

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 21318

(13) С1

(46) 2017.10.30

(51) МПК

A 61K 31/47 (2006.01)

A 61P 23/02 (2006.01)

(54)

СРЕДСТВО ДЛЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

(21) Номер заявки: а 20140311

(22) 2014.06.09

(43) 2016.02.28

(71) Заявители: Гончарук Виктор Владимирович (ВУ); Вдовиченко Владимир Петрович (ВУ); Коршак Татьяна Александровна (ВУ); Бубен Александр Леонидович (ВУ); Пралиев Калдыбай Джайловович (KZ)

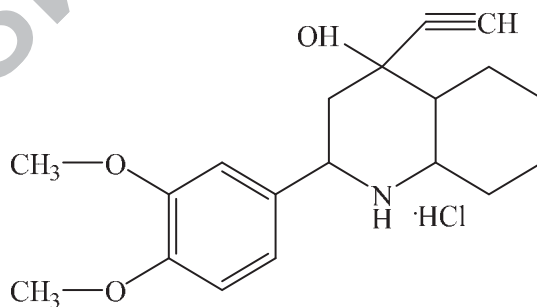
(72) Авторы: Гончарук Виктор Владимирович (ВУ); Вдовиченко Владимир Петрович (ВУ); Коршак Татьяна Александровна (ВУ); Бубен Александр Леонидович (ВУ); Пралиев Калдыбай Джайловович (KZ)

(73) Патентообладатели: Гончарук Виктор Владимирович (ВУ); Вдовиченко Владимир Петрович (ВУ); Коршак Татьяна Александровна (ВУ); Бубен Александр Леонидович (ВУ); Пралиев Калдыбай Джайловович (KZ)

(56) ЗУЗОВА А.П. и др. Местные анестетики. - Смоленск, СГМА, 2002. - С. 31-32. SU 561563, 1977. SU 936808, 1982. KZ 1348 В, 1994. SU 1704415 А1, 1996. SU 330169, 1972. SU 470952, 1975. KZ 15165 А, 2005. ЖИЛКИБАЕВ О.Т. Известия научно-технического общества "КАХАК". - 2010. - № 4. - С. 24-45.

(57)

Применение гидрохлорида 2-(3,4-диметоксифенил)-4-этинил-4-оксидекагидрохинолина формулы



в качестве средства для терминальной анестезии.

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для терминальной (поверхностной) анестезии в анестезиологии, офтальмологии, стоматологии, оториноларингологии, хирургии.

Используемые сегодня местные анестетики для поверхностной анестезии обладают рядом недостатков, например, низкой активностью при поверхностной анестезии (бензокаин), высокой токсичностью (дикаин, бупивакаин), вызывают аллергические реакции. Однако в то время как синтезировать химическое соединение со свойствами местного

анестетика достаточно легко, крайне трудно добиться значительного снижения токсичности по сравнению с уже существующими препаратами. Основная причина этой сложности состоит в том, что самое серьезное токсическое действие местных анестетиков связано с распространением их локальных терапевтических эффектов на мозг и сосудистую систему [1].

Целью поиска новых препаратов является снижение местного раздражающего и повреждающего действия на ткани, уменьшение общей токсичности, более быстрое начало и большая продолжительность анестезии [1].

Таким образом, в последнее время все большее значение приобретает изыскание новых местноанестезирующих средств и их лекарственных форм пролонгированного действия [2].

Эталоном местных анестетиков в мире считается синтезированный Лефгреном в 1943 г. лидокаин и [1, 3]. Однако лидокаин по литературным данным оказывает слабо выраженное местнораздражающее действие [3]. Известно, что токсичность лидокаина возрастает с увеличением концентрации (при использовании в низких концентрациях токсичность не отличается от прокаина, в то время как токсичность 2 % раствора в 2 раза выше) [3]. Поскольку лидокаин быстро абсорбируется из места введения, а для терминальной анестезии используются в т.ч. растворы лидокаина с высокой концентрацией (4 %, 10 %), следует учитывать риск развития токсических реакций [3]. Так, максимальная доза лидокаина - 200 мг [3], при использовании 10 % раствора - это 2 мл.

