



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44135 (13) U  
(51) МПК

A61K 31/196 (2009.01)

A61K 36/49 (2009.01)

A61P 19/02 (2009.01)

A61P 9/14 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) КОМБІНОВАНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

1

2

(21) u200901853

(22) 02.03.2009

(24) 25.09.2009

(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.

(72) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ, ПУЛЯЄВ ДЕ-  
НИС СЕРГІЙОВИЧ

(73) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ

(57) 1. Комбінований засіб для лікування захворю-  
вань опорно-рухового апарату, що містить похідне  
диклофенаку, венопротекторну речовину та гелеву  
основу, який **відрізняється** тим, що як похідне  
диклофенаку використовують диклофенаку діети-ламін, а як венопротекторну речовину використо-  
вують сухий екстракт насіння гіркокаштана при  
такому співвідношенні компонентів, мг:

диклофенаку діетиламін 11,0-15,0

сухий екстракт насіння гіркокаш-  
тана 30,0-100,0

гелева основа до 1000,0.

2. Засіб згідно з п. 1, який **відрізняється** тим, що  
гелева основа містить загущувач, неводні гідрофі-  
льні розчинники, консервант, нейтралізуючий  
агент та воду очищену.

Корисна модель відноситься до медицини та  
хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до  
створення, виробництва та використання комбіно-  
ваних засобів для лікування і профілактики захо-  
рювань опорно-рухового апарату.

Відомий лікарський засіб Долобене (Merckle  
GmbH, Німеччина) у формі гелю. 100 г гелю міс-  
тить гепарину натрію 50000 МО, декспантенолу  
2,5 г, диметилсульфоксиду 15,0 г та допоміжні  
речовини: трометамол, кремофор СО 455, кислота  
5 поліакрилова, спирт ізопропіловий, олія розма-  
ринна, олія сосни гірської, олія цитронелова, вода  
очищена. Показаннями до застосування препарату  
Долобене є травми, гематоми, ушкодження м'язів  
або суглобів, тендиніти, тендовагініти, бурсит, ен-  
тезопатії; гостра невралгія; гострий больовий син-  
дром при поверхневих тромбофлебитах, флебитах  
та ін.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты  
/Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Мо-  
рион, 2006. - Т. 1. - С.Л487.

Відома фармацевтична композиція для місце-  
вого трансдермального застосування, що містить  
німесулід 0,1-10 %, основу 5,0-97 % та підсилювач  
трансдермального поглинання 0,5-60 %. Препарат  
застосовують як протизапальний та анальгетичний  
засіб.

Патент України №41974, кл. А61К31/04,  
А61К31/18, А61Р29/00. Опубл. 15.10.2001, бюл.  
"Промислова власність", 2001, №9.

Відомий лікарський засіб Фастум гель  
(Menarini, Італія). 1 г гелю для зовнішнього засто-  
сування містить 0,025 г кетопрофену та допоміжні  
речовини: карбомер 940, етанол, олія неролієва,  
олія лавандова, триетаноламін, вода очищена.  
Засіб застосовують при м'язових або кістково суг-  
лобових болях ревматичного або травматичного  
походження: забиті місця, вивихи, травматичні  
розтягнення, кривошия, болі в спині (люмбаго).

Компендиум 2006 - лекарственные препараты  
/Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:  
Морион, 2006. - Т. 2. - С.Л1457.

Відомий лікарський засіб Наклофен (KRKA  
d.d., Novo mesto, Словенія) у формі гелю. 1 г гелю  
містить 11,6 мг солі диклофенаку діетиламонію,  
що відповідає 10 мг диклофенаку натрію, та допо-  
міжні речовини: карбомер, макрогол, діетаноламін,  
спирт ізопропіловий, пропіленгліколь, натрію су-  
льфат, цетомакрогол, децилолеат, парафін рідкий,  
вода очищена. Засіб застосовують при запально-  
му, дегенеративному, позасуглобовому ревматиз-  
мі; спортивних та інших травмах м'яких тканин,  
таких як розтягнення і удар, при яких не ушкоджу-  
ється шкіра.

(13) U

(11) 44135

(19) UA

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.Морион, 2006. - Т. 1. - С.Л1934.

