

Винахід відноситься до антигістамінних лікарських засобів, які широко застосовуються в сучасній медичній практиці, а саме: до сполук, які дозволяють зменшити їх побічні дії, а також покращити якість.

Відоме застосування як антигістамінного препарату 3-метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагідрокарболіна нафталін-1,5-дисульфоната: - міжнародне найменування mebhydrolin (див. VIDAL, 1996, Лікарські препарати в Росії: Довідник. - М.: АОЗТ "Астра ФармСервіс", 1996. - 1 - 18).

Препарат пройшов випробування в Німеччині в середині 50 - х рр. в дерматології під назвою омеріл (БМС. - Вид.2 - е. - Т.9. - М., 1959. - С.203) і був дозволений до застосування в СРСР під найменуванням діазолін, як антигістамінний засіб тривалої дії (див. Машковський М.Д. Лікарські засоби: В 2 - х т. - Т.1. - Вид.9 - е. - М., 1984. - С.315): випуск в порошку і драже по 0,05 і 0,1г при вищих разовий 0,3г і добовій 0,6г дозах для дорослих.

Дозволений до застосування в РФ препарат омеріл фірми байер (див. VIDAL, 1995, Лікарські препарати в Росії: Довідник. - М.: АОЗТ "Астра ФармСервіс", 1995. - С.33, 695) також випускається в драже по 0,05 в дозі для дорослих 2 - 6 драже на день.

Недоліком діазоліну є подразлива дія на слизову оболонку шлунка і кишкового тракту, внаслідок чого він протипоказаний при виразці шлунка і дванадцятипалої кишки, при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Діазолін рекомендують застосовувати в капсулах або у вигляді таблеток-драже після їжі.

Матою цього винаходу є зменшення побічної дії діазоліну у відношенні шлунково-кишкового тракту з можливістю збільшення разової дози.

Ця мета досягається тим, що до складу препарату додатково вводять офіційні солі цинку - цинку сульфат, цинку аспартат в кількості по масі від 1 : 20 до 1 : 25, які вже використовувались в медичній практиці. Зокрема, до складу таблетки препарату вводять цинк сульфата при співвідношенні інгредієнтів, в/ч.: діазоліна 0,4 - 0,2, цинка сульфата 0,02 - 0,01.

Приклад 1. На моделях пошкодження виразкою слизистої оболонки шлунка у щурів досліджена здатність заявленого лікарського препарату впливати на ефекти ульцерогенних речовин (етанол, індометацин).

Дослід проведено на моделях пошкодження слизистої оболонки шлунка, викликаних абсолютним етанолом і індометацином в сполученні з 0,6н. соляної кислоти. Такі моделі застосовують для відбору речовин з противиразковою активністю.

Дослідження проводили на щурах самцях вагою 160 - 180г, яким перед дослідом не давали їжі протягом 24 годин, воду не обмежували. Заявлений препарат - 0,2г діазоліна, 0,01г цинка сульфата (1 : 20 по вазі), 0,25г допоміжних речовин і контрольний офіційний діазолін в перерахунку на рівні дози 200мг/кг по діазоліну вводили зондом в шлунок за 1год. до пошкоджуючих речовин (етанол - 1мл на тварину).

В досліді з пошкоджуючою дією на слизисту оболонку: індометацина 20мг/кг і 0,6н. соляної кислоти 5мл/кг - заявлений препарат мав склад: 0,2г діазоліна 10,008г цинку аспартата (1 : 25 по вазі).

Контрольний офіційний діазолін в перерахунку на рівні дози - 200мг/кг по діазоліну.

Препарати вводили зондом в шлунок за 1год. до пошкоджуючих речовин (етанол - 1мл на тварину). Через годину після введення етанолу і через 4год. після введення індометацину в поєднанні з кислотою тварин вбивали, виймали шлунки і визначали довжину смугоподібних геморагічних пошкоджень слизистої оболонки шлунка. Результати дослідів наведені в табл.1 і 2.