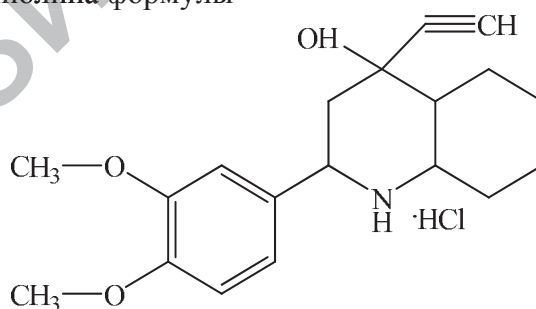
Самым сильным, длительно действующим и вместе с этим самым токсичным анестетиком из группы эфиров является тетракаин, что является его существенным недостатком [4].

Наиболее близким к заявляемому веществу из местных анестетиков для терминальной анестезии, является бензокаин (анестезин). Бензокаин малорастворим в воде (как и заявляемое вещество) и в связи с этим его абсорбция при местном и пероральном применении минимальна [3].

Существенным недостатком бензокаина является его слабая анестезирующая активность [4].

Задача изобретения - расширение арсенала эффективных и малотоксичных средств для терминальной анестезии.

Поставленная задача решается применением гидрохлорида 2-(3,4-диметоксифенил)-4-этинил-4-оксидагидрохинолина формулы



в качестве средства для терминальной анестезии.

Указанное производное декагидрохинолина синтезировано в АО "Институт химических наук им. А.Б.Бектурова" (г. Алматы) под руководством академика К.Д.Пралиева под лабораторным шифром ФАВ-68 (ФАВ - фармакологически активное вещество) и обладает противоаритмической активностью в эксперименте [5]. Однако из известных сведений не вытекает с очевидностью, что данное производное может обладать местноанестезирующей активностью и использоваться для терминальной анестезии.

Приводим доказательства возможности использования изобретения. В опыте использовали ненаркотизированных кроликов-самцов массой 2,0-3,5 кг [2]. В качестве препаратов сравнения (эталонов) использовались бензокаин, лидокаин и тетракаин. Кролика помещали в специальный ящик с отверстием, фиксирующим голову. Поскольку ФАВ-68 и

бензокаин малорастворимы в воде, их растворяли в смеси универсального поверхностно активного вещества TWIN-80 и воды для инъекций в пропорции 1 : 10, для чистоты эксперимента, водорастворимые лидокаин и тетракаин растворяли аналогичным образом. Растворы ФАВ-68 (1 %, 0,5 %, 0,25 %), лидокаина и бензокаина (2 %, 1 %, 0,5 %), тетракаина (1 %, 0,5 %, 0,25 %) вводили в конъюнктивальный мешок глаза кролика в объеме 0,15 мл. Порог чувствительности роговицы глаза к тактильному воздействию определяли по стандартной методике при помощи манипуляции с конским волосом. Первое определение уровня поверхностной анестезии проводили на 8-й минуте опыта и повторяли на 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 и 60-й минутах (13 определений). В каждой пробе отмечают минимальное число прикосновений одинаковой силы и ритма, вызывающее смыкание век. Каждую концентрацию вещества проверяли 8 раз, используя роговицу глаз разных экспериментальных животных. За индекс Ренье, характеризующий степень анестезии, принимали среднюю величину, вычисленную из суммы величин, полученных при испытании исследуемого вещества в течение 60 мин. Отсутствие мигательного рефлекса в течение 1 мин (100 прикосновений) расценивали как показатель полной анестезии. Максимальный индекс Ренье для высокоактивных веществ равен 1300, минимальный (для неактивных соединений) - 13. Исходную чувствительность роговицы глаза кролика определяют дважды с интервалом в 5 мин (ресницы перед опытом состригали). В качестве контроля определяли индекс Ренье для универсального поверхностно активного вещества TWIN-80 и воды для инъекций в пропорции 1 : 10 [2].

