

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМЕНЕВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ЗНЕБОЛЮВАННЯ

1

(21) 20040402878

(22) 20.04.2004

(24) 17.01.2005

(46) 17.01.2005, Бюл. № 1, 2005 р.

(72) Казаков Валерій Миколайович, Панова Тетяна
Іванівна, Панов Юрій Євгенович, Панова Людмила
Євгенівна

2

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ ІМ. М.ГОРЬКОГО

(57) Застосування коменевої кислоти як засобу
для знеболювання.

Засіб, який заявляється, відноситься до обла-
сті медицини, зокрема, фармацевтики, і може бути
використаний для виготовлення індивідуальних і
комбінованих знеболювальних засобів на основі
коменевої кислоти. Засіб може бути застосований
в медицині для терапії різних станів, що супро-
воджуються больовим синдромом, до яких відно-
ситься травматичний, післяопераційний, зубний,
головний, ішемічний, психогенний біль, абстинент-
ний синдром, неврози, депресивні стани, гіпераль-
гезія, каузалгія.

Відомий засіб для знеболювання [1. Машков-
ский М.Д. Лекарственные средства. Т.1, 13 изд.
Харьков: Торсинг.- С.146-147 (1998)] морфін.
Морфін відноситься до наркотичних анальгетиків.
За хімічною природою це природний алкалоїд, що
знаходиться у снітковому маку. Морфін як зне-
болюючий засіб використовують при захворюван-
нях з вираженим больовим синдромом (злоякісні
новоутворення, інфаркт міокарду та ін.), при трав-
мах (операційні втручання, поранення та ін.) [2.
Дзизинский А.А., Тумак В.Н., Жаткин С.И. Влияние
продолжительной морфинной эпидуральной ана-
льгезии на клиническое течение и величину зоны
некроза у больных острым инфарктом миокарда.
Тер. арх.- №12 -С.35-37 (1991)].

Недоліком морфіну як знеболюючого засобу є
передусім його наркогенний потенціал - здатність
викликати пристрасть і синдром залежності. При
повторному застосуванні наркотичних анальгети-
ків розвивається звикання та інші небажані ефекти.

Найбільш близьким за технічною сутністю до
засобу, який заявляється, є засіб для знеболю-
вання [3. Машковский М.Д. Лекарственные сред-
ства. Т.1, 13 изд. Харьков: Торсинг.- С.161-162
(1998)] анальгін. Анальгін належить до ненаркоти-
чних анальгетиків. Анальгін ефективний при де-
яких видах больових відчуттів, головному та зу-
бному болю, при невралгічному, м'язовому,
суглобовому болю, при запалювальних процесах.

Недоліком анальгину як знеболюючого засобу
є відносно низька ефективність, звикання та побі-
чні дії. При використанні анальгину (особливо три-
вального часу) можливі побічні дії: пригнічення крово-
творення, алергічні реакції, анафілактичний шок.

Велика різноманітність існуючих знеболюючих
засобів зумовлюється широким спектром захво-
рювань, які супроводжуються больовим синдро-
мом різної природи, для купірування якого необ-
хідні препарати вибіркової дії. Крім того, у хворих,
як правило, в процесі лікування виникає звикання
до знеболюючого засобу, і його доводиться замі-
нювати на інше. Тому розробка нових ефективних
знеболюючих засобів залишається актуальною
проблемою.

В основу корисної моделі поставлена задача
створення засобу для знеболювання, в якості яко-
го використовують коменову кислоту, що дає мож-
ливість підвищення ефективності знеболювання
без звикання і без побічних фармакологічних ефе-
ктів.

До цього часу було відомо використання коменової кислоти для таких цілей:

1 Як комплексоутворювача з іонами металів [4 Petrola R. Ann. Acad. Sci. Feim. Ser. A 2, p.215 (1987)].

2. Коенова кислота входить до складу широкого застосованого антибактеріального препарату баліз-2. Цей факт свідчить про її нетоксичність [5. Зубарева Р.П., Шурыгин А.Я., Злищева Л.И. Клиническая оценка препарата бализ-2 Хирургия, №1, с.12-15 (1987)].

6 Константинова А.Д., Злищева Л.И., Ратгауз Г.Л., Шурыгин А.Я. Эффект антибактериального препарата бализ-2. Журнал микробиол. эпидемиол. №12, с.20-24 (1984)].

Ніяких відомостей про проявлення коеновою кислотою знеболюючої дії не знайдено.

