



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56688** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)**A61K 31/352** (2011.01)**A61K 31/7008** (2011.01)**A61P 29/00****A61P 1/04** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)**A61P 13/12** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЮ, КАРДІОПРОТЕКТОРНОЮ, НЕФРОПРОТЕКТОРНОЮ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ**

1

2

(21) u201007830**(22)** 22.06.2010**(24)** 25.01.2011**(46)** 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.**(72)** ЗУПАНЕЦЬ ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, ПОПОВ СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ, ЗУПАНЕЦЬ КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ШЕБЕКО СЕРГІЙ КОСТЯНТИНОВИЧ, БЕЗПАЛЬКО ЛЮДМИЛА ВАСИЛІВНА, КОБИЛІНСЬКА ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, ТИЩЕНКО РУСЛАН ОЛЕКСІЙОВИЧ, СОВА ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ШАЛАМАЙ АНАТОЛІЙ СЕВАСТ'ЯНОВИЧ, УСЕНКО ВІКТОР ФЕДОРОВИЧ, ОТРИШКО ІННА АНАТОЛІЙВНА, АНДРЕЄВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ЕЛЬ ААРАЖ АХМАД, LV**(73)** ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"**(57)** 1. Фармацевтична композиція з протизапальною, гастропротекторною, кардіопротекторною, нефропротекторною та хондропротекторною дією, що містить кверцетин та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, яка **відрізняється** тим, що додатково містить суміш аміноцукрів - глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін.2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить терапевтично ефективну кількість кверцетину і суміш аміноцукрів у пропорції від 1:1 до 1:40, краще 1:3, при співвідношенні останніх між собою 1:1.3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що вона призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі.4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вона виконана у формі капсул.5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що допоміжні речовини вибрано з групи, що складається з лактози, кроскармелози

та магнію стеарату або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються у необхідних комбінаціях.

6. Фармацевтична композиція у формі капсул за будь-яким з пп. 1, 2, 4, 5, яка **відрізняється** тим, що має такий склад, мас. %:

кверцетин	2-20
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	4-40
N-ацетилглюкозамін	4-40
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини:	
лактоза	5-30
кроскармелоза	1-1,5
магнію стеарат	0,5-1.

7. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що вона виконана у формі таблеток.8. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, або 4, яка **відрізняється** тим, що допоміжні речовини вибрано з групи, що складається з целюлози мікрокристалічної, кросповідону та магнію стеарату або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються у необхідних комбінаціях.9. Фармацевтична композиція у формі таблеток за будь-яким з пп. 1, 2, 4, 5, яка **відрізняється** тим, що має такий склад, мас. %:

кверцетин	2-20
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	4-40
N-ацетилглюкозамін	4-40
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини:	
целюлоза мікрокристалічна	3-25
кросповідон	2-5
магнію стеарат	0,5-1.

(13) **U**(11) **56688**(19) **UA**

Корисна модель відноситься до медицини та фармації, зокрема до фармацевтичних композицій з протизапальною, гастропротекторною, кардіопротекторною, нефропротекторною та хондропротекторною дією, що можуть бути використані в лікарських засобах при моно- чи комплексній терапії запально-деструктивних захворювань органів сполучно-тканинного походження, а саме, у пацієнтів з виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту, захворюваннями серцево-судинної системи, нирок та з патологією суглобів.

Відома фармацевтична композиція, з якої отримано препарат Вентер (KRKA, Словенія) у вигляді гранул, що містить активну речовину - 1 г сукральфату (пакетик 2 г, №50) та у формі таблеток 1 г, №10 та №50 (Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2008. - с. Л-634). Препарат рекомендується для лікування хронічного гастриту, у якості допоміжного засобу при лікуванні виразки шлунка і 12-палої кишки та для профілактики рецидивів дуоденальної виразки. Найбільш частим побічним ефектом при застосуванні сукральфату є закріп.

Відома фармацевтична композиція, що містить активну речовину мізопростол, з якої отримано препарат Мізон'ювел (Shanghai Hualian Pharmaceutical, Китай) у формі таблеток по 0,2 мг №2. Допоміжні речовини: кремній колоїдний, крохмаль, полівідон та целюлоза мікрокристалічна (Інструкція для медичного застосування препарату, 2010р.) Засіб містить синтетичний аналог простагландину групи Е, проявляє противиразкову, антисекреторну та цитопротекторну дії. Застосовується у складі комплексної терапії виразки шлунка та 12-палої кишки та виразках, зумовлених прийомом НПЗП. У якості побічних ефектів найчастіше зустрічаються диспептичні розлади.

Відома фармацевтична композиція з нефропротекторною дією, з якої отримано лікарський засіб "Леспенефрил" (UCB Healthcare, Франція) у формі розчину для прийому внутрішньо. 100 мл розчину містить: настоянку леспедези головчастої - 15 мл, есенцію анісу - 0,25 мл, спирт етиловий - 62 мл, вода - решта. Препарат виявляє гіпоазотемічну і діуретичну дію. Засіб застосовують в комплексній терапії хронічної ниркової недостатності 50 (Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2008. - с. Л-724).