Відомий лікарський засіб Вольтарен (Novartis Pharma Productions GmbH, Німеччина/Швейцарія) у формі емульгелю. 1 г емульгелю містить диклофенаку діетиламіну 11,6 мг, що відповідає диклофенаку натрію 10 мг, та допоміжні речовини: карбопол 974 Р, кетомакрогол 1000, кокоїлу каприлокапрат, спирт ізопропіловий, діетиламін, парафін рідкий, важкий; ароматизатор 45, пропіленгліколь, вода очищена. Засіб застосовують при посттравматичних запаленнях сухожиль, зв'язок, м'язів і суглобів; ревматичних захворюваннях м'яких тканин; місцевих проявах дегенеративних захворювань кісток і суглобів.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л300.

Відомий лікарський засіб Диклак (Hexal AG, Німеччина) у формі гелю. 1 г гелю містить диклофенаку натрію - 50,0 мг та допоміжні речовини: Ізопропанол, вода очищена, макрогол-7-гліцерол кокоат, гіпромелоза, ароматизатор масло "Bouquet" WN 4507. Показаннями для застосування препарату є запальні та дегенеративні захворювання суглобів, позасуглобові прояви ревматизму, посттравматичний та післяопераційний набряк і запальний процес.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.Морион, 2006. - Т. 1. - С.Л441.

Відома фармацевтична композиція, що містить диклофенак натрію 0,9-1,1 %, пропіленгліколь та етиловий спирт 26,0-33,0 %, карбомер 0,7-1,2 %, діетаноламін до рН 7,0-8,0, вазелінове масло 1,0-5,0 %, кокоїл априлкапрат 1,0-5,0 %, цетостеариловий ефір макрополу 20 1,0-4,0 %, ароматичне масло 0,03-0,20 %, вода - решта. Засіб застосовують для лікування ревматичних захворювань, артритів, остеоартрозів, радикулітів, невралгій, міалгій, посттравматичних запалень, тромбозів, постопераційного набряко-больового синдрому.

Патент Российской Федерации №2309738, кл. А61К31/196, А61К9/06, А61Р29/00. Оубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 28.08.2006.

Відома протизапальна фармацевтична композиція, що містить диклофенак або індометацин 0,5-10 %, як гідрофільну основу поліетиленоксид 1500 15-30 %, диметилсульфоксид 1-5 %, пропіленгліколь 20-30, вода - решта, як наповнювачі - сечовину 0-5 % і ментол 0-3%. Засіб застосовують для лікування різних запальних захворювань м'яких тканин, суглобів, опорно-рухового апарату: ревматоїдний артрит, поліартрит, радикуліти, плексити, екзема, псоріази і ін.

Патент Российской Федерации №2140258, кл. А61К9/06, А61К31/19, А61К31/405. Оубл. офиц. бюл. "Изобретения" от 27.10.1999.

Відомий засіб Артрал, що містить диклофенак натрію 1,0-5,0 %, ланолін 20,0-48,0 %, вазелін 20,0-48,0 %, віск бджолиний 2,0-5,0 %, ментол 0,5-3,0 %, камфору 1,0-6,0 %, олію ефірну евкаліптову 0,5-3,0 %, скипидар 1,0-6,0 %, спирт етиловий

10,0-17,0 %, вода - решта. Препарат призначений для місцевого лікування болю і запалення.

Патент України №60948А, кл. А61К9/06, А61К31/125, А61К31/56.

Оубл. 15.10.2003, бюл. "Промислова власність", 2003, №10.

Відомий лікарський засіб Ревемакаїн, що містить лідокаїн 0,1-1,0 %, диклофенак натрію 1,0-5,0 %, диметилсульфоксид 30-70 %, а як мазеву основу поліетиленоксид-400 і поліетиленоксид-1500 у співвідношенні 4:1 - решта. Засіб застосовують для профілактики та лікування патології нервово-м'язової системи та опорно-рухового апарата.

Патент України №33773, кл. А61К31/245. Оубл. 15.10.2002, бюл. "Промислова власність", 2002, №10.

Відома фармацевтична композиція для зовнішнього застосування, що містить нестероїдний протизапальний компонент обраний з групи: індометацин, диклофенак, піроксикам; ефірні олії: бергамоту, лаванди, сосни, троянди, та компонент, що має місцеву подразнювальну дію: капсаїцин, екстракт або настоянка перцю стручкового. Засіб застосовують при болю шиї і плечей.

Патент №2004175723, Японія, кл. А61К9/06, А61К9/08, А61К9/10, А61К9/12. Оубл. 24.06.2004.

