



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117980** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61K 31/00

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2017 02375</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.03.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2017, Бюл.№ 13</p>	<p>(72) Винахідник(и): Чаленко Наталія Миколаївна (UA), Родік Роман Васильович (UA), Кальченко Віталій Іванович (UA), Чекман Іван Сергійович (UA), Левітін Євген Якович (UA), Сирова Ганна Олегівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p> <p>(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна</p>
--	--

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ТЕТРААМІДОКАЛІКС[4]АРЕНІВ З ФАРМАКОФОРНИМИ ГРУПАМИ 2,4-ДИХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ З АНАЛГЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

(57) Реферат:

Застосування тетраамідокалікс[4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з аналгетичною активністю.

UA 117980 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та фармакології і може бути використана для застосування тетраамідокалікс[4]арену з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з аналгетичною активністю.

5 Обов'язковим компонентом більшості патологічних процесів, у тому числі і запальних процесів, є біль. Для послаблення болісних відчуттів у медицині використовуються наркотичні, ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби. Арсенал болезаспокійливих засобів постійно зростає за рахунок новостворених лікарських засобів, в тому числі нестероїдних протизапальних засобів. Так, наприклад, таким новоствореним нестероїдним протизапальним засобом є тетраамідокалікс[4]арен з фармакофорними групами 2,4-

10 дихлорбензойної кислоти. В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу нестероїдних протизапальних засобів з анальгетичною активністю шляхом виявлення аналгетичного ефекту у тетраамідокалікс[4]арену з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти.

15 Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що тетраамідокалікс[4]арен з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти застосовують як засіб з аналгетичною активністю.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу нестероїдних протизапальних засобів з аналгетичною активністю, обумовлений синергізмом складових засобу, який заявляється.

20 Аналгетичний ефект тетраамідокалікс[4]арену з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти встановлений експериментально.

Для вивчення аналгетичної активності були проведені дослідження, задачею яких була порівняльна оцінка дії тетраамідокалікс[4]арену з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти з референс-препаратом - натрію диклофенаком.

25 Досліди виконувались та дози препаратів підбирались, згідно з існуючими рекомендаціями [Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова. - К., 2001. - 527 с.]. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнта видової чутливості за Рыболовлевим Ю.Р. [Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. - 1979. - № 6. - С. 1513-1516].

Аналгетична дія вищенаведених речовин вивчалася на білих щурах-самцях за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку.

35 Тварини були поділені на 5 груп по 6 тварин у кожній групі. В даному досліді у тварин викликали асептично-ексудативне запалення шляхом субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2 % розчину формаліну. Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно перорально внутрішньошлунково вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г ваги тіла тварини). Тваринам 2-ї -5-ї груп однократно перорально внутрішньошлунково у вигляді зависі на 3 % крохмальному слизу за 1 годину до розвитку максимального набряку вводили: тваринам 2-ї групи 2,4-дихлорбензойну кислоту (0,1 % розчин) з розрахунку 1 мг на 1 кг ваги тварини; 40 тваринам 3-ї групи в тих же умовах вводили тетраамідокалікс[4]арен (0,1 % розчин) з розрахунку 1 мг на 1 кг ваги тварини; 4-ї групи - кон'югат тетраамідокалікс[4]арену з 2,4-дихлорбензойною кислотою (0,1 % розчин) з розрахунку 1 мг на 1 кг ваги тварини; 5-ї групи - диклофенак натрію (0,1 % розчин) з розрахунку до 8 мг на 1 кг ваги тварини.

45 Оцінку аналгетичної активності проводили на приладі вимірювання порогу тактильної чутливості методом фон Фрея з використанням анальгезиметра (IITC Life Science (США)) [Analgesic activity of *Nepeta italica* L / S. Aydin, T. Demir, Y. Ozturk, et al. // *Phytotherapy Research*. - 1999. - Vol. 13, - P. 20-23].

50 Суть експерименту полягає у дії наконечником сенсора на задню лапу тварини в області центральної складки. Відсмикування лапи при цьому реєструється як відповідь на подразнення. Виміри порогу тактильної чутливості болю проводили в умовних одиницях пристрою перед та через 4 години після субплантарного введення флогену (формаліну). Отримані дані перераховували у відсоток активності за формулою [Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of *diospyros cordifolia* extract / S. Das, P.K. Haldar, G. Pramanik et al. // *J. Tradit. Complement. Altern. Med.* - 2011. - Vol. 1, № 8. - P. 11-14. H.O.J. Collier, L.C. Dineen, C.A. Johnson, C. Schneider. Abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse / Br. J. Pharmacol. Chemother. - 1968. - Vol. 32, - P. 295-310]:

$$A = \frac{\Delta N_k - \Delta N_d}{\Delta N_k} \cdot 100\%,$$

де A - активність (%);

ΔH_k - навантаження на лапу у групі контрольної патології (мг);

ΔH_d - навантаження на лапу у дослідній групі (мг).

Результати вивчення анагетичної активності представлені в таблиці.

5

Таблиця

Анагетична активність 2,4-дихлорбензойної кислоти та тетраамідокалікс[4]арену з фрагментами 2,4-дихлорбензойної кислоти

	Навантаження на лапу початкове	Навантаження на лапу через 4 години після моделювання набряку	Анагетична активність, %
Контроль	33,83±2,26	13,05±1,18	
тетраамідокалікс[4]арен	39,0±1,09	19,2±1,82*, **	0
2,4-дихлорбензойна кислота	30,43±1,5	17,8±0,44*, **	39,2
Кон'югат тетраамідокалікс[4]арену з 2,4-дихлорбензойною кислотою	36,57±0,59	27,92±0,65*	58,37
Диклофенак натрію	37,45±0,94	28,93±2,24*	59,6

Примітки:

* - різниця вірогідна у порівнянні з контролем;

** - різниця вірогідна у порівнянні з введенням диклофенак натрію.

Одержані дані ілюструють анагетичну активність тетраамідокалікс[4]арену з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти на рівні з референт-препарату.

10 Таким чином, арсенал нестероїдних протизапальних засобів, які мають анагетичну активність, розширено за рахунок тетраамідокалікс[4]арену з фармакофорними групами.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Застосування тетраамідокалікс[4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з анагетичною активністю.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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