Исходя из полученных данных, отражающих изменения чувствительности роговицы под воздействием местноанестезирующего соединения, определяют начало (для активных веществ с 1-й минуты после введения) или латентный период и общую длительность анестезии [2].

Также был сделан прогноз острой токсичности исследуемого соединения с использованием программного продукта GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) [7]. Острую токсичность оценивали при моделировании внутрибрюшинного, внутрижелудочного, подкожного и внутривенного путей введения.

Результаты оценки острой токсичности представлены в виде табл. 1.

Таблица 1

Значения показателей острой токсичности ФАВ-68 по результатам исследований и in silico в зависимости от пути введения

Путь введения	LD ₅₀ , мг/кг
Внутрибрюшинно	846,3
Внутрижелудочно	1010,0
Подкожно	126,3
Внутривенно	29,8

По результатам компьютерного моделирования, в соответствии с классификацией острой токсичности веществ при введении под кожу и в брюшную полость животного по К.К.Сидорову, при внутрибрюшинном введении ФАВ-68 относится к 4 классу токсичности (LD₅₀ = 101-1000 мг/кг), т.е. является малотоксичным; при подкожном введении ФАВ-68 относится к 3 классу токсичности (LD₅₀ = 16-150 мг/кг), т.е. является умеренно токсичным; согласно классификации опасности веществ по степени воздействия на организм при внутрижелудочном введении ФАВ-68 относится к III классу опасности (LD₅₀ = 151-5000 мг/кг) т.е. является умеренно опасным [7].

Одновременно с выявлением местноанестезирующей активности определяли местно-раздражающее действие исследуемого вещества на ткани глаза кролика [2].

Для оценки этого действия используется следующая шкала: нет видимых изменений - 0 баллов; гиперемия конъюнктивы и края век, мигательной перепонки в пределах 30 мин, смыкание век не более чем на 5-10 мин после введения вещества - 1 балл; гиперемия

конъюнктивы век, мигательной перепонки, каря век, склеры и инфильтрация (уплотнение) тканей век в течение 30-300 мин - 2 балла; гиперемия конъюнктивы век, мигательной перепонки края век, склеры и инфильтрация, длящиеся более 300 мин - 3 балла.

Обнаружение местнораздражающего действия у изучаемого вещества (2 балла и более, в соответствии с представленными шкалами) свидетельствует о малой перспективности этого вещества [2].

Для оценки достоверности сравниваемых величин использовали U критерий Манна-Уитни [8].

Результаты исследования сведены в табл. 2-10.

Таблица 2

Эффективность производного декагидрохинолина ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств при терминальной анестезии (конъюнктива глаз кроликов, n = 8)

Вещество (лабораторный шифр)	Концентрация (%)	Индекс Ренье	Латентный период анестезии (мин)	Продолжительность анестезии (мин)
ФАВ-68	1,0 %	490,0 (313,0; 631,0)	1,0 (1,0; 1,0)	47,5 (42,5; 55,0)
	0,5 %	201,0 (131,0; 225,5)	1,0 (1,0; 1,0)	35,0 (27,5; 42,5)
	0,25 %	84,0 (76,0; 99,0)	1,0 (1,0; 1,0)	20,0 (20,0; 30,0)
Бензокаин	2,0 %	125,5 (111,5; 133,5)	1,0 (1,0; 2,0)	45,0 (42,5; 45,0)
	1,0 %	82,0 (76,0; 87,0)	1,5 (1,0; 2,0)	40,0 (35,0; 40,0)
	0,5 %	38,0 (33,5; 45,5)	2,0 (2,0; 2,0)	22,5 (20,0; 25,0)
Лидокаин	2,0 %	201,5 (195,0; 209,5)	1,0 (1,0; 2,0)	50,0 (45,0; 50,0)
	1,0 %	103,0 (51,0; 126,5)	2,0 (1,0; 3,0)	45,0 (42,5; 47,5)
	0,5 %	55,5 (48,5; 59,0)	4,5 (3,5; 5,0)	25,0 (25,0; 27,5)
Тетракаин	1,0 %	946,0 (892,0; 976,5)	1,0 (1,0; 2,0)	60,0 (60,0; 60,0)
	0,5 %	745,5 (710,5; 781,5)	2,0 (1,5; 2,0)	57,5 (55,0; 60,0)
	0,25 %	501,5 (477,0; 537,5)	2,0 (2,0; 3,0)	37,5 (30,0; 40,0)
Контроль (TWIN 80 / вода для инъекций в соотношении 1 : 10)		13 (13; 13)	-	-

