



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2 246 502 (13) C2

(51) МПК⁷ C 08 F 120/02, 120/06, 8/32,
A 61 K 47/48, A 61 P 23/02

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002135254/04, 25.12.2002

(24) Дата начала действия патента: 25.12.2002

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2004

(45) Опубликовано: 20.02.2005 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Машковский В.Д. Лекарственные средства, 15-е изд. - М.: Медицина, 1998, с.371-382. RU 2172171 C2, 20.08.2001. RU 2124340 C2, 10.01.1999. RU 2176525 C2, 10.12.2001.

Адрес для переписки:

350063, г.Краснодар, ул. Ставропольская, 149,
КубГУ, Отдел интеллектуальной собственности

(72) Автор(ы):

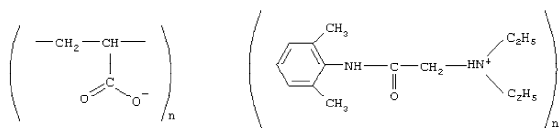
Галенко-Ярошевский П.А. (RU),
Буикликий В.Д. (RU),
Андреев А.А. (RU),
Пономарев В.В. (RU),
Кучерова А.Н. (RU),
Сирота А.В. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):

Государственное общеобразовательное
учреждение Кубанский государственный
университет (КубГУ) (RU)(54) ПОЛИАКРИЛАТ ЛИДОКАИНА, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОЛОНГИРОВАННЫМ
МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

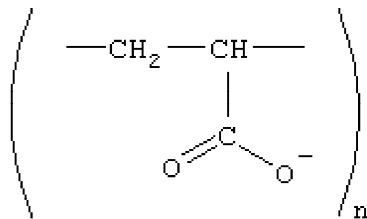
(57) Реферат:

Описан полиакрилат лидокаина, обладающий пролонгированным местноанестезирующим действием, общей формулы:

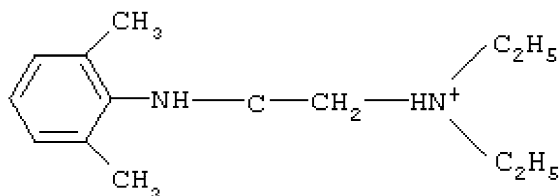


где n (число звеньев) = 50-70,

- звено



полиакриловой кислоты,



- 2,4-диметиланилид N,N-диэтиламино-уксусной кислоты. 1 н.п. ф-лы, 2 табл.

Предлагаемое изобретение относится к медицине, в частности к фармакологии, а именно к новому производному лидокаина, обладающему пролонгированным местноанестезирующим действием при терминальной (поверхностной) анестезии.

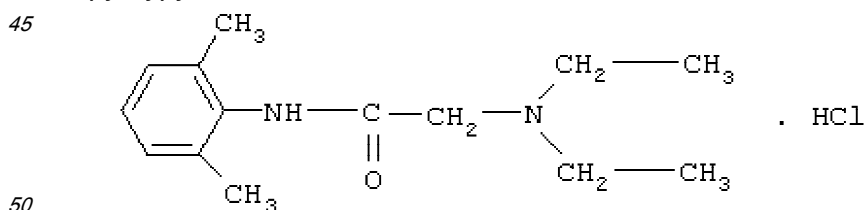
Наиболее эффективными лекарственными средствами, применяемыми в качестве
5 местных анестетиков при терминальной анестезии, являются дикаин, пирромекаин, тримекаин, лидокаин и анестезин.

Дикаин получил широкую известность как анестетик для терминальной анестезии. Дикаин является производным бутиламинобензойной кислоты (2-диметиламиноэтилового эфира-п-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид). По обезболивающей активности он
10 превосходит кокаин в 2-3 раза и в 10-12 раз - новокаин, однако подобно кокаину обладает высокой токсичностью (Машковский М.Д., Лекарственные средства, 15-е изд., перераб. и дополн., М.: Медицина, 1998, с.371-382). Кроме того, в концентрациях выше 1% дикаин вызывает раздражение конъюнктивы и десквамацию эпителия роговицы глаза, а также
15 побочные явления (тахикардия, судороги, потеря сознания, паралич дыхательного центра), затрудняющие его широкое использование (Конобевцев О.Ф., Полевая Н.П. Действие водных растворов дикаина и пирромекаина на эпителий слизистой оболочки полости рта. Стоматология, 1990, т.69, №3, с.39-41).