Задача знеболювання вирішується застосуванням відомої раніше коенової кислоти за новим призначенням - як речовини, яка має знеболюючу дію. Вирішення задачі ґрунтується на вперше виявленій авторами корисної моделі неочевидної, не витікаючої з відомого рівня знань про властивості коенової кислоти знеболюючої функції цієї речовини. Більш того, речовини цього класу ніколи не привертала увагу спеціалістів, так як за своєю природою вони не можуть здійснювати знеболюючу дію у зв'язку з загальновідомими механізмами знеболювання. Безумовно, тому не можна було заздалегідь передбачити і рівень ефективності нового засобу. Авторами корисної моделі знеболююча властивість коенової кислоти була відкрита випадково при проведенні досліджень, які переслідували інші цілі. Це дозволяє стверджувати про відповідність пропонованого засобу вимогам охороноздатності "винахідницький рівень" ("неочевидність").

Коенова кислота, або 5-гідрокс-4-оксо-4Н-піран-2-карбонова кислота, уявляє собою кристали жовтого кольору з температурою плавлення 270°C (з розкладом) і молекулярною масою $C_6H_4O_5$ 156,095. Коенова кислота помірно розчиняється в воді та спирту і практично не розчиняється в неполярних органічних розчинниках. Константи дисоціації кислоти: $pK_{a1} - 2.34$; $pK_{a2} - 7.29$ при 25°C [7. Wibaut J.P., Kleipool R.J. Rec Trav. Chem. Pays-Bays, vol.66, N1-2, p.24-28 (1947)].

Коенову кислоту отримують із койевої кислоти. Відомий спосіб здійснюється в три стадії. На першій стадії проводять бензильний захист гідроксильної групи в положенні 5 бензольного циклу койевої кислоти, далі за допомогою реактива Джонса проводять окислення первинної спиртової групи в положенні 2 циклу до карбоксильної групи. На останній стадії видаляють бензильний захист гідроксильної групи і виділяють цільовий продукт [8 Гаркуша Ж.А. Журнал общей химии, т.23, с.1578 (1953) т.31 с.2573 (1961)]. В якості альтернативи

кінцiвок білими щурами-самцями масою 0,20кг в тесті "гаряча пластина" [9. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации под ред. А.В. Стефанова. Киев.-С.327-355 (2002)]. Результати досліджень представлені в таблиці 1.

Приклад 1 Контроль

Контрольним щурам усередину черевини було введено фізіологічний розчин в об'ємі 0.5мл. Через 30, 60, 90, 120, 150, 180хв. у тварин визначали больовий поріг в тесті "гаряча пластина". Для цього щура поміщали в спеціальну закриту камеру, дно якої (металева пластина) було нагріто до 54°C. Коли щур вже не міг витримувати нагрів кінцiвок, він здійснював спроби позбутися больового подразника: облизував стопи задніх кінцiвок або намагався вистрибнути з камери. Оцінювали латентний період (ЛП) больової реакції позбавлення, облизування стоп задніх кінцiвок або вистрибування ЛП ноцицептивної реакції вимірювали секундомером.

Приклади 2-5 Анальгін

Використовували аптечний анальгін у вигляді 25% розчину в ампулах по 1мл. Вміст ампули розчиняли фізіологічним розчином до отримання 4%, 2%, 0.4% і 0.04% розчинів анальгін. Отриманий розчин вводили щурам в такий же спосіб і в такому ж об'ємі, як і в прикладі 1. При цьому в 0.5мл 4% розчину вміщувалось 20мг анальгін, що відповідало дозі 100мг/кг маси тіла; в 0.5мл 2% розчину - 10мг (50мг/кг); в 0.5мл 0.4% розчину - 2мг анальгін (10мг/кг); в 0.5мл 0.04% розчину - 0.2мг (1мг/кг). Тестування на "гарячій пластині" проводили у спосіб, що описаний в прикладі 1.

Приклади 6-9. Коенова кислота

Коенову кислоту розчиняли в фізіологічному розчині до необхідної концентрації (до указаної в таблиці дози в розрахунку мг/кг маси щура). рН розчинів доводили до значень 6.5-6.8 концентрованим розчином NaOH. Спосіб введення розчину коенової кислоти такий же, як і в прикладі 1. Тестування щурів на "гарячій пластині" проводили в спосіб, що був описаний в прикладі 1.

Можливості реалізації корисної моделі не обмежуються наведеними вище прикладами.

