



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125971** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 47/00
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 00843</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.01.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2018, Бюл.№ 10</p>	<p>(72) Винахідник(и): Сирова Ганна Олегівна (UA), Савельєва Олена Валеріївна (UA), Тішакова Тетяна Станіславівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p> <p>(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна</p>
--	--

(54) СПОСІБ ПІДСИЛЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ МЕЛОКСИКАМУ

(57) Реферат:

Спосіб підсилення протизапальної дії мелоксикаму включає підсилення дії лікарського засобу шляхом приєднання кофеїну до мелоксикаму із розрахунку використання 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну на 1 кг ваги щурів.

UA 125971 U

Корисна модель належить до медичної хімії, а саме до покращення терапевтичних властивостей медичних засобів, і може бути використана для підсилення протизапальної дії мелоксикаму шляхом приєднання кофеїну.

5 На сьогоднішній день в усьому світі з'явилася тенденція неспинного росту розповсюдженості
ревматичних захворювань, як серед дорослих, так і серед дітей [Ревматичні хвороби в Україні:
сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення / В.М.Коваленко,
В.М. Корнацький, Н.М.Шуба та ін. - К., 2002. - 42 с., The economic impact of rheumatic diseases in
the United States / E. Felts, E. Yelin, J Rheumatol. - 1998. - Vol. 16. - P. 867-884]. Ці захворювання
10 є одними з соціально значущих захворювань, бо впливають на якість життя не лише хворого, а
на життя його сім'ї та суспільства в цілому. Основою розвитку таких захворювань є хронічне
аутоімунне запалення, що призводить до прогресуючого ураження судин (в разі ревматоїдного
та псоріатичного артриту), шкіри (псоріаз), хребту (хвороба Бехтерева) та шлункового тракту
(хвороба Крона). Сучасна медицина має широкий арсенал лікарських засобів (ЛЗ)
15 протизапальної дії, але серйозною проблемою існуючих препаратів лікування ревматичних
захворювань є те, що через певний час курсу лікування пацієнти змушені відмовлятися від їх
застосування, у зв'язку з розвитком серйозних побічних реакцій. Тому пошук вискоєфективних
фармакологічних композицій, що пригнічують запалення та мають низький ризик розвитку
небажаних реакцій є актуальним.

Одним з перспективних напрямів у цьому пошуку є створення фармакологічних композицій
20 нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), що мають селективність по відношенню та
циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), внаслідок чого знижується синтез простагландинів та ступінь
утворення вільних кисневих радикалів. До таких НПЗЗ і відноситься мелоксикам, який
відрізняється від інших ЛЗ високою ефективністю та безпекою у застосуванні [Електронний
ресурс. - Режим доступу: <https://compendium.com.ua>].

25 Мелоксикам добре проникає у синовіальну рідину, а це є показником того, що активна
речовина сприяє пригніченню запального процесу у тканинах судини. Маючи 20-ти кратну
селективність до ЦОГ-2 порівняно з ЦОГ-1, мелоксикам позитивно впливає на метаболізм
гіалінового хряща та характеризується наявністю у нього хондропротекторних властивостей
[Фармакологія: Підручник / За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища школа, 2001; Машковский М.Д.
30 Лекарственные средства. - М.: ООО Новая волна, 2007. - С. 120-124].

Комбіновані лікарські засоби з фіксованим співвідношенням компонентів призначені для
застосування в тих випадках, коли ефективність монопрепаратів недостатня. Відомі чисельні
препарати не наркотичні анальгетики (ННА), що містять НПЗЗ та кофеїн, який підсилює дію
НПЗЗ та ненаркотичних анальгетиків, а також комбінації мелоксикаму з різними м'язовими
35 релаксантами та ННА. Лікарський засіб, що містить мелоксикам та кофеїн відсутній.

Існує спосіб, який пропонує нову стабільну фармацевтичну композицію, що містить
комбінацію інгібітору ЦОГ 2 та міорелаксанту, мелоксикаму та карисопродолу. Запропонована
композиція містить від 7,5 до 15 мг мелоксикаму та від 200 до 600 мг карисопродолу [Пат. №
1810674 (AI), EP, МПК А61К 31/27; А61К 31/54; А61Р 19/02; А61Р 21/02; А61Р 29/00; А61Р 43/00.
40 / Silanes sa de cv lab, Santiago Regalado Antonio, Espinoza Leon Sixto. - 3. № 20070380012, заявл.
19.01.2007, опубл. 25.07.2007. Stable pharmaceutical composition containing carisoprodol and
meloxicam].

Даний спосіб підсилення протизапальної дії мелоксикаму є найбільш близьким до того, що
заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його
45 вибрано за найближчий аналог.

