



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50580 (13) U  
(51) МПК  
A61K 31/196 (2006.01)  
C07D 217/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО БОЛЮ

1

(21) u201000587

(22) 21.01.2010

(24) 10.06.2010

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

(72) ЛИСИЦЬКИЙ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ, МАМ-  
ЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, НЕФЬОДОВ ОЛЕК-  
САНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(73) ЛИСИЦЬКИЙ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування гострого та хронічного болю, що має болезаспокійливу, протизапальну, спазмолітичну дію та містить активні речовини, яка відрізняється тим, що як активні речовини використано терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію та терапевтично ефективну кількість дроптаверину гідрохлориду, а також допоміжні речовини.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що використовується для лікування суглобного синдрому (активної фази ревматизму, ревматоїдного артриту, артропатії, остеоартриту, остеохондрозу, спондилоартрозу, анкілозуючого спондилоартриту, хвороби Бехтерева, подагри), люмбаго, невралгії, міальгії, болю при травматичному ушкодженні м'яких тканин та опорно-рухового апарату, больового синдрому та запалення після оперативних втручань, головного болю при мігрені, альгодисменореї, больового синдрому при аднекситі, проктиті, кольках (жовчних та ниркових),

2

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.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що виконана у вигляді твердої лікарської форми.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що виконана у формі таблеток, що містять 50 мг диклофенаку натрію та 40 мг дроптаверину гідрохлориду.

5. Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що виконана у формі таблеток, що містять 100 мг диклофенаку натрію та 40 мг дроптаверину гідрохлориду.

6. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що виконана у вигляді рідкої лікарської форми.

7. Фармацевтична композиція за п. 6, яка відрізняється тим, що виконана у формі ін'єкційного розчину, що містить 75 мг диклофенаку натрію та 40 мг дроптаверину гідрохлориду.

8. Фармацевтична композиція за п. 3 або 6, яка відрізняється тим, що містить диклофенак натрію та дроптаверину гідрохлорид у будь-якому терапевтично ефективному співвідношенні.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, зокрема, до фармацевтики, та може бути використана для лікування гострого та хронічного 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 мігрені, альгодисменореї, больового синдрому при аднекситі, проктиті, кольках (жовчних та ниркових), спазмів гладенької мускулатури, пов'язаних із захворюваннями жов-

човивідної системи: холелітіаз, холангіолітіаз, холецистит, перихолецистит, холангіт, папіліт, спазмів гладкої мускулатури сечового тракту: нефролітіазу, уретролітіазу, пієліту, циститу, тенезми сечового міхура.

Міжнародною асоціацією болю це відчуття визначається як «сенсорний чи емоційний процес, пов'язаний з ушкодженням тканин чи описуваний в цих термінах». Біль - найчастіша причина, що змушує хворих звертатися до медичного працівника. За рік в США реєструється близько 40 мільйонів візитів до лікаря з приводу скарг на біль, що виник вперше. Суспільство несе значні витрати при лікуванні болю: та у США прямі та непрямі медичні витрати у зв'язку з тими чи іншими больо-

(13) U

(11) 50580

(19) UA

вими синдромами складають біля 4 мільярдів доларів.

Гострий та хронічний біль слід розглядати як найактуальнішу проблему охорони здоров'я. Близько 64 млн. людей щорічно страждають від болю, який пов'язаний з травмою, а ще 20 млн. - з хірургічними маніпуляціями, причому у багатьох з них 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.

Для покращення результатів лікування гострого та хронічного болю використовуються поєднання болетамуючих засобів, які мають взаємодоповнюючі механізми. Головною метою такого підходу є забезпечення більш сильної аналгетичної активності, у порівнянні з кожним із складових комбінацій, зменшення дози препаратів, покращення часових характеристик ефекту. Оптимальні комбінації лікарських засобів 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. При необхідності комбінованого лікування їх використання здешевлює терапію, а також підвищує комплаєнс (прихильність хворих до лікування) завдяки спрощенню введення препаратів та додержання режиму прийому.

Комбінації засобів, що відносяться до анальгетиків, складаються з урахуванням фармакологічних властивостей окремих компонентів.

Диклофенак натрію - натрієва сіль 2-(2,6-дихлорфеніл-аміно)-фенілоцтової кислоти) - є представником нестероїдних протизапальних засобів.

Препарат має виражену протизапальну, аналгетичну та антипіретичну активність. Пригнічує активність ферментів циклооксигенази (переважно ЦОГ-1), внаслідок чого порушується біосинтез деяких простагландинів (інгібує фермент простагландинсинтетазу), усуваючи та значно зменшуючи виразність симптомів запалення. Знижує індуковану простагландінами підвищену чутливість нервових закінчень до механічних подразників і біологічно активних речовин, що утворюються у вогнищі запалення; знижує підвищену температуру тіла, запобігає дії простагландинів на гіпоталамічну ланку процесу терморегуляції; зменшує концентрацію простагландинів у менструальній крові, знижуючи інтенсивність менструального болю. Зменшує агрегацію тромбоцитів. Препарат сприяє збільшенню об'єму рухів в уражених суглобах, зменшенню болю у стані спокою та при рухах.

