



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79947** (13) **U**
(51) МПК
A61K 31/135 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 12266</p> <p>(22) Дата подання заявки: 26.10.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 13.05.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 13.05.2013, Бюл.№ 9</p>	<p>(72) Винахідник(и): Степанюк Георгій Іванович (UA), Юрченко Ганна Іванівна (UA), Чорноіван Наталія Георгіївна (UA), Коваленко Сергій Іванович (UA), Шабельник Костянтин Петрович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
---	--

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 4-[4-ОКСО-(4Н)-ХІНАЗОЛІН-3-ІЛ] БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ЯК ЗАСОБУ З ЦЕНТРАЛЬНОЮ ЗНЕБОЛЮЮЧОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Застосування 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл]бензойної кислоти як засобу з центральною знеболюючою дією.

UA 79947 U

Корисна модель належить до медицини та фармакології і стосується застосування лікарських засобів для фармакологічної корекції больового синдрому різного генезу.

На сьогоднішній день найбільш відомими та широко використовуваними лікарськими засобами, які займають провідне місце в фармакотерапії патологічних процесів, що проявляються больовим синдромом, є ненаркотичні анальгетики (Насосов Е.Л. НПВП при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насосов // Ревматология. - 2002. - № 1. - С. 38-44.; Викторов А.П. Комбинированные препараты НПВЛС: новые технологии фармакотерапии болевого синдрома / А.П. Викторов, В.Д. Лукьянчук, В.И. Мамчур, О.Р. Пиняжко // Український медичний часопис. - 2009. - № 5 (73) IX-X. - С. 73-76).

Однак вказані лікарські засоби не завжди задовольняють вимоги клініцистів через недостатню ефективність та наявність серйозних побічних ефектів - ульцерогенна дія, нефро-, гемо- та гепатотоксичність (Чекман І.С. Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність, прийнятність для пацієнта / Чекман І.С., Викторов О.П., Горчакова Н.О. [та ін.] // Фармаконагляд за безпекою застосування. - К.: Поліграф плюс, 2011. - 117 с.; Викторов О.П. Порівняльне дослідження побічних реакцій в Україні при медичному застосуванні деяких нестероїдних протизапальних лікарських засобів / О.П. Викторов, О.Є. Базика, С.І. Деяк // Укр. науково-медичний молодіжний журнал. - 2011. - № 4. - С. 105), які обмежують застосування препаратів даної групи. Зазначене спонукає до пошуку нових хімічних сполук, придатних для створення на їх основі нових більш ефективних та безпечних ненаркотичних анальгетиків.

В цьому плані нашу увагу привернула сполука, а саме 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл]бензойна кислота, з лабораторним шифром ПК-66. За даними літератури відомо, що сполука ПК-66 є низькотоксичною речовиною (Павлов С.В. Церебропротективна активність похідних (4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)-алкіл(арил)карбонових кислот в умовах імобілізаційного стресу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05. "Фармакологія" / С.В. Павлов. - К., 2007. - 17 с.). Експериментально встановлено, що їй притаманні політропні фармакологічні властивості, зокрема досліджувана речовина має виражені церебропротекторну та стреспротекторну дії (Ходаківський О.А. Нейропротекторна дія похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку: автореф. дис. канд. мед. наук: - Одеса, 2009. - 21 с.; Альчук О.І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо-(аміно-)хіназоліну (експериментальне дослідження): автореферат дис. кан. мед. наук: - Київ, 2011. - 21 с.). Разом з цим відомо, що структурні аналоги ПК-66 - похідні (3-*R*-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот є носіями анальгетичної активності (Степанюк Г.І. Скринінг анальгетичної активності в ряду похідних (3-*R*-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Г.І. Степанюк, Н.Г. Черноіван, С.І. Коваленко, О.Г. Шелест [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - № 1 (20). - С. 52-54). Сукупність вказаних фармакологічних властивостей сполук цього класу, може обумовлювати наявність у сполуки ПК-66 знеболюючої дії.

В основу корисної моделі "Застосування 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл]бензойної кислоти як засобу з центральною знеболюючою дією" поставлено задачу шляхом застосування 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл]бензойної кислоти (сполука ПК-66) збільшити поріг больової чутливості при електроімпульсному подразненні слизової оболонки та збільшити тривалість латентного періоду больової реакції при термічному подразненні лабораторних тварин.

Вказана задача вирішується шляхом застосування 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл]бензойної кислоти (сполуки ПК-66) за новим призначенням, як речовини, що зменшує прояви больового синдрому різного генезу. Запропонована речовина ПК-66 має вигляд сухої маси білого кольору, без запаху, нерозчинна у воді (добре розчиняється в трісамінометановому буфері). Дана сполука синтезована на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. С.І. Коваленко.