Недоліком найближчого аналога є відсутність більш детальних фармакологічних
досліджень, що підтверджують підсилення протизапальної дії мелоксикаму у поєднанні з
м'язовим релаксантом.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлена задача підсилення
50 протизапальної дії мелоксикаму.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі підсилення протизапальної дії
лікарського засобу, що включає підсилення дії мелоксикаму, згідно з корисною моделлю, кофеїн
приєднують до мелоксикаму із розрахунку на 1 кг ваги щурів, при цьому використовують 0,6 мг
мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

55 Технічний ефект корисної моделі обумовлений синергізмом фармакологічних властивостей
кофеїну та мелоксикаму та дозами приєднання. Сукупність суттєвих ознак способу невідома із
рівня техніки і створює зверхсумарний результат - оригінальний спосіб підсилення
протизапальної дії мелоксикаму.

Мелоксикам належить до НПЗЗ групи оксикамів. Має виражену протизапальну, анальгезуючу і жарознижувальну дії. Механізм дії пояснюється сильним і тривалим, оборотним інгібуванням синтезу простагландинів.

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) - алкалоїд, що належить до похідних пурину. Відомо, що кофеїн підсилює протибольову дію анальгетиків та НПЗЗ [Кофеїн: Фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості / І. Чекман, Н. Горчакова, Т. Звягінцева та ін. // Вісник фармакології та фармації. -2009. - № 6. - С. 2-7; Boiko I. Experimental conformation of the caffeine's potentiation of the analgetic properties / I.Boiko, G.Syrova, T.Ermolenko // 3th International Scientific interdisciplinary Congress of medical students and young doctors, Kharkiv 14-16 April. - 2010. - P. 14]. Механізми потенціювання протибольової дії пов'язують з покращенням біодоступності ННА при комбінації з кофеїном [Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Mashkovskiy. - М.: Нов. Волна, 2012. - 1216 с.], з індукцією кофеїном центральної холінергічної анальгезії [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 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 фосфодієстерази, сприяє стабілізації передачі нервових імпульсів [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], також потенціювання протизапальної дії пов'язують з покращенням біодоступності ННА при комбінації з кофеїном.

Спосіб виконують наступним чином: Протизапальну дію мелоксикаму підсилюють приєднанням кофеїну. Кофеїн приєднують до мелоксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини. Використовують 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

Ефективність способу доказана біохімічними дослідженнями.

Для вивчення протизапальної дії на лабораторних тваринах (білих щурах лінії WAG) були проведені біохімічні дослідження, метою яких була порівняльна характеристика протизапальної дії мелоксикаму, кофеїну, фармацевтичної композиції, що складається з мелоксикаму та кофеїну в порівнянні з референс-препаратом - диклофенаком натрію.

Протизапальна дія вищенаведених речовин вивчалася за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Тварин було розподілено на 6 груп по 6 тварин у кожній групі. Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно перорально - внутрішньошлунково (в/шл) вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї групи моделювали формаліновий набряк шляхом субплантарного введення 2 % розчину формаліну у задню лапу щура та в/шл вводили 3 % крохмальний слиз. Тваринам 3-ї-6-ї груп однократно, в/шл у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу вводили дослідні препарати та їх композицію: тваринам 3-ї групи - мелоксикам дозою 0,6 мг на 1 кг ваги тіла, 4-й групі - кофеїн (0,6 мг на 1 кг ваги щура), 5-й групі композицію мелоксикам (0,6 мг на 1 кг ваги щура) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги щура), 6-й групі - референтс-препарат диклофенак натрію (8 мг на 1 кг ваги щура). Максимальний розвиток формалінового набряку спостерігається через 4 години після його моделювання з врахуванням їх фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей, тому лікарські засоби, а також 3 % крохмальний слиз вводили за 1 годину до цього моменту. Тварин всіх груп декапітували під ефірним наркозом. [Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова. - Київ, 2001.-527 с].

Протизапальна дія вищенаведених речовин вивчалася за допомогою біохімічного показника С-реактивний білок (СРБ). СРБ є одним з основних маркерів запалення. Підвищення рівня СРБ характерно для ревматизму, гострих бактеріальних, грибкових, паразитарних та вірусних інфекціях, ендокартиту, ревматоїдного артриту, туберкульозу, перитоніту, інфаркту міокарду, стану після тяжких операцій, злоякісних новоутворень з метастазами, множинної мієломи. СРБ виявляється в сироватці при різних запальних та некротичних процесах і є показником їх гострого перебігу. Свою назву він одержав через здатність преципітувати (осаджувати) С-полісахарид клітинної мембрани пневмококу. СРБ підсилює рухливість лейкоцитів. Зв'язуючись з Т-лімфоцитами, він впливає на їх функціональну активність, ініціюючи реакції преципітації, аглютинації, фагоцитозу і зв'язування комплекменту. Підвищення СРБ в крові починається через 4 години з моменту початку запалення і зникає в ході реконвалесценції. В присутності кальцію СРБ зв'язує ліганди в полісахаридах мікроорганізмів і викликає їх елімінацію. Рівень СРБ в сироватці крові відображає інтенсивність запального процесу. Контроль за ним важливий для моніторингу цих захворювань [Determining the C-Reactive Protein Level in Patients With Different Clinical Forms of Chagas Disease / B. Silvia Mazon, A. Eros et al // Rev Esp Cardiol. - 2010. - Vol. 63, № 9. - P. 1096-1099].

