



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129456** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 31/00
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 06045</p> <p>(22) Дата подання заявки: 31.05.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2018, Бюл.№ 20</p>	<p>(72) Винахідник(и): Сирова Ганна Олегівна (UA), Лук'янова Лариса Володимирівна (UA), Козуб Світлана Миколаївна (UA), Завада Оксана Олександрівна (UA), Краснікова Юлія Миколаївна (UA), Шапошник Віктор Сергійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p> <p>(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна</p>
--	---

(54) СПОСІБ ПІДСИЛЕННЯ ПРОТИБОЛЬОВОЇ АКТИВНОСТІ ПЕРИФЕРИЧНОГО ГЕНЕЗУ МЕЛОКСИКАМУ

(57) Реферат:

Спосіб підсилення протибольової дії лікарського засобу включає приєднання кофеїну. Для підсилення протибольової активності периферичного генезу мелоксикаму до нього приєднують кофеїн із розрахунку на 1 кг ваги тварини, використовуючи 0,6 мг мелоксикаму та 0,6 мг кофеїну.

UA 129456 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 протибольової активності периферичного ґенезу мелоксикаму.

Для лікування запальних процесів та больових синдромів найчастіше використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та ненаркотичні анальгетики (ННА), які мають ряд недоліків та побічних ефектів. Аналіз наукової літератури показав, що у фармакотерапії болю більш ефективними є полікомпонентні композиції у порівнянні з монопрепаратами [Сирова Г.О. Експериментальне вивчення протибольової дії карбамазепіну, парацетамолу і кофеїну та їх композицій / Г.О. Сирова, Р.О. Бачинський // Український біофармацевтичний журнал. - 2014. - № 6. - С. 8-12; Немідько В.В. Експериментальне вивчення протибольової дії периферичного ґенезу нітрогеновмісних органічних сполук та їх фармакологічних композицій / В.В. Немідько, Р.О. Бачинський, Л.В. Лук'янова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 14 січня 2014 р. / Харківський національний медичний університет. - Х., 2014. - С. 34-35; Syrovaya A.O. Creation of new drug compositions and pharmacological substantiation of their suitability for pain syndromes and inflammations in experimental rats / A.O. Syrovaya, R.O. Bachinskiy, E. R. Grabovetskaya // Inter collegas. - 2014. - Vol. 1. - P. 13-24]. Виходячи з вище сказаного, актуальним постає питання пошуку нових ефективних вітчизняних полікомпонентних лікарських засобів з мінімальною кількістю побічних явищ.

Відомо, що кофеїн підсилює протибольову дію ННА, механізм потенціювання протибольової дії пов'язують з покращенням біодоступності ННА при комбінації їх з кофеїном [Машковський М.Д. Лекарственные средства / М. Д. Mashkovskiy. М.: Нов. Волна, 2012. 1216 с], а також із впливом кофеїну на аденозинові рецептори (так звана "пуринова анальгезія") [Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: от теории к практическому внедрению. / А.Е. Карелов, А.М. Зайчик, К.М. Лебединский // Мат. III съезда фармакологов России. - 2007. - Т. 7, ч. 1. - С. 1718].

Відомий спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного ґенезу парацетамолу, який полягає в тому, що кофеїн приєднують до парацетамолу із розрахунку на 1 кг ваги тварини, при цьому використовують 30 мг парацетамолу та 0,6 мг кофеїну [Пат. 95254 Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного ґенезу парацетамолу / Г. О. Сирова, Р. О. Бачинський, Л. В. Лук'янова, В. С. Шапошник; патентовласник Харківський національний медичний університет. - № у 2014 08579; заявл. 28.07.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23. - 2 с.].

Відомий також спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного ґенезу карбамазепіну, який полягає в тому, що кофеїн приєднують до карбамазепіну, при цьому використовують 6,25 мг карбамазепіну та 0,6 мг кофеїну із розрахунку на 1 кг ваги тварини [Пат. 95253 Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб підсилення анальгетичної дії периферичного ґенезу карбамазепіну / Г. О. Сирова, Р. О. Бачинський, Л. В. Лук'янова, В. С. Шапошник; патентовласник Харківський національний медичний університет. - № у 2014 08577; заявл. 28.07.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23. - 6 с.].

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

В основу корисної моделі поставлено задачу підсилення протибольової активності периферичного ґенезу мелоксикаму.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі підсилення протибольової дії лікарського засобу, що включає приєднання кофеїну, згідно з корисною моделлю, для підсилення протибольової активності периферичного ґенезу мелоксикаму до нього приєднують кофеїн 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.