Як видно з табл.1 і 2 заявлений препарат в згаданому припису на відміну від діазоліну не тільки не підсилює, а навіть послаблює пошкоджуючу дію етанолу на слизисту оболонку шлунка у щурів. Важливо відмітити, що заявлений препарат послаблював пошкоджуючу дію ульцерогенних речовин при дозі 200мг/кг, тобто при тій же дозі, при якій препарат чинить сильну і довгу протигістамінну дію.

Одержані дані дозволяють вважати можливим призначати заявлений препарат в більш високих дозах в порівнянні з офіційним драже діазоліну, що вигідно відрізняє заявлений препарат, який не сприяє розвитку запальних або виразкових пошкоджень слизистої оболонки шлунка.

Приклад 2. В досліді на мишах проведено визначення токсичності при одноразовому введенні лікарського препарату на основі діазоліну з додаванням цинку сульфата у співвідношенні по вазі 1 : 20 і офіційного драже діазоліну.

Таблеткові маси досліджуваних препаратів у вигляді водних суспензій вводили усередину в дозах до 2000мг/кг. Кожну дозу досліджували на 6 - 8 мишах, враховуючи протягом 5 діб загальний стан, поведінку і смерть тварин в групах.

Було встановлено, що заявлений препарат і офіційний діазолін при введенні усередину в дозах 200мг/кг не викликав смерті тварин і зміни в їх поведінці.

У відповідності з прийнятою класифікацією в цьому випадку заявлений препарат (так як і діазолін) відноситься до категорії малотоксичних речовин.

Приклад 3. Визначали клінічний ефект і переносимість таблеток заявленого препарату, який містить в кожній 0,4г діазоліну, 0,02г цинку сульфата при щоденному прийомі 2 рази в день у 30 хворих, з яких: 17 хворих з сезонним алергічним ринітом (1 група), і 13 - з хронічною нецидивуючою кропивницею в період клінічних проявів (2 група). Вік хворих 18 - 59 років, середній вік 36 років, 14 жінок і 16 чоловіків. Тривалість захворювання від 2 до 13 років, середня протяжність 6,2 роки.

Із супутніх захворювань 6 хворих страждали хронічним гіпоацидним гастритом, 5 - дисбактеріозом кишечника, 3 - гіпертонічною хворобою.

Всі хворі добровільно приймали заявлений препарат у вказаному складі таблетки протягом курсу в 21 день.

Результати: у 9 хворих 1 - ої групи, які отримували заявлений препарат в період сезону опилення, на третій день прийому клінічні прояви повністю зникли, а у 8 - ми змінилися. Крім заявленого препарату,

хворі користувались інтраназально судинозвужуючими краплями, необхідність в яких зникла, або змінилась з 8 доз до 1 - 2 доз на добу. Хворі працездатні. Відмічено достовірне зниження еозинофілії в крові і в мазку слизової носа. Суб'єктивний ефект від лікування оцінений як відмінний у 6 (35,3%) пацієнтів, хороший у 8 (47%), задовільний - у 3 (17,7%). У всіх хворих були відсутні симптоми сонливості, диспептичні або які-небудь інші побічні ефекти.

У 2 - ої групи хворих на 4 - 5 - й день прийому у 7 (54%) помічалось значне зниження шкіряної сверблячки, зниження розповсюдженості і інтенсивності уртикарних висипок. У 6 пацієнтів шкіряна сверблячка збереглась, але додаткових висипок не виявилось. У жодного з групи не помічалось наростання або виникнення диспептичних явищ.

Всі хворі з 1 - ої і 2 - ої груп раніше приймали офіційний препарат діазолін і всі вони відзначили (100%) більш високу ефективність і кращу переносимість заявленого препарату.

Приклад 4. Клінічні дослідження заявленого препарату (діазолін 0,4г цинку сульфата 0,02г допоміжних речовин до 0,5г) були проведені на 30 хворих (17 жінок і 13 чоловіків) у віці від 17 до 72 років. З них 13 - з загостренням хронічної екземи, 7 - з atopічним дерматитом, 6 - з ексудативною формою псоріазу, 3 - з алергічним дерматитом і 1 - з червоним плоским лишаєм.

Пацієнти отримували препарат протягом 3 - 4 тижнів 1 таблетку в день. Одночасно проводили зовнішню симптоматичну терапію (примочки, креми, мазі).

