

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно, к производству антиалкогольных препаратов, а получаемый согласно изобретению препарат предназначен для патогенетической терапии хронического алкоголизма.

Прототипом изобретения является способ получения антиалкогольного препарата ГГФ путем дозирования простого смешивания его ингредиентов: глюкозы, глицина (аминоуксусная кислота - АУК) и формиата натрия (натрий муравьинокислый - НМК) в соотношении 5 : 2 : 1. Смесь требует быстрого употребления.

Однако, указанный способ получения препарата не пригоден для производства в промышленных условиях, т.к. глюкоза, будучи сильным окислителем, способствует быстрому разложению получаемой смеси. Срок хранения препарата менее 1 месяца. Кроме того, снижение содержания этанола и ацетальдегида в крови как основных показателей антиалкогольного действия препарата происходит недостаточно эффективно.

В основу изобретения поставлена задача разработать способ получения антиалкогольного препарата, позволяющий путем подбора соотношения вводимых в препарат компонентов, температурных и временных режимов, отдельного гранулирования и пакетирования получить препарат, обладающий высокой антиалкогольной активностью и сроком хранения до 2 лет.

Поставленная задача достигается способом получения антиалкогольного препарата "Медихронал", включающий дозирование и смешивание глюкозы, аминокислоты и натрия муравьинокислого в соотношении 5 : 2 : 1, в котором, согласно изобретению, глюкозу смешивают с 20% - ным раствором поливинилпирролидона в соотношении 5 : (0,85 - 0,86), сушат при  $t^{\circ}$  55 - 65 $^{\circ}$ C в течение 8 - 12 часов, гранулируют, дозируют и упаковывают, параллельно с этим готовят смесь аминокислоты и натрия муравьинокислого, к этой смеси добавляют 20% - ный раствор поливинилпирролидона в соотношении 2 : 1 : (0,56 - 0,57), сушат при 35 - 45 $^{\circ}$ C в течение 10 - 14 часов, гранулируют, дозируют и упаковывают, затем пакет гранулированной глюкозы и пакет гранулированной смеси аминокислоты и натрия муравьинокислого упаковывают совместно для однократного приема.

Введение раствора поливинилпирролидона (ПВП) определенной концентрации сепаративно в глюкозу и в смесь аминокислоты (АУК) и натрия муравьинокислого (НМК) для получения влажных гранул, сушка в заданных температурных режимах до влажности не более 1%, сухое гранулированное и дифференцированное дозирование позволили усилить антиалкогольное действие препарата и, устранив разложение, увеличить срок его годности до 2 - х лет. Гранулы после сушки легко пакетировать и они удобны в употреблении.

Изобретение иллюстрируется примерами конкретного осуществления способа (примеры 1 - 7, табл.1) и результатами сравнительной оценки антиалкогольного действия полученного заявляемым способом препарата и препарата по способу-прототипу в условиях эксперимента (пример 8, табл.2 и 3) и в клинических условиях (табл.4).

Пример 1.

1. Готовят 20% - ный раствор ПВП растворением 5,0кг ПВП в 20,0кг дистиллированной воды при перемешивании в течение 15мин и фильтруют.

2. В смеситель емкостью 400л загружают 175,0кг глюкозы, предварительно просеянной на вибросите с размером ячеек сита 0,18мм и добавляют 30кг 20% - ного раствора ПВП (соотношение 5 : 0,86), перемешивают в течение 25мин до образования влажной зернистой массы.

3. Влажную зернистую массу сушат в калориферной сушилке при 60 $^{\circ}$ C в течение 10 часов до остаточной влажности не более 1%.

4. Сухую массу глюкозы гранулируют на универсальном грануляторе с отверстиями сетки 3,0мм и просеивают на сите (с диаметром отверстий не менее 0,2мм). Размер гранул составляет 0,2 - 3,0мм. Некондиционные гранулы возвращают на этап 2.

5. Гранулированную глюкозу дозируют по  $17,8 \pm 1,8$ г и упаковывают в полиэтиленовые пакетики.

2а. Параллельно с этим в смеситель емкостью 200л загружают 70,0кг АУК и 35,0кг НМК, предварительно просеянных на вибросите с размером отверстий 0,18мм, добавляют 20кг 20% - ного раствора ПВП (соотношение 2 : 1 : 0,57) и перемешивают 25мин до образования влажной зернистой массы.

3а. Влажную массу сушат в калориферной сушилке при 40 $^{\circ}$ C в течение 12 часов до остаточной влажности не более 1%.

4а. Сухую смесь АУК и НМК гранулируют на универсальном грануляторе с отверстиями сетки 3,0мм и просеивают на сите. Размер гранул составляет 0,2 - 3мм. Некондиционные гранулы возвращают на этап 2а.

5а. Гранулированную смесь АУК и НМК дозируют по  $10,7 \pm 1,07$ г и упаковывают в полиэтиленовые пакетики.