Відома фармацевтична композиція з протизапальною та хондропротекторною дією, для виготовлення лікарського препарату "Терафлекс Адванс" (Довідник «ВИДАЛЬ», www.vidal.ru, 2010), (в капсулах), що містить у своєму складі глюкозаміну сульфату - 250 мг, натрію хондроїтину сульфату - 200 мг та ібупрофену - 100 мг та допоміжні речовини: целюлозу мікрокристалічну, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинований, стеаринову кислоту, натрію карбоксиметилкрохмаль, кросповідон, магнію стеарат, кремнію діоксид та повідон. Препарат застосовується як хондромодуючий та протизапальний засіб для лікування больового синдрому при остеоартрозах. Препарат рекомендується застосовувати по 2 капсули 2-3

рази на день не більше 20 днів. Одним із вагомих моментів, що обумовлює рекомендоване нетривале застосування препарату є його здатність викликати гастродеструктивні ураження за рахунок невідбиркового інгібування ЦОГ 1 та 2 типів.

Відома фармацевтична композиція, що містить глюкозаміну гідрохлориду - 750 мг, сухого екстракту плодів селери пахучої - 100 мг, сухого екстракту кори верби білої - 100 мг та сухого екстракту кореневищ імбиру аптечного - 60 мг, з якої отримано препарат на «Остеоартізі актив» 50 (Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2008. - с. Л-932). Активна речовина відомої фармацевтичної композиції - глюкозаміну гідрохлорид (2-дезоксид-2-аміно-D-(+)-глюкози гідрохлорид) відноситься до природних аміноцукрів, які входять до складу біоорганізмів. Ендогенною формою глюкозаміну є N-ацетилглюкозамін - ацетильована похідна 2-D-(+)-глюкозаміну, що є структурною одиницею глікозаміногліканів ряду органів, які в якості елементів сполучно-тканинного походження містяться в нирках, суглобових хрящах, в шлунку, міокарді та ін. Оскільки N-ацетилглюкозамін є невід'ємним структурним компонентом тканин даних органів, екзогенне його введення набуває особливої значущості при їх запально-деструктивних ураженнях, він добре засвоюється, не викликаючи суттєвих побічних ефектів, не має токсичної дії, проте не проявляє достатньої протизапальної активності (Попов С.Б., Шебеко С.К., Зупанець К.О. та ін. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод, рекоменд. - Х., 2007. - 24 с).

Відома також фармацевтична композиція з протизапальною, гастропротекторною, кардіопротекторною, нефропротекторною та хондропротекторною дією, що містить кверцетин та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, описана в препараті "Кверцетин" (Компендиум 2007 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2007. - с. Л-634). Фармацевтична композиція містить активну речовину кверцетин - 0,04 г в 1 г гранули та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини: пектин яблучний, глюкоза та цукор. Діюча речовина кверцетин - це (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонон) - біофлавоноїд, що володіє широким спектром фармакологічної активності, а саме, проявляє антиоксидантну, ангіопротекторну, антиапоптозну, імуномодуючу, кардіопротекторну, гастропротекторну, нефропротекторну та інші види активності. Препарат «Кверцетин» застосовується при лікуванні та профілактиці місцевих променевих уражень після рентгено- та гамма-променевої терапії, для лікування пародонтозів, ерозивно-виразкових захворювань слизової оболонки ротової порожнини, гнійно-запальних захворювань м'яких тканин, у комплексному лікуванні клімактеричного, вертебрально-больового синдрому, нейрорефлекторних проявів остеохондрозу хребта, хронічного гломерулонефриту, проявляє кардіопротекторну та антисклеротичну дію. Протизапальна дія кверцетину реалізу-

ється шляхом інгібування 5-ліпооксигенази - ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом метаболізму. Антиоксидантна дія кверцетину обумовлена його здатністю «гасити» радикали, що утворюються в результаті перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному та реперфузійному ураженні міокарда. Виявляє також антиоксидантні та імуномодуючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксид аніону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Інгібуючи продукцію протизапальних цитокінів інтерлейкінів -1 β та -8, сприяє зменшенню об'єму некротизованих ділянок серця та підсиленню репаративних процесів (Graefe E.U., Derendorf H., Veit M. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of the flavonol quercetin in humans // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. - 1999. - Vol. 37. - P. 219-233). Відома фармацевтична композиція з протизапальною, гастропротекторною, кардіо-протекторною, нефропротекторною та хондропротекторною дією, може викликати алергічні реакції.

В основу корисної моделі покладена задача створення такої фармацевтичної композиції з протизапальною, гастропротекторною, кардіопротекторною, нефропротекторною та хондропротекторною дією, в якій введенням нового якісного та кількісного складу активних та допоміжних речовин, забезпечилося б ефективне взаємне потенціювання протизапальної та специфічної органотропної дії.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція з протизапальною, гастропротекторною, кардіопротекторною, нефропротекторною та хондопротекторною дією, що містить кверцетин та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, згідно з корисною моделлю, додатково містить суміш аміноцукрів - глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін.

Доцільно, щоб фармацевтична композиція містила терапевтично ефективну кількість кверцетину і суміш аміноцукрів у пропорції від 1:1 до 1:40, краще 1:3, при співвідношенні останніх між собою 1:1.

При цьому фармацевтична композиція призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі.

Доцільно, щоб фармацевтична композиція була виконана у формі капсул.

