
Соединение 1, 100 мг/кг	12,00±0,86	15,58±1,23*	12,75±0,77	17,67±1,50*

* - $p < 0,05$ по отношению к исходным данным.

Во втором опыте использовали белых нелинейных крыс обоего пола, массой 250-300 г, в группах содержалось по 8-10 животных.

Исследования были проведены в следующих дозах:

- в дозе, близкой по значению к ЕД50 - 30 мг/кг,
- в дозе меньше ЕД50 - 20 мг/кг,

- в дозе больше ЕД₅₀ - 40 мг/кг.

Указанные дозы вводили группе экспериментальных животных перорально за 30 минут до начала эксперимента.

Через 30 минут после введения соединения формулы 1 животные по одному помещались на металлическую пластину, нагретую до 55-57°C.

Регистрировали время наступления ноцицептивной реакции - облизывания задней лапки. Результаты исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Анальгетическая активность методом «горячей пластинки» при пероральном способе введения на крысах

Группа животных/Доза	Контроль	20 мг/кг	30 мг/кг	40 мг/кг
Время наступления оборонительного рефлекса, с	6,71±2,06	7,00±3,61	8,71±2,63	17,86±4,14*

* $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

Анализ полученных данных свидетельствует о наличии анальгетических свойств у исследуемого соединения на модели боли «горячая пластинка», при этом имеются отличия в индивидуальной чувствительности крыс и мышей, что нашло отражение в дозах, необходимых для достижения анальгетического эффекта: 40 мг/кг для крыс и 100 мг/кг для мышей.

5. Определение анальгетической активности на модели «Химическое раздражение, вызываемое внутрибрюшинным введением мышам или крысам 0,6% раствора уксусной кислоты или другого общепринятого анальгетического вещества с оценкой характерных двигательных ответов (тест корчей)»

Эксперименты проводили на крысах и мышах. Регистрировалось число корчей на протяжении 20 мин после внутрибрюшинного введения раствора уксусной кислоты (время наблюдения может варьировать от 10 до 30 мин). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное уменьшение числа корчей в получавшей препарат группе относительно контрольной группы [Chernov N.I., Wilson D.E., Fowler W.F., Plummer A.J. Non-specificity of the mouse writhing test // Arch Int Pharmacodyn Ther. - 1967. - V. 167 (1). - P. 171-178], при условии исключения миорелаксантного действия у изучаемого соединения. Число корчей в контрольной группе зависит от температуры окружающей среды. Максимальное количество корчей наблюдается в комфортной среде (27-28°C), а при повышении или снижении температуры их число снижается [Колотилова А.Б., Гузевых Л.С., Валуйских Д.В., Емельянова Т.Е. Роль опиоидной системы в изменении болевой чувствительности, вызванном холодной и жаркой температурой окружающей среды // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2008. - Т. 145, №6. - С. 652-655]. Частота корчей спонтанно уменьшается со временем, что не позволяет оценить длительность действия болеутоляющих средств.

Эксперимент на мышах. Мышам внутрибрюшинно вводили 0,75% водный раствор уксусной кислоты из расчета 0,25 мл на 10 г массы животного и подсчитывали количество корчей в течение 10 минут [Koster R., Anderson M., De Beer E.J. Acetic acid for analgetic screening // Fed. Proc. - 1959. - 18 (1). - P. 412]. Исследуемые вещества вводили перорально, препарат в дозе 50 мг/кг, препарат сравнения аналгин в дозе, соответствующей ЕД₅₀ по тесту «уксусные корчи» [Сюбаев Р.Д., Машковский М.Д., Шварц Г.Я., Покрышкин В.И. Сравнительная фармакологическая активность современных нестероидных противовоспалительных препаратов // Хим.-фарм. журнал.

- 1985. - №1. - С. 33-39]. Результаты оценивали по способности снижать количество корчей (в %) по сравнению с контрольной группой (таблица 10).