6. Пакетик с дозой гранулированной глюкозы и пакетик с дозой гранулированной смеси АУК и НМК упаковывают в один пакет для однократного суточного приема препарата.

Примеры 2 - 7. Способ осуществлялся так, как описано в примере 1, но изменялось соотношение ингредиентов, температура и время обработки. Полученные результаты приведены в табл.1.

Из табл.1 видно, что влажные гранулы получают при соотношении глюкозы и 20% - ного раствора ПВП в пределах 5 : (0,85 - 0,86), а смеси АУК и НМК и 20% раствора ПВП в пределах 2 : 1(0,56 - 0,57). При соотношениях ниже указанных получают труднораспыляемый порошок, а при соотношении вышеуказанных - пасту. Та и другая формы крайне неудобны для расфасовки и употребления.

Антиалкогольное действие препаратов в эксперименте оценивают по его влиянию на снижение содержания ацетальдегида и адреналина, нормализации содержания норадреналина и активности алкогольметаболизирующих ферментов.

Пример 8. Крыс-самцов массой 200 - 250г разделяют на 4 группы по 7 животных каждая.

I группа - интактные животные, которым вводят физиологический раствор;

II группа - интактные животные, которым вводят 20% раствор этанола внутривентрально из расчета 4г/кг массы животного;

III группа - интактные животные, которым одновременно с этанолом вводят смесь ГГФ (по способу прототипа) из расчета 0,6г на кг массы животного;

IV группа - интактные животные, которым одновременно с этанолом вводят гранулированный препарат

"Медихронал" из расчета 0,6г на кг массы животного. Через 60мин животного декапитировали.

Полученные результаты представлены в табл.2.

Под влиянием введенного в организм животных II группы алкоголя содержание ацетальдегида в крови повышается в 12 раз, снижается содержание норадреналина на 41% по сравнению с животными I группы.

Под влиянием введенных препаратов у животных IV группы с алкогольной интоксикацией по сравнению с III группой содержание ацетальдегида снижается на 37%, адреналина - на 30%, норадреналина - на 26%, что подтверждает существенное усиление антиалкогольного эффекта при введении препарата "Медихронал" по сравнению со смесью ГГФ.

Аналогичные исследования проведены на крысах-самцах с хронической алкогольной интоксикацией.

Результаты представлены в табл.3.

У животных IV группы по сравнению с III группой отмечается снижение содержания ацетальдегида на 96%, активности алкогольдегидрогеназы на 31%, нормализация активности альдегиддегидрогеназы, что определяет преимущественное использование препарата "Медихронал" по сравнению с ГГФ при хронической форме алкоголизма (табл.3).

В клинических условиях препарат "Медихронал" назначался больным, страдающим хронической формой алкоголизма. Результаты его применения в сравнении с ГГФ приведены в табл.4.

Применение "Медихронала" в клинических условиях показало, что уже на следующий день после приема препарата у больных, страдающих хроническим алкоголизмом, значительно смягчается абстинентная симптоматика: больные становятся спокойнее, исчезает раздражительность, появляется аппетит, нормализуется сон. Полностью абстинентные явления исчезают к концу третьих суток.

Анализ полученных результатов показывает, что при лечении хронического алкоголизма препаратом "Медихронал" по сравнению с препаратом ГГФ достигается более быстрое устранение явлений абстиненции, более эффективное снижение содержания этанола, ацетальдегида и диоксифенилаланина (ДОФА) в крови.

