



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **50581** (13) **U**
(51) **МПК**
A61K 31/196 (2006.01)
A61P 21/02 (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 ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

1

(21) u201000588

(22) 21.01.2010

(24) 10.06.2010

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

(72) ЛИСИЦЬКИЙ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ, МАМЧУР ВІТАЛІЙ ІОСИПОВИЧ, ЖИЛЮК ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ

(73) ЛИСИЦЬКИЙ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування захворювань опорно-рухового апарату, 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 толперизону гідрохлориду, а також допоміжні речовини.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що використовується для лікування суглобного синдрому (ревматоїдного артриту, хвороби Бехтерева, остеоартриту, подагри), невралгії, міальгії, больового синдрому та запалень після травм і оперативних втручань на опорно-руховому апараті, дорсопатії (дорсалгії, спондилоартрозу),

2

спастичного паралічу, міопатії та рухових розладів запального характеру, м'язових спазмів запального та дегенеративного походження.

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

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

5. Фармацевтична композиція за п. 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі таблеток та/або розчинів для ін'єкцій, що містять 25 мг диклофенаку натрію та 75 мг толперизону гідрохлориду.

6. Фармацевтична композиція за п. 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі таблеток та/або розчинів для ін'єкцій, що містять 50 мг диклофенаку натрію та 100 мг толперизону гідрохлориду.

7. Фармацевтична композиція за п. 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що містить диклофенак натрію та толперизон гідрохлорид у будь-якому терапевтично ефективному співвідношенні.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, зокрема, до фармацевтики, та може бути використана для лікування захворювань опорно-рухового апарату, зокрема, суглобного синдрому (ревматоїдного артриту, хвороби Бехтерева, остеоартриту, подагри), невралгії, міальгії, больового синдрому та запалень після травм і оперативних втручань на опорно-руховому апараті, дорсопатії (дорсалгії, спондилоартрозу), спастичного паралічу, міопатії та рухових розладів запального характеру, м'язових спазмів запального та дегенеративного походження.

Вже давно відомий зв'язок болю та запалення. В останні десятиріччя, враховуючи виражену протизапальну та анальгезуючу активність, найбільш застосовуваним класом лікарських засобів в клінічній практиці є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Їх частка серед інших рецептурних препаратів складає більш ніж 25 %, у той час як

майже 30 % пацієнтів приймають дані лікарські препарати без консультування з лікарями.

Більшість НПЗП мають протизапальні (antiphlogistica), анальгетичні (analgetica) та жарознижувальні (antipyretika) властивості.

Одним з найбільш використовуваних в клінічній практиці нестероїдних протизапальних препаратів є диклофенак натрію, який має добрий анальгезуючий ефект, виражену протизапальну дію та оптимальне співвідношення клінічної ефективності, частоти побічних реакцій та вартості. На сьогоднішній день його визнано золотим стандартом ревматології.

Швидкість настання знеболювальної дії слугує основою для призначення диклофенаку натрію у першу чергу для купування гострих больових синдромів різної інтенсивності. Показаннями для призначення диклофенаку натрію є суглобний синдром (ревматоїдний артрит, хвороба Бехтере-

(13) **U**

(11) **50581**

(19) **UA**

ва, остеоартрит, подагра), болі у хребті, невралгії, міальгії, больовий синдром та запалення після операцій та травм, аднексит, проктит, інфекційно-запальні захворювання (як допоміжний засіб). Диклофенак натрію послаблює біль у стані покою та при рухах, вранішню скованість, припухлість суглобів, поліпшує їх функціональну здатність. Збалансований ефект диклофенаку натрію забезпечує високу терапевтичну активність при хорошому перенесенні лікування.

Експериментальні дослідження показали, що диклофенак натрію може у значній мірі стримувати міграцію лейкоцитів до осередку запалення. В значній мірі диклофенак натрію може впливати й на баланс цитокінів, знижуючи концентрацію інтерлейкіну-6 та підвищуючи вміст інтерлейкіну-10. Такі зміни співвідношення цих продуктів сприяють сповільненню секреції протизапальних факторів. Зменшення виробки вільних кисневих радикалів, яке відбувається під впливом диклофенаку натрію, також може сприяти зниженню активності запального процесу та обмеженню його руйнівної дії на тканини.

Окрім ярко вираженої протизапальної активності, диклофенак натрію має й потужний аналгетичний потенціал, не пов'язаний з його впливом на запалення. Диклофенак натрію оказує комплексну дію на різні механізми сприйняття больових відчуттів, забезпечуючи ефективне пригнічення больового синдрому різної етіології. Препарат здійснює як центральний, так й периферичний антиноцицептивний вплив.

Результати лабораторних досліджень дозволяють припустити, що периферичний антиноцицептивний ефект диклофенаку натрію може бути пов'язаним з активацією декількох типів калієвих каналів, що проходить з участю NO та гуанозинцикломонофосфату.

