



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124547** (13) **U**  
(51) МПК (2018.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

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

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 11562</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>27.11.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2018</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2018, Бюл.№ 7</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Сирова Ганна Олегівна (UA), Лук'янова Лариса Володимирівна (UA), Чаленко Наталія Миколаївна (UA), Краснікова Юлія Миколаївна (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 ПОТЕНЦІЮВАННЯ КОФЕЇНОМ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ ДІЇ ПІРОКСИКАМУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб потенціювання антиексудативної дії лікарського засобу, при якому приєднують кофеїн. Кофеїн приєднують до піроксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини, при цьому використовують 1,3 мг піроксикаму та 0,6 мг кофеїну.

**UA 124547 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до медичної хімії, і може бути використана для потенціювання кофеїном антиексудативної дії піроксикаму.

Однією з найактуальніших проблем сучасної медицини є проблема фармакологічної регуляції запальних процесів та больових синдромів. Больовий синдром є клінічним проявом багатьох захворювань, особливо запальних процесів, які складають основу 70 % відомих хвороб людини, і супроводжуються не тільки сильним болем, але й іншими порушеннями функцій організму (спазми, судомна готовність мозку та ін.) [Syrovaya A.O. Experimental study of caffeine influence on antiexudative activity of known NSAIDs of different chemical structure / A.O. Syrovaya, E.R. Grabovetskaya // European Applied Sciences.-2015.- № 9.- P. 5-7; Syrovaya A.O. Experimental substantiation for new medicinal compositions design / A.O. Syrovaya, E.R. Grabovetskaya // European Applied Sciences.-2016.- № 1.- P. 6-9].

На сьогодні існує значний арсенал нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та ненаркотичних анальгетиків (ННА), але ризик побічної дії (гастротоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність, гепатотоксичність, кардіотоксичність, алергічні реакції тощо) зменшує можливість їх застосування [Компендиум [Электронный ресурс]. Режим доступу: <http://compendium.com.ua/akt/77/825>; Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - М.: Нов. Волна, 2012.-1216 с; Нестероидные противовоспалительные препараты - кто лидирует в современной клинике? / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк, С.А. Бычкова [и др.] // Новости медицины и фармации.-2007. - № 8 / 218. - С. 3-4]. Але важливим недоліком багатьох НПЗЗ є їх недостатня антиексудативна дія.

Нагальною проблемою на сучасному етапі розвитку медицини є створення комбінованих лікарських засобів, фармакологічні ефекти яких досягаються завдяки раціональній композиції інгредієнтів. Композиція в одному лікарському препараті кількох компонентів розширює його фармакологічний спектр [Пат. № 59396, UA, МПК А61К31/00. / Харківський національний медичний університет, Сирова Г.О., Грабовецька Є.Р., Шаповал Л.Г., Наконечна С.А., Вакулєнко Н.В., Бойко Є.П. - З. № u201013704, заявл. 18.11.2010, опубл. 10.05.2011. Застосування композицій нестероїдних протизапальних засобів з кофеїном як препаратів з антиексудативною активністю; Експериментальне дослідження перспективних лікарських композицій / Г.О. Сирова, Є.Р. Грабовецька, Н.М. Чаленко, Ю.М. Краснікова // Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, пам'яті професора В. В. Дунаєва, Запоріжжя, 24-25 листопада 2016 р. / Запорізький державний медичний університет. - Запоріжжя, 2016. С. 67-68.; Syrovaya A.O. Experimental study of caffeine influence on antiexudative activity of known NSAIDs of different chemical structure / A.O. Syrovaya, E.R. Grabovetskaya // European Applied Sciences.-2015. - № 9. - P. 5-7; Syrovaya A.O. Experimental substantiation for new medicinal compositions design / A.O. Syrovaya, E.R. Grabovetskaya // European Applied Sciences.-2016. - № 1. - P. 6-9].

Сполучення інгредієнтів у полікомпонентній композиції взаємно підсилює їх фармакологічні ефекти. У клінічних дослідженнях підтверджено переваги композицій перед монопрепаратами у фармакотерапії болю. Перевага комбінованих лікарських препаратів порівняно з монопрепаратами полягає у тому, що вони ефективніше ліквідують біль, запалення, ніж кожний окремий компонент [Лоуренс Д.Р. Воспаление и нестероидные противовоспалительные средства / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Беннит // Клиническая фармакология: пер. с англ. - М.: Медицина, 1991. - Т. 1. - С. 485-523]. Такі композиції дають можливість додавати до складу лікарських засобів активні речовини в менших дозах, що зменшує токсичність та негативні побічні ефекти [Білоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей / Ю. Б. Білоусов, В. С. Моисеев. - М.: "Универсум Паблишинг", 1997.-532 с.].

Ця обставина стимулює пошук нових лікарських засобів з більшим фармакологічним ефектом і спектром дії, меншою токсичністю і мінімальною кількістю побічних явищ.

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

В основу корисної моделі поставлено задачу потенціювання антиексудативної дії піроксикаму.

Поставлену задачу вирішують тим, що у відомому способі потенціювання антиексудативної дії лікарського засобу, що включає приєднання кофеїну, згідно з корисною моделлю, кофеїн приєднують до піроксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини, при цьому використовують 1,3 мг піроксикаму та 0,6 мг кофеїну.

Технічний ефект корисної моделі, а саме потенціювання антиексудативної дії піроксикаму, обумовлений синергізмом засобів і заходів, які заявляються.