Т а б л и ц а 1

## Примеры осуществления способа

| Пример | Ингредиенты | К-во, кг | Соотно-<br>шение | °С | Время<br>обра-<br>ботки,<br>ч | Результат                            |                            |
|--------|-------------|----------|------------------|----|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| 1.     | Глюкоза     | 175      | 5:0,86           | 60 | 10                            | Удобны при упаковке и употреблении   | Влажные<br>гранулы         |
|        | 20% р-р ПВП | 30       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | АУК         | 70       | 2:1:0,57         | 40 | 12                            |                                      |                            |
|        | НМК         | 35       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 20       |                  |    |                               |                                      |                            |
| 2.     | Глюкоза     | 175,5    | 5:0,85           | 55 | 12                            |                                      | Влажные<br>гранулы         |
|        | 20% р-р ПВП | 30       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | АУК         | 70,6     | 2:1:0,56         | 45 | 10                            |                                      |                            |
|        | НМК         | 35,3     |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 20       |                  |    |                               |                                      |                            |
| 3.     | Глюкоза     | 174,5    | 5:0,86           | 55 | 8                             | Влажные<br>гранулы                   |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 30       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | АУК         | 69,8     | 2:1:0,57         | 35 | 14                            |                                      |                            |
|        | НМК         | 34,9     |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 20       |                  |    |                               |                                      |                            |
| 4.     | Глюкоза     | 174      | 5:0,87           | 60 | 10                            | Неудобны при упаковке и употреблении | Паста                      |
|        | 20% р-р ПВП | 30,3     |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | АУК         | 69,0     | 2:1:0,58         | 40 | 12                            |                                      |                            |
|        | НМК         | 34,5     |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 20       |                  |    |                               |                                      |                            |
| 5.     | Глюкоза     | 176      | 5:0,84           | 55 | 8                             |                                      | Трудносыпу-<br>чий порошок |
|        | 20% р-р ПВП | 29,5     |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | АУК         | 71,0     | 2:1:0,55         |    |                               |                                      |                            |
|        | НМК         | 35,5     |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | 20% р-р ПВП |          |                  |    |                               |                                      |                            |
| 6.     | Глюкоза     | 175      | 5:1,08           | 70 | 7                             | Паста                                |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 38       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | АУК         | 70       | 2:1:0,71         | 50 | 8                             |                                      |                            |
|        | НМК         | 35       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 25       |                  |    |                               |                                      |                            |
| 7.     | Глюкоза     | 175      | 5:0,63           | 50 | 13                            | Трудносыпу-<br>чий порошок           |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 22       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | АУК         | 70       | 2:1:0,43         | 30 | 16                            |                                      |                            |
|        | НМК         | 35       |                  |    |                               |                                      |                            |
|        | 20% р-р ПВП | 15       |                  |    |                               |                                      |                            |

Т а б л и ц а 2

| №<br>п/п | Группы нормальных животных, которым вводят следующие вещества | Ацетальдегид,<br>мг%   | Адреналин,<br>мкг/л   | Норадреналин,<br>мкг/л |
|----------|---|------------------------|-----------------------|------------------------|
| I        | Физиологический раствор (контроль)                            | $0,01 \pm 0,003$       | $1,05 \pm 0,11$       | $1,55 \pm 0,12$        |
| II       | 20% раствор этанола   | $0,12 \pm 0,02^*$      | $1,40 \pm 0,02$       | $0,91 \pm 0,07^*$      |
| III      | 20% раствор этанола и смесь ГГФ (прототип)                    | $0,08 \pm 0,001^{**}$  | $1,35 \pm 0,06$       | $2,48 \pm 0,02^{**}$   |
| IV       | 20% раствор этанола и препарат "Медихронал"                   | $0,05 \pm 0,001^{***}$ | $0,95 \pm 0,08^{***}$ | $1,83 \pm 0,02^{***}$  |

Т а б л и ц а 3

| №<br>п/п | Группы животных  | Ацетальдегид,<br>мг%    | Алкогольдегидрогеназа,<br>нмоль/мин/мг белка | Альдегиддегидрогеназа,<br>нмоль/мин/мг белка |
|----------|--|-------------------------|--|--|
| I        | Нормальные животные, которым вводят физиологический раствор                            | $0,010 \pm 0,003$       | $0,103 \pm 0,011$                            | $0,55 \pm 0,014$                             |
| II       | Животные с хронической алкогольной интоксикацией                                       | $0,038 \pm 0,004^*$     | $0,150 \pm 0,018^*$                          | $0,460 \pm 0,028^*$                          |
| III      | Животные с хронической алкогольной интоксикацией, которым вводят смесь ГГФ             | $0,025 \pm 0,003^{**}$  | $0,142 \pm 0,015$                            | $0,50 \pm 0,023$                             |
| IV       | Животные с хронической алкогольной интоксикацией, которым вводят препарат "Медихронал" | $0,016 \pm 0,008^{***}$ | $0,098 \pm 0,015^{***}$                      | $0,56 \pm 0,012^{***}$                       |

$P_{0,05}$  \* – по отношению к I группе;  
 \*\* – по отношению к II группе;  
 \*\*\* – по отношению к III группе.

Т а б л и ц а 4

| Группы         | Показатели    |                  |                   |                  |                |                  |
|----------------|---------------|------------------|-------------------|------------------|----------------|------------------|
|                | Этанол, мг%   |                  | Ацетальдегид, мг% |                  | ДОФА, мкг/сут. |                  |
|                | До<br>лечения | После<br>лечения | До<br>лечения     | После<br>лечения | До<br>лечения  | После<br>лечения |
| Здоровые       | 0,50          | -                | 0,03              | -                | 0,200          | -                |
| ГГФ (прототип) | 0,40          | 0,20             | 0,16              | 0,10             | 0,694          | 0,400            |
| ГГФ (прототип) | 3,10          | 1,50             | 0,22              | 0,12             | 0,948          | 0,613            |
| Медихронал     | 2,00          | 0,20             | 0,12              | 0,08             | 0,857          | 0,410            |
| Медихронал     | 0,30          | 0,10             | 0,20              | 0,06             | 0,642          | 0,327            |