При лікуванні екземи дія препарату виявилась на 2 - у добу - зменшилась сверблячка. До кінця першого тижня лікування у 8 з 13 хворих сверблячка припинилась повністю, в останніх - на 10 - 14 добу. Припинення елементів висипання у 4 пацієнтів спостерігали в кінці першого тижня, у 7 - в кінці другого і у двох через три тижні.

При atopічному дерматиті в 3-х випадках ефект отримали на 3 - 4 - у добу: зменшення сверблячки, поглиблення висипання. У 4 пацієнтів - ремісія в кінці 3 - го тижня.

При ексудативній формі псоріазу сверблячка зменшилась на 3-ю добу у всіх, а через 7 - 9 дн. - повністю припинилась. При алергічному дерматиті сверблячка зменшилась на 2 - 3 добу зі стабілізацією кожного процесу. Повне припинення сверблячки - через 2 тижні. У пацієнта з червоним плоским лишаєм сверблячка припинилась на 7-у добу, повне припинення елементів висипання з залишковою пігментацією - до кінця 3-го тижня.

Отримані результати порівняли з результатами в групі контролю (28 хворих) з аналогічними нозологіями, приймавшими офіційний препарат діазолін в дозі 0,1 по 3 таблетки в день після їжі. Відзначений виражений більш сильний терапевтичний ефект у заявленого препарату в перші 10 днів, а в наступні дні також спостерігали перевагу в протисверблячній і протизапальній дії. Побічних ефектів не було.

Перевага заявленого препарату виявлена в зручності використання (1 раз на добу), відсутності подразнюючої дії на шлунково-кишковий тракт, гальмуючий вплив на центральну нервову систему.

Таким чином, додавання до діазоліну солей цинку в кількості від 1 : 20 до 1 : 25 суттєво змінює перенесення препарату, дозволяючи застосувати таблетки з вмістом більшої кількості діазоліну і скоротити кількість прийомів препарату до одного разу на добу, тобто отримати несподіваний для спеціалістів з клінічної фармакології ефект. Як відомо, цинку сульфат подразнює слизову оболонку шлунка і навіть використовується в медицині як засіб, який викликає блювання, але при додаванні до діазоліну у вказаній пропорції, він не тільки не збільшує подразнюючої дії діазоліну на слизову, але дає несподіваний і прямопротилежний результат, даючи тим самим істотну різницю заявленому лікарському препарату від раніше відомих препаратів діазоліну.

Здавалось би дуже просте рішення, яке стало результатом багаторічної роботи, дозволило одержати антигістамінний препарат з дуже важливими якостями: зберігати позитивні якості діазоліну у вигляді відсутності вираженої седативної дії на центральну нервову систему і усувати негативні, пов'язані з дією на шлунково-кишковий тракт. Такий препарат вельми потрібен і знайде якнайширше застосування в медичній практиці.

Заявлений лікарський препарат пройшов повний об'єм доклінічних і клінічних досліджень і повністю готовий до використання.

Т а б л и ц я 1

Вплив заявленого лікарського препарату і діазоліну в дозах 200 мг/кг на пошкодження слизистої оболонки шлунка у щурів, викликане етанолом абсолютним

Препарати	Кількість тварин	Середня довжина ділянки пошкодження, мм, і довірчий інтервал при $P=0,05$
Контроль (етанол абс.)	12	69 (76,7–61,3)
Діазолін + цинку сульфат	12	4,2 (4,8–3,6)
Діазолін	12	87,8 (99,8–75,8)

Т а б л и ц я 2

Вплив заявленого лікарського препарату і діазоліну в дозах 200 мг/кг на пошкодження слизистої оболонки шлунку у щурів, викликаний індометацином в поєднанні з соляною кислотою

Препарати	Кількість тварин	Середня довжина ділянки пошкодження, мм, і довірчий інтервал
Контроль (Індометацин + соляна кислота)	12	78,6 (94,0–63,2)
Діазолін + цинку аспартат	12	42,0 (49,2–34,8)
Діазолін	12	84,4 (100,2–69,4)