Відомий лікарський засіб, що містить сіль хондроїтин сульфату 0,5-10 %, сіль глюкозаміну 0,5-10 %, як нестероїдну протизапальну речовину ібупрофен 0,1-10 % або німесулід 0,1-1,0 %, або піроксикам 0,1-1,0 %, або мелоксикам 0,1-1,0 %, або диклофенаку сіль 0,1-5,0 %, або індометацин 0,1-10 %, або кетопрофен 0,1-5,0 %, диметилсульфоксид 1,0-20 % і мазеву основу - решта. Засіб використовують для лікування хвороб суглобів.

Патент Российской Федерации №2260432, кл. А61К31/7008, А61К31/10, А61К31/196, А61К31/405. Оубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 20.09.2005.

Відомий лікарський засіб Диклофен-гель (Борщівський ХФЗ, Україна) у формі гелю. 1 г гелю містить 30 мг диклофенаку натрію, 5 мг ментолу та допоміжні речовини: спирт етиловий 96 %, пропіленгліколь, гліцерин, карбопол, аміаку розчин 15 %, формальдегіду розчин, вода очищена. Показаннями до застосування препарату є запальні та дегенеративні захворювання суглобів, позасуглобові прояви ревматизму, посттравматичний та післяопераційний набряк і запальний процес.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.Морион, 2006. - Т. 1. - С.Л451.

Відомий лікарський засіб Доларен (Nabros Pharma Pvt. Ltd., Індія) у формі гелю. 1 г гелю містить: диклофенаку діетиламіну - 11,63 мг (що еквівалентно 10,0 мг диклофенаку натрію, ментолу 50,0 мг, метилсаліцилату 100,0 мг, олії насіння льону 30,0 мг та допоміжні речовини: спирт бензиловий, карбомер, діетаноламін, бронопол, натрію метабісульфіт, пропіленгліколь, полісорбат 80, олія дерева сандалового, спирт ізопропіловий, вода очищена. Показаннями до застосування препарату є міозит, фіброзит, ішіас, розтягнення м'язів, травми опорно-рухового апарату, біль у м'язах та суглобах при тяжких фізичних навантаженнях,

запальні і дегенеративні захворювання суглобів, ревматичні захворювання.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С.Л487.

Відомий лікарський засіб Венітан (Lek, Словенія) у формі крему. 1 г крему містить 50 мг екстракту насіння кінського каштана (*Aesculus hippocastanum* L.), що відповідає 1 % есцину у кремі на гідрофільній основі. Як допоміжні речовини використовують натрію едетат, кислота сорбінова, гліцеролу моностеарат, вазелін білий, масло мінеральне, спирт цетостеариловий, мігліол 812, пропіленгліколь, кремнію діоксид колоїдний безводний, полімер JP-400 UC, речовина протипінна AF, полісорбат 40, вода очищена. Засіб застосовують при посттравматичних та післяопераційних набряках, травматичних ушкодженнях, попередженнях посттравматичних гематом, флебітах, тромбофлебітах, захворюваннях хребта з корінцевим синдромом.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С.Л1250.

Відома фармацевтична композиція, що містить біологічно активний компонент, виділений з медичної п'явки 0,01-6,0 %, екстракт водно-спиртовий плодів кінського каштана 8,0-10,0 %, ментол 0,15-0,25 %, камфора 0,15-0,30 %, етоксидигліколь 3,0-5,0 %, поліетиленгліколь 1500 0,8-1,2 %, емульгін В2 0,8-1,2 %, карбомер 150 0,6-0,8 %, триетаноламін 0,6-0,8 %, бронопол 0,04-0,06 %, бутилоксіанізол 0,06-0,08 %, метилпарабен 0,25-0,3 та вода - решта. Засіб застосовують для локальної профілактики варикозної хвороби.

Патент України №3177у, кл. А61К7/00, А61К31/00, А61К35/00, А61К47/00. Опубл. 15.10.2004, бюл. "Промислова власність", 2004, №10.

Відомий лікарський засіб Есгефол у формі гелю. Засіб містить L-лізину есцинат 0,5-2,0 %, гепарин 0,07-0,1 %, фосфоліпіди сої 0,50-1,5%, гліцирам 0,5 %, пропіленгліколь 5,00-30,00 %, масло м'яти перечної 0,05-0,08 %, твін-80 1,0-4,0 %, метилцелюлоза 1,0-3,5 %, вода очищена - решта. Засіб має протинабрякову, протизапальну та знеболюючу активність, поліпшує циркуляцію венонних та лімфатичних судин, зменшує відчуття втоми, важкості та напруженості в ногах.

