



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89010

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/407

A61K 31/472

A61P 23/00

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ КЕТОРОЛАКУ ТА ДРОТАВЕРИНУ

1

(21) a200902082

(22) 10.03.2009

(24) 10.12.2009

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, НЕФЬОДОВ  
ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ОПРИШКО ВА-  
ЛЕНТИНА ІВАНІВНА, ЖИЛЮК ВОЛОДИМИР ІВА-  
НОВИЧ, КРАВЧЕНКО КСЕНІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА,  
ЛЄВИХ АНТОН ЕДУАРДОВИЧ, КУРТ-АМЕТОВА  
ГАННА СЕРГІЇВНА, КУНИК АННА ВОЛОДИМИРІ-  
ВНА(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА  
АКАДЕМІЯ

(56) UA 81 269 C2, 25.12.2008

UA 38 766 U, 15.05.2008

2

RU 2 183 116 C1, 10.06.2002

RU 2002123503 A, 10.03.2004

EA 004375 B1, 29.04.2004

WO 2007/148950 A1, 27.12.2007

US 2004/0087644 A1, 06.05.2004

(57) 1. Комбінований анальгетичний та спазмолі-  
тичний засіб, що містить як активну основу кето-  
ролак, який **відрізняється** тим, що активна основа  
додатково містить дротаверин.2. Комбінований анальгетичний засіб за п. 1, який  
**відрізняється** тим, що містить кеторолак у спів-  
відношенні з дротаверином 1 : 1,2.3. Комбінований анальгетичний засіб за п. 1, який  
**відрізняється** тим, що містить кеторолак у спів-  
відношенні з дротаверином 1,6 : 1.

Винахід відноситься до медицини і фармації, зокрема, до лікарських засобів, що використовуються для лікування болю спастичного характеру, у вигляді ін'єкцій.

Відомий лікарський препарат - поєднання не-наркотичного анальгетика піразолонового ряду метамізолу у комбінації зі спазмолітиками міотропною і холіноблокуючою дією пітофеноном і фенпівєрінієм (баралгетас, брал, максиган та ін.) [1]. Препарат вживають при болю спастичного характеру слабкої інтенсивності. Недоліками такої комбінації є: помірна анальгезуюча активність метамізолу (може бути використана тільки на 1 ступені лікування болю), висока алергогенність метамізолу, виразна пригнічуюча дія метамізолу на гемопоез, у зв'язку із чим він заборонений у ряді країн.

Відомий лікарський препарат - поєднання не-наркотичного анальгетика парацетамолу зі спазмолітиком діцикломіном (циклопар, комбіспазм, спазмо та ін.) [2]. Препарат використовується при болю спастичного характеру слабкої інтенсивності. Недоліком такої комбінації є помірна анальгетична активність парацетамолу (як і інші нестероїдні протизапальні засоби, може бути використаний тільки на першому ступені болювого синдрому).

Враховуючи широке використання кеторолаку в якості анальгетика нами він прийнятий як прототип. До основи винаходу поставлена задача розробити нову комбінацію лікарських засобів для усунення болювого синдрому, в тому числі і спастичного характеру (помірної інтенсивності, 2 ступеню лікування болювого синдрому за класифікацією ВООЗ), розробити лікарський засіб з широким спектром фармакологічної дії, що переважає дію прототипу і аналог за притаманними йому спазмолітичним та анальгетичним ефектами, що дозволить оптимізувати лікування та/або зменшити витрати на його проведення.

Рішення поставленої задачі забезпечує комбінований анальгетичний та спазмолітичний засіб, що містить у якості активної основи кеторолак, за рахунок того, що активна основа додатково містить дротаверин у співвідношеннях кеторолаку до дротаверину 1: 1,2, 1,6: 1. Якщо прийняти будь-яку кількість кеторолаку за одиницю, при виготовленні комбінованого засобу, співвідношення його до дротаверину обмежене і складає 1: (0,6-1,2)

Наведений вище технічний результат досягається використанням поєднання вискоєфективних препаратів - неопіоїдного анальгетика кеторолаку та спазмолітика міотропною дії - дротаверину.