Згідно результатам іспитів, які проведені на білих щурах-самцях масою 200г, внутрішньочеревинне введення коенової кислоти у дозі 50 і 100мг/кг маси тіла вже через 30хв після введення збільшує латентний період облизування стоп задніх кінцiвок на гарячій пластині на 94% і 125% порівняно з контролем (без добавки, фізіологічний розчин). В динаміці знеболюючий ефект коенової кислоти ще більш зростає, і через 60, 90 і 120хв. після її введення латентний період порівняно з контролем зростає на 140% і 180%, 112% і 152%, 122% і 150% відповідно. Знеболюючий ефект коенової кислоти починає зменшуватися тільки

через 180хв. Для дози 100мг/кг він сильніший: 50% через 30хв. після введення, на 45% - через 60хв., на 54% - через 90хв., на 56% - через 120хв., на 32% - через 150хв., на 26% - через 180хв. Таким чином, коенова кислота виявилася в 2-3 рази ефективнішою анальгін на тваринах.

Багатократний повтор експериментів з одними й тими ж піддослідними тваринами показав відтворюваність результатів, а також відсутність побічних ефектів, передусім звикання до коенової кислоти.

Нижні рамки інтервальних параметрів при таких концентраціях коенової кислоти розподіляються і на гомеопатичні дози, вихід за межі рамок доз (100мг/кг маси тіла) можливий, але бажаний з точки зору передозировки.

Використання засобу, що заявляється, дає переваги. По-перше, появлення нового знеболюючого засобу - коенової кислоти - дозволяє розширити асортимент відомих знеболюючих препаратів. По-друге, ефективність дії коенової кислоти як знеболюючого засобу більш ніж в два рази перевищує аналогічний показник такого широкоповсюдженого знеболюючого засобу, як анальгін. Таким чином, можна констатувати, що досягнута підвищення ефективності фармакологічної дії. Третє, застосування коенової кислоти не викликає звикання, фізичної і психологічної залежності.

Вплив коенової кислоти на латентний період облизування стоп задніх кінцiвок

№	Умови дослідження	Концентрація препарату, мг/кг маси	Латентний період облизування стоп задніх кінцiвок, хв			
			30хв	60хв	90хв	120хв
1	Контроль фізіологічний розчин	0	16±3	15±3	17±3	18±3
2	Прототип	1	18±3	18±3	17±3	15±3
3	анальгін	10	20±3	20±3	20±3	18±3
4		50	21±4	24±4	24±4	26±4
5		100	24±4	29±5	28±5	27±4
6	Коенова кислота	1	16±3	18±3	15±3	16±3
7		10	19±3	22±4	25±4	22±3
8		50	31±5	37±5	36±6	40±5
9		100	36±6	42±6	43±6	42±5



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 4300

(13) U

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМЕНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ЗНЕБОЛЮВАННЯ

1

2

(21) 20040402878

(22) 20.04.2004

(24) 17.01.2005

(46) 17.01.2005, Бюл. № 1, 2005 р.

(72) Казаков Валерій Миколайович, Панова Тетяна
Іванівна, Панов Юрій Євгенович, Панова Людмила
Євгенівна(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ ІМ. М.ГОРЬКОГО(57) Застосування коменової кислоти як засобу
для знеболювання.

Засіб, який заявляється, відноситься до області медицини, зокрема, фармацевтики, і може бути використаний для виготовлення індивідуальних і комбінованих знеболювальних засобів на основі коменової кислоти. Засіб може бути застосований в медицині для терапії різних станів, що супроводжуються больовим синдромом, до яких відносяться травматичний, післяопераційний, зубний, головний, ішемічний, психогенний біль, абстинентний синдром, неврози, депресивні стани, гіперальгезія, каузалгія.

Відомий засіб для знеболювання [1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1, 13 изд. Харьков: Торсинг.- С.146-147 (1998)] морфін. Морфін відноситься до наркотичних анальгетиків. За хімічною природою це природний алкалоїд, що знаходиться у снотворному маку. Морфін як знеболюючий засіб використовують при захворюваннях з вираженим больовим синдромом (злоякісні новоутворення, інфаркт міокарду та ін.), при травмах (операційні втручання, поранення та ін.) [2. Дзизинский А.А., Тумак В.Н., Жаткин С.И. Влияние пролонгированной морфинной эпидуральной анальгезии на клиническое течение и величину зоны некроза у больных острым инфарктом миокарда. Тер. арх.- №12. -С.35-37 (1991)].