Патент України №42069, кл. А61К31/7016, А61К31/351, А61К31/683, А61К31/727. Опубл. 15.10.2001, бюл. "Промислова власність", 2001, №9.

Відомий лікарський засіб Веногепанол, що містить венорутинол 1,5-3,0 %, декспантенол 2,0-4,0 %, гепарин 30000-100000 МО, гелеутворювач 1,0-1,5 %, гідрофільний розчинник 26,0-29,0 %, вода очищена - решта. Засіб використовують для лікування та профілактики хвороб, пов'язаних з венозною недостатністю, варикозним розширенням вен, з тромбофлебитами, гемороєм, з післятравматичними набряками та гематомами, дерматитами та трофічними язвами.

Патент України №60745, кл. А61К31/727, А61К31/7048, А61К31/197, А61К9/06. Опубл.

17.01.2005, бюл. "Промислова власність", 2005, №1.

Відомий лікарський засіб Індовазин (Balkanpharma-Troyan AD, Болгарія) у формі гелю. 1 г гелю містить індометацин 30 мг, троксерутин 20 мг та допоміжні речовини: карбомер, макрогол 400, натрію бензоат, пропіленгліколь, спирт етиловий 96 %. Засіб застосовують для симптоматичного лікування венозної недостатності, варикозного та доварикозного синдромів, поверхневого тромбофлебіту, флебіту, післяфлебітичних станів; у комплексній терапії гемороїдальних захворювань, тендовагініту, бурситу тощо.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2006. - Т. 1. - С.Л554.

Відомий лікарський засіб Дімецин (Галичфарм, Україна) у формі гелю. 1 г гелю містить L-лізину есцинату 10 мг, диклофенаку натрію 10 мг та допоміжні речовини: ніпагін, диметилсульфоксид, карбомер (карбопол), гліцерин, спирт етиловий, аміаку розчин 15 %, вода. Дімецин застосовують при травматичних запаленнях суглобів, м'язів, сухожилків та зв'язок; післяопераційному набряковому синдромі; запаленні, набряках та болі при гострій і хронічній недостатності вен нижніх кінцівок; міалгіях, бурситах, тендовагінітах тощо.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 1. - С. Л455.

Найбільш близьким до заявляемого є лікарський засіб Диклосан (Лубнифарм, Україна) у формі гелю. 1 г гелю містить натрію диклофенаку 10 мг, кислоти нікотинової 10 мг та допоміжні речовини: карбомер (карбопол 934 Р або 974 NF), гліцерин, спирт ізопропіловий, 15 % розчин аміаку, розчин формальдегіду, вода очищена. Засіб застосовують при гострій та хронічній недостатності вен нижніх кінцівок, посттромбофлебітичному синдромі, а також ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондилоартриті, гострих подагричних, інфекційних, псоріатичних та травматичних артритів, остеоартрозах, бурситах, тендовагінітах, радикулітах, набряково-больовому синдромі травматичної етіології.

Компендиум 2006 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.Морион, 2006. - Т. 1. - С.Л448.

До причин, що перешкоджають у прототипі та аналогах одержанню технічного результату, якого досягають у заявляемому засобі, слід віднести те, що якісний та кількісний склад їх діючих компонентів не дозволяє у достатній мірі підвищити рівень та розширити спектр їх специфічної активності, знизити або виключити негативні побічні ефекти. До недоліків аналогів та прототипу слід віднести також багатоконпонентність допоміжних речовин, які мають потенційну здатність провокувати розвиток алергічних реакцій при тривалому вживанні, при цьому також збільшується складність виготовлення і вартість виробництва препаратів.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення комбінованого засобу для лікування захворювань опорно-рухового апарату з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би

забезпечив підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, знизив або виключив негативні побічні ефекти, виключив використання допоміжних речовин небайдужих для здоров'я людей при тривалому вживанні, внаслідок чого досягається комплексний вплив на опорно-руховий апарат, знижується собівартість препарату.