Таким чином, аналгетичний ефект диклофенаку натрію може бути обумовленим його впливом на різні рівні та ланцюги патогенезу больового синдрому.

Крім перерахованих показань, диклофенак натрію є дуже корисним для лікування дорсопатії, тобто больових синдромів в області тулуба та кінцівок невисцеральної етіології, пов'язаних з дегенеративними захворюваннями хребта.

Ключовою неспецифічною ланкою формування больового синдрому у спині (дорсалгій) є хворобливий м'язовий спазм, оскільки фізіологічна роль напруги м'язів, яка виникає внаслідок болю будь-якого походження, полягає в імобілізації враженої ділянки тіла, в створенні так званого «м'язового корсету». В той же час в таких м'язах розвивається локальна ішемія з наступним викидом медіаторів запалення.

Головною задачею при лікуванні пацієнтів з гострим больовим синдромом є зниження його інтенсивності. При дорсалгіях з цією метою частіше за все використовують нестероїдні протизапальні засоби та препарати, які блокують потік ноцицептивної імпульсації. Проте, є теоретичні передмови та практичні докази успішності комплексного лікування дорсалгій з включенням в терапію міорелаксантів.

Найбільш ефективним патогенетичним принципом лікування еластичності є медикаментозне зниження аномально високого м'язового тону. Тому схеми реабілітаційної терапії, спрямованої на поліпшення якості життя хворих з органічними ураженнями центральної нервової системи та захворюваннями опорно-рухового апарату дегенеративного або запального характеру, доцільно будувати на основі фармакотерапії з застосуванням міорелаксантів у поєднанні із фізіотерапією та лікувальною фізкультурою.

Основними вимогами сучасної медичної науки та практики до міорелаксантів є селективність центрального міорелаксуючого ефекту та безпека терапії. Ідеальний міорелаксант повинен послаблювати рефлекторну збудливість м'язів, але без додаткового пригнічення тонічної імпульсації, яка забезпечує м'язову силу при рухах, підтриманні статури та пози. Міорелаксант також повинен мати добру переносимість, в тому числі при тривалому застосуванні, необхідному при хронічних розладах, а також при лікуванні хворих похилого віку та дітей - груп пацієнтів, особливо чутливих до бічних ефектів лікарських препаратів, а також не мати негативного впливу на активність та працездатність пацієнта, та добре поєднуватися з іншими лікарськими засобами, які входять до схеми лікування патологічного синдрому.

Більшість міорелаксантів центральної дії мають суттєві бічні ефекти, зокрема, седативний ефект, симптоми порушення свідомості, запаморочення голови, погіршення координації, слабкість, синдром відміни, антихолінергічні несприятливі реакції.

Толперизону гідрохлорид принципово відрізняється від інших центральних міорелаксантів. Препарат ефективно послабляє болісні для хворого спазми та напруження м'язів, покращує рухові функції, дозволяє зменшити звичайні дози нестероїдних протизапальних засобів, тим сам знижує ризик виникнення ускладнень від лікування.

Підтверджені висока клінічна ефективність толперизону гідрохлориду та його вплив на якість життя хворих з руховими порушеннями при дегенеративних захворюваннях суглобів, при ревматичних захворюваннях, при лікуванні синдрому хворобливого рефлекторного спазму, пов'язаного з патологією хребта або проксимальних суглобів та багатьма іншими захворюваннями.

У всіх публікаціях відмічена висока ефективність та безпека толперизону гідрохлориду при лікуванні синдромів, пов'язаних з підвищеним тонусом м'язів, болями порушенням трофіки. Знижуючи м'язовий тонус, толперизону гідрохлорид полегшує довільні дії, не викликаючи при цьому м'язової слабкості. Толперизону гідрохлорид є єдиним центральним міорелаксантом, який не виявляє седативної дії та не взаємодіє із алкоголем.

За рахунок зниження тону м'язів толперизону гідрохлорид виявляє непрямий аналізуючий ефект та, маючи мембраностабілізуючі властивості і впливаючи на неопіїдну нейрональну систему,

виявляє пряму анальгезуючу дію, а також локальну анестезуючу активність.

Сьогодні на фармацевтичному ринку присутня достатня кількість комбінованих лікарських препаратів, у складі яких диклофенак натрію є одним з основних компонентів. Поєднання декількох лікарських препаратів з різними

механізмами дії у одній лікарській формі дозволяє підвищити ефективність лікування.

У Таблиці 1 наведені дані стосовно відомих комбінованих лікарських препаратів, які вміщують диклофенак натрію, та використовуються для лікування больових синдромів.