Недоліком морфіну як знеболюючого засобу є передусім його наркогенний потенціал - здатність викликати пристрасть і синдром залежності. При повторному застосуванні наркотичних анальгетиків розвивається звикання, тоді для отримання знеболюючого ефекту потрібні все більш великі дози препарату. Крім того, морфін має побічну негативну дію: пригнічує дихання, кашльовий рефлекс, підвищує тонус кишечника і сечового міхура, викликає нудоту, блювання, запор та ін.

Найбільш близьким за технічною сутністю до засобу, який заявляється, є засіб для знеболювання [3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т.1, 13 изд. Харьков: Торсинг.- С.161-162 (1998)] анальгін. Анальгін належить до ненаркотичних анальгетиків. Анальгін ефективний при деяких видах больових відчуттів: головному та зубному болю, при невралгічному, м'язовому, суглобовому болю, при запалювальних процесах.

Недоліком анальгіну як знеболюючого засобу є відносно низька ефективність, звикання та побічні дії. При використанні анальгіну (особливо тривалий час) можливі побічні дії: пригнічення кровотворення, алергічні реакції, анафілактичний шок.

Велика різноманітність існуючих знеболюючих засобів зумовлюється широким спектром захворювань, які супроводжуються больовим синдромом різної природи, для купірування якого необхідні препарати вибіркової дії. Крім того, у хворих, як правило, в процесі лікування виникає звикання до знеболюючого засобу, і його доводиться замінювати на інше. Тому розробка нових ефективних знеболюючих засобів залишається актуальною проблемою.

В основу корисної моделі поставлена задача створення засобу для знеболювання, в якості якого використовують коменову кислоту, що дає можливість підвищення ефективності знеболювання без звикання і без побічних фармакологічних ефектів.

Сутність корисної моделі полягає в тому, що в як знеболюючий засіб використовують коменову кислоту.

Новим в корисній моделі, що заявляється, є те, що як знеболюючий засіб використовують коменову кислоту.

(13) U

(11) 4300

(19) UA

Коленова кислота не входить до складу відомих знеболюючих засобів і не застосовувалась до цього часу як знеболюючий засіб

До цього часу було відомо використання коленової кислоти для таких цілей

1 Як комплексоутворювача з іонами металів [4 Petrola R Ann Acad Sci Feim Ser A 2, p 215 (1987)]

2 Коленова кислота входить до складу широко застосованого антибактеріального препарату баліз-2 Цей факт свідчить про її нетоксичність [5 Зубарева Р П, Шурыгин А Я, Злищева Л И Клиническая оценка препарата баліз-2 Хирургия, №1, с 12-15 (1987),

6 Константинова А Д, Злищева Л И, Ратгауз Г Л, Шурыгин А Я Эффект антибактериального препарата баліз-2 Журнал микробиол эпидем иммунол, №12, с 20-24 (1984)]

Ніяких відомостей про проявлення коленовою кислотою знеболюючої дії не знайдено

Задача знеболювання вирішується застосуванням відомої раніше коленової кислоти за новим призначенням - як речовини, яка має знеболюючу дію Вирішення задачі ґрунтується на вперше виявленій авторами корисної моделі неочевидної, не виткаючої з відомого рівня знань про властивості коленової кислоти знеболюючої функції цієї речовини Більш того, речовини цього класу ніколи не привертати увагу спеціалістів, так як за своєю природою вони не можуть здійснювати знеболюючу дію у зв'язку з загальновідомими механізмами знеболювання Безумовно, тому не можна було заздалегідь передбачити і рівень ефективності нового засобу Авторами корисної моделі знеболююча властивість коленової кислоти була відкрита випадково при проведенні досліджень, які переслідували інші цілі Це дозволяє стверджувати про відповідність пропонуваного засобу вимогам охороноздатності "винахідницький рівень" ("неочевидність")

Коленова кислота, або 5-гідрокси-4-оксо-4Н-пирен-2-карбонова кислота, уявляє собою кристали жовтого кольору з температурою плавлення 270°C (з розкладом) і молекулярною масою $C_{26}H_{16}O_5$ 360,32 Коленова кислота помірно розчиняється в воді та спирту і практично не розчиняється в неполярних органічних розчинниках Константи дисоціації кислоти $pK_{a1} = 2,34$, $pK_{a2} = 7,29$ при 25°C [7 Wibaut J P, Kleipool R J Rec Trav Chem Pays-Bays, vol 66, N1-2, p 24-28 (1947)]