Поставлене завдання вирішується тим, що у комбінованому засобі для лікування захворювань опорно-рухового апарату, що містить похідне диклофенаку, венопротекторну речовину та гелеву основу, згідно з корисною моделлю, як похідне диклофенаку використовують диклофенаку діетиламін, а як венопротекторну речовину використовують сухий екстракт насіння гіркокаштана при такому співвідношенні компонентів, мг:

диклофенаку діетиламін	11,0-15,0
сухий екстракт насіння гіркокаштана	30,0-100,0
гелева основа	до 1000,0

Поставлене завдання вирішується також тим, що у засобі, згідно з корисною моделлю, гелева основа містить загущувач, неводні гідрофільні розчинники, консерванти, нейтралізуючий агент та воду очищену.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у створенні комбінованого засобу для лікування захворювань опорно-рухового апарату з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би забезпечив підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, знизив або виключив негативні побічні ефекти, виключив використання допоміжних речовин небайдужих для здоров'я людей при тривалому вживанні, внаслідок чого досягається комплексний вплив на опорно-руховий апарат, знижується собівартість препарату.

Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.

#### Приклад 1.

У реактор завантажують воду очищену, додаючи при перемішуванні карбомер (загущувач), після чого одержану суміш знову перемішують і додають до неї при перемішуванні розчин триетаноламіну (нейтралізуючий агент), одержуючи однорідну прозору масу гелю. У змішувач № 1 завантажують пропіленгліколь (неводний гідрофільний розчинник), додають при перемішуванні сухий екстракт насіння гіркокаштана, додають воду очищену, одержуючи розчин сухого екстракту насіння гіркокаштана в пропіленгліколі. У змішувач № 2 послідовно завантажують спирт етиловий, ніпагін та ніпазол (консерванти), диклофенаку діетиламін. Завантажені компоненти перемішують до повного їх розчинення. У реактор з гелевою масою при перемішуванні послідовно завантажують розчин сухого екстракту насіння гіркокаштана в пропіленгліколі і спиртовий розчин диклофенаку діетиламіну, перемішують до однорідності і фасують у туби.

Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

диклофенаку діетиламін	11,00
сухий екстракт насіння гіркокаштана	100,0

етанол	80,0
пропіленгліколь	100,0
карбомер	15,0
ніпагін	1,5
ніпазол	0,5
триетаноламін	15,0
вода очищена	до 1000,0

#### Приклад 2.

Заявляемий засіб отримують аналогічно прикладу 1 з таким співвідношенням компонентів, мг:

диклофенаку діетиламін	15,0
сухий екстракт насіння гіркокаштана	30,0
етанол	80,0
пропіленгліколь	100,0
карбомер	15,0
ніпагін	1,5
ніпазол	0,5
триетаноламін	15,0
вода очищена	до 1000,0

#### Приклад 3.

Заявляемий засіб отримують аналогічно прикладу 1 з таким співвідношенням компонентів, мг:

диклофенаку діетиламін	15,0
сухий екстракт насіння гіркокаштана	100,0
етанол	80,0
пропіленгліколь	100,0
карбомер	15,0
ніпагін	1,5
ніпазол	0,5
триетаноламін	15,0
вода очищена	до 1000,0

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасності є захворювання опорно-рухового апарату: ревматоїдний артрит, остеоартроз, сольові артропатії та ін., які характеризуються прогресуючим перебігом, високою частотою ураження осіб працездатного віку, раннім зниженням функціональної працездатності, втратою професійних та соціальних навичок та високою (1/3 усіх пацієнтів) інвалідизацією хворих.

Важливе місце у лікуванні запальних захворювань опорно-рухового апарату займає локальна терапія у вигляді мазей, гелів та кремів, яка є надзвичайно зручним, безпечним та ефективним методом лікування. Місцеві препарати мають певні переваги перед ін'єкційними формами, а саме: забезпечення високої концентрації діючих речовин безпосередньо на місці нанесення препарату, меншу кількість системних побічних ефектів та можливість поєднання в одному препараті декількох лікарських субстанцій різноспрямованої дії.

Стандартом лікування ревматичних захворювань, травм м'яких тканин та запалення суглобів є застосування мазей та гелів з протизапальною та знеболювальною дією, до складу яких входять нестероїдні протизапальні засоби. Препарати цієї групи здатні швидко знижувати інтенсивність болю в уражених суглобах, стримувати ексудативні явища і відновлювати рухливість суглобів, тобто активно впливати на основні суб'єктивні і об'єктивні симптоми вказаних захворювань.

Серед традиційних нестероїдних протизапальних засобів найбільш ефективним, відносно не-

шкідливим і доволі доступним препаратом є диклофенак, який вважають „золотим стандартом” лікування запального та больового синдромів.