Таблица 10 – Изучение анальгетического действия соединения 1 в «тесте укусных корчей» на мышах

Лекарственный препарат	Количество корчей	Уменьшение количества корчей по отношению к контролю, %
Контроль	27,90	-
Соединение 1, 50 мг/кг	8,33*	70
Анальгин, 55 мг/кг	12,60*	55

* - $p \leq 0,05$ по отношению к контролю

Эксперимент на крысах. Регистрируется число характерных двигательных реакций (лордозов, «корчей») на протяжении 20 мин после внутрибрюшинного введения 0,75% раствора уксусной кислоты в объеме 0,5 мл на крысу.

Критерием анальгетического эффекта считают достоверное уменьшение числа корчей в группе экспериментальных животных после введения лекарственного средства относительно контрольной группы.

Исследование проводили в сравнении с Кеторолаком и Трамадолом в терапевтических дозах. Результаты изучения анальгетического действия соединения формулы 1 в «тесте укусных корчей» представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Изучение анальгетического действия в тесте «укусных корчей» на крысах

Препарат/ Соединение	Латентное время, мин	0-10 мин Число корчей	10-20 мин Число корчей
Контроль			
Среднее	5,6	13,0±5,2	23,4±7,1
Среднее за 20 мин		36,4 ± 9,1±	
Кеторолак, 0,85 мг/кг			
Среднее	10,0	4,8±4,9	8,5±2,8
Среднее за 20 мин		13,3±6,8*	
Соединение 1, 30 мг/кг			
Среднее	7,0	0,67 ± 0,8	8,5±3,1
Среднее за 20 мин		9,5±7,5*	
Трамадол, 4,29 мг/кг			
Среднее	8,5	4,1±4,0	7,8±14,4
Среднее за 20 мин		12,2±5,4*	

* $p \leq 0,05$ по отношению к данным контрольной группы.

6. Специфичность опиоидного характера антиноцицептивного действия соединения 1 с использованием предварительного введения налоксона

Специфичность опиоидного характера антиноцицептивного действия соединения 1 определяли предварительным введением налоксона. Налоксон является полным антагонистом опиоидных рецепторов. Снижение анальгетической активности соединения 1 на фоне предварительно введенного налоксона может свидетельствовать о наличии опиоидного механизма в реализации анальгетического эффекта.

Исследование соединения 1 на крысах перорально в дозе, практически равной средней эффективной дозе ЕД50 30 мг/кг. За 15 минут до введения исследуемого средства экспериментальным животным был внутримышечно введен налоксон в дозе 1 мг/кг.

Анальгетическая активность соединения 1 при данном пути введения была оценена на двух моделях боли: дозированное механическое раздражение основания хвоста и модель боли (таблица 12), вызванной альгогенами (тест укусных корчей).

Таблица 12 – Результаты антиноцицептивного действия на разных моделях боли при пероральном введении крысам

Модель боли	Результат без введения Налоксона		Результат на фоне введения Налоксона	
Дозированное механическое раздражение основания хвоста (средняя степень зажима)				
	Сумма баллов	Среднее значение	Сумма баллов	Среднее значение
Соединение 1, 30 мг/кг				
Самцы	5	1,25±0,50	6	1,50±0,58
Самки	6	1,50±0,58	7	1,7±0,505
Без учета пола	11	1,38±0,52	13	1,63± 0,62
Контроль				
Самцы	10	2,50±1,00	10	2,50±0,58
Самки	8	2,00±1,15	10	2,50±0,58
Без учета пола	18	2,25±1,04	20	2,50±0,53
Укусные корчи				
Соединение 1, 30 мг/кг	Результат без введения Налоксона		Результат на фоне введения Налоксона	
Среднее за 20 мин	9,5±7,5		10,8±6,2	
Контроль	36,4±9,1			

Исследование анальгетической активности было проведено на белых нелинейных неполовозрелых мышах-самцах массой 20-24 грамма.