Спектр терапевтичної дії - суглобний синдром (активна фаза ревматизму, ревматоїдний артрит, артропатії, остеоартрит, остеохондроз, спондилоартроз, анкілозуючий спондилоартрит, хвороба Бехтерева, подагра), люмбаго, невралгії, міальгії,

болі при травматичному ушкодженні м'яких тканин та опорно-рухового апарату, больовий синдром та запалення після оперативних втручань, головний біль при мігрені, альгодисменорея, больовий синдром при аднекситі, проктиті, кольках (жовчна та ниркова), інфекційно-запальних захворюваннях ЛОР-органів.

Дротаверину гідрохлорид - 1 - (3, 4 - диетоксибензиледен) - 6, 7 - диетоксі - 1, 2, 3, 4 - тетрагід-рохіноліну гідрохлорид - є представником групи міотропних спазмолітичних засобів.

Препарат знижує тонус та зменшує скоротливу здатність гладенької мускулатури стінки судин, внутрішніх органів, справляє у зв'язку з цим судинорозширювальну та спазмолітичну дію, незначно знижує артеріальний тиск. Дія на центральну нервову систему проявляється у великих дозах: препарат проявляє деякий седативний ефект.

Дротаверину гідрохлорид ефективний у випадках спазму гладенької мускулатури як нервового, так і м'язового генезу. Спазмолітична дія препарату не залежить від локалізації мускулатур. Він діє на гладеньку мускулатуру гастроінтестинальної, біліарної, уrogenітальної та васкулярної систем. Завдяки судинорозширювальному ефекту, збільшує кровопостачання тканин.

Препарат швидко всмоктується як при ентеральному, так і при парентеральному введенні, максимальна концентрація досягається між 45-60 хв.

Спектр терапевтичної дії - спазми шлунку та кишечника, спастичні закрепи, напади жовчо-та сечокам'яної хвороби, при виразковій хворобі шлунку та 12-палої кишки, а також при спазмах периферичних судин. В якості допоміжного засобу препарат призначають при панкреатиті, головних болях васкулярного походження, в акушерсько-гінекологічній практиці (дисменорея, аднексит, тетанія матки, погрожуючий аборт).

Дротаверину гідрохлорид, як правило, добре переноситься. При парентеральному його введенні можливі почуття жару, головокружіння, серцебиття, пітливість; з обережністю використовується при гіпотонії.

Використання міотропних спазмолітиків у поєднанні з анальгетиками широко розповсюджено в клінічній практиці. Прикладами комбінованих препаратів, що включають знеболюючі засоби зі спазмолітиками різного механізму дії можуть бути комбінації:

- ненаркотичних анальгетиків - метамізолу (анальгін) з пітофеноном та фенпіверинієм (баралгетас, брал, максиган та інші), парацетамолу з діцикломіном (циклопар, комбіспазм, спазго та інші), німесулідом з діцикломіном (сиган);

- наркотичних анальгетиків - декстропропоксифену з парацетамолом (ко-проксамол) та діцикломіном (спазмолекс).

Больовий синдром при кольках може бути дуже виразним та важко купіюватися введенням спазмолітиків чи окремо нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Недоліком вказаних препаратів є те, що вони можуть використовуватися тільки під час болю слабкої інтенсивності, на першій ступені лікування больового синдрому.

Окрім цього, вони мають побічні ефекти, що визначаються базисним препаратом.

Зокрема, можна виділити препарати на основі метамізолу, для яких характерними є наступні недоліки: метамізол має високий рівень алергенності; як представник групи піразолону, викликає пригнічення кісткового мозку та порушення кровотворення, у зв'язку з побічними ефектами заборонений в ряді країн.

Також можна відмітити препарати на основі німесулід, для яких характерними недоліками є те, що німесулід є неселективним блокатором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) й при тривалому використанні може сприяти ульцерогенному ефекту.

Для лікування больового синдрому більшої інтенсивності (на другому ступені), в том числі пов'язаного зі спазмом гладенької мускулатури різноманітної локалізації, комбінації лікарських препаратів не розроблені.

Наявність викладеної вище проблеми робить доцільним розробку лікарського препарату, який поєднає водночас анагетичний ефект однієї активної речовини із сильним спазмолітичним ефектом іншої активної речовини.

Метою корисної моделі, що заявляється, як раз і є створення фармацевтичного препарату, який являє собою комбінацію активних інгредієнтів, яка потенційно проявляла би добрі анальгезуючі властивості під час болю помірної інтенсивності при незначній кількості побічних ефектів. Зазначеної вище мети винахідники досягли у результаті поєднання анагетика диклофенака з сильним спазмолітичним засобом, яким є дротаверину гідрохлорид.