Вміст СРБ в сироватці крові щурів визначали за допомогою тест - набору "СРБ-латекс-тест" (Державний реєстраційний номер № 1248/2002, Харків, Україна). Принцип методу оснований на виявленні в сироватці крові білку гострої фази - СРБ, який вступає в реакцію аглютинації з антитілами проти СРБ, що адсорбовані на нейтральних частинках латексу.

5 Рівень СРБ у інтактних щурів складав $6 \pm 0,004$ мг/л, за умов формалінового набряку цей показник значно підвищувався та сягав $96 \pm 0,001$ мг/л, що в 16 разів більше за норму.

Біохімічне вивчення протизапальної дії мелоксикаму, кофеїну та їх композиції на вміст маркерного показника запалення СРБ довело, що досліджувані препарати впливали на вміст СРБ у сироватці крові щурів та вірогідно достовірно знижували його стосовно формалінового набряку (табл.).

10 При моновведенні мелоксикаму спостерігалось значне зменшення вмісту СРБ в сироватці крові щурів ($12 \pm 0,005$ мг/л), відносно формалінового набряку, вміст СРБ зменшувався в 8 разів та статистично вірогідно не відрізнявся від референс-препарату диклофенаку натрію ($12 \pm 0,001$ мг/л).

15 При моновведенні кофеїну також спостерігалось зменшення вмісту СРБ у сироватці крові щурів ($24 \pm 0,001$ мг/л) в 4 рази у порівнянні з формаліновим набряком, але у порівнянні з референс-препаратом диклофенаком натрію ($12 \pm 0,001$ мг/л) кофеїн в 2 рази менше за нього впливав на вміст СРБ в сироватці крові щурів.

20 Композиція мелоксикаму з кофеїном виявилася найбільш ефективною та діяла краще ніж всі досліджувані препарати на вміст СРБ у сироватці крові щурів в умовах формалінового набряку. Ця композиція зменшувала вміст СРБ в 16 разів ($6 \pm 0,001$ мг/л) у порівнянні з формаліновим набряком, в 2 рази - у порівнянні з референс-препаратом диклофенаком натрію, що статистично вірогідно не відрізнялось від контролю ($6 \pm 0,004$ мг/л). Тобто, кофеїн потенціє протизапальну дію мелоксикаму.

25

Таблиця

Протизапальна дія мелоксикаму, кофеїну та їх фармацевтичної композиції на стан СРБ в сироватці крові щурів на фоні формалінового набряку (n=6)

№з/п	Групи тварин	СРБ, мг/л
1.	Контроль	$6 \pm 0,004^{**/**/**/**/**/**}$
2.	Формаліновий набряк	$96 \pm 0,001^*$
3.	Мелоксикам	$12 \pm 0,005^{**/**/**/**/**/**}$
4.	Кофеїн	$24 \pm 0,001^{**/**/**/**/**/**}$
5.	Мелоксикам + кофеїн	$6 \pm 0,001^{**/**/**/**/**/**}$
6.	Диклофенак натрію	$12 \pm 0,001^{**/**/**/**/**/**}$

Примітки:

* - різниця вірогідна у порівнянні з контролем при $P < 0,05$;

** - різниця вірогідна у порівнянні з формаліновим набряком $P < 0,05$;

*** - різниця вірогідна у порівнянні з моновведенням мелоксикаму при $P < 0,05$;

**** - різниця вірогідна у порівнянні з моновведенням при кофеїну $P < 0,05$;

***** - різниця вірогідна у порівнянні з введенням композиції мелоксикаму з кофеїном при $P < 0,05$;

***** - різниця вірогідна у порівнянні з моновведенням диклофенаку натрію при $P < 0,05$.

30 Результати біохімічних досліджень по вивченню протизапальної дії, свідчать про те, що лікарські засоби мелоксикам, кофеїн та їх композиція у порівнянні з референс-препаратом диклофенаком натрію проявляють виражену протизапальну дію на фоні формалінового набряку. Лідером у біохімічних дослідженнях є двокомпонентна композиція мелоксикаму з кофеїном, лише вона знижує рівень маркерного показника запалення СРБ до контролю і діє краще ніж референс-препарат диклофенаку натрію.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35

Спосіб підсилення протизапальної дії мелоксикаму, що включає підсилення дії лікарського засобу, який **відрізняється** тим, що кофеїн приєднують до мелоксикаму із розрахунку на 1 кг ваги щурів використовують 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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