Доцільно, щоб допоміжні речовини було вибрано з групи, що складаються з лактози, кроскармелози та магнію стеарату або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються у необхідних комбінаціях.

Доцільно, щоб фармацевтична композиція у формі капсул мала такий склад, мас. %:

кверцетин	2-20
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	4-40
N-ацетилглюкозамін	4-40
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини:	
лактоза	5-30

кроскармелоза 1-1,5
 магнію стеарат 0,5-1.
 Доцільно, щоб фармацевтична композиція була виконана у формі таблеток.

При цьому допоміжні речовини вибрано з групи, що складаються з целюлози мікрокристалічної, кросповідону та магнію стеарату або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються у необхідних комбінаціях.

Доцільно, щоб фармацевтична композиція у формі таблеток мала такий склад, мас. %:

кверцетин	2-20
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	4-40
N-ацетилглюкозамін	4-40
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини:	
целюлоза мікрокристалічна	3-25
кросповідон	2-5
магнію стеарат	0,5-1.

Перевагою заявленої композиції є фармакологічний ефект потенціювання протизапальних властивостей компонентів композиції, причому досягається це впливом на різні ланки реалізації протизапальної дії - інгібування циклооксигеназного та ліпооксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти. Також перевагою композиції є її абсолютна нешкідливість та здатність чинити специфічні органопротекторні властивості.

Експериментально досліджено, що зазначене явище найбільш виражене при співвідношенні кверцетину з аміноцукрами 1:3 та співвідношенні аміноцукрів між собою у складі композиції 1:1.

Експериментально встановлено терапевтично ефективні дози активних діючих речовин у заявленій композиції: кверцетин - 10-100 мг, глюкозаміну гідрохлорид - 20-200 мг, N-ацетилглюкозамін - 20-200 мг.

При дозах кверцетину, нижчих за 10 мг, знижується рівень активності композиції, дози, перевищуючі 100 мг не є раціональними, оскільки це не впливає значущо на рівень біодоступності.

При вмісті аміноцукрів у сумарній дозі, нижчій за 40 мг, не відзначається потенціюючий вплив на кверцетин і збільшення сумарної дози вище 400 мг не призводить до статистично відмінного ефекту потенціювання.

Заявлена композиція може бути виконана у будь-якій лікарській формі. Проте, оскільки композиція має тривало вживатися, то найзручнішими для хворого є пероральні лікарські форми (наприклад, капсули або таблетки).

Якісний та кількісний склад допоміжних фармацевтично прийнятних речовин визначений експериментальним шляхом. Замість будь-якої з наведених допоміжних речовин можуть бути використані фармацевтично прийнятні замінники у необхідних комбінаціях.

Заявлена композиція за якісним та кількісним складом невідома з джерел інформації.

Композицію, виконану у формі капсул чи таблеток, одержують будь-яким промислово-придатним способом на стандартному промислового обладнанні. Так, основними технологічними операціями при виробництві капсул є наступні:

сушка кверцетину; просіювання всіх компонентів; змішування кверцетину з глюкозаміну гідрохлоридом та N-ацетилглюкозаміном в шаровому млині; змішування суміші активних компонентів композиції з лактози моногідратом та кроскармелозою; компактування; опудрювання отриманих гранул; фасовка.

Основними технологічними операціями при виробництві таблеток є наступні: сушка кверцети-

ну; просіювання всіх компонентів; їх змішування в грануляторі; таблетування отриманого грануляту; фасування таблеток.

Реалізація заявленої корисної моделі ілюструється наступними прикладами, але не обмежується ними.

Приклад 1

Фармацевтична композиція у формі капсул наступного складу:

	Вміст, мг	мас. %
кверцетин	80,0	21,62
суміш аміноцукрів:		
глюкозаміну гідрохлорид	125,0	33,78
N-ацетилглюкозамін	125,0	33,78
фармацевтично прийнятні речовини:		
лактоза	28,9	7,82
кроскармелоза	7,4	2
магнію стеарат	3,7	1
Маса вмісту капсули	370,0	100

Приклад 2

В 100 г капсули міститься, мас. %:

кверцетин	2,00
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	40,00
N-ацетилглюкозамін	40,00
фармацевтично прийнятні речовини:	
лактоза	15,00
кроскармелоза	2,00
магнію стеарат	1,00.

Приклад 3

В 100 г капсули міститься, мас. %:

кверцетин	20,00
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	30,00
N-ацетилглюкозамін	30,00
фармацевтично прийнятні речовини:	
лактоза	17,00
кроскармелоза	2,00
магнію стеарат	1,00.

Приклад 4

В 100 г капсули міститься, мас. %:

кверцетин	20,00
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	30,00
N-ацетилглюкозамін	30,00
фармацевтично прийнятні речовини:	
лактоза	17,00
кроскармелоза	2,00
магнію стеарат	1,00.

	Вміст, мг	мас. %
кверцетин	80,0	18,19
суміш аміноцукрів:		
глюкозаміну гідрохлорид	125,0	28,41
N-ацетилглюкозамін	125,0	2,8,41
фармацевтично прийнятні речовини:		
целюлоза мікрокристалічна	93,0	21,14
кросповідон	12,8	2,91
магнію стеарат	4,2	0,95
Маса вмісту таблетки	440,0	100

Приклад 8

В 100 г таблетки міститься, мас. %:

кверцетин	2,00
-----------	------

Приклад 5

В 100 г капсули міститься, мас. %:

кверцетин	1,5
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	30,00
фармацевтично прийнятні речовини:	
N-ацетилглюкозамін	30,00
лактоза	32,00
кроскармелоза	4,5
магнію стеарат	2,00.