Для терминальной анестезии также используют тримекаин (2,4,6-триметиланилида диэтиламиноуксусной кислоты гидрохлорид). (Машковский М.Д., Лекарственные средства,
20 15-е изд., перераб. и дополн., М.: Медицина, 1998), однако во многих случаях он не обладает достаточной глубиной и продолжительностью обезболивающего действия, кроме того противопоказан при заболеваниях печени и почек. (Беликов В.Г. Синтетические и природные лекарственные средства, М.: Медицина, 1993).

Известным местноанестезирующим веществом, применяющимся при терминальной
25 анестезии, является пирромекаин (2',4',6'-триметиланилид-1-бутил-пирролидинкарбоновой-2 кислоты гидрохлорид). Пирромекаин используется как в растворах, так и в мазях (Машковский М.Д., Лекарственные средства, 15-е изд., перераб. и дополн., М.: Медицина, 1998). Однако пирромекаин, подобно новокаину, вызывает такие побочные эффекты, как общая слабость,
30 головокружение, гипотензия, судороги, обморок, шок, дерматиты (В.Г.Беликов. Синтетические и природные лекарственные средства, 1993). Кроме того, пирромекаин вызывает чувство жжения со стороны глаз, что препятствует широкому применению его в офтальмологии (Прянишникова Н.Т. Фармакология и клиническое применение пирромекаина. В кн. Успехи в создании новых лекарственных средств. - М.: Издательство
35 Медицина 1973 с.255-262).

Наиболее близким по структуре веществом, принятым нами за прототип, является лидокаина гидрохлорид, который находит применение при терминальном, инфильтрационном, проводниковом и спинномозговом методах обезболивания (Левшанков
40 А.И., Костюченко А.Л., Ростомашвили Е.Т. и др. Каудальная эпидуральная анестезия при операциях на нижних конечностях в травматологии и ортопедии. Анестезиол. и реаниматол., 1992, №5-6, с.15-17; Машковский М.Д., Лекарственные средства, 15-е изд., перераб. и дополн., - М.: Медицина, 1998). Лидокаина гидрохлорид, являющийся гидрохлоридом 2,4-диметиланилида N,N-диэтиламиноуксусной кислоты, имеет следующую
45 структуру:



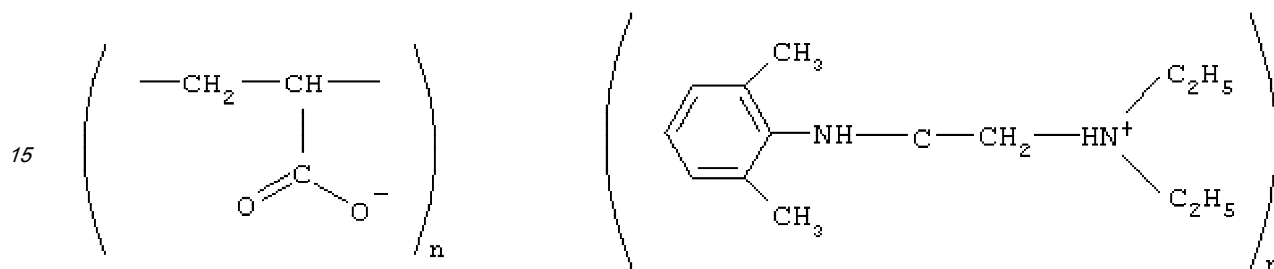
Однако в условиях поверхностной анестезии лидокаин не всегда вызывает обезболивающий эффект достаточной глубины и продолжительности, что ограничивает его широкое применение (А.П.Галенко-Ярошевский, Л.В.Ерохина, В.В.Понамарев. Кубан.

научн. мед. вести. 2002. №4. С.12-17; Машковский М.Д., Лекарственные средства, 15-е изд., перераб. и дополн., - М.: Медицина, 1998).

Задачей было синтезировать вещество, обладающее пролонгированным обезболивающим действием при терминальной анестезии и меньшей токсичностью, чем многие известные анестетики.

Для решения технической задачи предлагается лидокаина полиакрилат с молекулярной массой 14000-20000, проявляющий в условиях терминальной анестезии более длительное анестезирующее действие, чем применяющийся в настоящее время лидокаина гидрохлорид. Полученное вещество имеет следующую структуру:

10



где n (число звеньев) = 50-70.

Технический результат достигается при использовании полученного водного раствора полиакрилата лидокаина с концентрацией действующего вещества 1-2%.

Основание лидокаина получают путем действия избыточного количества щелочи на раствор лидокаина гидрохлорида. Выпавший белый мелкокристаллический осадок отфильтровывают и сушат до постоянной массы.

Раствор полиакриловой кислоты получают путем нагревания раствора акриловой кислоты в дистиллированной воде в присутствии инициатора - перекиси водорода.