Комбінація диклофенаку натрію з дротаверину гідрохлоридом має переваги не тільки у відношенні посилення його фармакодинамічних ефектів в лікуванні даного типу больового синдрому, але також може сприяти більшій безпеці використання диклофенаку натрію.

Знайдена винахідниками фармацевтична композиція для лікування гострого та хронічного болю, має водночас безпечну, протизапальну та спазмолітичну дію та містить активні речовини, де в якості активних речовин використано терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію та терапевтично ефективну кількість дротаверину гідрохлориду, 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.

Фармацевтична композиція, що заявляється, призначена для лікування 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 мігрені, 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.

Фармацевтична композиція може бути виконана у вигляді твердої лікарської форми, зокрема у формі таблеток. До складу таблеток може входити 50 мг диклофенаку натрію та 40 мг дротаверину гідрохлориду або 100 мг диклофенаку натрію та 40 мг дротаверину гідрохлориду.

Також фармацевтична композиція може бути виконана у вигляді ін'єкційного розчину, до складу якого входить 75 мг диклофенаку натрію та 40 мг дротаверину гідрохлориду.

Взагалі фармацевтична композиція може бути виконана у вигляді таблеток та/або ін'єкційного розчину, що містять диклофенаку натрій та дротаверину гідрохлорид у будь-якому терапевтично ефективному співвідношенні.

Наведені нижче Фігури ілюструють дослідження властивостей фармацевтичної композиції, що заявляється. Фігури креслення, як і опис досліджень, наведені лише для ілюстрації заявленої корисної моделі і не обмежують обсяг прав, визначений формулою корисної моделі.

Фіг. 1 - Діаграма впливу диклофенаку натрію (5 мг/кг та 10 мг/кг - в/о) на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів;

Фіг. 2 - Діаграма впливу диклофенаку натрію (3, 6, 9 та 12 мг/кг - в/о) на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів;

Фіг. 3 - Діаграма впливу комбінації диклофенаку натрію (5 мг/кг - в/о) та дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг - в/о) на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів;

Фіг. 4 - Діаграма впливу комбінації диклофенаку натрію (10 мг/кг - в/о) та дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг - в/о) на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів;

Фіг. 5 - Діаграма впливу комбінації диклофенаку натрію (10 мг/кг - в/о) та дротаверину гідрохлориду (3 мг/кг - в/о) на поріг болю при електрошкірному подразненні у щурів;

Фіг. 6 - Діаграма впливу диклофенаку натрію (5 та 10 мг/кг - в/о) на поріг болю при термічному подразненні у мишей;

Фіг. 7 - Діаграма впливу дротаверину гідрохлориду (3, 6, 9 та 12 мг/кг - в/о) на поріг болю при термічному подразненні у мишей;

Фіг. 8 - Діаграма впливу комбінації диклофенаку натрію (5 мг/кг - в/о) та дротаверину гідрохлориду

ду (6 мг/кг - в/о) на поріг болю при термічному подразненні у мишей;

Фіг. 9 - Діаграма впливу комбінації диклофенаку натрію (10 мг/кг - в/о) та дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг - в/о) на поріг болю при термічному подразненні у мишей;

Фіг. 10 - Діаграма впливу комбінації диклофенаку натрію (10 мг/кг - в/о) та дротаверину гідрохлориду (3 мг/кг - в/о) на поріг болю при термічному подразненні у мишей;

Фіг. 11 - Гістограма зміни спастичного стану ізольованих ділянок тонкого кишечника щурів, викликаного 0,1 % розчином гистаміну дигідрохлориду при дослідженні ненаркотичних анальгетиків та спазмолітиків.

#### Матеріали та методи досліджень

Для виконання поставлених задач було проведено серії досліджень на білих нелінійних щурах обох статей масою 140-270 г, серії досліджень на білих нелінійних мишах масою 20-25 г. Тварини утримувалися на стандартному раціоні віварію та отримували їжу та пиття *ad libitum*.

Препарати. В наших дослідженнях використовувались наступні ненаркотичні анальгетики та спазмолітики:

- диклофенак-натрій (диклак), 5 мг/кг, 10 мг/кг (р-н для ін'єкцій, ампули ємністю 75 мг, «Гексал», Німеччина);

- дротаверину гідрохлорид (но-шпа), 3 мг/кг, 6 мг/кг (р-н для ін'єкцій, ампули ємністю 40 мг, «Хіноін», Угорщина).

Всі препарати вводилися щурам та мишам внутрішньочеревне. Контрольна група тварин одержувала фізіологічний розчин.

В результаті скринінгових досліджень було розглянуто фармакологічний спектр нестероїдних протизапальних засобів та спазмолітиків. Були визначені найбільш ефективні дози, які використовувалися в подальшому для доклінічних досліджень.

Дослідження анальгетичної активності проводилося на моделі «електрошкірного подразнення кореня хвоста» (у щурів), на моделі "hot plate" (у мишей).

