



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120242** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61K 31/00**  
**A61P 31/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 04336</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>03.05.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.10.2017</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.10.2017, Бюл.№ 20</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>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)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Голданська Анна Вадимівна</b></p>
--	---

**(54) СПОСІБ ПІДСИЛЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ МЕЛОКСИКАМУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб підсилення антиексудативної дії лікарських засобів включає приєднання кофеїну. Кофеїн приєднують до мелоксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини, при цьому використовують 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

**UA 120242 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до медичної хімії, і може бути використана для покращення терапевтичних властивостей медичного засобу, а саме для підсилення антиексудативної дії мелоксикаму.

5 Запалення є важливою складовою багатьох захворювань, тому однією з актуальних проблем сучасної медицини є фармакокорекція запальних процесів.

Існує патолого-анатомічна класифікація, згідно з якою виділяють альтеративне, ексудативне та проліферативне запалення [Патологическая физиология: учебник для медицинских ВУЗов /под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого - Томск, 1994. - 468 с.]. При ексудативному запаленні, яке локалізується в слизових та серозних оболонках, збагачений фіброгеном ексудат в некротизованій тканині перетворюється у фібрин. Для фармакотерапії патологічних процесів, що супроводжуються ексудативними запаленнями, використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) різної хімічної будови [Експериментальне вивчення антиексудативної дії композиції диклофенаку натрію та ібупрофену з кофеїном /Г.О. Сирова; Є.Р. Грабовецька, Л.Г. Шаповал, Є.П. Бойко //Експериментальна і клінічна медицина. - 2011. № 2. – С. 53-55; 10 Експериментальне вивчення специфічної дії ібупрофену та його композиції з кофеїном /Сирова Т.О., Грабовецька Є.Р., Бачинський Р.О. та ін. //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. - 2013. - № 1 (11). - С. 34-37].

Найближчим аналогом є спосіб застосування композицій нестероїдних протизапальних засобів, таких як диклофенак натрію та ібупрофен, що виявляють протизапальну, анагетичну, жарознижуючу та антиексудативну активність, з кофеїном як препаратів з антиексудативною активністю [Патент України № 59396, Заявл. 18.11.2010; Опубл. 10.05.2011. Застосування композицій нестероїдних протизапальних засобів з кофеїном як препаратів з антиексудативною активністю].

Відомо, що полікомпонентні комбінації різних фармацевтичних субстанцій мають більш широкий спектр фармакологічної дії, ніж монопрепарати, а також взаємно підсилюють фармакологічні ефекти один одного.

В основу корисної моделі поставлено задачу підсилення антиексудативної дії мелоксикаму шляхом приєднання кофеїну.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі підсилення антиексудативної дії лікарських засобів, 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, а саме підсилення антиексудативної дії мелоксикаму шляхом приєднання кофеїну, обумовлений синергізмом фармакологічних властивостей кофеїну та мелоксикаму та дозами приєднання.

Мелоксикам [4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід,1-діоксид] має протизапальну, протибольову і жарознижувальну дію та відноситься до НПЗЗ групи оксикамів. Комбіновані лікарські засоби на основі мелоксикаму відсутні, тому його обрано в якості об'єкту дослідження.

Другий компонент потенційного антиексудативного лікарського засобу - відомий ад'ювант кофеїн, який підсилює протибольову та протизапальну дію НПЗЗ, оскільки покращує їх біодоступність [Машковский М.Д. Лекарственные средства /Михаил Давидович Машковский. - М.: Нов. Волна, 2012. - 1216 с]. Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) - алкалоїд, що належить до похідних пурину. Механізми потенціювання протибольової дії пов'язують з індукцією кофеїном центральної холінергічної анальгезії [Фармакологія: Підручник /За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища школа, 2001; 40 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 Р<sub>1</sub> "пуринових" рецепторів. Кофеїн є конкурентом аденозину за пуринергічні А<sub>1</sub> та А<sub>2</sub> рецептори, він блокує центральні і периферичні аденозинові рецептори, гальмує активність фосфодієстерази, сприяє стабілізації передачі нервових імпульсів [Ghelardini C. Caffeine induces central cholinergic analgesia /C. Ghelardini //Naunyn Schmiedebergs Arch Ph. - 1997. – С. 356 (5) - Р. 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].

Спосіб виконують наступним чином: Антиексудативну 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 доведена експериментальними дослідженнями.

Для вивчення антиексудативної активності на лабораторних тваринах, саме на білих щурах, 60 були проведені експериментальні дослідження, метою яких була порівняльна характеристика

антиексудативної дії мелоксикаму, кофеїну, фармакологічної композиції з мелоксикаму з кофеїном та референс-препарату - натрію диклофенак.

Антиексудативна 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 щура 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 - препарат мелоксикам з розрахунку 0,6 мг на 1 кг ваги тварини; тваринам 3-ої групи в тих же умовах було введено кофеїн з розрахунку 0,6 мг на 1 кг ваги тварини. Тваринам 4-ої групи в тих же умовах введено композицію мелоксикаму (0,6 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварин); тваринам 5-ої групи - референс-препарат натрію диклофенак із розрахунку 8 мг на 1 кг ваги тварини.

Об'єм лапи вимірювали за допомогою цифрового плетизмографу до введення препаратів та на фоні максимального набряку через 4 години після моделюючої ін'єкції формаліну [Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації /за редакцією О.В. Стефанова. - Київ, 2001. - 527 с.].

Збільшення набряку виражали у відносних одиницях. Відсоток пригнічення запалення розраховували за формулою:

$$\% \text{пригнічення запалення} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100 \%,$$

де:  $V_k$  - об'єм лапи у контролі мінус вихідний об'єм цієї лапи до набряку;  $V_o$  - об'єм лапи, яка набрякла в досліді, мінус вихідний об'єм цієї лапи.

Експериментальні дослідження показали, що при моноведенні мелоксикаму реєструвалося пригнічення набряку на 40,56 %, при моноведенні кофеїну - на 18,33 %, композиція мелоксикаму з кофеїном виявилася найбільш ефективною - пригнічення набряку на 50,56 % (тобто, кофеїн потенціює антиексудативну активність мелоксикаму), що перевищує референс-препарат диклофенак натрію, антиексудативна активність якого 44,00 %. Результати наведені у таблиці.

Таблиця

Антиексудативна активність мелоксикаму, кофеїну та їх фармакологічної композиції

№ з/п	Групи тварин	Об'єм лапи щура на початку досліді	Об'єм лапи щура через 4 години після моделювання набряку	Антиексудативна активність, %
1.	Контроль	0,58±0,01	0,76±0,03***/***/*****	
2.	Мелоксикам	0,55±0,01	0,66±0,01*/**	40,56
3.	Кофеїн	0,58±0,01	0,73±0,01***/***/*****	18,33
4.	Мелоксикам+кофеїн	0,56±0,02	0,65±0,01*/**	50,56
5.	Диклофенак натрію	0,57±0,01	0,67±0,01*/**	44,00

Примітки:

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

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

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

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

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

Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що кофеїн потенціює антиексудативну дію мелоксикаму. Тому цю лікарську композицію вважаємо доцільною відносно антиексудативного ефекту.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб підсилення антиексудативної дії лікарських засобів, 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.

---

Комп'ютерна верстка В. 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