Для оценки антиноцицептивного эффекта было использовано две модели: тест «горячая пластинка», позволяющий оценить наличие анальгетического эффекта на супраспинальном уровне и тест «укусные корчи», имитирующий висцеральные боли, позволяющий говорить об обезболивании на периферическом уровне [Спасов А.А. Анальгетические свойства производного морфолиноэтилимидазобензимидазола // Экспериментальная и клиническая фармакология. - №10. - 2013. - Т. 76. - С. 15-18.].

Исследование анальгетической активности на модели «горячая пластинка» было проведено на приборе «Hot plate Analgesia» (ПТС, Inc., США). Соединение 1 и препарат сравнения наркотический анальгетик морфин были введены за 60 минут до начала исследования. Каждая группа состояла из 10 животных. Соединение 1 вводили в дозе 50 мг/кг внутривентриально. Препарат сравнения - морфин в дозе 3 мг/кг внутривентриально [Колик Л.Г. Экспериментальное изучение антиноцицептивных свойств дипептида ГБ-115 при химической и термической стимуляции / Л.Г. Колик, В.Н. Жукова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Бюллетень экспериментальной фармакологии и медицины. - Т. 153. - №4. - 2012. - С. 455-459]. Для оценки наличия/отсутствия опиоидного компонента в реализации анальгетического эффекта препарата был использован полный антагонист опиоидных рецепторов Налоксон 1 мг/кг подкожно, который вводили за 15 минут до введения морфина и соединения формулы 1 [Колик Л.Г. Экспериментальное изучение антиноцицептивных свойств дипептида ГБ-115 при химической и термической стимуляции/ Л.Г. Колик, В.Н. Жукова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин // Бюллетень

экспериментальной фармакологии и медицины, Т. 153, №4, 2012. - с. 455-459; Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // М.: Гриф и К, 2012, 944 с.; Millan M.J., Czlonkowski, A., Lipkowski, A. & Herz, A. κ -Opioid receptor-mediated antinociception in the rat. II. Supraspinal in addition to spinal sites of action. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1989. - 251. - С. 342-350.]. В группе контроля вводили воду для инъекций, являющуюся растворителем для препаратов и морфина, в объеме 0,03 мл /10 г мышцы внутривнутрибрюшинно.

Мышей помещали на нагретую до $53 \pm 0,1^\circ\text{C}$ пластину и регистрировали время наступления оборонительной реакции, выражающейся в облизывании задней лапы. Статистически значимое увеличение латентного периода в сравнении с группой контроля расценивали как наличие анальгетического эффекта.

Результаты исследования анальгетической активности на модели «горячая пластинка» представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Анальгетическая активность препарата в тесте «горячая пластинка»

Препарат	Латентный период	
	Секунды	% в сравнении с контролем (вода для инъекций)
Соединение формулы 1, 50 мг/кг	13,8 \pm 1,9*	56,8
Соединение формулы 1, 50 мг/кг + Налоксон	13,8 \pm 2,0*	56,8
Морфин, 3 мг/кг	14,8 \pm 1,5*	68,8
Морфин, 3 мг/кг + Налоксон	11,0 \pm 1,8	25,0
Налоксон	9,0 \pm 0,4	20,0
Вода для инъекций	8,8 \pm 0,8	-

* $p < 0,05$

Как следует из таблицы, через 60 минут после внутривнутрибрюшинного введения соединения 1 статистически достоверно проявляет анальгетический эффект на модели «горячая пластинка» в дозе 50 мг/кг по сравнению с контрольной группой.

Анальгетический эффект морфина на фоне предварительно введенного налоксона статистически достоверно снижается. В то же время анальгетический эффект соединения формулы 1 достоверно сохраняется на фоне предварительно введенного Налоксона, что свидетельствует об отсутствии участия опиоидной системы в механизме действия исследуемого препарата.

Исследование антиноцицептивного действия препарата на периферическом уровне проводили на модели «уксусных корчей». Каждая группа состояла из 20 животных.