Хід експерименту.

Дослідження проведено на 42 нелінійних щурах жіночої статі з масою тіла 160-250 г, які знаходились в науково-експериментальній клініці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі. Тварини були розбиті на 6 груп по 7 особин в кожній. Досліджувану речовину ПК-66 та препарат порівняння диклофенак натрію вводили лабораторним тваринам одноразово внутрішньоочеревинно (в/о) в дозі 10 мг/кг - оптимальні терапевтичні дози цих речовин запозичені із літератури (Альчук О.І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (експериментальне дослідження): автореферат дис. кан. мед. наук. - К., 2011. - 21 с.; Волощук Н.І. Статевий диморфізм фармакокінетики диклофенаку натрію у щурів з ад'ювантним артритом // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2009. - № 5 (12). - С. 33-36). Больове відчуття моделювали в одній серії дослідів шляхом електроімпульсного подразнення слизової

оболонки прямої кишки щурів від ЕСЛ-1 з параметрами: частота 5 імп., тривалість 0,5 імп./с. (Стефанова О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528 с.), в другій - за методом термічного подразнення (метод "tail-flick"), яке викликали шляхом занурювання хвоста щурів у гарячу воду t 50 °С (Стефанов А.В. Лекарственные средства. Биоскрининг / под ред. А.В. Стефанова. - К.: Авиценна, 1998. - 56-58 с.). Знеболюючу дію у першому випадку оцінювали на піковій дії (30 або 60 хв.) після введення речовин, за динамікою (%) порогу больової чутливості (ПБЧ) - величина електричного струму (у В), що викликала вокалізацію (попискування тварин), у другому - за показником (у %) максимального збільшення тривалості (в сек.) латентного періоду (ЛП) ноцицептивного ефекту на 30-тій або 60-тій хвилинах після введення досліджуваної сполуки та референс-препарату, відносно фонового показника, прийнятого за 100 %.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$ (Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе: Практическое руководство / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: Морион, 2002. - 640 с.).

Отримані дані наведено у табл. 1 та 2.

Результати та їх обговорення.

Із даних, наведених в табл. 1, видно, що одноразове в/о введення щурам ПК-66 в дозі 10 мг/кг так само, як і диклофенак натрію, супроводжувалось вірогідним зростанням ПБЧ відносно фонового показника відповідно на 32 та 53 %. Це може бути ознакою наявності у ПК-66 центральної знеболюючої дії, за величиною якої досліджувана сполука наближається до референс-препарату.

Таблица 1

Вплив ПК-66 та диклофенак натрію на ПБЧ щурів при електроімпульсному подразненні слизової оболонки прямої кишки ($M \pm m$, $n=7$)

Досліджувана речовина	Фонова величина ПБЧ, В	Максимальне зростання ПБЧ, В	Динаміка, %
ПК-66	5,7±0,4	7,5±0,73*	+32±1,9
Диклофенак натрію	5,1±0,73	7,8±0,48*	+53±3,9

Примітка: 1) *- $p \leq 0,05$ відносно фонового показника;

Вірогідний знеболюючий ефект у сполуки ПК-66 проявився також на моделі термічного подразнення хвоста щурів (див. табл. 2). На це вказувало вірогідне зростання ЛП больової реакції на тлі ПК-66 на 157 % проти 68 % під впливом диклофенаку натрію. Тобто за величиною знеболюючого ефекту на моделі "tail-flick" ПК-66 у 2,3 рази переважала диклофенак натрію.

Таблица 2

Вплив ПК-66 та диклофенаку натрію на тривалість ЛП відсмикування хвоста щурів при термічному подразненні ($M \pm m$, $n=7$)

Досліджувані речовини	Фонові показники, сек.	Максимальне зростання ЛП, сек	Динаміка, %
ПК-66	14,4±2,4	37,0±1,9*#	+157±18,9
Диклофенак натрію	15,3±1,7	25,7±1,7*	+68±1,95

Примітки:

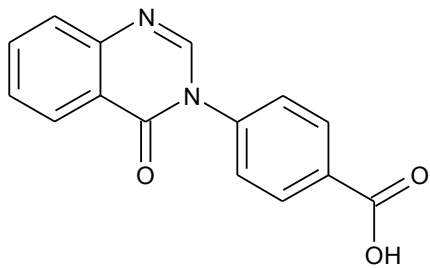
1) *- $p \leq 0,05$ відносно фонового показника;

2) #- $p \leq 0,05$ відносно диклофенаку.

Таким чином результати проведеного дослідження свідчать про наявність виразного центрального анальгетичного ефекту у сполуки 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування 4-[4-оксо-(4Н)-хіназолін-3-іл]бензойної кислоти



як засобу з центральною знеболюючою дією.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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