



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95253** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61K 31/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 08577</b>	(72) Винахідник(и): <b>Сирова Ганна Олегівна (UA), Бачинський Руслан Орестович (UA), Лук'янова Лариса Володимирівна (UA), Шапошник Віктор Сергійович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>28.07.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.12.2014</b>	(73) Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.12.2014, Бюл.№ 23</b>	(74) Представник: <b>Євтушенко Тамара Григорівна</b>

## (54) СПОСІБ ПІДСИЛЕННЯ АНАЛГЕТИЧНОЇ ДІЇ ПЕРИФЕРИЧНОГО ҐЕНЕЗУ КАРБАМАЗЕПІНУ

### (57) Реферат:

Спосіб підсилення аналгетичної дії лікарського засобу включає приєднання кофеїну. Кофеїн приєднують до карбамазепіну, при цьому використовують 6,25 мг карбамазепіну та 0,6 мг кофеїну на 1 кг ваги тварини.

UA 95253 U



Корисна модель належить до медичної хімії, а саме до покращення терапевтичних властивостей медичних засобів, і може бути використаною для підсилення аналгетичної дії периферичного ґенезу карбамазепіну.

Відомо, що терапевтична дія лікарського засобу може бути потенційована за рахунок синергізму механізму дій складових, наслідком чого може бути зменшення терапевтичних доз засобу або зменшення побічних ефектів препарату або потенціювання специфічного ефекту лікарського засобу [Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. - К., 2001. - С. 315-318].

Так, наприклад, потенціювання протибольового ефекту лікарського засобу можливо здійснити за допомогою приєднання ксантинів [Квантово-фармакологічне обґрунтування потенціювальних протибольових властивостей кофеїну / Г.О. Сирова, Т.В. Звягінцева, І.С. Чекман, Т.Ю. Небесна // Фармацевтичний журнал. - 2008. - № 6. - С. 85-91].

Відомий також спосіб потенціювання протибольової дії лікарського засобу шляхом приєднання кофеїну [Пат. № 51082 U Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб потенціювання протибольової дії калієвої солі 2,4-дихлорбензойної кислоти / Сирова Г.О.; ХНМУ. - З. № u2010 02160, заявл. 26.02.2010, опубл. 25.06.2010, Бюл. № 12].

Даний спосіб потенціювання протибольової дії лікарського засобу є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано як найближчий аналог.

В основу корисної моделі поставлено задачу підсилення аналгетичної дії карбамазепіну.

Поставлену задачу вирішують тим, що у відомому способі підсилення аналгетичної дії лікарського засобу, що включає приєднання кофеїну, згідно з корисною моделлю, кофеїн приєднують до карбамазепіну, при цьому використовують 6,25 мг карбамазепіну та 0,6 мг кофеїну із розрахунку на 1 кг ваги тварини.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений синергізмом фармакологічних властивостей кофеїну та карбамазепіну та дозами приєднання.

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) - алкалоїд, що належить до похідних пурину. Кофеїн підсилює протибольову дію ненаркотичних анальгетиків. Механізми потенціювання протибольової дії пов'язують з індукцією кофеїном центральної холінергічної аналгезії [Фармакологія: Підручник / За ред. І. С. Чекмана. - К.: Вища школа, 2001; Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: ООО Новая волна, 2007. - С. 120-121].

Карбамазепін - характеризується комплексним механізмом аналгетичної дії завдяки трьом цільовим ефектам: активує  $\gamma$ -аміномаслянокислотергічну передачу, пригнічує глутаматергічну передачу, модулює іонні канали [Філоненко М.А. Застосування нових притиєпілептичних засобів при неврологічних та психічних розладах / М.А. Філоненко, Л.П. Сироватська // Ліки. - 2004. - № 5-6. - С. 32-36; Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondary generalized tonic-clonic seizures / Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F. et al. // N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 313. - P. 145-151; Dichter M.A. Integrated use of old and new antiepileptic drug / Dichter M. A. // Curr. Opin. Neurol. 1995; 8: 95-102].

Спосіб виконують наступним чином: Аналгетичну дію карбамазепіну підсилюють приєднанням кофеїну. Кофеїн приєднують до карбамазепіну із розрахунку на 1 кг ваги тварини. При цьому використовують 6,25 мг карбамазепіну та 0,6 мг кофеїну.

