



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77794** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 23/00

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2012 10332	(72) Винахідник(и):	Загорій Гліб Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки:	31.08.2012	(73) Власник(и):	Загорій Гліб Володимирович,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.02.2013		вул. Прорізна, 10, кв. 19, м. Київ, 01034 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2013, Бюл.№ 4	(74) Представник:	Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ

(57) Реферат:

Комбінований лікарський препарат містить засіб із знеболюючим ефектом та спазмолітичні засоби пітофенону гідрохлорид і фенпіверину бромід у фармацевтично прийнятній комбінації та допоміжні речовини. Як засіб із знеболюючим ефектом містить нестероїдний протизапальний кеторолак трометамін.

UA 77794 U

Корисна модель належить до медицини і фармації, зокрема до застосування комбінованого лікарського препарату, який використовують як знеболювальний засіб.

Біль є відчуттям, яке відоме практично всім. Підтвердженням цьому є той факт, що багато людей періодично використовують різні знеболюючі препарати. Біль несе соціальні наслідки як для людей, які страждають від неї, так і нерідко для тих, хто здійснює за ними догляд. Тому зрозуміло, що люди постійно шукали способи і засоби для полегшення болю.

Гострий та хронічний біль слід розглядати як найактуальнішу проблему охорони здоров'я. Багато людей страждають від хронічного болю, від болю, який пов'язаний з травмою, від болю, який спричинений хірургічними втручаннями, причому у багатьох пацієнтів відмічається неконтрольований післяопераційний біль. Біль - суб'єктивне відчуття, яке хворому нерідко буває важко описати. Проблема ще більше ускладнюється широкою індивідуальною варіабельністю відчуттів. Навіть у одного й того ж пацієнта реакція на больовий подразник може знаходитися в широкому діапазоні в залежності від ситуації. Значення, яким хворий наділяє біль, може суттєво впливати на ступінь страждання та терпіння, які він викликає.

Препарати, які можуть зменшувати біль, давно і добре відомі в медицині.

Ці засоби пригнічують больову чутливість, не впливаючи істотно на інші види чутливості і не порушуючи свідомості і називаються анальгетиками (з латинської: *an* - заперечення, *algos* - біль).

Відомим представником групи знеболюючих препаратів є алкалоїд морфій. Інші препарати цієї групи, подібні по будові і впливу на людський організм, були синтезовані і використовувались як знеболюючі препарати.

Але при застосуванні препаратів на зразок морфію виникає нудота, аж до блюоти, утруднення подиху (аж до апное і асфіксії), уповільнення роботи серця аж до його зупинки, що істотно обмежує їх застосування в медицині. Особливо це стосується ще одного представника класу наркотичних анальгетиків - фентанілу, при застосуванні якого побічні реакції відзначаються найчастіше, що вимагає постійного контролю з боку фахівців. У зв'язку з цим застосування фентанілу є обмеженим - в основному він застосовується в стаціонарних медичних установах.

На жаль, до сьогодні не створений жоден препарат цього ряду, який би в дозі, достатній для розвитку лікувального ефекту, не викликав би побічних дій, найчастіше пов'язаних з порушенням функцій центральної нервової системи (ЦНС). Саме наркотичні анальгетики, що впливають на опіатні рецептори, використовуються з метою одержання психічного задоволення. В усьому світі звертає на себе увагу катастрофічний ріст наркоманії і токсикоманії, що приймає майже епідемічний характер. Постійне збільшення споживання наркотичних препаратів відзначається в першу чергу серед молоді і підлітків. Тому ці препарати, крім медичних, мають і істотний ряд соціальних або законодавчих обмежень для широкого, у тому числі амбулаторного, застосування.

Широко вживані у медичній практиці похідні піразолону (анальгін - метамізол, баралгін, темпалгін, пенталгін і інші засоби метамізолового ряду) переважно мають побічну дію, доволі високий рівень токсичності та негативно впливають на процеси кровотворення аж до агранулоцитозу, у зв'язку з чим застосування цих анальгетиків було заборонено або обмежене у 39 країнах світу.