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль)

Таблица 3

Сравнение индекса Ренье 1 % раствора ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств

Вещество (лабораторный шифр)	ФАВ-68	Бензокаин		Лидокаин		Тетракаин
Концентрация (%)	1,0 %	1,0 %	2,0 %	1,0 %	2,0 %	1,0 %
Индекс Ренье	490,0 (313,0; 631,0)	82,0 (76,0; 87,0)	125,5 (111,5; 133,5)	103,0 (51,0; 126,5)	201,5 (195,0; 209,5)	946,0 (892,0; 976,5)
Активность ФАВ-68 в сравнении с эталонами						
Во сколько раз активность ФАВ-68 выше		5,98	3,9	4,76	2,43	0,52

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль); все значения статистически значимы ($p < 0,05$).

ВУ 21318 С1 2017.10.30

Из табл. 3 видно, что местноанестезирующая активность 1 % раствора ФАВ-68 достоверно ($p < 0,05$) выше активности 1 % и 2 % растворов бензокаина в 5,98 и в 3,9 раза соответственно, а также достоверно ($p < 0,05$) выше активности 1 % и 2 % растворов лидокаина в 4,76 и в 2,43 раза соответственно. Местноанестезирующая активность 1 % раствора ФАВ-68 уступает активности 1 % раствора тетракаина наполовину.

Таблица 4

Сравнение индекса Ренье 0,5 % раствора ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств

Вещество (лабораторный шифр)	ФАВ-68	Бензокаин		Лидокаин		Тетракаин	
Концентрация (%)	0,5 %	0,5 %	1,0 %	0,5 %	1,0 %	0,25 %	0,5 %
Индекс Ренье	201,0 (131,0; 225,5)	38,0 (33,5; 45,5)	82,0 (76,0; 87,0)	55,5 (48,5; 59,0)	103,0 (51,0; 126,5)	501,5 (477,0; 537,5)	745,5 (710,5; 781,5)
Активность ФАВ-68 в сравнении с эталонами							
Во сколько раз активность ФАВ-68 выше		5,29	2,45	3,62	1,95	0,4	0,27

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);
все значения статистически значимы ($p < 0,05$).

Из табл. 4 видно, что местноанестезирующая активность 0,5 % раствора ФАВ-68 достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5 % и 1 % растворов бензокаина в 5,29 и в 2,45 раз соответственно, а также достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5 % и 1 % растворов лидокаина в 3,62 и в 1,95 раза соответственно. Местноанестезирующая активность 0,5 % раствора ФАВ-68 уступает активности 0,25 % и 0,5 % растворам тетракаина.

Таблица 5

Сравнение индекса Ренье 0,25 % раствора ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств

Вещество (лабораторный шифр)	ФАВ-68	Бензокаин		Лидокаин		Тетракаин
Концентрация (%)	0,25 %	0,5 %	1,0 %	0,5 %	1,0 %	0,25 %
Индекс Ренье	84,0 (76,0; 99,0)	38,0 (33,5; 45,5)	82,0 (76,0; 87,0)	55,5 (48,5; 59,0)	103,0 (51,0; 126,5)	501,5 (477,0; 537,5)
Активность ФАВ-68 в сравнении с эталонами						
Во сколько раз активность ФАВ- 68 выше		2,21*	1,02	1,51*	0,82	0,17*

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);

* - статистически значимые различия активности ($p < 0,05$).

Из табл. 5 видно, что местноанестезирующая активность 0,25 % раствора ФАВ-68 достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5 % раствора бензокаина в 2,21 раза, а также достоверно ($p < 0,05$) выше активности 0,5 % раствора лидокаина в 1,51 раза. Местноанестезирующая активность 0,25 % раствора ФАВ-68 уступает активности 0,25 % раствора тетракаина.