Приклад 6

В 100 г капсули міститься, мас. %:

кверцетин	23,0
суміш аміноцукрів:	
глюкозаміну гідрохлорид	21,00
N-ацетилглюкозамін	21,00
фармацевтично прийнятні речовини:	
лактоза	32,00
кроскармелоза	2,00
магнію стеарат	1,5.

За експериментальними даними оптимальною за сукупністю фармакологічних та технологічних характеристик є фармацевтична композиція за прикладом 1. Фармацевтичні композиції за прикладами 5 та 6 мають кількісний склад інгредієнтів поза заявленими межами, тому вони є не придатними для утворення капсул.

Приклад 7

Фармацевтична композиція у формі таблеток наступного складу:

	Вміст, мг	мас. %
суміш аміноцукрів:		
глюкозаміну гідрохлорид		40,00
N-ацетилглюкозамін		40,00

фармацевтично прийнятні речовини:
целюлоза мікрокристалічна 15,5
кросповідон 2,00
магнію стеарат 0,5.
Приклад 9
В 100 г таблетки міститься, мас. %:
кверцетин 20,00
суміш аміноцукрів:
глюкозаміну гідрохлорид 30,00
N-ацетилглюкозамін 30,00
фармацевтично прийнятні речовини:
целюлоза мікрокристалічна 17,5
кросповідон 2,00
магнію стеарат 0,5.
Приклад 10
В 100 г таблетки міститься, мас. %:
кверцетин 1,5
суміш аміноцукрів:
глюкозаміну гідрохлорид 32,00
N-ацетилглюкозамін 32,00
фармацевтично прийнятні речовини:
целюлоза мікрокристалічна 27,3
кросповідон 6,00
магнію стеарат 1,2.
Приклад 11
В 100 г таблетки міститься, мас. %:
кверцетин 23,0
суміш аміноцукрів:
глюкозаміну гідрохлорид 21,00
N-ацетилглюкозамін 21,00
фармацевтично прийнятні речовини:
целюлоза мікрокристалічна 27,5
кросповідон 6,00
магнію стеарат 1,5.
За експериментальними даними оптимальною за сукупністю фармакологічних та технологічних характеристик є фармацевтична композиція у формі таблеток за прикладом 7. Фармацевтичні композиції за прикладами 10 та 12 мають кількісний склад інгредієнтів поза заявленими межами, тому вони є не придатними для утворення таблеток.
Приклад 12
Протизапальні властивості заявленої фармацевтичної композиції на основі суміші аміноцукрів і кверцетину оцінювали за її впливом на різні фази запалення (альтерацію, ексудацію, проліферацію).
Антиексудативні властивості досліджено на моделях карагенінового і зимозанового запалення. Антиальтеративні властивості вивчали на моделі

скарифікованих ран у щурів, антипроліферативні - на моделі "ватної" гранульоми (Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. - К.: Авиценна, 2002. - 528 с.)

Усі дослідження проведені на щурах. В усіх дослідженнях тварин поділяли на 4 групи: контрольна патологія; тварини, що отримували композицію (1:3); тварини, що отримували кверцетин; тварини, що отримували суміш аміноцукрів (1:1).

Аналіз одержаних результатів з вивчення антиексудативних властивостей на моделі карагенінового набряку стопи (таблиця 1) свідчить, що досліджувані об'єкти затримують появу запальної реакції протягом всього експерименту, проявляючи різні показники антизапальної активності. Так, найвищу активність на даній моделі мала композиція, яка через 1, 2, 3 та 24 години експерименту проявила наступні показники активності, що склали 40,51%, 45,55%, 43,19% та 31,00% відповідно. Антиексудативна дія суміші аміноцукрів на даній моделі поступалася заявленій композиції і показники активності були значимими лише протягом 3 годин, що пов'язано з високою їх метаболітною здатністю. Кверцетин на даній моделі запалення поступався заявленій композиції і аміноцукрам, максимальна активність протягом експерименту була зафіксована на рівні 15,18%.

Найбільшу антиексудативну активність на моделі зимозанового запалення (таблиця 2) мала заявлена композиція, причому відмічена чітка закономірність потенціювання ефектів монокомпонентів у складі композиції. На даній моделі кверцетин проявив більш високі показники активності по відношенню до суміші аміноцукрів та до показників власної активності на моделі карагенінового набряку, що може бути пояснено тим, що механізм його протизапальної дії пов'язаний з переважним інгібуванням 5-ліпооксигенази - ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом метаболізму.

Таким чином, заявлена композиція виявила високі показники антиексудативної активності на карагеніновій та зимозановій моделях запалення. Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що композиція на основі суміші аміноцукрів - N-ацетилглюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду і кверцетину має комплексний механізм дії.