В медицині відомі комбіновані препарати, які мають знеболювальну дію.

Відомий лікарський препарат - поєднання ненаркотичного анальгетика піразолонового ряду метамізолу у комбінації зі спазмолітиками міотропною і холіноблокуючою дією пітофеноном і фенпіверінієм (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 ненаркотичного 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 больового синдрому).

Відомий лікарський засіб, що містить опіатергічний анальгетик трамадол та спазмолітик міотропною дією дротаверин (UA 81269 C2). Препарат використовують для усунення больового синдрому середньої інтенсивності. Недоліком такого лікарського засобу є невелика знеболююча активність трамадолу, що рідко дозволяє досягти бажаного лікувального ефекту.

У медичній практиці для усунення больової симптоматики широко використовують кеторолак як один із найбільш ефективних анальгетиків групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). При внутрішньом'язовому введенні 30 мг препарат проявляє дію, яку порівнюють з ефектом дії 10-12 мг морфіну або 50 мг мепередину. Перевагою кеторолаку, порівняно з наркотичними анальгетиками, є відсутність впливу на функцію дихання, седативну і психомоторну. Так, при післяопераційних болях кеторолак виявився в деяких випадках навіть ефективнішим за морфін і мепередин, а такі побічні ефекти, як нудота і блювота, зустрічалися рідше. Також кеторолак при внутрішньом'язовому введенні за ефективністю порівнюють з кодеїном, але він рідше викликає явища диспепсії.

Кеторолак - нестероїдний протизапальний засіб, інгібітор циклооксигенази, похідна речовина піроло-пірольної групи, використовується у вигляді солі трометаміну.

Відомий комбінований знеболюючий препарат. До його складу входить орфенадрин і щонайменше один нестероїдний протизапальний препарат, що представлений кеторолаком, диклофенаком чи напроксеном у вигляді фармацевтично прийнятної солі (UA 56366 U).

Препарат призначений для усунення або полегшення больових відчуттів довільної етіології.

Відомий комбінований анальгетичний та спазмолітичний засіб, що містить як активну основу анальгін (метамізол натрію) та додатково містить дротаверин (RU 2183116 C2).

Препарат використовують для лікування болю спастичного характеру, у вигляді ін'єкцій.

Ця композиція має суттєві недоліки, тому що анальгін має токсичні властивості та високу побічну дію.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити нову комбінацію лікарських засобів для усунення больового синдрому, розробити лікарський засіб з широким спектром фармакологічної дії та дозволить оптимізувати лікування та/або зменшити витрати на його проведення.

Рішення поставленої задачі забезпечує комбінований лікарський препарат, що містить нестероїдний протизапальний засіб із вираженим знеболюючим ефектом кеторолаку трометамін та спазмолітичні засоби пітофенону гідрохлорид і фенпіверину бромід у фармацевтично прийнятній комбінації та допоміжні речовинами та зменшити побічну дію.

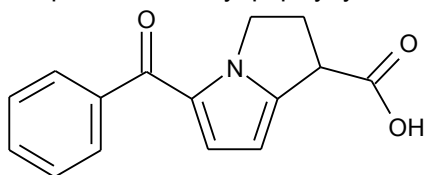
Запропонований комбінований лікарський препарат може бути призначеним для усунення або полегшення больових відчуттів довільної етіології. Запропонований препарат може бути використаним при гострому або хронічному болю зокрема, суглобного синдрому (активної фази ревматизму, ревматоїдного артриту, артропатії, остеоартриту, остеохондрозу, спондилоартрозу, анкілозуючого спондилоартриту, хвороби Бехтерева, подагри), люмбаго, невралгії, міальгії, болі при травматичному ушкодженні м'яких тканин та опорно-рухового апарату, больового синдрому та запалення після оперативних втручань, головного болю при мігрєні, альгодисменореї, больового синдрому при аднекситі, проктиті, кольках (жовчних та ниркових), спазмів гладенької мускулатури, пов'язаних із захворюваннями жовчовивідної системи: холелітіаз, холангіолітіаз, холецистит, перихолецистит, холангіт, папіліт, спазмів гладкої мускулатури сечового тракту: нефролітіазу, уретролітіазу, пієліту, циститу, тенезми сечового міхура.