Дослідження спазмолітичних властивостей проводили за методом Магнуса на ізольованому кишечнику.

#### Статистична обробка результатів

Дані експериментів обробляли методами біостатистики за допомогою програми StatPlus, Origin-Pro 7.5 (OriginLab Corporation, США), MS EXCEL. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень ( $M$ ), їх похибок ( $\pm m$ ).

Встановлення вірогідності міжгрупових відмінностей по значеннях показника порогу больового реагування проводилося за допомогою параметричного t-критерію Стюдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test, Манна-Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA).

Відмінності вважали статистично достовірними при рівні  $P < 0,05$ .

Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин.

Матеріали експериментальних досліджень

Встановлення анальгетичної активності на моделі електрошкірного подразнення кореня хвоста у щурів.

В експерименті використано білих нелінійних щурів обох статей.

Наші дослідження показали (Таблиця 1), що пік анальгетичної активності досліджуваних нами препаратів приходився на друге та третє вимірювання больового порогу. При цьому показники, які були зафіксовані при введенні тваринам фізіологічного розчину з розрахунку 0,1 мл/100 г, на протязі всього дослідження достовірно не відрізнялися від даних вихідного стану (рис. 1).

Диклофенак натрію (10 мг/кг, в/о) показав істотний антиноцицептивний ефект. Так, через 30 хвилин після введення препарату величина больового порогу вірогідно відрізнялась від вихідної в 1,5 рази. Через 60 хвилин цей показник, у порівнянні з попереднім, збільшився на 23,7 % ( $P < 0,05$ ), а максимальне значення було зареєстроване на 90 хвилині і складало 82,3 % ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з вихідним. На 120 хвилині спостерігалася зниження активності анальгетика, але вона достовірно залишалася ще в 1,42 рази вищою від вихідного фону. В дозі 5 мг/кг також спостерігалася зниження больового порогу з максимумом на 90 хвилині (74,4 %;  $P < 0,05$ ) (Фіг. 1).

Результати наступної серії експериментальних досліджень показали (Фіг. 2), що дротаверину гідрохлорид в дозі 6 мг/кг вже на 30-ій хвилині проявляв знеболюючий ефект на рівні 26,5 % ( $P < 0,05$ ), після чого його активність зростала до 37,4 % ( $P < 0,05$ ) на 60-ій хвилині, максимум дії препарату спостерігався на 90-ій хвилині і становив 52,1 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні із вихідним фоном. У дозах 9 мг/кг та 12 мг/кг пік анальгезії на 60-ій хвилині склав 29 % ( $P < 0,05$ ) і 18,7% ( $P < 0,05$ ) відповідно. Отже, дротаверину гідрохлорид усуває не тільки біль, викликаний спазмом, але і такий, що має неспастичний генез.

Таблиця 1

Динаміка зміни порогу больової чутливості щурів (електрошкірне подразнення) при введенні анальгетиків та спазмолітиків

Препарат	Доза, мг/кг	Вихідний стан	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.	150 хв.	180 хв.
Диклофенак натрію	10	2,83±0,24	4,25±0,27*	4,92±,21*	5,16±0,17*	4,25±0,20*	4,12±0,15*	3,73±0,20
Диклофенак натрію	5	2,58±0,23	3,58±0,41*	4,16±0,33*	4,50±0,40*	3,75±0,60*	3,52±0,23*	3,21±0,22
Дротаверину гідрохлорид	6	2,30±0,17	2,91±0,20*	3,16±0,06*	3,50±0,16*	3,08±0,13*	2,85±0,21*	2,51±0,09
Дротаверину гідрохлорид	3	2,56±0,40	3,53±0,34	2,73±0,33	2,45±0,30	2,06±0,23	2,02±0,16	1,94±0,18
Диклофенак натрію + дротаверину гідрохлорид	5 6	2,47±0,27	2,83±0,30	3,83±0,45*	3,42±0,32*	2,57±0,42	2,51±0,26	2,38±0,21
Диклофенак натрію + дротаверину гідрохлорид	10 6	2,91±0,30	5,66±0,21*	6,41±0,27*	7,49±0,32*	6,20±0,24*	5,57±0,18*	5,13±0,23
Диклофенак натрію + дротаверину гідрохлорид	10 3	2,85±0,54	4,16±0,49	4,66±0,38*	5,42±0,23*	4,25±0,44	4,12±0,31	3,86±0,27
Фізіологічний розчин (контроль)	0,1 мл /100 г	3,01±0,30	3,12±0,28	3,15±0,32	2,90±0,19	3,20±0,26	3,17±0,16	2,87±0,21

\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану; n - кількість тварин.