Таблиця 1

Вплив заявленої композиції на основі суміші аміноцукрів - N-ацетилглюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду і кверцетину на карагеніновий набряк стопи у щурів (n=32)

Досліджуваний об'єкт	Доза мг/кг	Виразність набряку (% від вихідного об'єму лапи)							
		1 год		2 год		3 год		24 год	
		приріст об'єму стопи, у.о.	% активності	приріст об'єму стопи, у.о.	% активності	приріст об'єму стопи, у.о.	% активності	приріст об'єму стопи, у.о.	% активності
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контрольна патологія	-	15,8±1,3	-	19,1±2,1	-	25,7±1,8	-	27,1±1,5	-

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Заявлена композиція	81,85	9,4±0,9 p<0,01	40,51	10,4±1,3 p<0,01	45,55	14,6±1,1 p<0,001	43,19	18,7±1,2 p<0,001	31,00
Суміш аміноцукрів	61,39	12,1±0,1 p<0,05	23,42	13,7±0,8 p<0,05	28,27	19,5±1,7 p<0,05	24,12	23,1±0,9 p<0,05	14,76
Кверцетин	20,46	13,8±1,1	12,66	16,2±1,2	15,18	22,4±2,5	12,84	24,7±0,7	8,88

Примітка. p - вірогідно по відношенню до контрольної патології.

Таблиця 2

Вплив заявленої композиції на основі суміші аміноцукрів - N-ацетилглюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду і кверцетину на зимозановий набряк стопи у щурів (n=32)

Досліджуваний об'єкт	Доза мг/кг	Виразність набряку (% від вихідного об'єму лапи)							
		0,5 год		1 год		2 год		3 год	
		приріст об'єму стопи, у.о.	% активності	приріст об'єму стопи, у.о.	% активності	приріст об'єму стопи, у.о.	% активності	приріст об'єму стопи, у.о.	% активності
Контрольна патологія	-	17,6±1,2	-	21,1±1,8	-	29,5±1,5	-	31,1±1,7	-
Заявлена композиція	81,85	9,3±0,8 p<0,001	47,16	9,3±1,1 p<0,001	55,93	12,9±1,7 p<0,001	56,27	17,7±1,3 p<0,001	43,05
Суміш аміноцукрів	61,39	15,1±0,1	14,21	16,7±0,8 p<0,05	20,85	22,5±1,7 p<0,01	23,73	26,1±0,9 p<0,05	16,08
Кверцетин	20,46	13,4±1,6	23,86	15,2±1,3 p<0,05	27,97	21,6±1,5 p<0,01	26,78	24,6±0,5 p<0,01	20,91

Примітка. p - вірогідно по відношенню до контрольної патології.

За результатами вивчення антиальтеративних властивостей (таблиця 3) повне загоювання ран у дослідних тварин, які одержували заявлену композицію, відбувалося раніше (16-й день експерименту), ніж у тварин, лікованих сумішшю аміноцукрів (18-й день) та кверцетином (21-й день).

За антипроліферативними властивостями (таблиця 4) заявлена композиція достовірно пригнічує утворення проліферативної тканини у вогнищі запалення у порівнянні з контрольною патологією. Антипроліферативна активність композиції на даній моделі склала 39,50%, що майже в 5 разів

заввищила активність кверцетину (8,84%) та лише в 1,2 рази - активність суміші аміноцукрів (31,88%).

Підсумки експериментів, результати яких відбиті у таблицях 1-4, свідчать, що заявлена композиція кверцетину з аміноцукрами має високу протизапальну активність, яка не досягається простим додаванням активностей кверцетину та аміноцукрів, вивчених у тих самих дозах, в яких вони містяться у заявленій композиції, а є результатом взаємопотенціювання фармакологічної дії монокомпонентів у складі композиції.

Таблиця 3

Антиальтеративна активність заявленої композиції у порівнянні з сумішшю аміноцукрів та кверцетином (n=32)

Досліджуваний об'єкт	Доза, мг/кг	Площа ран, мм ²									
		5 день	активність, %	10 день	активність, %	14 день	активність	16 день	активність, %	18 день	активність, %
Контрольна патологія	-	46,18±1,95	-	23,05±1,39	-	14,62±0,92	-	9,51±0,59	-	7,13±0,53	-
Композиція	81,85	37,25±1,29	19,34±2,78 p<0,05 p ₁ <0,001	14,87±0,46	35,50±2,01 p<0,05 p ₁ <0,001	2,46±0,12	83,17±0,82 p<0,001 p ₁ <0,001	0,00	100,00		
Суміш аміноцукрів	61,39	41,63±0,84	9,85±1,83	17,98±0,84	22,02±3,65	6,15±0,35	57,94±2,40	3,42±0,23	64,08±2,46	0,00	100,00
Кверцетин	20,46	43,18±0,56	6,49±1,22	21,13±0,78	8,32±2,12	11,73±0,47	19,79±3,23	7,03±0,28	26,13±2,89	2,04±0,25	71,36±3,53

Примітки:

p - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували суміш аміноцукрів;

p₁ - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували кверцетин.

Таблиця 4

Антипроліферативна активність заявленої композиції
у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів (n=24)

Досліджуваний об'єкт	Доза мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність, %
Контрольна патологія	-	62,62±3,79	-
Заявлена композиція	81,85	37,88±1,59	39,50±2,54 p>0,05 p ₁ <0,001
Суміш аміноцукрів	61,39	42,65±1,56	31,88±2,49
Кверцетин	20,46	57,08±1,94	8,84±1,58

Примітки:

p - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували суміш аміноцукрів;

p₁ - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували кверцетин.

