

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

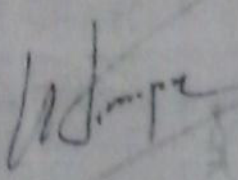
№ 119596

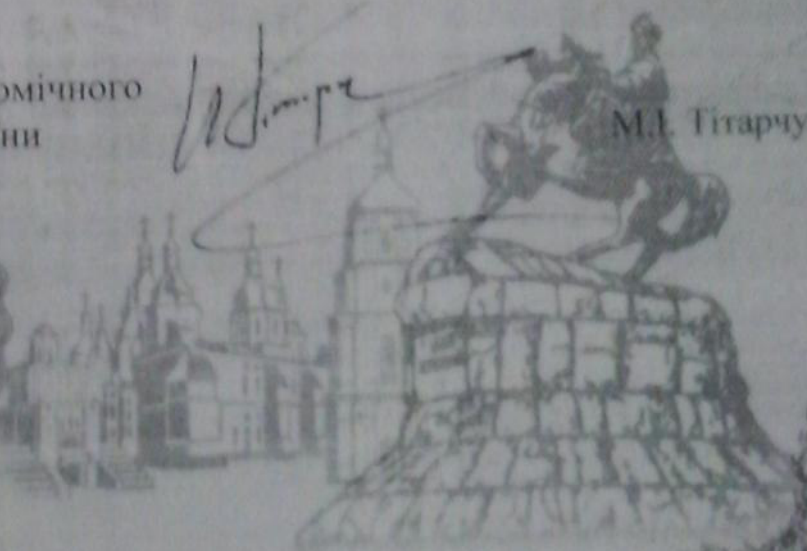
СПОСІБ ПІДСИЛЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ
ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ МЕЛОКСИКАМУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.09.2017.

Заступник міністра економічного
розвитку і торгівлі України

 М.І. Тітарчук



(51) МПК (2017.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 47/00
A61P 29/00

(21) Номер заявки: u 2017 04413

(22) Дата подання заявки: 03.05.2017

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: 25.09.2017

(46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: 25.09.2017,
Бюл. № 18

(72) Винахідники:

Сирова Ганна Олегівна, UA,
Лук'янова Лариса
Володимирівна, UA,
Чаленко Наталія Миколаївна,
UA,
Краснікова Юлія
Миколаївна, UA,
Синельник В'ячеслав
Володимирович, UA,
Колесник Марія Романівна,
UA,
Матрунич Дмитро Олегович,
UA

(73) Власник:

ХАРКІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022,
UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ПІДСИЛЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ МЕЛОКСИКАМУ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб підсилення анальгетичної дії лікарського засобу, що включає приєднання кофеїну, який відрізняється тим, що для підсилення анальгетичної дії центрального генезу мелоксикаму до нього приєднують кофеїн із розрахунку на 1 кг ваги тварини 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

Винахідник(и):

Сирова Ганна Олегівна (UA)

Лук'янова Лариса Володимирівна (UA)

Чаленко Наталія Миколаївна (UA)

Краснікова Юлія Миколаївна (UA)

Синельник В'ячеслав Володимирович (UA)

Колесник Марія Романівна (UA)

Матрунич Дмитро Олегович (UA)

Власник(и):

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,

пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)

Представник:

СПОСІБ ПІДСИЛЕННЯ АНАЛЬГЕТИЧНОЇ ДІЇ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗУ МЕЛОКСИКАМУ

Реферат:

Спосіб підсилення анальгетичної дії центрального генезу мелоксикаму включає приєднання кофеїну, який приєднують до мелоксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

Корисна модель належить до медичної хімії, а саме до покращення терапевтичних властивостей медичних засобів, і може бути використаною для підсилення анальгетичної дії центрального генезу мелоксикаму.

Больовий синдром є клінічним проявом запалення та головною скаргою пацієнта при різноманітних захворюваннях, а запалення, як типовий патологічний процес є основою понад 70 % відомих хвороб людини [Трещинский А.И. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства / А.И. Трещинский, Л.В. Гсивая, Ф.С. Глумчер. – К.: Вища шк., 1996. – 80 с.]. Для лікування запальних процесів та больових синдромів доцільно застосовувати комбіновану фармакотерапію [Syrovaya A.O. Experimental substantiation for new medicinal compositions design / A.O. Syrovaya, E.R. Grabovetskaya // European Applied Sciences. – 2016. – № 1. – Р. 6-9].

Перевага комбінованих лікарських препаратів порівняно з монопрепаратами полягає у тому, що вони ефективніше ліквідують біль та запалення, ніж кожний окремих компонент [Лоуренс Д.Р. Центральная нервная система: боль и анальгетические средства / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Беннит // Клиническая фармакология : рук. / пер. с англ. – М. : Медицина, 1991. – Т. 2. – С. 6–27]. Такі комбінації дають можливість додавати до складу лікарських засобів активні речовини в менших дозах, що зменшує токсичність та побічні ефекти.

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є фармакологічна регуляція болю [Лиманский Ю.П. Физиология боли / Ю.П. Лиманский. – К.: Здоровья, 1986. – 96 с.].

Відомо, що терапевтична дія лікарського засобу може бути потенційована за рахунок синергізму механізму дії 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. – Київ, 2001. – С. 315-318].