Комбінація диклофенаку натрію (5 мг/кг, в/о) та дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг, в/о) показала (Фіг. 3) досить слабе посилення антиноцицептивного ефекту вказаного НПЗЗ (табл. 1). Так, на 30 хвилині анальгезія становила 14,6 % ( $P > 0,05$ ), через годину вона збільшилася у 1,55 рази ( $P < 0,05$ ) у порівнянні із вихідним станом. Після цього поріг болю почав відновлюватися і склав на 90 хвилині 38,5 % ( $P < 0,05$ ), а на 120 - 4,1 % ( $P > 0,05$ ). При порівнянні із моновведенням компонентів комбінації встановлено, що сам диклофенак натрію (5 мг/кг, в/о) виявляв істотний антиноцицептивний ефект. Максимальне збільшення больового порогу спостерігалось на 90 хвилині (74,4 % ( $P < 0,05$ )). Для дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг, в/о) також була характерна більш виражена дія. Вже на 30-ій хвилині проявлявся знеболюючий ефект 26,5 % ( $P < 0,05$ ), після чого його активність зростала, на 60-ій хвилині 37,4 % ( $P < 0,05$ ), максимум спостерігався на 90-ій хвилині і склав 52,1 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні із вихідним фоном.

Наступна комбінація диклофенаку натрію (10 мг/кг, в/о) та дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг, в/о) проявила достатні виразні анальгетичні властивості (Фіг. 4). Так, через пів години від початку експерименту анальгезія склала 94,5 % ( $P < 0,05$ ), що становило максимум ефекту. На 60 та 90 хвилині поріг болю підвищився у 120,3 % ( $P < 0,05$ ) та 157,4 % ( $P < 0,05$ ) відповідно. У порівнянні із введенням самого диклофенаку натрію (10 мг/кг, в/о), ефективність знеболення комбінації була більш виражена та тривала. Так, через годину анальгезія була вищою у 1,74 рази ( $P < 0,05$ ) у порівнянні із вихідним станом з максимумом ефекту на 90 хвилині (82,3 %;  $P < 0,05$ ).

Не дивлячись на те, що дротаверину гідрохлорид (3 мг/кг, в/о) не проявив достатньо значимого анальгетичного ефекту (максимум спостерігався

на 30 хвилині і складав 34 %;  $P > 0,05$ ) ми вирішили скомбінувати його із диклофенаком натрію (10 мг/кг, в/о) (Фіг. 5). Ефект спостерігався на рівні моновведення нестероїдного протизапального засобу. Через 60 хвилин експерименту поріг болю підвищився на 63,5 % ( $P < 0,05$ ). Найвище значення анальгезії спостерігалось через півтори години (90,2 %;  $P < 0,05$ ). У подальшому антиноцицептивні явища комбінації знижувалися (на 120 хвилині - 49,1 %;  $P > 0,05$ ), на 150 хвилині - 44,6 %;  $P > 0,05$ ).

Встановлення анальгетичної активності на моделі «гарячої пластини» у мишей

Експерименти проведені на білих нелінійних мишах обох статей. Вивчення знеболюючої активності проводили за допомогою методу термічного подразнення («hot plate» - гарячої пластини).

Наші дослідження показали (Табл. 2), що у мишей після введення диклофенаку натрію в дозі 10 мг/кг максимальна реакція у відповідь на термічне подразнення спостерігалася через годину і склала 107 % ( $P < 0,05$ ). Після анальгетичний ефект починав послаблюватися і на 90 хвилині становив 66,4 % ( $P < 0,05$ ), а через 2 години 38,8 % ( $P < 0,05$ ) у порівнянні із вихідним станом.

Диклофенак натрію у двічі меншій дозі (5 мг/кг, в/о) також мав достатньо високий антиноцицептивний потенціал. Так, на кінець першої години даний препарат достовірно виявляв знеболення 67,4 % ( $P < 0,05$ ) з максимумом ефекту на 90 хвилині 71,8 % ( $P < 0,05$ ), але після цього спостерігалось поступове відновлення порогу болю, яке відповідало на 120 хвилині 55,4 % ( $P < 0,05$ ) щодо показників вихідного стану (Фіг. 6).

При дослідженні дозозалежного ефекту дротаверину гідрохлориду (Фіг. 7) найбільш показними виявилися результати, отримані в дозах 3 та 6 мг/кг. Так, в дозі 3 мг/кг вже через півгодини експе-

рименту анальгетична активність збільшилася у 1,51 рази, на 60 хвилині спостерігався пік знеболення (54,7 %;  $P < 0,05$ ) із подальшим поступовим зниженням ефекту (на 90 хвилині - 39,3 %;  $P < 0,05$ ). При концентрації дротаверину гідрохлориду 6 мг/кг антиноцицептивні характеристики були де-що нижчими, але теж достовірно значимими. Вже

на 30 хвилині спостерігалася збільшення порогу болю на 45,5 % ( $P < 0,05$ ), через годину експерименту максимальне значення складало 48,7 % ( $P < 0,05$ ). На 90 та 120 хвилині відбувалося відновлення порогу болю (30 % ( $P < 0,05$ ) та - 3,3 % ( $P > 0,05$ ) відповідно).