К полученному основанию лидокаина прибавляют расчетное количество полиакриловой кислоты. Полученную смесь нагревают на водяной бане при перемешивании.

Пример. Основание лидокаина осаждали действием избыточного количества 10% гидроксида натрия на 10% водный раствор гидрохлорида лидокаина, который готовили растворением 5 г гидрохлорида лидокаина (0,0185 моль) в 45 мл дистиллированной воды. Выпавший белый мелкокристаллический осадок основания лидокаина отфильтровывали при отсасывании на водоструйном насосе и промывали 100 мл дистиллированной воды. Полученное кристаллическое вещество, представляющее собой дигидрат лидокаина, сушили 2 суток в эксикаторе над КОН.

Раствор полиакриловой кислоты получали путем нагревания 12 г (0,167 моль) акриловой кислоты, растворенной в 250 мл дистиллированной воды в течение 20 часов при температуре 80°C. В смесь добавляли перекись водорода по 0,1 мл (30%) через каждые 3 часа до достижения относительной вязкости раствора 2,38-2,42.

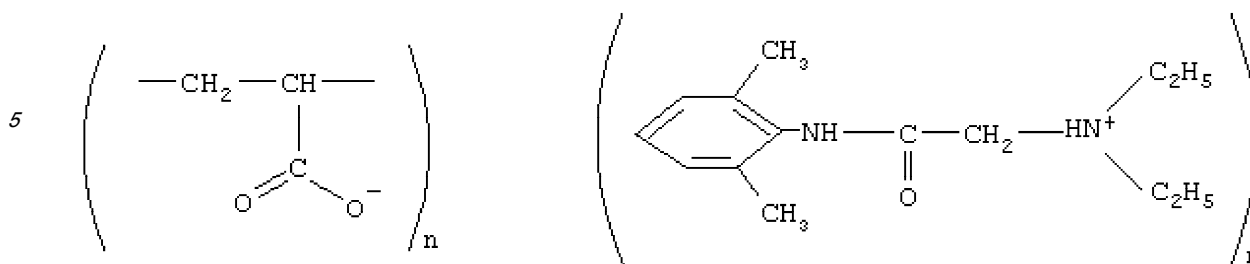
Для получения 1% (pH 7.0) и 2% (pH 6.6) поступали следующим образом: к 0,00037; 0,00074 моль основания лидокаина (0,1; 0,2 г) добавляли 9,3; 8,6 мл дистиллированной воды и прибавляли 0,00037; 0,00074 моль 4,5% полиакриловой кислоты (0,6; 1,2 мл). Полученные смеси нагревали до 75-85°C на водяной бане в течение 3 часов при перемешивании. Полученные растворы полиакрилата лидокаина оставили при комнатной температуре на 2 суток до получения прозрачных растворов.

Из данных растворов после испарения воды при 75-85°C и 15 мм рт.ст. и дальнейшего высушивания при 80 °C 1 мм рт.ст. получены образцы полиакрилата лидокаина в виде аморфного бесцветного вещества, растворимого в воде. Температура разложения 190-195 °C.

Найдено (%): С 60.36; Н 8.53; N 7.82.

Вычислено (%): (для C₁₄H₂₇N₂) С 61.96; Н 10.03; N 10.32.

Получали полиакрилат лидокаина формулы:



где n=65 рассчитано по известной методике (Водорастворимые полимеры, А.Ф.Николаенко, Г.И.Охрименко, Ленинград, Химия, 1979, с.80) из полученного значения характеристической вязкости $[\eta]=0,113$.

15 Острую токсичность ПАЛ и лидокаина (1% растворы) исследовали в опытах на мышах при подкожном введении. Каждую дозу испытывали на 5 животных, которые наблюдались в течение 48 часов. Определяли среднюю летальную дозу (ЛД₅₀) и ее доверительные интервалы (Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С.18-24; Прозоровский В.Б. / УФармакол. и токсикол. 1962. Т.25, №1. С.115-119.)

20

Таблица 1						
Сравнительная активность полиакрилата лидокаина и лидокаина при поверхностной анестезии в опытах на роговице глаз кроликов						
Вещество	Местноанестезирующая активность		Острая токсичность ¹		Терапевтический индекс	
	EC ₅₀ , %	относительная	ЛД ₅₀ , мг/кг	относительная	абсолютный	относительный
Полиакрилат лидокаина	0.89 (0.73-1.10, k=24)	5.67	352 (339.0-365.6, k=24)	0.83	395.5	6.82
лидокаин	5,05 (3.87-6.57, k=24)	1	292 (286.8-299.1, k=40)	1	58.0	1
Примечание ¹ .						
Для мышей при подкожном введении. В скобках - доверительные интервалы при p=0.05.						