Потенціювання протибольового ефекту лікарського засобу можливо здійснити за допомогою приєднання кофеїну [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; Пат. № 51082 У 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; Пат. на корисну модель 95254 Україна, МПК 2014.01. Спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного генезу парацетамолу/ Г.О. Сирова, Р.О. Бачинський, Л.В. Лук'янова, В.С. Шапошник (UA). – № u 2014 08579].

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 обрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу підсилення анальгетичної дії мелоксикаму.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі підсилення анальгетичної дії лікарського засобу, що включає приєднання кофеїну, згідно з корисною моделлю, кофеїн приєднують до мелоксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини, при цьому використовують 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

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

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) – алкалоїд, що належить до похідних пурину. Кофеїн – відомий ад'ювант ненаркотичних анальгетиків та нестероїдних протизапальних засобів. Механізми потенціювання протибольової дії пов'язують з індукцією кофеїном центральної холінергічної анальгезії [Фармакологія: Підручник / За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища школа, 2001; Машковский М.Д. Лекарственные средства / Максим Давыдович Машковский. – М.: ООО Новая волна, 2007. – С. 120-121], а також структурною схожістю молекул аденозину і кофеїну, що сприяє нейрохімічному механізму дії кофеїну у вигляді блокування специфічних P_1 «пуринових» рецепторів (відомо, що кофеїн є конкурентом аденозину за пуринергічні A_1 та A_2 рецептори, він блокує центральні і периферичні аденозинові рецептори, гальмує активність фосфодіестерази, сприяє стабілізації передачі нервових імпульсів [Ghelardini C. Caffeine induces central cholinergic analgesia / C. Ghelardini // Naunyn Schmiedebergs Arch Ph. – 1997. – С. 356(5): 590-595; Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: от теории к практическому внедрению. Мат. III съезда фармакологов России / А.Е. Карелов, А.М. Зайчик, К.М. Лебединский // 2007. – Т. 7, ч. 1. – С. 1718].

В медичній практиці в якості протибольових лікарських засобів широко застосовуються оксиками, серед яких відомий лікарський препарат мелоксикам – 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід, 1,1-діоксид, належить до нестероїдних протизапальних засобів.

Спосіб виконують наступним чином: Анальгетичну дію мелоксикаму підсилюють приєднанням кофеїну. Кофеїн приєднують до мелоксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини. При цьому використовують 0,6 мг мелоксикаму 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 анальгетичної дії кофеїну, мелоксикаму та фармакологічної композиції мелоксикам і кофеїн з референс-препаратом – диклофенаком натрію.

Анальгетична дія вищенаведених речовин вивчалася за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. 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-ої групи були контролем, їм однократно перорально внутрішньошлунково вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г ваги тіла тварини). Тваринам 2-ої-5-ої груп однократно перорально внутрішньошлунково у вигляді зависі на 3 % крохмальному слизу за 1 годину до розвитку максимального набряку вводили: тваринам 2-ої групи – мелоксикам з розрахунку 0,6 мг на 1 кг ваги тварини; тваринам 3-ої групи в тих же умовах було введено препарат кофеїн з розрахунку 0,6 мг на 1 кг ваги тварини. Тваринам 4-ої групи в тих же умовах – композицію мелоксикаму (0,6 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварин); тваринам 5-ої групи – диклофенак натрію з розрахунку 5 мг на 1 кг ваги тварини.

Оцінку анальгетичної активності проводили на приладі вимірювання порогу тактильної чутливості методом фон Фрея з використанням електронного анальгезиметру (ИТС 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]. Сутність експерименту полягає у дії наконечником сенсору 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 до субплантарного введення флогогену (формаліну) та

через 4 години. Отримані дані перераховували у відсоток активності за формулою [Das S. 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; Collier H.O.J. Abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse/ H.O.J. Collier, L.C. Dineen, C.A. Johnson, C. Schneider // Br. J. Pharmacol. Chemother. – 1968. – Vol. 32. – P. 295-310]:

$$A = \frac{\Delta H_{\kappa} - H_{\phi}}{\Delta H_{\kappa}} \cdot 100\% ,$$

де А – активність (%);

ΔH_{κ} – навантаження на лапу у групі контрольної патології (мг);

ΔH_{ϕ} – навантаження на лапу у дослідній групі (мг).

Експериментальні дослідження показали, що при моно введенні мелоксикаму анальгетична активність склала 67,08 %, яка перевищувала референс-препарат диклофенак натрію (59,60 %). Кофеїн теж мав анальгетичну активність 57,89 %. При введенні фармакологічної композиції мелоксикаму з кофеїном спостерігалось потенціювання кофеїном анальгетичної активності мелоксикаму, яка становила 94,85% (табл. 1).

Таблиця 1

Вивчення протибольової дії центрального генезу при моно введенні мелоксикаму, кофеїну та їх фармакологічної композиції

№ з/п	Групи тварин	Анальгетична активність, %
1.	Контроль	0
2.	Мелоксикам	67,08
3.	Кофеїн	57,89
4.	Мелоксикам + кофеїн	94,85
5.	Диклофенак натрію	59,60

Результати експериментальних досліджень по вивченню протибольової дії центрального генезу, свідчать про те, що при введенні фармакологічної композиції мелоксикаму з кофеїном спостерігається потенціювання анальгетичної активності, що свідчить про доцільність цієї композиції відносно центрального компоненту протибольової дії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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