Приклад 13

Вивчення гастропротекторної дії заявленої композиції проведено на моделі гострого нейрогу-

морального пошкодження слизової оболонки шлунка щурів, викликаного внутрішньоочеревинним введенням серотоніну [1].

Таблиця 5

Гастропротекторна активність заявленої композиції у порівнянні з кверцетином, сумішшю аміноцукрів та сукральфатом (n=45)

Досліджуваний об'єкт	Доза, мг/кг	Згладженість, %	Гіперемія, %	Виразковий індекс, у.о	Противиразкова активність, %	Гастропротекторна дія, %
Контрольна патологія	-	100,0	100,0	21,22±0,32 p ₁ <0,001	-	-
Заявлена композиція	81,85	20,0	30,0	5,56±0,29 p<0,001	73,80±2,3	74,60±1,78
Суміш аміноцукрів	61,39	15,0	50,0	8,0±0,32 p<0,001 p ₁ <0,001	62,30±2,6 p ₁ <0,01	65,77±3,5 p ₁ <0,05
Кверцетин	20,46	35,0	60,0	13,0±0,47 p<0,001 p ₁ <0,001	38,74±2,11 p ₁ <0,001	47,91±5,24 p ₁ <0,001
Сукральфат	240,0	25,0	45,0	8,33±0,62 p<0,001 p ₁ <0,001	60,74±3,2 p ₁ <0,01	63,58±3,64 p ₁ <0,05

Примітки:

p - вірогідно по відношенню до контрольної патології;

p₁ - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували композицію.

Результати макроскопічного дослідження стану слизової оболонки шлунка (табл. 5) дозволяють зробити висновок, що профілактично-лікувальне введення заявленої композиції сприяло ефективному відновленню слизової оболонки шлунка (СОШ) дослідних щурів, яке підтверджено покращенням мікроциркуляції, трофічних процесів, інгібуванням запального процесу та репарацією дефектів слизової оболонки шлунка. На це вказує висока активність відновлення складчастості - 80%, протигіперемічна активність - 70%, протекторна активність - 73,80 % та інтегральний показник впливу композиції на стан СОШ щурів в умовах серотонінової виразки шлунка - гастропротекторна дія, яка становить 74,60%.

Аналіз вищенаведених показників, які характеризують стан слизової оболонки шлунка щурів в

умовах серотонінової виразки шлунка, свідчить про значиму перевагу композиції над препаратами порівняння кверцетином та сукральфатом. Так в режимі профілактично-лікувального введення композиція сприяє відновленню складчастості (80%) також, як і сукральфат (75%) та у 1,2 рази сильніше за кверцетин (65%). За протигіперемічною активністю композиція (70%) має перевагу над кверцетином (40%) у 1,75 рази, над сукральфатом (55%) у 1,3 рази та над сумішшю аміноцукрів (50%) в 1,4 рази. За здатністю сприяти репарації виразкових дефектів комбінація (73,80%) переважає кверцетин (38,74%) у 1,9 рази, сукральфат (60,74%) та суміш аміноцукрів (62,3%) приблизно у 1,2 рази кожен.

Отже, показана значна гастропротекторна дія композиції, яка за ступенем виразності переважає

в середньому в 1,5 рази гастропротекторні властивості компонентів комбінації (суміш аміноцукрів і кверцетин) та препарат порівняння - таблетки сукральфату. Ця дія реалізується за рахунок відновлення ендогенного пулу глюкозамінів і як наслідок - стану захисного шару слизу та поліпшення мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка.

Приклад 14

Кардіопротекторні властивості композиції, що заявляється, вивчали на моделі фуразолідон-ізадринного міокардиту у щурів.

У тварин із групи контрольної патології в сироватці крові спостерігався вірогідний ріст рівнів маркера альтерації серцевого м'язу АсАТ та цукру крові в 2,3 та 1,9 рази відповідно. Про активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) свідчить рівень ТБК-чутливих речовин, що зріс в 2,1 рази в без'ядерному гомогенаті міокарда лівого шлуночка щурів даної групи (таблиця 6). Рівень ендогенного N-ацетилглюкозаміну в сироватці крові підвищився, а у враженому міокарді рівень даного аміноцукру зменшився в 16 раз.

На фоні застосування композиції достовірно знизився рівень ферментемії, нормалізувалися процеси ПОЛ - рівень ТБК-чутливих речовин знизився в 1,7 рази. Це свідчить про достатньо висо-

кий рівень захисних властивостей композиції по відношенню до міокарда. Також спостерігалось усунення гіперглікемії під впливом композиції, що виникала внаслідок активації гліколізу.