Коленову кислоту отримують із койскої кислоти Відомий спосіб здійснюється в три стадії На першій стадії проводять бензильний захист гідроксильної групи в положенні 5 бензольного циклу койскої кислоти, далі за допомогою реактива Джонса проводять окислення первинної спиртової групи в положенні 2 циклу до карбоксильної групи На останній стадії видаляють бензильний захист гідроксильної групи і виділяють цільовий продукт [8 Гаркуша Ж А Журнал общей химии, т 23, с 1578 (1953), т 31, с 2573 (1961)] В якості альтернативи може бути запропонований менш дорогий біохімічний спосіб синтезу коленової кислоти

Реалізують корисну модель таким чином

В експериментах виявляли в порівнянні знеболюючий ефект анальгін та коленової кислоти

Знеболюючий ефект оцінювали по зміні порогу больової чутливості, який в свою чергу оцінювали по латентному періоду облизування стоп задніх кінцівок білими щурами-самцями масою 0,20кг в тесті "гаряча пластина" [9 Доклинические исследования лекарственных средств Методические рекомендации под ред А В Стефанова Киев - С 327-355 (2002)] Результати досліджень представлені в таблиці 1

Приклад 1 Контроль

Контрольним щурам усередину черевини було введено фізіологічний розчин в об'ємі 0,5мл Через 30, 60, 90, 120, 150, 180хв у тварин визначали больовий поріг в тесті "гаряча пластина" Для цього щура поміщали в спеціальну закриту камеру, дно якої (металева пластина) було нагріто до 54°C Коли щур вже не міг витримувати нагрів кінцівок, він здійснював спроби позбутися больового подразника облизував стопи задніх кінцівок або намагався вистрибнути з камери Оцінювали латентний період (ЛП) больової реакції позбавлення облизування стоп задніх кінцівок або вистрибування ЛП ноцицептивної реакції вимірювали секундомером

Приклади 2-5 Анальгін

Використовували аптечний анальгін у вигляді 25% розчину в ампулах по 1мл Вміст ампули розчиняли фізіологічним розчином до отримання 4%, 2%, 0,4% і 0,04% розчинів анальгін Отриманий розчин вводили щурам в такий же спосіб і в такому ж об'ємі, як і в прикладі 1 При цьому в 0,5мл 4% розчину вміщувалось 20мг анальгін, що відповідало дозі 100мг/кг маси тіла, в 0,5мл 2% розчину - 10мг (50мг/кг), в 0,5мл 0,4% розчину - 2мг анальгін (10мг/кг), в 0,5мл 0,04% розчину - 0,2мг (1мг/кг) Тестування на "гарячій пластині" проводили у спосіб, що описаний в прикладі 1

Приклади 6-9 Коленова кислота

Коленову кислоту розчиняли в фізіологічному розчині до необхідної концентрації (до указаної в таблиці дози в розрахунок мг/кг маси щура) рН розчинів доводили до значень 6,5-6,8 концентрованим розчином NaOH Спосіб введення розчину коленової кислоти такий же, як і в прикладі 1 Тестування щурів на "гарячій пластині" проводили в спосіб, що був описаний в прикладі 1

Можливості реалізації корисної моделі не обмежуються наведеними вище прикладами

Згідно результатам іспитів, які проведені на білих щурах-самцях масою 200г, внутрішньочеревинне введення коленової кислоти у дозі 50 і 100мг/кг маси тіла вже через 30хв після введення збільшує латентний період облизування стоп задніх кінцівок на гарячій пластині на 94% і 125% порівняно з контролем (без добавки, фізіологічний розчин) В динаміці знеболюючий ефект коленової кислоти ще більш зростає, і через 60, 90 і 120хв після її введення латентний період порівняно з контролем зростає на 140% і 180%, 112% і 152%, 122% і 150% відповідно Знеболюючий ефект коленової кислоти починає зменшуватися тільки через 150 і 180хв після її введення латентний період облизування стоп кінцівок складає 79% і 107%, 40% і 60% в порівнянні з контролем

Знеболюючий ефект коленової кислоти сильніше, ніж у прототипу - анальгін Для дози 50мг/кг

він сильніше на 48% через 30хв після введення, на 54% - через 60хв, на 50% - через 90хв, на 54% - через 120хв, на 39% - через 150хв, і на 24% - через 180хв. Для дози 100мг/кг він сильніше на 50% через 30хв після введення, на 45% - через 60хв, на 54% - через 90хв, на 56% - через 120хв., на 32% - через 150хв, на 26% - через 180хв. Таким чином, коенова кислота виявилася в 2 рази ефективнішою анальгину на тваринах.