Соединение 1 в дозе 50 мг/кг, а морфин в дозе 3 мг/кг вводили внутривнутрибрюшинно за 30 минут до введения уксусной кислоты (0,75% раствор внутривнутрибрюшинно в дозе 0,1 мл/10 г мышцы). В группе контроля животным вводили воду для инъекций в объеме 0,03 мл /10 г мышцы внутривнутрибрюшинно.

Регистрировали число характерных «корчей» (лордозов) в течение следующих 15 минут от момента введения уксусной кислоты. Статистически значимое уменьшение числа корчей в сравнении с группой контроля оценивали как наличие анальгетического эффекта. Результаты исследования представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка анальгетического эффекта соединения 1 на модели «уксусных корчей»

Препарат	Количество корчей	% уменьшения в сравнении с контрольной группой
Соединение 1, 50 мг/кг	18,2±7,8*	43,8
Соединение 1, 50 мг/кг + Налоксон	21,0±6,6*	35,2
Морфин, 3 мг/кг	1,4±1,3*	95,6
Морфин, 3 мг/кг + Налоксон	28,3±7,9	12,7
Контроль (вода для инъекций)	32,4±4,3	-

* $p < 0,05$

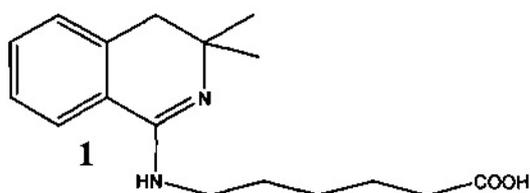
Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о наличии периферического анальгетического эффекта соединения 1 в дозе 50 мг/кг внутривенно, при этом данный анальгетический эффект сохраняется на фоне предварительно введенного налоксона. Анальгетический эффект морфина на фоне налоксона достоверно снижается.

Таким образом, результаты исследования анальгетической активности соединения 1: 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксикислоты на фоне предварительно введенного Налоксона в сравнении с наркотическим анальгетиком морфином, позволяют говорить о наличии супраспинального и периферического антиноцицептивного эффекта у соединения 1 в дозе 50 мг/кг внутривенно, при этом данный эффект сохраняется на сопоставимом уровне на фоне предварительно введенного Налоксона, что позволяет утверждать отсутствие опиоидного компонента в механизме антиноцицептивного действия 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксикислоты и относить его к классу ненаркотических анальгетиков.

Согласно результатам испытаний получено высокоэффективное ненаркотическое синтетическое анальгетическое средство, имеющее терапевтический индекс (ТИ) 200, не имеющее негативных побочных фармакологических эффектов, характерных для группы наркотических обезболивающих препаратов, прежде всего не вызывающее зависимости и привыкания, присущих известным аналогам (морфину, трамадолу), и сопоставимое в терапевтических дозах по силе анальгезирующего эффекта с кеторолаком.

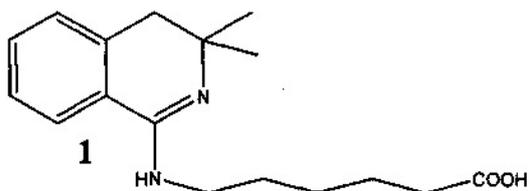
(57) Формула изобретения

1. Применение 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксикислоты формулы



в качестве соединения, оказывающего анальгетическое действие и предназначенного для снятия механической соматической боли при заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом.

2. Фармацевтическая композиция, обладающая анальгетической активностью, включающая в качестве активного начала 6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминокетоксикислоту формулы 1:



взятую в эффективном количестве, отличающаяся тем, что содержит вспомогательные вещества при следующем соотношении ингредиентов, вес. %:

10	6-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) аминогексановая кислота	30-97
	натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), и/или гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), и/или гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), и/или метилцеллюлоза (МЦ), и/или оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), и/или	
15	поливинилпирролидон М.м 7800-35000 (ПВП), и/или крахмал	8-40
	кальция и/или магния стеараты и или смесь кальция и магния стеаратов в соотношении 1:1- 1:9	остальное (до 100)

20

25

30

35

40

45