Таблица 6

Сравнение латентного периода ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств

Вещество (лабораторный шифр)	ФАВ-68	Бензокаин			Лидокаин			Тетракаин		
Концентрация (%)	1 %, 0,5 %, 0,25 %	0,5 %	1,0 %	2,0 %	0,5 %	1,0 %	2,0 %	0,25 %	0,5 %	1,0 %
Латентный период анестезии (мин)	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (2,0; 2,0)*	1,5 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	4,5 (3,5; 5,0)*	2,0 (1,0; 3,0)*	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)*	2,0 (1,5; 2,0)*	1,0 (1,0; 2,0)

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);

* - статистически значимые различия латентного периода ($p < 0,05$).

Из табл. 6 видно, что латентный период анестезии (время наступления анестезии) 25-1 % раствора ФАВ-68 короче, чем латентный период всех препаратов сравнения в разных концентрациях (достоверно ($p < 0,05$) для 0,5 % раствора бензокаина, 0,5 % и 1 % растворов лидокаина, 0,25 % и 0,5 % растворов тетракаина).

Таблица 7

Сравнение продолжительности анестезии 1 % раствора ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств

Вещество (лабораторный шифр)	ФАВ-68	Бензокаин		Лидокаин		Тетракаин
Концентрация (%)	1,0 %	1,0 %	2,0 %	1,0 %	2,0 %	1,0 %
Продолжительность анестезии (мин)	47,5 (42,5; 55,0)	40,0 (35,0; 40,0)	45,0 (42,5; 45,0)	45,0 (42,5; 47,5)	50,0 (45,0; 50,0)	60,0 (60,0; 60,0)
Продолжительность анестезии ФАВ-68 в сравнении с эталонами						
Во сколько раз продолжительность анестезии ФАВ-68 больше		1,19*	1,1	1,1	1,06	0,79*

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);

* - статистически значимые различия продолжительности анестезии ($p < 0,05$).

Таблица 8

Сравнение продолжительности анестезии 0,5 % раствора ФАВ-68 и эталонных лекарственных средств

Вещество (лабораторный шифр)	ФАВ-68	Бензокаин		Лидокаин	Тетракаин	
Концентрация (%)	0,5 %	0,5 %	1,0 %	0,5 %	0,25 %	0,5 %
Продолжительность анестезии (мин)	35,0 (27,5; 42,5)	22,5 (20,0; 25,0)	40,0 (35,0; 40,0)	25,0 (25,0; 27,5)	37,5 (30,0; 40,0)	57,5 (55,0; 60,0)
Продолжительность анестезии ФАВ-68 в сравнении с эталонами						
Во сколько раз продолжительность анестезии ФАВ-68 больше		1,56*	0,88	1,4*	0,93	0,61*

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);

* - статистически значимые различия продолжительности анестезии ($p < 0,05$).

Таблица 9

**Сравнение продолжительности анестезии 0,25 % раствора ФАВ-68
и эталонных лекарственных средств**

Вещество (лабораторный шифр)	ФАВ-68	Бензокаин	Лидокаин	Тетракаин
Концентрация (%)	0,25 %	0,5 %	0,5 %	0,25 %
Продолжительность анестезии (мин)	20,0 (20,0; 30,0)	22,5 (20,0; 25,0)	25,0 (25,0; 27,5)	37,5 (30,0; 40,0)
Продолжительность анестезии ФАВ-68 в сравнении с эталонами				
Во сколько раз продолжительность анестезии ФАВ-68 больше		0,89	0,8	0,53*

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль);

* - статистически значимые различия продолжительности анестезии ($p < 0,05$).

Из табл. 7-9 видно, что продолжительность анестезии 0,5 % и 1 % растворов ФАВ-68 статистически значимо ($p < 0,05$) превосходит таковую 0,5 % и 1 % растворов бензокаина соответственно. Продолжительность анестезии 0,5 % раствора ФАВ-68 статистически значимо ($p < 0,05$) превосходит таковую 0,5 % раствора лидокаина. Продолжительность анестезии растворов ФАВ-68 статистически значимо ($p < 0,05$) уступает продолжительности анестезии растворов тетракаина в эквивалентных концентрациях.