(13) C2

(11) 89010

(19) UA

Від відомих комбінацій наведена композиція «анальгетик+спазмолітик» відрізняється тим, що в якості анальгетику використовується кеторолак - високоефективний неопіоїдний знеболюючий препарат, а в якості спазмолітика використовується високоефективний малотоксичний спазмолітик міотропної дії дротаверин.

З наведених у літературі даних витікає, що кеторолак - діє на циклооксигеназний шлях обміну арахідонової кислоти. Він пригнічує біосинтез простагландинів, медіаторів болю та запалення, гальмує агрегацію тромбоцитів, має слабко виражену антихолінергічну та  $\alpha$ -адреноблокуючу активність. До переваг його як анальгетика відноситься виражена антиноцицептивна активність, яка прирівнюється до знеболюючої активності опіоїдних анальгетиків [3]. У зв'язку з цим, кеторолак використовують у лікуванні помірного та сильно вираженого больового синдрому, особливо у післяопераційному періоді [4].

На практиці провідним є комплексний підхід до лікування болю. Комбіновану анальгетичну терапію рекомендовано використовувати багатьма офіційними медичними організаціями, зокрема ВООЗ, Американською Асоціацією болю. Для лікування гострого та постійного болю ВООЗ запропонувала почерговий підхід до вживання знеболювальних засобів, уперше застосований при лікуванні онкологічного болю. Дедалі принцип «східець анальгезії», або введення знеболювальних засобів та допоміжних препаратів поетапно, орієнтуючись на потреби пацієнта, став використовуватись у лікуванні неонкологічного болю. Вживання запропонованого комбінованого лікарського препарату дозволить отримати більш сильний та більше подовжений знеболювальний ефект, у порівнянні з дією окремих компонентів комбінації, що дасть можливість вживання нової комбінації у онкологічних хворих і інших категорій хворих, що потребують анальгезії.

Сукупність ознак винаходу є суттєвою, оскільки відповідає очікуваному технічному результату. Наведені твердження інформують про те, що запропонований лікарський засіб відповідає критерії винаходу «новизна», тому що дійсним чином не витікає з існуючих варіантів анальгезії.

Відсутність еквівалентних засобів впливу на больовий синдром для досягнення очікуваного технічного результату дозволяє зробити висновок про відповідність до лікарського засобу завдання умові «винахідницький рівень».

Відомості, що підтверджують можливість здійснення заявленого препарату знеболення з досягненням вищевказаного технічного результату наведені нижче.

#### Приклад

Для перевірки наявності вищевказаного технічного результату був поставлений експеримент з порівняльного вивчення анальгезуючої активності кеторолаку, дротаверину та комбінації кеторолаку та дротаверину у різних співвідношеннях.

Досліди проводилися на дорослих нелінійних білих щурах обох статей. Больовий поріг визначали за методом електрошкірного подразнення кореня хвоста. Препарати вводили внутрішньооче-

ревинно (в/о) в дозах: кеторолак - 5 та 10мг/кг, дротаверин - 6мг/кг. При вивченні комбінації знеболювальних засобів препарати вводили в анальгетичних дозах.

Як свідчать дані експерименту (табл. 1), кеторолак у дозах 5-10мг/кг виразно зменшував больову чутливість. У дозі 5мг/кг максимум ефекту проявляється на 90 хвилині експерименту (зниження больової чутливості на 65%). У дозі 10 мг/кг знеболювальний ефект проявляється швидше - на 60 хвилині після введення препарату (зниження больової чутливості на 56,4%), досягнувши максимуму на 90 хвилині (зниження на 77%). Введення дротаверину у дозі 6мг/кг також сприяло знеболюванню, однак ефект був менш виразний. Максимальна достовірна антиноцицептивна активність спостерігалася через півтори години від початку експерименту і складала 52,1%.

При аналізі ефективності комбінації кеторолаку з дротаверином було показано, що всі вони сприяли достеменному знеболювальному ефекту, однак ступінь виразності і тривалості знеболення варіювала у залежності від доз кеторолаку та дротаверину.