Відомо, що ревматичні хвороби та артропатії досить часто супроводжуються не лише болем і запаленням, а й венозним застоєм у місці запалення, що призводить до розвитку флебітів. Тому, фармакологічна дія препаратів для місцевого лікування запальних захворювань суглобів та профілактики флебітів повинна бути комплексною, тобто спрямованою на пригнічення запалення і больового синдрому, відтворення венозного кровообігу і ліквідацію набряку.

Задачею корисної моделі є створення комбінованого засобу для лікування захворювань опорно-рухового апарату з високою протизапальною, анальгетичною, антиоксидантною та венопротекторною дією на основі диклофенаку шляхом поєднання останнього з екстрактом насіння гіркокаштану при певному співвідношенні у терапевтично ефективних дозах та сполученні з фармацевтично прийнятним носієм. В результаті досягається по-

тенціювання дії диклофенаку, що дає змогу одержати синергичний лікувальний ефект і послабити негативну побічну дію диклофенаку.

В процесі доклінічних досліджень заявляемого засобу Альгозан було проведено вивчення специфічної фармакологічної активності, гострої, хронічної та специфічної токсичності препарату, що включало дослідження місцевоподразнювальної, кумулятивної, гонадотоксичної, ембріотоксичної, алергізуючої, імуноотропної та мутагенної дії. Як препарат порівняння використовували гель Диклосан.

Далі наводимо результати деяких досліджень, що свідчать про переваги заявляемого засобу Альгозан перед засобом порівняння.

Для вивчення протизапальної дії гелю Альгозан були використані такі моделі: карагеніновий, зимозановий та гістаміновий набряки стопи у щурів; термічне запалення стопи у мишей (гаряча пластина). Одержані дані приведені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Протизапальна активність гелів Альгозан та Диклосан на моделях карагенінового, зимозанового та гістамінового набряків

Препарати	Середня протизапальна активність, % на моделі...		
	карагенінового набряку	зимозанового набряку	гістамінового набряку
Гель Альгозан	55,73±6,95	38,78±2,51*	56,79±2,03*
Гель Диклосан	44,02±6,25	27,88±2,03	45,04±3,43

Примітка:

\* - відхилення показника достовірне щодо препарату порівняння,  $p < 0,005$ .

Встановлено, що препарат Альгозан більш ефективно ніж препарат порівняння пригнічував такі медіатори запалення, як гістамін, серотонін, кініни, простагландини та лейкотрієни. За результатами проведеного дослідження встановлена протизапальна дія гелю Альгозан на моделях карагенінового, зимозанового та гістамінового на-

бряків стопи у щурів, яка за виразністю в 1,3-1,4 рази перевищує дію препарату порівняння - гелю Диклосан. За анальгетичною дією гель Альгозан у 2,5 рази перевершував активність гелю Диклосан на моделі термічного подразнення кінцівок у мишей.

Таблиця 2

Анальгетична активність гелів Альгозан та Диклосан на моделі термічного подразнення кінцівок мишей (гаряча пластина,  $n=6$ )

Умови досліджу	Динаміка визначення больового порогу (в секундах)					Середня активність, %
	0,5 години	1 година	1,5 години	2 години	3 години	
патологія	4,31±0,36	4,08±0,28	3,13±0,48	3,49±0,29	2,41±0,29	-
патологія + Альгозан активність, %	8,35±0,41*	8,19±0,19**	6,34±0,34**	6,39±0,20**	3,49±0,13**	
	93,74	100,74	102,56	83,09	44,81	84,99±10,61**
патологія + Диклосан активність, %	7,89±0,33*	5,60±0,18*	3,89±0,29	4,29±0,67	2,52±0,24	
	83,06	37,25	24,28	22,92	4,56	34,41±13,23

Примітки:

\* - відхилення показника достовірне щодо контрольної патології,  $p < 0,001$ ;

\*\* - відхилення показника достовірне щодо препарату порівняння,  $p < 0,005$ .

Протизапальна та анальгетична дія обох досліджуваних препаратів на використаних моделях реалізується, головним чином, за рахунок введення до їх складу диклофенаку. Більш виразну антиексудативну та анальгетичну активність гелю Альгозан забезпечив екстракт з насіння гіркокаштану, за рахунок вмісту есцину, флавоноїдів та інших біологічно активних речовин, які проявляють виразні мембраностабілізуючі та протизапальні властивості.