Піроксикам [4-гідрокси-2-метил-М-(піридин-2-іл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід 1,1-діоксид] належить до НПЗЗ групи оксикамів. Має виражену протизапальну, анальгезуючу і жарознижувальну дії. Механізм дії пояснюється сильним і тривалим оборотним інгібуванням синтезу простагландинів. Мають значення і такі його ефекти, як інгібування агрегації

5 тромбоцитів.

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) - алкалоїд, що належить до похідних пурину. Механізми потенціювання протибольової дії пов'язують з індукцією кофеїном центральної холінергічної анальгезії, а також структурною схожістю молекул аденозину і кофеїну, що сприяє нейрохімічному механізму дії кофеїну у вигляді блокування специфічних P<sub>1</sub> "пуринових" рецепторів (відомо, що кофеїн є конкурентом аденозину за пуринергічні A<sub>1</sub> та A<sub>2</sub> рецептори, він блокує центральні і периферичні аденозинові рецептори, гальмує активність фосфодіестерази, сприяє стабілізації передачі нервових імпульсів. Кофеїн є відомим ад'ювантом ННА і НПЗЗ. Він підсилює протибольову та протизапальну дію ННА та НПЗЗ, оскільки покращує їх

15 біодоступність. Літературний пошук показав, що в сучасній фармації відсутні комбіновані лікарські засоби на основі піроксикаму та кофеїну. Ця обставина і спонукала нас до вибору в якості об'єкту дослідження піроксикам.

Спосіб виконують наступним чином: антиексудативну дію піроксикаму потенціюють приєднанням кофеїну. Кофеїн приєднують до піроксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини. При цьому використовують 1,3 мг піроксикаму та 0,6 мг кофеїну.

20 Ефективність способу доказана експериментальними дослідженнями.

Для вивчення антиексудативної активності на лабораторних тваринах (білих щурах) були проведені експериментальні дослідження, метою яких була порівняльна характеристика антиексудативної дії піроксикаму, кофеїну, фармакологічної композиції, що складається з піроксикаму та кофеїну, та референс-препарату - натрію диклофенак.

25 Антиексудативна дія вищенаведених речовин вивчалася за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Тварини були поділені на 5 груп по 6 тварин у кожній групі. У даному досліді у тварин вихідних груп 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 внутрішньошлунково у вигляді зависі на 3 % крохмальному слизу за 1 годину до розвитку максимального набряку вводили: тваринам 2-ої групи - препарат піроксикам з розрахунку 1,3 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 піроксикаму (1,3 мг на 1 кг ваги тварини) з кофеїном (0,6 мг на 1 кг ваги тварин); тваринам 5-ої групи - референс-препарат диклофенак натрію з розрахунку 8 мг на 1 кг ваги тварини [Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова. - Київ, 2001.-527 с.].

40 Об'єм лапи лабораторних щурів вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра (ИТС Life Science (США) 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 в мл. Відсоток пригнічення запалення розраховували за формулою:

45 
$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100\%,$$

де: V<sub>к</sub> - об'єм лапи у контролі мінус вихідний об'єм цієї лапи до набряку, мл;

V<sub>о</sub> - об'єм лапи, яка набрякла в досліді мінус вихідний об'єм цієї лапи, мл.

50 Експериментальне вивчення антиексудативної дії піроксикаму, кофеїну та їх композиції показало, що при моно введенні кофеїну спостерігалось пригнічення набряку на 18,33 % (в 1,04 рази зменшився об'єм лапи щура у порівнянні з формаліновим набряком і в 0,92 рази - у порівнянні з референс-препаратом диклофенак натрію) (табл. 1).

При моно введенні піроксикаму спостерігалось пригнічення набряку на 44,44 % (в 1,17 рази зменшився об'єм лапи щура у порівнянні з формаліновим набряком), що статистично вірогідно не відрізнялося від референс-препарату диклофенак натрію.

55 Композиція піроксикаму з кофеїном виявилася найбільш ефективною - вона продемонструвала пригнічення набряку на 61,11 % (в 1,2 рази зменшився об'єм лапи щура у порівнянні з формаліновим набряком і в 1,1 рази - у порівнянні з референс-препаратом

диклофенак натрію); тобто, кофеїн певним чином потенціює антиексудативну активність піроксикаму.

Таблиця 1

Антиексудативна активність піроксикаму, кофеїну та їх фармакологічної композиції на фоні формалінового набряку

№ з/п	Групи тварин	Об'єм лапи щура на початку досліджу, мл	Об'єм лапи щура через 4 години після моделювання набряку, мл	Антиексудативна активність, %
1.	Контроль	0,58±0,01	0,76±0,03	
2.	Піроксикам	0,55±0,03	0,65±0,02 <sup>*/***</sup>	44,44
3.	Кофеїн	0,58±0,01	0,73±0,01 <sup>*/****</sup>	18,33
4.	Піроксикам+кофеїн	0,56±0,02	0,63±0,01 <sup>*/****</sup>	61,11
5.	Диклофенак натрію	0,57±0,01	0,67±0,01 <sup>*/****</sup>	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 піроксикаму при  $P < 0,05$ ;

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

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

- 5 Результати експериментальних досліджень по вивченню антиексудативної дії, свідчать про те, що кофеїн потенціює антиексудативну дію піроксикаму, вірогідно, за рахунок судинозвужувального ефекту. Тому цю лікарську композицію вважаємо доцільною відносно антиексудативного ефекту.

#### 10 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб потенціювання антиексудативної дії лікарського засобу, при якому приєднують кофеїн, який **відрізняється** тим, що кофеїн приєднують до піроксикаму із розрахунку на 1 кг ваги тварини, при цьому використовують 1,3 мг піроксикаму та 0,6 мг кофеїну.

15

---

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