Таблиця 2

Динаміка зміни порогу больової чутливості мишей (термічне подразнення - «hot plate») при введенні анальгетиків та спазмолітиків

Препарат	Доза, мг/кг, в/о	Вихідний стан	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.	150 хв.	180 хв.
Диклофенак натрію	10	19,33±1,49	26,50±1,99*	40,30±3,48*	32,16±3,24*	26,83±2,34*	23,56±2,17*	21,12±1,86
Диклофенак натрію	5	15,33±1,05	18,33±1,08	25,66±1,49*	26,33±3,17*	23,83±1,79*	21,43±1,54*	18,84±1,12
Дротаверину гідрохлорид	6	15,10±0,73	21,83±1,85*	22,30±1,60*	19,50±1,20*	17,68±1,60*	16,29±1,32*	14,50±1,47
Дротаверину гідрохлорид	3	14,60±0,57	21,16±0,83	21,66±3,02*	19,50±2,06*	15,16±1,51	14,81±1,62	14,45±1,35
Диклофенак натрію + дротаверину гідрохлорид	5 6	15,66±1,14	17,83±0,94	23,66±1,90*	25,66±2,30*	19,30±1,35	17,76±2,32	15,92±1,79
Диклофенак натрію + дротаверину гідрохлорид	10 6	16,20±1,46	20,00±2,65	35,66±2,20*	29,66±2,34*	25,16±2,22*	23,82±1,32*	20,23±2,15
Фізіологічний розчин (контроль)	0,1 мл / 100 г	11,50±0,56	12,60±0,55	9,83 ± 0,90	11,70 ± 0,49	11,20±1,16	12,20±0,34	11,91±1,01

\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану; n - кількість тварин.

Наші дослідження показали (Табл. 2), що комбінація диклофенаку натрію (5 мг/кг, в/о) та дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг, в/о) проявляла в достатньо низький анальгетичний ефект, поступаючи анальгезії при введенні диклофенаку натрію (5 мг/кг, в/о) (Фіг. 8). Так, через годину експерименту знеболюючий ефект складав 51,1 % ( $P < 0,05$ ), а ще через 30 хвилин спостерігався максимум антиноцицепції (63,9 % ( $P < 0,05$ )). У подальшому відбувалося зниження ефективності (на 120 хвилині - 23,2 %, на 150 хвилині - 13,4 %). Диклофенак натрію в дозі 5 мг/кг на кінець першої години достовірно виявляв знеболення 67,4 % ( $P < 0,05$ ) з максимумом ефекту на 90 хвилині 71,8 % ( $P < 0,05$ ), але після цього спостерігалася поступове відновлення порогу болю, яке відповідало на 120 хвилині 55,4 % ( $P < 0,05$ ). Другий компонент комбінації дротаверину гідрохлорид в дозі 6 мг/кг вже на 30-ій хвилині проявляв знеболюючий ефект 26,5 %, після чого його активність зростала, на 60-ій хвилині 37,4 %, максимум спостерігався на 90-ій хвилині і склав 52,1 % у порівнянні із вихідним фоном ( $P < 0,05$ ).

Наступна комбінація диклофенаку натрію (10 мг/кг, в/о) і дротаверину гідрохлориду (6 мг/кг, в/о) спричиняла достатнє підвищення порогу болю (Фіг. 9). Через 30 хвилин антиноцицептивний ефект був більший у 1,23 рази у порівнянні із вихідним станом. Вже через годину експерименту спостерігалася максимальне значення (122,9% ( $P < 0,05$ )) із поступовим зниженням анальгезії (через дві години - 85,4 % ( $P < 0,05$ ), на 120 хвилині - 57,2

% ( $P < 0,05$ )). При дослідженні монопрепарату диклофенака натрію (10 мг/кг, в/о) максимальна реакція у відповідь на термічне подразнення спостерігалася через годину і склала 107 % ( $P < 0,05$ ). Надалі анальгетичний ефект починав послаблюватися і на 90 хвилині становив 66,4 % ( $P < 0,05$ ), а через 2 години 38,8 % ( $P < 0,05$ ) у порівнянні із вихідним станом.

Поєднання анальгетика диклофенака натрію (10 мг/кг, в/о) та дротаверину гідрохлориду (3 мг/кг, в/о) не дало очікуваних результатів (Фіг. 10). На 30 хвилині від початку експерименту поріг болю підвищився у 1,5 рази ( $P < 0,05$ ), а через годину - у 1,76 рази ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з початковим станом. Максимальне значення антиноцицепції спостерігалася на 90 хвилині (100 %;  $P < 0,05$ ). Надалі анальгетичний ефект починав послаблюватися, і на 120 хвилині становив 54,2 % ( $P < 0,05$ ), а через 2,5 години - 44,2 % ( $P < 0,05$ ) у порівнянні із вихідним станом. Для моноведення диклофенаку натрію (10 мг/кг) пік анальгезії спостерігалася на 60 хвилині і становив 107 % ( $P < 0,05$ ). Для дротаверину в дозі 3 мг/кг також було характерно підвищення порогу болю із максимумом на 60 хвилині (54,7 %;  $P < 0,05$ ).