На моделі ад'ювантного артриту (субплантарне введення в одну із задніх кінцівок 0,1 мл ад'ю-

ванта Фрейнда) у щурів, що найбільш повно відповідає хронічному аутоімунному захворюванню у людини ревматоїдному артриті, гель Альгозан проявив виразну лікувальну дію. Застосування препарату зменшувало набряк уражених кінцівок та хвоста щурів, поліпшувало біохімічні та гематологічні показники тварин. За місцевими проявами ексудації гель Альгозан значно перевершив гель Диклосан (таблиця 3), а за впливом на системний перебіг захворювання обидва досліджувані препарати впливали майже однаково.

Таблиця 3

Протизапальна активність гелів Альгозан та Диклосан на моделі ад'ювантного артриту у щурів при лікуванні ушкодженої кінцівки тварин

Умови досліджу	Дні експерименту								
	3 день	5 день	7 день	9 день	12 день	14 день	16 день	19 день	21 день
	$\Delta V$ , ум.од.								
Патологія	17,33±1,14	14,83±0,97	12,42±1,17	10,50±0,95	9,00±0,92	9,67±1,48	9,00±1,26	10,00±1,41	10,00±2,03
Патологія + Альгозан	12,25±2,15*	8,75±1,63*	7,67±0,88*	6,42±0,82**	5,42±0,75*	6,33±1,74	6,00±1,46	3,83±1,76*	3,83±1,17**
A, %	29,31	41,00	38,24	38,86	39,78	34,54	33,33	61,70	61,70
CA, %	42,05±3,91**								
Патологія + Диклосан	14,33±1,53	11,08±1,14*	10,17±1,22	9,08±1,14	7,25±0,80	8,33±1,38	8,17±1,47	7,67±1,26	6,83±0,91
A, %	17,31	25,29	18,12	13,52	19,44	13,86	9,22	23,30	31,70
CA, %	19,08±2,28								

Примітки:

1. \* - відхилення вірогідне щодо контрольної патології,  $p < 0,001$ ;
2. \*\* - відхилення вірогідне щодо препарату порівняння,  $p < 0,001$ ;
3.  $\Delta V$  - різниця в об'ємі набряклої та ненабряклої ураженої кінцівки щурів;
4. A - протизапальна активність, CA - середня активність.

Виражені антитромботичні, протизапальні та венопротекторні властивості гелю Альгозан підтверджені на моделі хронічної судинної патології - експериментального тромбофлебіту у кролів, який було викликано накладенням лігатури на красву вену вуха, вище якої у порожнину вени вводили 0,2 мл розчину Люголя.

Експериментальний тромбофлебіт з першої доби супроводжувався формуванням тромбу. На 2-й день експерименту в групі контрольної патології спостерігали максимальну довжину тромбу. З 3-ої доби та до кінця експерименту (до 9-ої доби) в групі контрольної патології тромб зменшувався

несуттєво. Під впливом гелю Альгозан розмір тромбу, починаючи з 2-ої доби поступово зменшувався. З 6-ої доби та до кінця експерименту (до 9-ої доби) довжина тромбу під впливом гелю Альгозан була вірогідно меншою від показників контрольної патології. За визначеною дією Альгозан не поступався препарату порівняння гелю Диклосан.

Динаміка рівня лейкоцитів та реологічних показників підтверджує протизапальну та антитромботичну дію досліджуваних препаратів. Гель Альгозан за впливом на час скипання крові перевершує препарат порівняння - гель Диклосан (таблиця 4).

Таблиця 4

Динаміка деяких гематологічних та показників скипання крові на тлі експериментального тромбофлебіту

Показники		Умови експерименту (n=5)			
		Інтактний конт-роль	Патологія	Патологія + Аль-гозан	Патологія + Дик-лосан
Гематологічні показники					
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	2 доба	7,00±0,25	16,15±2,03*		
	5 доба		11,60±0,47*	8,55±0,41**	10,20±0,96*
	9 доба		7,20±0,37	6,50±0,25	7,70±0,93
Показники скипання крові					
Фібриноген, г/л	2 доба	4,60±0,40	11,60±0,75*		
	5 доба		9,40±0,81*	6,90±0,46**	6,50±0,55**
	9 доба		6,80±0,58*	4,40±0,24**	4,80±0,58**
Протромбінів час, сек.	2 доба	26,60±1,66	6,20±0,37*		
	5 доба		7,00±0,55*	12,40±1,89**	11,60±1,86**
	9 доба		9,20±0,37*	24,20±5,36**	33,80±3,71**
Т Час скипання крові, сек.	2 доба	131,80±4,94	55,60±5,40*		
	5 доба		58,00±5,51*	61,80±3,20*	46,60±2,89*
	9 доба		54,20±7,79*	124,00±4,83**	91,40±4,76**/**

Примітки:

- 1.\* - відхилення показника достовірне щодо інтактного контролю,  $p<0,05$ ;
- 2.\*\* - відхилення показника достовірне щодо контрольної патології,  $p<0,05$ ;
- 3.\*\*\* - відхилення показника достовірне щодо препарату порівняння,  $p<0,05$ .