Таблиця 1

Назва препарату	Склад (активні речовини)	Недоліки
1. Бол-Ран (BOL-RAN®), Scan Biotech	Диклофенак натрію (50 мг) + парацетамол (500 мг)	Відсутність у складі міорелаксуючого засобу
2. Фаниган (FANIGAN), Ку-сум Хелтхкер Пвт. Лтд;	Диклофенак натрію (50 мг) + парацетамол (500 мг)	
3. Фламідез (FLAMIDEZ), Synmedic	Диклофенак натрію (50 мг) + парацетамол (500 мг) + серратіопептидаза (15 мг)	
4. Тилда (Tilda), Джеком Биотек	Диклофенак натрію (50 мг) + парацетамол (500 мг) + хлорзоксазон (250 мг)	Застосування у якості міорелаксуючого засобу хлорзоксазон, який має побічні ефекти
5. АФЕНАК-МР, Bafna Pharmaceuticals Ltd.	Диклофенак натрію (50 мг) + парацетамол (500 мг) + хлорзоксазон (500 мг)	

Хлоразоксон має седативні властивості, тому у період лікування не можна керувати транспортними засобами та займатися іншими потенційно небезпечними видами діяльності, які потребують високої концентрації уваги та швидких психомоторних реакцій. Дія хлорзоксазону посилюється іншими засобами, які пригнічуючи впливають на центральну нервову систему, та алкоголем.

Згідно даних від МОЗ України, комбінація парацетамолу та хлорзоксазону є небезпечною для організму людини, оскільки ці препарати є індукторами одного цитохрому Р-450, що збільшує їхню гепатотоксичність, аж до канцерогенезу печінки. Корисна модель, що заявляється, позбавлена зазначених вище недоліків.

Метою корисної моделі, що заявляється, є створення фармацевтичного препарату, який являє собою комбінацію активних інгредієнтів, яка потенційно виявляла би високі анальгезуючі властивості під час болю помірної інтенсивності з одночасним ефектом міорелаксації. Зазначеної вище мети винахідники досягають у результаті поєднання нестероїдного протизапального засобу диклофенаку натрію з центральним міоспазмолітичним засобом, яким є толперазину гідрохлорид.

Комбінація диклофенаку натрію з толперазину 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.

Зазначеної мети було досягнуто за допомогою фармацевтичної композиції для лікування захворювань опорно-рухового апарату, що має водночас болезаспокійливу, протизапальну та спазмолітичну дію та містить активні речовини, де в якості активних речовин використано терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію та

терапевтично ефективну кількість толперазину 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 (ревматоїдного артриту, хвороби Бехтерева, остеоартриту, подагри), невралгії, міальгії, больового синдрому та запалень після травм і оперативних втручань на опорно-руховому апараті, дорсопатії (дорсалгії, спондилоартрозу), спастичного паралічу, міопатії та рушійних розладів запального характеру, м'язових спазмів запального та дегенеративного походження.

Фармацевтична композиція може бути виконана у вигляді твердої лікарської форми, зокрема у формі таблеток або у вигляді рідкої лікарської форми, зокрема у формі розчинів для ін'єкцій. До складу таблеток та/або розчинів для ін'єкцій може входити 25 мг диклофенаку натрію та 75 мг толперизону гідрохлориду або 50 мг диклофенаку натрію та 100 мг толперизону гідрохлориду або диклофенак натрію та толперизону гідрохлорид у

будь-якому іншому терапевтично ефективному співвідношенні.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження проводили на самцях білих щурів лінії Вістар масою 150-180 г та білих мишах обох статей масою 20-25 г. Догляд, утримання та годування тварин здійснювали згідно умовам нормативних документів в стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії та відповідав правилам, прийнятих Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, які використовуються за науковою метою (Страсбург, 1986).

Дані експериментів обробляли методом варіаційної статистики (гемокседастичний t-тест з однаковими дисперсіями) за допомогою персональної комп'ютерної техніки - Intel Pentium III та програми для Excel 2000.

Вірогідність отриманих результатів оцінювали, використовуючи параметричний критерій t Стюденту у розрахунках.

А) Дослідження больової чутливості у щурів методом електрошкірного подразнення

(Caroll M.N., Lim R.K.S., 1960).

Оцінку антиноцицептивної активності проводили по методу, суть якого складається в електричному подразненні кореня хвоста щура (Caroll M.N., Lim R.K.S., 1960). Для цього тварини на відстані 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводили сталі голчасті електроди (діаметр 0,5 мм) із фіксованою відстанню між електродами (10 мм).

Тваринам дослідних груп за 30 хвилин до тестування внутрішньошлунково однократно вводили: 1 - диклофенак натрію у кількості 10 мг/кг, 2 - диклофенак натрію (5 мг/кг) + толперизону гідрохлорид 50 мг/кг, 3 (контроль) - дистильовану воду в еквівалентному обсязі.