Для покращення результатів лікування гострого та хронічного болю використовуються поєднання болетамуючих засобів, які мають взаємодоповнюючі механізми. Головною метою такого підходу є забезпечення більш сильної знеболювальної активності, у порівнянні з кожним із складових комбінації, зменшення дози препаратів, покращення часових характеристик ефекту. Оптимальні комбінації лікарських препаратів покращують співвідношення ризик/користь шляхом зменшення побічних ефектів окремих компонентів. В останній час у світовій фармацевтичній практиці широке розповсюдження має тенденція створення готових комбінацій лікарських препаратів.

Комбінації засобів, що належать до знеболювальних, складаються з урахуванням фармакологічних властивостей окремих компонентів.

Кеторолак - лікарський засіб, не стероїдний протизапальний препарат із групи оцтової кислоти, структурно подібний до індометацину.

Кеторолак має таку формулу



Кеторолак діє на циклооксигеназний шлях обміну арахідонової кислоти. Він пригнічує біосинтез простагландинів, медіаторів болю та запалення, гальмує агрегацію тромбоцитів, має слабо виражену антихолінергічну та α -адреноблокуючу активність. Має виражену антиноцицептивну активність, яка прирівнюється до знеболюючої активності опіоїдних анальгетиків. Кеторолак використовують у лікуванні помірного та сильно вираженого больового синдрому, особливо у післяопераційному періоді.

Пітофенону гідрохлорид проявляє пряму міотропну дію на гладеньку мускулатуру.

Фенпіверину бромід проявляє м-холіноблокуючу дію та проявляє додаткову міотропну дію на гладеньку мускулатуру.

Пітофенону гідрохлорид та фенпіверину бромід - міотропні спазмолітики, що проявляють пряму дію на гладеньку мускулатуру внутрішніх органів та викликають їх розслаблення.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є створення фармацевтичного препарату, який являє собою комбінацію активних інгредієнтів, яка потенційно проявляла би добрі знеболювальні властивості при зниженні до мінімуму побічних ефектів. Зазначеної вище задачі винахідники досягли у результаті поєднання лікарського засобу з сильно вираженим знеболюючим ефектом кеторолаку трометаміну та спазмолітичних засобів, якими є пітофенону гідрохлорид і фенпіверину бромід у фармацевтично прийнятній комбінації.

Комбінація кеторолаку трометаміну з пітофеноном гідрохлоридом і фенпіверином бромідом має переваги у відношенні посилення його фармакодинамічних ефектів в лікуванні болю.

Знайдена фармацевтична композиція для лікування гострого та хронічного болю має водночас безпечну, протизапальну та спазмолітичну дію та містить активні речовини, де як активні речовини використано терапевтично ефективну кількість кеторолаку трометаміну та терапевтично ефективну кількість пітофенону гідрохлориду і фенпіверину броміду, а також допоміжні речовини.

Під виразом "терапевтично ефективна кількість" у даному описі мається на увазі така кількість активної сполуки або фармацевтичного агента, що викликає біологічну або медичну реакцію у тканинній системі, тварині або людині, котру очікує дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клініцист, яка включає послаблення симптомів хвороби або розладу, що піддаються лікуванню.

Під виразом "терапевтично ефективне співвідношення" у даному описі мається на увазі таке кількісне співвідношення активних сполук або фармацевтичних агентів, що викликає біологічну або медичну реакцію у тканинній системі, тварині або людині, котру очікує дослідник, ветеринар, медичний лікар або інший клініцист, яка включає послаблення симптомів хвороби або розладу, що піддаються лікуванню.