Ефективність способу доказана експериментальними дослідженнями.

Для вивчення протибольової дії на лабораторних тваринах (білих щурах) були проведені експериментальні дослідження, метою яких являлася порівняльна характеристика аналгетичної дії кофеїну, карбамазепіну та фармакологічної композиції карбамазепін і кофеїн.

Тварини були розбиті на 4 групи по 6 тварин у групі. Тваринам першої групи (6 тварин) було введено однократно внутрішньошлунково у вигляді зависі на 3 % крохмальному слизу препарат карбамазепін з розрахунку 6,25 мг на 1 кг ваги тварини. Тваринам другої групи (6 тварин) в тих же умовах було введено композицію карбамазепіну (6,25 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварин). Тваринам третьої групи (6 тварин) в тих же умовах внутрішньошлунково у вигляді зависі на 3 % крохмальному слизу введено препарат кофеїн з розрахунку 0,6 мг на 1 кг ваги тварини. Тварини 4-ої групи були контролем (вводили внутрішньошлунково чистий 3 % крохмальний слиз) по відношенню до перерахованих 3 дослідних груп. Зазначені засоби та їх композиції, а також крохмальний слиз (контрольна група) вводили за 1 годину до введення оцтової кислоти.

Порівняльна характеристика аналгетичної дії препарату карбамазепін та фармакологічної комбінації карбамазепін і кофеїн вивчалась за скринінговою моделлю "оцтовокислі корчі". У механізмі розвитку патології під впливом оцтової кислоти відбувається активація калікреїнінінової системи, простагландинів, біогенних амінів, лейкотриєнів, які є ендогенними

медіаторами запалення і сприяють розвитку судом черевних м'язів, що супроводжується витягуванням задніх кінцівок і прогинанням спини. Судоми викликали 0,6 % розчином оцтової кислоти, яку вводили внутрішньоочеревинно (1 мл на 100 г тварини). За щурами спостерігали протягом 20 хвилин після введення оцтової кислоти і фіксували кількість судом у щурів.

5 Експериментальні дослідження показали, що при моноведенні карбамазепіну спостерігалось зменшення кількості корчів до  $17,33 \pm 6,00$  у порівнянні із групою контролю ( $21,33 \pm 5,02$ ) ( $P < 0,05$ ), при цьому аналгетичний потенціал склав 0 %. Вірогідне зменшення корчів спостерігалось при введенні фармакологічної композиції карбамазепіну з кофеїном:  $9,67 \pm 3,32$  ( $P < 0,05$ ), відносно контролю, а аналгетичний потенціал дорівнював 55 % (табл.).

10

Таблиця

Вивчення протибольової дії периферичного ґенезу при моноведенні кофеїну, карбамазепіну та їх фармакологічних композицій

№ з/п	Групи тварин	Кількість корчів $X \pm Sx$	Аналгетична активність, %
1.	Карбамазепін	$17,33 \pm 6,00$	-
2	Карбамазепін + кофеїн	$9,67 \pm 3,32^*$	55
3.	Кофеїн	$8,50 \pm 1,65^*$	60
4.	Контроль	$21,33 \pm 5,02$	-

Примітка: \* - різниця вірогідна при  $P < 0,05$ .

Моноведення карбамазепіну не призводило до вірогідного зменшення кількості корчів відносно контрольної групи (див. табл. 1).

15 При моноведенні кофеїну (група 3) та карбамазепіну з кофеїном (група 2) спостерігається вірогідне зменшення кількості корчів порівняно з контрольною групою (група 4).

Таким чином, сполучення карбамазепіну і кофеїну підсилює протибольову дію карбамазепіну. Комбінація ефективно ліквідує біль периферичного ґенезу та дозволяє зменшити дозу карбамазепіну або дозу кофеїну при необхідності.

20

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб підсилення аналгетичної дії лікарського засобу, що включає приєднання кофеїну, який **відрізняється** тим, що кофеїн приєднують до карбамазепіну, при цьому використовують 6,25 мг карбамазепіну та 0,6 мг кофеїну із розрахунку на 1 кг ваги тварини.

25

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеврун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601