Дослідження міотропної активності анальгетиків та спазмолітиків за методом Магнуса на ділянках ізольованого кишечника

Результати наших експериментальних досліджень показали (Таблиця 3), що 0,1 % розчин гістаміну дигідрохлориду викликав підвищення тону-су гладенької мускулатури ізольованих ділянок

тонкого кишечника білих щурів, що спонтанно скорочуються. Це проявлялося зменшенням довжини

відрізків на 6-13 мм у всіх групах спостереження (Фіг. 11).

Таблиця 3

Вплив НПЗЗ на спастичний стан ізольованих ділянок тонкого кишечника щурів, що викликаний 0,1 % розчином гістаміну дигідрохлориду (n=10)

Умови дослідження, препарат	Зміни довжини ізольованих ділянок кишечника, mm, M±m
Початковий стан	29,40±0,68
Контроль (кишечник під дією 0,1 % розчину гістаміну дигідрохлориду)	17,80±0,67*
Натрію диклофенак (25 мг/мл)	24,20±1,12**
Дротаверину гідрохлорид (20 мг/мл)	29,20±0,87**
Натрію диклофенак (25 мг/мл) з дротаверину гідрохлоридом (20 мг/мл)	33,4±1,31**

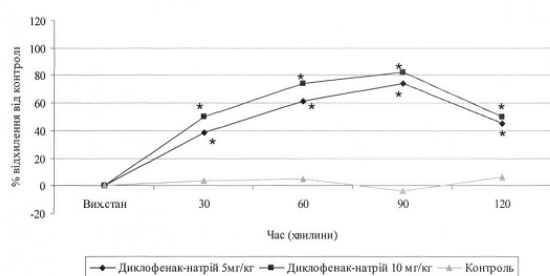
\* - P < 0,05 у порівнянні з початковим станом;

\*\* - P < 0,05 порівняно з контролем.

Встановлено, що найбільш виражено спастичний стан ослабляв дротаверину гідрохлорид (20 мг/мл): довжина ізольованих відрізків кишечника під впливом препарату була на 64 % більшою у порівнянні з контролем (P < 0,05). Препарати диклофенаку натрію (25 мг/мл) в 1,7 рази (P < 0,05) збільшував довжину спазмованих ділянок тонкого кишечника (на 36 %; P < 0,05). Натомість комбіна-

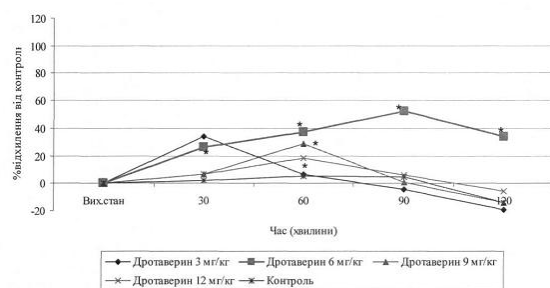
ція ненаркотичного анальгетика диклофенаку натрію та дротаверину гідрохлориду розслаблювала досліджувані сегменти ізольованого кишечника на 87,6 % (P < 0,05).

Згідно отриманих даних можна зробити висновок, що досліджена комбінація більш ефективна у своїй спазмолітичній дії.



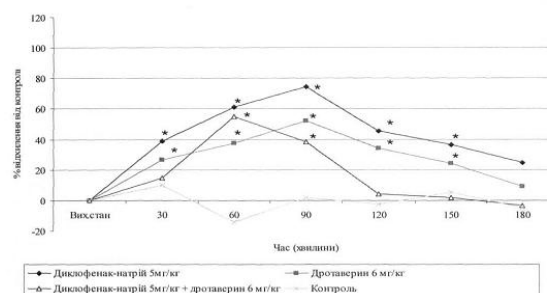
\* - P < 0,05 по відношенню до вихідного стану

Фіг. 1



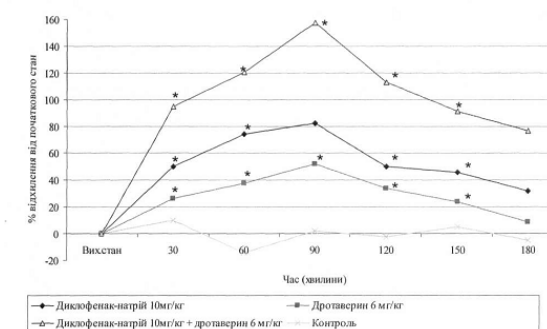
\* - P < 0,05 по відношенню до вихідного стану