Комбінований лікарський препарат може існувати у вигляді таблеток та/або розчину, що містять кеторолаку трометамін та пітофенону гідрохлорид і фенпіверину бромід у будь-якому терапевтично ефективному співвідношенні.

До складу комбінованого лікарського препарату входять допоміжні речовини.

У випадку, коли препарат виконаний у вигляді розчину, допоміжними речовинами є хлорид натрію, пропіленгліколь, етиловий спирт, едетат динатрію, гідроксид натрію, вода для ін'єкцій.

Коли препарат виконаний у вигляді твердої лікарської форми, зокрема у формі таблеток, допоміжними речовинами є мікрокристалічна целюлоза, кросповідон, крохмаль (картопляний або кукурудзяний або прежелатинований або частково прежелатинований), стеарат магнію або кальцію. Таблетка також може містити додаткові допоміжні речовини, такі як кроскармелозу натрію, колоїдний діоксид кремнію, моногідрат лактози, повідон. Крім того, таблетка може мати оболонку, яка містить гідроксипропілметилцелюлозу, частково гідролізований полівініловий спирт, діоксид титану, макрогол, триацетин, тальк, лактозу, барвники.

Комбінований лікарський препарат може бути виконаний у вигляді твердої лікарської форми, зокрема у формі таблеток. До складу одної таблетки може входити 10 мг кеторолаку у вигляді трометамінової солі, 10 мг пітофенону гідрохлориду та 0,1 мг фенпіверину броміду.

Також комбінований лікарський препарат може бути виконаний у вигляді розчину, до складу якого входить 30 мг кеторолаку у вигляді трометамінової солі, 10 мг пітофенону гідрохлориду та 0,1 мг фенпіверину броміду.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення заявленого препарату, наведені нижче.

Комбінований лікарський препарат, який існує у вигляді розчину.

Приклад 1

В одній ампулі (2мл) розчину міститься:

кеторолаку трометаміну	30 мг
пітофенону гідрохлориду	10 мг
фенпіверину броміду	0,1 мг

Допоміжні речовини:

хлорид натрію	0,43-0,75 %
пропіленгліколь	10-40 %
едетат динатрію	0,02-0,05 %
вода для ін'єкцій	решта.

Приклад 2

В одній ампулі (2мл) розчину міститься:

кеторолаку трометаміну	30 мг
пітофенону гідрохлориду	10 мг
фенпіверину броміду	0,1 мг

Допоміжні речовини:

хлорид натрію	0,43-0,75 %
етиловий спирт	5-40 %
едетат динатрію	0,02-0,05 %
вода для ін'єкцій	решта.

Приклад 3

В одній ампулі (2мл) розчину міститься:

кеторолаку трометаміну	30 мг
пітофенону гідрохлориду	10 мг
фенпіверину броміду	0,1 мг

Допоміжні речовини:

хлорид натрію	0,43-0,75 %
пропіленгліколь	10-40 %
етиловий спирт	5-40 %
едетат динатрію	0,02-0,05 %
вода для ін'єкцій	решта.

5

Приклад 4

В одній ампулі (2мл) розчину міститься:

кеторолаку трометаміну	30 мг
пітофенону гідрохлориду	10 мг
фенпіверину броміду	0,1 мг

Допоміжні речовини:

хлорид натрію	0,43-0,75 %
пропіленгліколь	10-40 %
едетат динатрію	0,02-0,05 %
гідроксид натрію	до pH від 6,0 до 7,5
вода для ін'єкцій	решта.

Приклад 5

В одній ампулі (2мл) розчину міститься:

кеторолаку трометаміну	30 мг
пітофенону гідрохлориду	10 мг
фенпіверину броміду	0,1 мг

Допоміжні речовини:

хлорид натрію	0,43 - 0,75 %
пропіленгліколь	10 - 40 %
етиловий спирт	5 - 40 %
едетат динатрію	0,02 - 0,05 %
гідроксид натрію	до pH від 6,0 до 7,5
вода для ін'єкцій	решта.