Оцінку больової чутливості здійснювали в вихідному стані та через 30, 60, 90 та 120 хвилин при появі голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на електричне подразнення від стимулятора ЕСП-1, потужність якого поступово збільшували. Тривалість кожного подразнення (при частоті прямокутних імпульсів 50 Гц і тривалості 0,5 мсек) знаходилась в межах 1 сек. Результати досліджень наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка змін порогу больової чутливості у щурів (електрошкірне подразнення) при внутрішньошлунковому введенні досліджуваних речовин

Препарат	n	Вихідний стан	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.	180 хв.
Контроль	10	3,05±0,189	3,15±0,269	3,15±0,224	3,35±0,198	3,5±0,149	3,1±0,314
Диклофенак натрію	10	2,78±0,198	4,0±0,247*	5,03±0,253*	5,2±0,26*	4,28±0,337*	3,4±0,305
Диклофенак натрію + толперизону гідрохлорид	10	2,95±0,217	4,4±0,267*	5,4±0,145*	5,9±0,179*#	4,75±0,214*	4,05±0,252*

Примітка:

* - зміни достовірні ($P<0,05$) у порівнянні із контролем.

- зміни достовірні ($P<0,05$) у порівнянні із групою 1.

Проведені дослідження показали, що при внутрішньошлунковому введенні щурам водної суспензії диклофенаку натрію у кількості 10 мг/кг, вірогідно значима реакція у відповідь на електро-больове подразнення спостерігалось вже після 30 хвилини та була більшою ніж аналогічні показники групи контролю в 1,27 разів ($P<0,05$). Максимум активності цього препарату при внутрішньошлунковому введенні відмічався на 90 та 120 хвилини (+59,7 % та +55,2 % ($P<0,05$) по відношенню до контролю) експерименту, після чого поступово, протягом деякого проміжку часу, знижувався. Через 180 хвилин після введення, дослідний показник вірогідно не відрізнявся від аналогічного значення у групі контролю.

Параметри больового реагування в групі тварин, що отримали диклофенак натрій у кількості 5 мг/кг у комбінації із толперизону гідрохлоридом у кількості 50 мг/кг - дещо відрізнялися від даних, отриманих у дослідній групі. Так, за швидкістю настання фармакологічного ефекту зазначений препарат не відрізнявся від досліджуваного засобу, проте перевершував його за виразністю та тривалістю ефекту. Максимум активності цього

препарату при внутрішньошлунковому введенні відмічався на 90 хвилині (+76 % ($P<0,05$) по відношенню до контролю та +13,5 % ($P<0,05$) по відношенню до групи 1. До 180 хвилини досліді відмічалось відновлення порогу больової чутливості, проте, дані, отримані за цей проміжок часу вірогідно в 1,31 рази перевищували показники контролю.

Таким чином, дослідна комбінація диклофенаку натрію і толперизону гідрохлориду в досліджуваних дозах, має досить виражену анагетичну активність, яка перевищує за виразністю та тривалістю відповідні показники препарату порівняння (диклофенак натрій).

Б) Вивчення міорелаксантних властивостей

Досліджували міорелаксуючі властивості балзаму в тесті «натягнутої проволоки» на білих мишах (Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С., 1979, Гацура В.В., 1974).

Тестування проводили через 60 хвилин після введення препарату, що досліджується.

Результати спостережень наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Дослідження міорелаксантих властивостей диклофенаку натрію та його комбінації із толперизона гідрохлоридом

Препарат, що вводиться	Кількість тварин нездатних дотягнутися до проволочки задніми лапками (n=10)		% змін, по відношенню до вихідного стану
	Вихідний стан	Через 60 хвилин	
Диклофенак натрію	0/10	1	10
Диклофенак натрію + толперизону гідрохлорид	0/10	5	50
Контроль	0/10	1	10

Встановлено, що у вихідному стані тварини усіх груп при підвищенні їх за передні лапки, протягом 4-5 секунд здатні були чіплятися усіма 4 кінцівками за натягнуту проволочку. Введення засобів, які досліджували, по-різному супроводжувалися змінами цього показника через годину від початку експерименту. Так в групі щурів, яким вводили диклофенак натрію в комбінації із толперизону гідрохлоридом в дозі 10 мг/кг, відмічалось збільшення кількості тварин нездатних дотягнутися задніми лапками до проволочки на 50 %. Тварини цієї групи не здатні були навіть утриматися на

проволоці передніми лапками протягом перших 10-15 секунд. У той же час в групі тварин, які отримали тільки диклофенак натрію, змін показника, що досліджувався, не відмічалось.

Отримані дані підтверджують наявність міорелаксантих властивостей даної комбінації, які вказують на розслаблення скелетної мускулатури.

Фармацевтична композиція за корисною моделлю, що заявляється, показує кращі результати, ніж існуючі в даний час комбіновані препарати.