Багатократний повтор експериментів з одними й тими ж піддослідними тваринами показав добре відтворювання результатів, а також відсутність побічних ефектів, передусім звикання до коенової кислоти.

Нижні рамки інтервальних параметрів припустимих концентрацій коенової кислоти розповсюджуються і на гомеопатичні дози, вихід за верхні рамки доз (100мг/кг маси тіла) можливий, але не бажаний з точки зору передозировки.

Використання засобу, що заявляється, дає такі переваги. По-перше, появлення нового знеболюючого засобу - коенової кислоти - дозволяє розширити асортимент відомих знеболюючих препаратів. По-друге, ефективність дії коенової кислоти в як знеболюючого засобу більш ніж в два рази перевищує аналогічний показник такого широко розповсюдженого знеболюючого засобу, як анальгін і, таким чином, можна констатувати, що досягнуто підвищення ефективності фармакологічної дії. По-третє, застосування коенової кислоти не викликає звикання, фізичної і психологічної залежності

та інших побічних ефектів. По-четверте, додатковою перевагою є використання як знеболюючого засобу відомої синтетичної речовини, що не потребувало спеціальної розробки технології її отримання.

Література

- 1 Машковский М Д Лекарственные средства Т 1, 13 изд Харьков Торсинг -С 146-147 (1998)
- 2 Дзизинский А А, Тумак В Н, Жаткин С И Влияние пролонгированной морфинной эпидуральной анальгезии на клиническое течение и величину зоны некроза у больных острым инфарктом миокарда Тер -арх 1991 -№12 -С 35-37
- 3 Машковский М Д Лекарственные средства Т 1, 13 изд Харьков Торсинг -Стр 161-162 (1998)
- 4 Petrola R Ann Acad Sci Fenn Ser A2, p 215 (1987)
- 5 Зубарева Р П, Шурыгин А Я, Злищева Л И Клиническая оценка препарата бализ-2 Хирургия, №1, с 12-15 (1987)
- 6 Константинова А Д, Злищева Л И, Раттауз Г Л, Шурыгин А Я Эффект антибактериального препарата бализ-2 Журнал микробиол эпидем иммунол, №12, с 20-24 (1984)
- 7 Wibayt J P, Kleipool R J Rec Trav Chem Pays-Bays, vol 66, N1-2, p 24-28 (1947)
- 8 Гаркуша Ж А Журнал общей химии, т 31, с 2573 (1961)
- 9 Доклинические исследования лекарственных средств Методические рекомендации под ред А В Стефанова Киев 2002 с 327-355

Таблиця

Вплив коенової кислоти на поріг больової чутливості щурів у тесті "гаряча пластина"

№	Умови досліду	Концентрація препарату, мг/кг маси	Латентний період облизування кінцвок, с						Зростання латентного періоду порівняно з контролем, %						Зростання латентного періоду порівняно з прототипом, %					
			30хв	60хв	90хв	120хв	150хв	180хв	30хв	60хв	90хв	120хв	150хв	180хв	30хв	60хв	90хв	120хв	150хв	180хв
1	Контроль фізіологічний розчин	0	16±3	15±3	17±3	18±3	14±3	15±3												
2	Прототип анальгін	1	18±3	18±3	17±3	15±3	15±3	13±2	13	20	0	-17	7	-13						
3		10	20±3	20±3	20±3	18±3	15±3	16±3	25	33	18	0	7	7						
4		50	21±4	24±4	24±4	26±4	18±3	17±3	31	60	41	44	29	13						
5		100	24±4	29±5	28±5	27±5	22±4	19±5	50	93	65	50	57	27						
6	Коенова кислота	1	16±3	18±3	15±3	16±3	14±3	14±2	0	20	-12	-11	0	-7	-11	0	-12	7	-7	8
7		10	19±3	22±4	25±4	22±3	20±3	18±3	25	47	47	22	43	20	5	10	25	22	33	13
8		50	31±5	37±5	36±6	40±6	25±4	21±3	94	147	112	122	79	40	48	54	50	54	39	24
9		100	38±6	42±6	43±6	42±7	29±5	24±4	125	180	153	133	107	60	50	45	54	56	32	26