25

30 Предлагаемый препарат по местнообезболивающей активности (EC₅₀) превосходит лидокаин в 5,67 раза, а по терапевтическому индексу - в 6,82 раза (табл.1). Исследование токсичности показало, что полиакрилат лидокаина в 1,2 раза менее токсичен, чем лидокаин (табл.1).

35 Кроме того, изучена поверхностная анестезия на слизистой оболочке глотки и трахеи наркотизированных (этаминал натрия, 30 мг/кг внутривенно) кошек (Игнатов Ю.Д., Чернякова И.В., Васильев Ю.Н. и др. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С.176-192.) см. табл.2.

40

Таблица 2				
- Сравнительная активность полиакрилата лидокаина и лидокаина при поверхностной анестезии в опытах на слизистой оболочке глотки и трахеи кошек (M±m, k=5)				
Вещество	Концентрация, %	Местноанестезирующая активность		
		Время наступления, мин	Длительность действия, мин	
			Глотка	трахея
Полиакрилат				
лидокаина	1	1.9±0.3	18.0±1.1*	24.0±1.1*
Лидокаин	1	1.7±0.2	4.2±0.4	6.0±0.4
Полиакрилат				
лидокаина	2	1.7±0.2	29.6±2.1*	36.0±3.2*
Лидокаин	2	1.6±0.3	6.5±0.6	8.2±0.9
Примечание ² .				
p<0.05 по сравнению с лидокаином.				

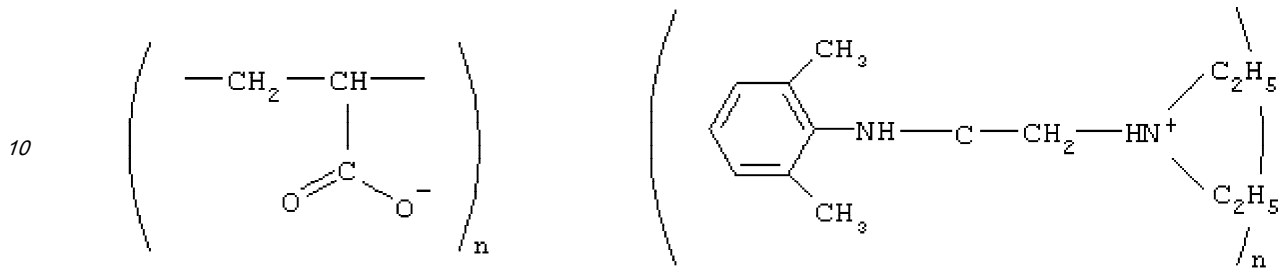
45

50 Проведенные исследования показали, что полиакрилат лидокаина 1 и 2% вызывает более длительную потерю чувствительности (в 4.3 и 4 раза соответственно), превосходя при этом лидокаин. По анестезирующему эффекту на слизистые оболочки глотки и трахеи

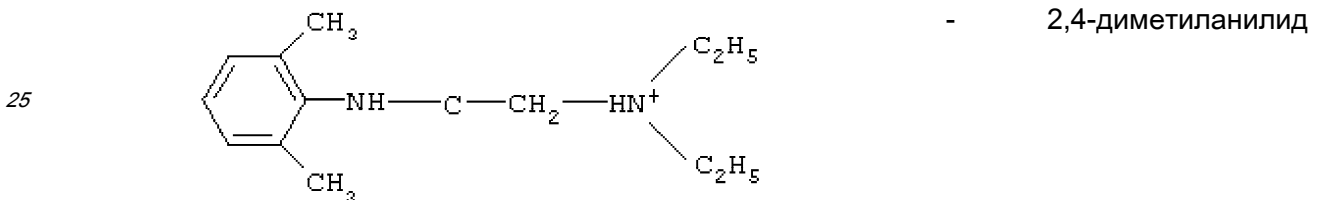
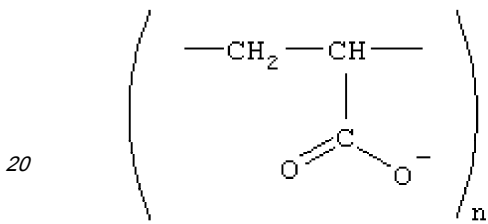
полиакрилат 2% превосходил лидокаин в 4.6 и 4.4 раза соответственно

Формула изобретения

Полиакрилат лидокаина, обладающий пролонгированным местноанестезирующим действием, общей формулы:



15 где n (число звеньев) = 50-70, - звено полиакриловой кислоты,



N,N-диэтиламино-уксусной кислоты.

30

35

40

45

50