Фіг. 2



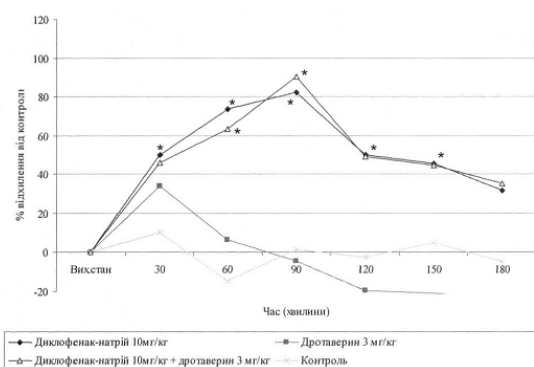
\* - P < 0,05 по відношенню до вихідного стану

Фіг. 3



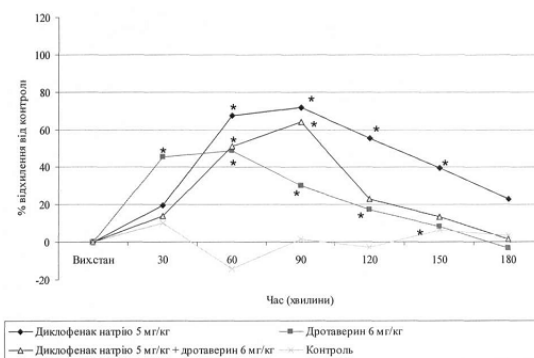
\* - P < 0,05 по відношенню до вихідного стану

Фіг. 4



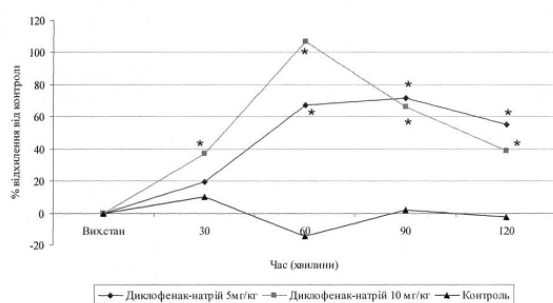
\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану

Фіг. 5



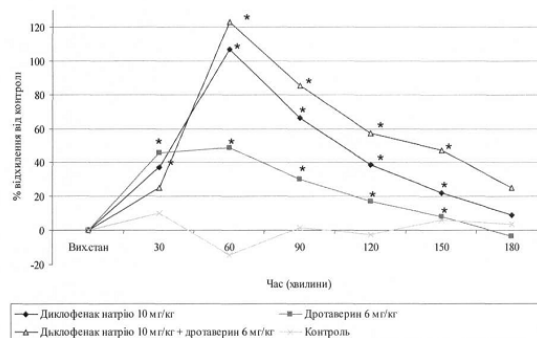
\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану

Фіг. 8



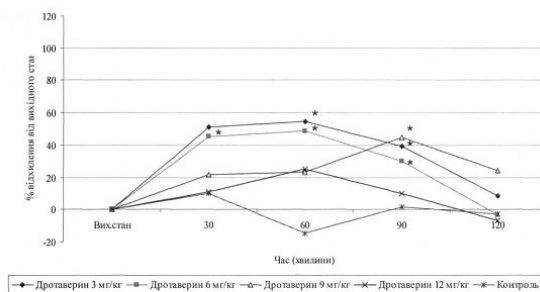
\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану

Фіг. 6



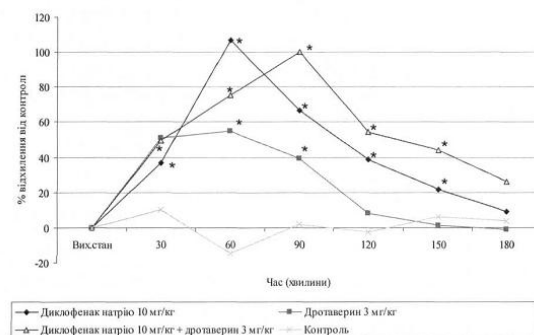
\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану

Фіг. 9



\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану

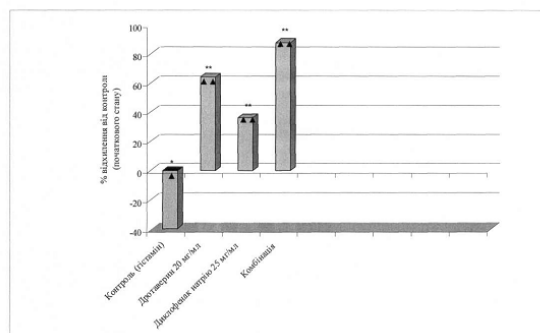
Фіг. 7



\* -  $P < 0,05$  по відношенню до вихідного стану

Фіг. 10





\* -  $P < 0,05$  (різниця достовірна порівняно з початковим станом);  
 \*\* -  $P < 0,05$  (різниця достовірна порівняно з контролем);  
 ▲ - % відхилення від початкового стану;  
 ▲▲ - % відхилення від контролю.

Фіг. 11