Таблица 10

**Интенсивность местнораздражающего действия (в баллах)
производного декагидро-хинолина ФАВ-68
и эталонных лекарственных средств на ткани глаза кролика (n = 8)**

Вещество (лабораторный шифр)	Концентрация (%)	Местнораздражающее действие (в баллах)
ФАВ-68	1,0 %	0
	0,5 %	0
	0,25 %	0
Бензокаин	2,0 %	2,0 (2,0; 2,5)
	1,0 %	2,0 (1,5; 2,0)
	0,5 %	2,0 (1,0; 2,0)
Лидокаин	2,0 %	0
	1,0 %	0
	0,5 %	0
Тетракаин	1,0 %	1,0 (1,0; 2,0)
	0,5 %	1,0 (1,0; 1,5)
	0,25 %	1,0 (1,0; 1,0)
Контроль (TWIN 80 / вода для инъекций в соотношении 1 : 10)		0

Примечание: значения в ячейках: медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль).

Из табл. 10 видно, что ФАВ-68 не вызывает видимых изменений тканей глаза кролика т.е. не обладает местнораздражающим действием, что является существенным его преимуществом перед бензокаином и тетракаином.

Таким образом, результаты проведенных исследований, демонстрируют и доказывают наличие у производного декагидрохинолина ФАВ-68 способности вызывать терминальную анестезию. ФАВ-68 значительно превосходит по своей местноанестезирующей активности и по продолжительности анестезии бензокаин и лидокаин - самый популярный в мире местный анестетик, и уступает лишь одному из самых сильных, и вместе с этим,

одному из самых токсичных местных анестетиков - тетракаину [4]. Существенным преимуществом ФАВ-68 перед тетракаином и бензокаином является отсутствие местнораздражающего действия. Кроме того, латентный период анестезии (время наступления анестезии) ФАВ-68 короче, чем латентный период всех препаратов сравнения в разных концентрациях. Немаловажно, что ФАВ-68 обладает низкой токсичностью *in silico*, что удовлетворяет одному из требований, предъявляемых к лекарственному средству - обладать, по возможности, низкой токсичностью.

Следовательно, гидрохлорид 2-(3,4-диметоксифенил)-4-этинил-4-оксидагидрохинолин может быть использован в качестве средства для терминальной анестезии.

Источники информации:

1. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2 т.: Пер. с англ. 2-е изд., перераб. и доп. - М.; СПб.: Бином - "Диалект", 2007. - Т. 1. - С. 510.
2. Хабриев Р.У. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У.Хабриева. - М.: Медицина, 2005. - С. 364-370.
3. Зузова А.П., Козлов С.Н., Вдовиченко В.П. Местные анестетики / Под ред. Л.С.Страчунского. - Смоленск: СГМА, 2002. - С. 29-34.
4. Вдовиченко В.П. Фармакология и фармакотерапия: справочник. 4-е изд. - Минск: Зималетто, 2011. - С. 38-40.
5. Гончарук В.В. и др. Характеристика противоаритмической активности двух новых декагидрохинолиновых производных на хлоридкальциевой модели аритмии в эксперименте. Фундаментальные науки - медицине. Материалы Международной научной конференции. Минск 17 мая 2013 г. НАН Беларуси, Институт физиологии / Редкол.: И.В.Залуцкий и др. - Минск, 2013. - С. 178-182.
6. Веб-сервис для прогнозирования острой токсичности химических веществ для млекопитающих [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html> (дата обращения 04.11.2013).
7. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Измеров Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник. - М.: Медицина, 1977. - С. 196.
8. Веб-сервис: Интеллектуальный Портал Знаний statistica.ru, отраслевой портал - доказательная медицина [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.statistica.ru/local-portals/medicine/w-kriteriy-uilkoksona/> (дата обращения 31.01.2014).