Аналіз біохімічних показників на моделі експериментального тромбофлебіту показав, що гель Альгозан проявив більш виражену антицитолітичну (АлАт, АсАт), антиоксиданту (ТБК-активні продукти) дії, ніж гель Диклосан (таблиця 5). Препарати вірогідно, відносно контрольної патології,

знижували показники ліпідного обміну, хоча їх рівень не досягав рівня інтактного контролю. Позитивний вплив препаратів на показники ліпідного обміну характеризує їх антихолестеринемічні властивості.

Таблиця 5

Вплив гелів Альгозан та Диклосан на біохімічні показники на тлі експериментального тромбофлебіту у кролів

Показник	Умови експерименту (n=5)			
	Інтактний контроль	Патологія	Патологія + Альгозан	Патологія + Диклосан
АлАТ, ммоль/ч.л	0,67±0,00	0,91±0,04*	0,72±0,04**	0,69±0,05**
АсАТ, ммоль/ч.л	0,54±0,00	1,04±0,05*	0,58±0,05**	0,71±0,05**
ТБК-активні продукти, мкмоль/г	44,87±5,94	102,05±4,32*	52,31±4,12**	65,38±5,13**
GSH, ум. од	31,08±0,55	18,82±2,71*	28,01±2,31**	27,13±1,88**
β-ліпопротеїни, моль/л	2,02±0,02	3,78±0,33*	2,88±0,17**	2,59±0,15**
Холестерин, ммоль/л	1,66±0,11	4,54±0,15*	2,38±0,16**	2,48±0,21**
Тригліцериди, моль/л	1,66±0,05	2,51±0,06*	2,09±0,11**	2,11±0,08**

Примітки:

- 1.\* - відхилення показника достовірне щодо інтактного контролю,  $p<0,001$ ;
2. \*\* - відхилення показника достовірне щодо контрольної патології,  $p<0,002$
3. GSH - відновлений глутатіон.

Таким чином, гель Альгозан проявив виразну лікувальну дію на моделі експериментального

тромбофлебіту, яка за вираженістю перевершила препарат порівняння гель Диклосан. Більш вираз-

на антитромботична, антиоксидантна, антицитолітична та антихолестеринемічна активність гелю Альгозан забезпечена позитивним синергічним впливом екстракту з насіння гіркокаштану. Одержані дані підтверджені результатами морфологічних досліджень.

Отже, гель Альгозан у порівнянні з гелем Диклосан має такі переваги: більш виразну анальгетичну активність, більш виразну протизапальну дію (вплив на більшу кількість медіаторів запалення, в тому числі на лейкотрієни) та більш виразну лікувальну дію на тлі тромбофлебіту та ад'ювантного артриту.

За встановленим спектром фармакологічної дії гель Альгозан можна рекомендувати для місцевого лікування захворювань опорно-рухового апарату та лікування і профілактики венозних патологій з метою пригнічення набряку і болі та ліквідації венозного застою.

Результати вивчення хронічної токсичності гелю Альгозан при тривалому епікутантному нане-

сенні вказують на відсутність будь-якого токсичного впливу препарату на функції життєво важливих органів і систем організму дослідних тварин: щурів та кролів. Дослідження специфічної токсичності препарату показало відсутність алергізуючої, місцево подразнювальної, ембріотоксичної, мутагенної дії гелю Альгозан. При вивченні гонадотоксичної дії встановлено позитивний вплив гелю Альгозан на функцію гонад, що підтверджено тенденцією до збільшення кількості сперматозоїдів та достовірним збільшенням на тлі препарату маси та довжини сім'яників.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили, що заявляємий комбінований лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, не викликає побічних явищ, має оптимальний склад допоміжних речовин, що цілком підтверджує виконання поставленого у корисній моделі завдання - створення комбінованого засобу для лікування і профілактики захворювань опорно-рухового апарату.