Комбінований лікарський препарат у вигляді таблетки.

10

Одна таблетка комбінованого препарату містить активно діючі речовини в такій кількості:

кеторолаку трометаміну	10 мг
пітофенону гідрохлориду	10 мг
фенпіверину броміду	0,1 мг.

Таблетка також містить як допоміжні речовини:

мікрокристалічна целюлоза	до 70 %
кросповідон	до 10 %
кросмаль (картопляний крохмаль)	або до 20 %

кукурудзяний, або
 прежелатинований, або
 частково прежелатинований)
 стеарат магнію або кальцію 0,5-1 %.
 Також таблетка може містити
 кроскармелозу натрію до 10 %
 колоїдний діоксид кремнію до 10 %
 моногідрат лактози до 40 %
 повідон до 7 %.

Таблетка може мати оболонку, яка містить гідроксипропілметилцелюлозу, частково гідролізований полівініловий спирт, діоксид титану, макрогол, триацетин, тальк, лактозу, барвники.

При виготовленні запропонованого препарату сировиною у всіх випадках служили доступні як фармакопейні препарати і як хімічні реактиви субстанції зазначених інгредієнтів, які мали якість не нижче "хч" (хімічно чисті).

Виготовлення експериментальних зразків препаратів включає наступні операції: розрахунок необхідних доз із застосуванням відомих фахівцям методів та вагове дозування вибраних сухих інгредієнтів. Фахівцям зрозуміло, що приготування твердих лікарських форм із необхідним вмістом субстанцій не представляє особливих труднощів. Фахівцям також зрозуміло, що приготування ін'єкційних лікарських форм із необхідним вмістом субстанцій також не представляє особливих труднощів: розчинення зазначених субстанцій в ізотонічному розчині хлориду натрію з додаванням етилового спирту або пропіленгліколю як солюбілізаторів до одержання необхідних концентрацій діючих речовин.

Наведений вище опис розглядається лише як ілюстрація принципів корисної моделі. Більш того, оскільки численні модифікації і зміни будуть очевидні фахівцям у даній області техніки, не бажано обмежувати корисну модель точним тлумаченням і способами, описаними вище. Відповідно, можуть бути здійснені всі придатні модифікації і еквіваленти, що знаходяться в рамках даного корисної моделі, згідно з Формулою корисної моделі.

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.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Комбінований лікарський препарат, що містить засіб із знеболюючим ефектом та спазмолітичні засоби пітофенону гідрохлорид і фенпіверину бромід у фармацевтично прийнятній комбінації та допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що як засіб із знеболюючим ефектом містить нестероїдний протизапальний кеторолак трометамін.

2. Комбінований лікарський препарат за п. 1, де він існує у вигляді розчину.

3. Комбінований лікарський препарат за п. 2, де допоміжними речовинами є хлорид натрію, пропіленгліколь, етиловий спирт, едетат динатрію, гідроксид натрію, вода для ін'єкцій.

4. Комбінований лікарський препарат за п. 1, де він існує у вигляді таблетки.

5. Комбінований лікарський препарат за п. 4, де допоміжними речовинами є мікрокристалічна целюлоза, кросповідон, крохмаль, стеарат магнію або кальцію.

6. Комбінований лікарський препарат за будь-яким з пп. 4-5, який може містити додатково допоміжні речовини, такі як кроскармелозу натрію, колоїдний діоксид кремнію, моногідрат лактози, повідон.

7. Комбінований лікарський препарат за будь-яким з пп. 4-6, де таблетка може мати оболонку, яка містить гідроксипропілметилцелюлозу, частково гідролізований полівініловий спирт, діоксид титану, макрогол, триацетин, тальк, лактозу, барвники.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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