Максимальну ефективність проявляла комбінація «кеторолак 5мг/кг+дротаверин 6мг/кг». Додавання дротаверину до кеторолаку (5мг/кг) сприяло виникненню більш тривалого і виразного антиноцицептивного ефекту. При цьому ефект знеболюючої дії комбінації суттєво перевищував не тільки той, що мав місце при використанні кеторолаку в дозі 5мг/кг, але й той, що спостерігався при використанні його більшої дози - 10мг/кг. Так, максимум анальгезії комбінації спостерігався на 90 хвилині і складав 225,1% ( $P<0,05$ ) із подальшим поступовим зменшенням ефекту - на 120 хвилині - 208,1% ( $P<0,05$ ), на 150 хвилині - 104,6% ( $P<0,05$ ).

Використання кеторолаку (10мг/кг) у поєднанні з дротаверином (6мг/кг) давало менший приріст анальгетичної активності в порівнянні з комбінацією в співвідношенні 1: 1,2: збільшення знеболювального ефекту проявлялося пізніше (на 120 хвилині) і було менш виразним, ніж при використанні дози кеторолаку 5мг/кг. Так, через дві години експерименту зниження больового порогу досягло максимуму і складало 177,7% ( $P<0,05$ ). В той же самий час навіть невелика доза дротаверину сприяла знеболювальному ефекту більш виразно, ніж у щурів, що отримували кеторолак як монопрепарат у дозі 5мг/кг та 10мг/кг.

Аналогічні результати були отримані в експерименті по вивченню больового порогу за методом «гарячої пластини» ("hot plate").

Досліди проводилися на дорослих білих нелінійних мишах обох статей. Препарати вводили внутрішньоочеревинно в дозах: кеторолак - 5 та 10мг/кг, дротаверин - 6мг/кг. При вивченні комбінації знеболювальних засобів препарати вводили в адекватних дозах.

Як свідчать дані експерименту, кеторолак у вивчених дозах виразно зменшував больову чутливість. Дослідження показали, що у дозі 5мг/кг максимум ефекту проявляється на 60 хвилині експерименту (зниження больової чутливості на 89,2% ( $P<0,05$ )). У дозі 10мг/кг знеболювальний

ефект кеторолаку проявлявся швидше - вже на 30 хвилині після введення препарату (зниження больової чутливості на 56,3% ( $P<0,05$ )), досягнувши максимуму на 90 хвилині - на 128,7% ( $P<0,05$ ). При введенні дротаверину (6мг/кг) найбільш достовірне зниження больового порогу спостерігалось через годину після початку експерименту і складало 48,7%.

При аналізі ефективності комбінації кеторолаку (5мг/кг) з дротаверином (6мг/кг) було показано достовірне знеболення вже на 30-й хвилині після введення (+54,4% ( $P<0,05$ )). Через годину від початку експерименту поріг больової чутливості у мишей знизився на 108,3% ( $P<0,05$ ). Максимум антиноцицептивного ефекту спостерігався на 120 хвилині і склав 153,6% ( $P<0,05$ ) що перевищувало знеболюючу дію самого кеторолаку на 139,9% ( $P<0,05$ ).

Максимальну знеболюючу активність проявила комбінація кеторолаку (10мг/кг) та дротаверину (6мг/кг). Через півгодини відбувалося достовірне збільшення больового порогу на 107,6% ( $P<0,05$ ). У подальшому антиноцицептивна активність зростала (на 90 хвилині - 114,2% ( $P<0,05$ )). Максимальний ефект анальгезії комбінації препаратів спостерігався на 120 хвилині і складав 175% ( $P<0,05$ ).

Така різниця результатів у комбінаціях препаратів пов'язана з тим, що, реакція вокалізації на електричне подразнення зумовлена функціонуванням не тільки спинальних, але й надсегментарних структур мозку, крім того використання такого ноцицептивного тесту як "hot plate" дозволяє оцінити тільки відповідну реакцію на ноцицептивний вплив, та не завжди дає змогу реально визначити вираження анальгезії, зокрема при наявності моторного дефіциту у тварин. При проведенні вказаних досліджень, нас цікавили насамперед центральні

механізми дії комбінації ненаркотичного анальгетика та спазмолітика.