Спосіб виконують наступним чином: протибольову активність периферичного ґенезу 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.

На лабораторних тваринах (30 статевозрілих білих щурів чоловічої статі) були проведені експериментальні дослідження, метою яких була порівняльна характеристика протибольової активності мелоксикаму, кофеїну, фармакологічної композиції мелоксикаму з кофеїном та референс-препарату - диклофенаку натрію.

Протибольову активність периферичного ґенезу було вивчено за периферичним компонентом ноцицептивної реакції. Порівняльна характеристика анальгетичної дії оксикаму (мелоксикаму), кофеїну та їх фармакологічної композиції проводилася за скринінговою моделлю "оцтовокислі корчі" [Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек. / за ред. О. В. Стефанова. - Київ, 2001. - 527 с.]. 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 супроводжуються витягуванням задніх кінцівок і прогинанням спини. Корчі викликали

5

однократним внутрішньочеревинним введенням 0,6 % розчину оцтової кислоти з розрахунку (1 мл на 100 г тварини). Досліджувані лікарські засоби та їх композиція, а також 3 % крохмальний слиз вводили за 1 годину до введення оцтової кислоти. За тваринами спостерігали протягом 20

10

хвилин після введення оцтової кислоти і підраховували кількість корчів у щурів [Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек. / за ред. О. В. Стефанова. - Київ, 2001. - 527 с.]

Тварини були розділені на 5 груп по 6 тварин в кожній. Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно внутрішньошлунково (в/шл) вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г щура). Тваринам 2-ї - 5-ї груп однократно в/шл у вигляді суспензії на 3 % крохмальному слизу вводили дослідні лікарські засоби та їх композицію: тваринам 2-ї групи - мелоксикам (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 3-ї групи - кофеїн (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 4-ї групи - композицію мелоксикаму (0,6 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварини), 5-ї групи - референс-препарат

15

диклофенак натрію (8 мг на 1 кг ваги тварини).

20

Протибольову активність оцінювали за здатністю оксикаму (мелоксикаму), кофеїну, їх фармакологічної композиції та диклофенаку натрію зменшувати кількість корчів у дослідних групах тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках за формулою:

$$PA = \frac{C_k - C_d}{C_k} \cdot 100\%$$

25

де PA - протибольова активність в %;

C_k - середня кількість "корчів" у контрольній групі;

C_d - середня кількість "корчів" у дослідній групі.

Експериментальні дослідження показали, що при моноведенні мелоксикаму зменшення корчів досягло 8,30±0,21 проти 22,00±0,86 у контролі, протибольовий потенціал склав 63,6 %. При моноведенні кофеїну спостерігалася вірогідне зменшення кількості корчів до 7,80±0,48, при цьому протибольовий потенціал склав 64,5 %. При введенні фармакологічної композиції мелоксикаму та кофеїну спостерігалася достовірне зменшення корчів до 5,20±0,17, протибольовий потенціал при цьому склав 76,4 %, тобто відбувалося потенціювання кофеїном протибольової активності мелоксикаму, що перевищувало протибольовий потенціал

30

диклофенаку натрію (67,3 %), при введенні якого зменшення кількості корчів досягло 7,20±0,17 проти 22,00±0,86 у контролі (P < 0,05) (табл.).

35

Таблиця

Порівняльна характеристика вивчення протибольової дії периферичного ґенезу оксикаму (мелоксикаму), кофеїну та їх фармакологічної композиції з кофеїном

№ з/п	Групи тварин	Кількість корчів	Протибольова активність, %
1.	Контроль	22,00±0,856	-
2.	Кофеїн	7,80±0,477* ^{***}	64,5
3.	Мелоксикам	8,30±0,211* ^{***} / ^{****}	63,6
4.	Мелоксикам + кофеїн	5,20±0,167* ^{**} / ^{****}	76,4
5.	Диклофенак натрію	7,20±0,167* ^{***}	67,3

Примітки:

* - вірогідність результатів відносно контрольної групи, P < 0,05;

** - вірогідність результатів відносно моноведення кофеїну, P < 0,05;

*** - вірогідність результатів відносно введення композиції мелоксикаму з кофеїном, P < 0,05;

**** - вірогідність результатів відносно моноведення диклофенаку натрію, P < 0,05.

40

Результати експериментальних досліджень з вивчення протибольової активності периферичного ґенезу свідчать про те, що кофеїн підсилює протибольову дію периферичного

ґенезу мелоксикаму. Тому цю лікарську композицію вважаємо доцільною відносно протибольової активності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

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

10

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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