Отримані результати, аналіз ефективності запропонованого поєднання та препаратів порівняння (прототипів) свідчить, що запропонована комбінація має більш виразну та більш тривалу знеболювальну дію, її використання дозволяє отримати більш сильне знеболення при використанні менших доз препаратів.

Заявлений об'єкт - комбінація неопіоїдного анальгетика кеторолака та міотропного спазмолітика дротаверина - в умовах експериментальної медицини сприяє більш успішному знеболенню.

Технічний результат, що досягається при використанні винаходу, визначається потенціюванням ефектів кеторолаку при використанні його комбінації з дротаверином. Використання запропонованого поєднання у одній лікарській формі здешевлює лікування, а також підвищує комплаєнс (прихильність хворих до лікування) завдяки спрощенню введення та дотримання режиму прийому.

Таким чином, розроблене рішення завдання відповідає умові «промислова придатність», що дозволяє кваліфікувати його як винахід України.

Джерела інформації

1. Компендиум 2006. Лекарственные препараты / Под ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. - К.: Морион, 2006. - С. 168.

2. Компендиум 2006. Лекарственные препараты / Под ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. - К.: Морион, 2006. - С. 1573.

3. Фармакология / Под. Ред. Харкевича Д.А.. - М.: Гэотар-Медиа, 2008. - С.535.

4. Ананьев Л.П. Рациональная терапия боли - комбинация анальгетиков / Л.П. Ананьев // МРЖ. - 2004. - Т.12. - №5. - С. 367.

Додаток 2 до винаходу «Знеболюючий лікарський засіб»

Таблиця 1

Вплив кеторолаку, дротаверину та їх комбінацій на показники  
больової чутливості за методом «гарячої пластини» («hot plate») у мишей

№№ групи з/п	Показники	Больовий поріг, с						
		ПФ	30хв	60хв	90хв	120хв	150хв	180хв
1.	$M \pm m$	11,5 0,56	12,6 0,55	9,83 0,9	11,7 0,49	11,2 1,16	10,8 0,8	12,31 1,2
2.	$M \pm m$ % зм. до ПФ	12,16 2,02	18,5 1,91 +48	23,3 1,91 +89,2*	19,83 2,6 +63,1*	13,83 0,74 +13,7*	12,94 1,2 +6,4	12,33 0,86 +1,4
3.	$M \pm m$ % зм. до ПФ	14,5 0,67	22,66 1,87 +56,3*	25,7 0,98 +77,2*	33,16 1,35 +128,7*	23,33 0,61 +60,9	19,5 0,86 +34,5*	16,14 0,78 +11,3*
4.	$M \pm m$ % зм. до ПФ	15,1 0,73	21,83 1,85 +45,5*	22,3 1,6 +48,7*	19,5 1,2 +30*	17,68 1,6 +17,1*	16,29 1,32 +8*	14,5 1,47 -3,3
5.	$M \pm m$ % зм. до ПФ	14,1 0,93	21,33 5,69 +54,4	29,16 2,65 +108,3*	32,5 2,12 +132,1*	35,5 4,97 +153,6*	26,83 4,51 +91,6*	23,67 2,46 +67,9*
6.	$M \pm m$ % зм. до ПФ	15,33 0,76	31,83 3,16 +107,6*	32,16 4,29 +109,8*	32,83 4,86 +114,2*	42,16 7,74 +175*	35,17 5,08 +129,4*	29,23 3,01 +90,7*

Примітки: \* - різниці вірогідні ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з початковим фоном (ПФ)

Миші: 1 група - фізіологічний розчин (контроль), 2 група - кеторолак (5мг/кг в/о), 3 група - кеторолак (10мг/кг в/о), 4 група - дротаверин (6мг/кг в/о), 5 група - дротаверин (6мг/кг в/о) + кеторолак (5мг/кг в/о), 6 група - дротаверин (6мг/кг в/о) + кеторолак (10мг/кг в/о)