Аналіз біохімічних показників тварин, що отримували суміш аміноцукрів, показав, що за направленістю впливу на рівень ферментемії (АсАТ) і гіперглікемії даний об'єкт не мав достовірних відмінностей у порівнянні з композицією. Рівень ТБК-чутливих речовин в сироватці крові знижувався, проте був достовірно вищим, ніж у інтактних тварин та у тварин, що одержували досліджувану композицію. Так само як і композиція суміш аміноцукрів наближала до норми вміст N-АГА в тканині міокарда. На фоні застосування кверцетину відбувалось зниження рівнів АсАТ, цукру крові в сироватці, ТБК-чутливих речовин в тканині міокарда, що достовірно відрізнялося від тварин із контрольною патологією. Дані показники вірогідно не відрізнялися під аналогічних показників тварин із групи інтактного контролю, за винятком вмісту ТБК-чутливих речовин. На рівень ендогенного N-АГА в сироватці крові та тканині міокарда кверцетин не чинив суттєвого впливу та за даним показником вірогідно відрізнявся від показників тварин, що отримували композицію.

Таблиця 6

Кардіопротекторна активність заявленої композиції у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів на моделі фуразолідон-ізадринного міокардиту (n=50)

Досліджуваний об'єкт	Доза, мг/кг	Досліджувані показники				
		АсАТ, ммоль/л·год	ТБК-чутливі речовини, мг/г тканини	Цукор крові, ммоль/л	Ендогенний N-ацетилглюкозамін	
Інтактний контроль	-	0,85±0,23	101,2±8,1	2,75±0,16	сироватка крові, ммоль/л	тканина міокарда, мг/г тканини
Контрольна патологія	-	1,96±0,11 p<0,001	215,4±11,2 p<0,001	5,17±0,38 p<0,001	5,29±0,54	0,145±0,011
Заявлена композиція	81,85	1,30±0,12 p>0,05 p ₁ <0,001	124,2±8,2 p>0,05 p ₁ <0,001	3,06±0,33 p>0,05 p ₁ <0,002	4,02±0,19 p<0,05 p ₁ <0,001	0,102±0,027 p>0,05 p ₁ <0,01
Суміш аміноцукрів	61,39	1,33±0,15 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	156,1±9,5 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₁ <0,05	3,16±0,28 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	5,69±0,30 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	0,093±0,024 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₁ >0,05
Кверцетин	20,46	1,47±0,19 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₁ >0,05	158,6±3,4 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₁ <0,01	3,47±0,31 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₁ >0,05	5,98±0,67 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₁ <0,05	0,028±0,002 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₁ <0,05

Примітки: p - вірогідно по відношенню до інтактного контролю;

p₁ - вірогідно по відношенню до контрольної патології;

p₂ - вірогідно по відношенню до тварин, що одержували композицію.

Приклад 15

Наявність нефропротекторної активності у заявленої композиції вивчали на моделі доксорубіцинової нефропатії у щурів, яку викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину (таблиця 7) (Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: Методичні рекомендації / С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 48 с.).

У лабораторних тварин із групи контрольної патології вже на другий тиждень була відмічена значна протеїнурія та поліурія, у сечі спостерігався високий вміст лейкоцитів, еритроцитів та переважно гіалінових циліндрів (до 17-20 в полі зору). Також спостерігалось вірогідне зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у порівнянні з інтактним контролем. При використанні заявленої композиції на 21 добу рівень протеїнурії був приблизно в 3,5 рази нижчим, ніж у контрольній групі та

приблизно в 2 рази нижчим, ніж у щурів, що отримували референс-об'єкти. Слід відмітити, що у порівнянні з тваринами, які отримували об'єкти порівняння, у щурів, яких лікували композицією

спостерігався вірогідно вищий показник ШКФ, який утримувався на рівні інтакту протягом всього експерименту.

Таблиця 7

Нефропротекторна активність заявленої композиції у порівнянні з кверцетином, сумішшю аміноцукрів та леспенефрилом на моделі доксорубіцинової нефропатії (n=60)

Досліджуваний об'єкт	Доза, мг/кг	Термін дослідів, доба	Діурез, мл/доба	Протеїнурія, мг/доба	ШКФ, мл/доба
Інтактний контроль	-	-	5,73±0,15	1,08±0,03	397,8±17,9
Контрольна патологія	-	14	7,29±0,19 p<0,001	20,21±1,79 p<0,001	251,7±29,6 p<0,001
		21	5,20±0,28 p>0,05	58,98±6,82 p<0,001	152,9±10,8 p<0,001
Заявлена композиція	81,85	14	5,81±0,17 p ₁ <0,001	3,18±0,28 p<0,001	382,7±11,9 p ₁ <0,001
		21	6,17±0,26 p ₁ <0,05	17,01±2,11 p ₁ <0,001	414,7±39,6 p ₁ <0,001
Суміш аміноцукрів	61,39	14	5,93±0,16 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	5,23±0,26 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	324,2±17,9 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
		21	5,90±0,10 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	25,29±1,81 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	368,7±22,3 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Кверцетин	20,46	14	5,25±0,20 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	11,05±1,11 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	245,4±18,1 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
		21	4,63±0,28 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	35,38±2,16 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	281,3±13,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Леспенефрил	1,2 мл/кг	14	5,36±0,20 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	4,75±0,37 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	298,3±34,0 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
		21	5,64±0,19 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	27,94±2,87 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	301,2±22,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примітки:

p - вірогідно по відношенню до інтактного контролю;

p₁ - вірогідно по відношенню до контрольної патології;

p₂ - вірогідно по відношенню до тварин, що одержували композицію.

Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про те, що на тлі доксорубіцинової нефропатії у лабораторних щурів композиція, що заявляється, у порівнянні з референс-об'єктами (суміш аміноцукрів, кверцетин, леспенефрил) вірогідно знижує прояви нефротичного синдрому та нормалізує функціональні показники нирок.

Під час вивчення нефропротекторної дії заявленої композиції визначали її вплив на азотистий обмін у щурів та функціональний стан нирок за умов ураження їх сулемою (таблиця 8).

У групі з контрольною патологією було відмічено стійке зниження відносного діурезу протягом всього експерименту, що свідчить про наявність олігурії та затримку рідини в організмі. В той же час використання досліджуваних об'єктів призводило до вірогідного збільшення цього показника. Також у контрольних тварин спостерігалась значна протеїнурія, що перевищувала на 21 добу дослідів рівень інтактних тварин більш, ніж в 5 разів. На

відміну від цього при лікуванні тварин дослідною композицією протеїнурія була вірогідно меншою (приблизно в 2,2 рази).

Показник ШКФ у контрольних тварин був вірогідно менший, ніж у інтактній групі протягом всього експерименту, причому на 21 добу дослідів він був знижений більш, ніж в 6,5 разів. При використанні композиції показник ШКФ був вірогідно вищим, ніж у щурів з контрольною патологією.

У тварин з контрольною патологією спостерігалось значне підвищення сечовини крові, яке на 21 добу дослідження перевищувало рівень інтактних тварин більш, ніж в 5 разів. При використанні дослідної композиції вміст сечовини у крові щурів значно знижувався, не мав вірогідних розбіжностей при порівнянні з леспенефрилом. Кліренс сечовини у контрольних щурів був менше рівня інтакту приблизно в 4 рази на 21 добу експерименту. У тварин, яких лікували композицією, цей показник

був вірогідно більшим, ніж у щурів з контрольною нирковою недостатністю.

Розглянуті експериментальні дані показують, що за умов розвитку у щурів сулемової нефропатії дослідна композиція позитивно впливає на показники азотистого обміну та функціонального стану нирок.

Таким чином, можна зробити висновок, що заявлена композиція проявляє виражену нефропротекторну та повільну гіпоазотемічну дію при ураженні нирок різної етіології і може знайти застосування у медичній практиці у якості засобу для лікування токсичних та запально-деструктивних уражень нирок.

Таблиця 8

Нефропротекторна активність заявленої композиції у порівнянні з кверцетином, сумішшю аміноцукрів та леспенефрилом на моделі сулемової нефропатії (n=60)

Умови дослід- ду	Доза, мг/кг	Термін до- слід, доба	Відносний діурез, %	Протеїнурія, мг/доба	ШКФ, мл/доба	Сечовина кро- ві, ммоль/л	Кліренс сече- вини, мл/доба
Інтактний кон- троль	-	вихідні дані	50,59±0,98	5,29±1,03	396,4±4,7	4,20±0,21	166,4±8,8
Контрольна патологія	-	14	41,69±1,38 p<0,001	21,69±2,20 p<0,001	99,1±3,8 p<0,001	15,46±1,14 p<0,001	57,9±3,8 p<0,001
		21	38,13±0,30 p<0,001	29,31±3,72 p<0,001	60,9±4,4 p<0,001	22,50±1,32 p<0,001	40,9±1,9 p<0,001
Композиція	81,85	14	47,59±0,65 p ₁ <0,01	10,20±2,13 p ₁ <0,01	193,2±7,3 p ₁ <0,001	13,14±0,91 p ₁ >0,05	85,6±4,3 p ₁ <0,001
		21	49,05±0,76 p ₁ <0,001	13,05±2,24 p ₁ <0,01	312,8±12,1 p ₁ <0,001	7,33±0,72 p ₁ <0,001	134,3±5,7 p ₁ <0,001
Суміш аміно- цукрів	61,39	14	46,21±0,74 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	15,21±2,14 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	175,2±8,0 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	13,591±0,87 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	82,61±3,9 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
		21	47,04±0,77 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	17,05±1,13 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	234,81±13,2 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	11,241±0,66 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	118,31±4,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Кверцетин	20,46	14	45,01±0,65 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	22,201±2,15 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	141,21±6,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,691±0,63 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	62,61±4,3 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01
		21	45,64±0,74 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	27,051±1,78 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	182,8±11,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,251±0,71 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	78,31±5,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Леспенефрил	1,2 мл/кг	14	51,241±1,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	25,42±1,70 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	232,21±4,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	10,721±0,81 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	110,71±7,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
		21	54,29±1,12 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	27,111±2,23 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	284,31±6,6 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	7,251±0,58 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	141,61±4,7 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примітки:

p - вірогідно по відношенню до інтактного контролю;

p₁ - вірогідно по відношенню до контрольної патології;

p₂ - вірогідно по відношенню до тварин, що одержували композицію.

Приклад 16

Дослідження хондропротекторних властивостей композиції на основі суміші аміноцукрів - глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну та флавоноїду кверцетину проводили на моделі посттравматичного остеоартриту на щурах.

Дію композиції оцінювали за динамікою біохімічних показників крові щурів у ході лікування (таблиця 9) та показниками впливу композиції на метаболізм суглобового хряща (таблиці 10 та 11).

Так, на 15 добу експерименту (таблиця 9) відмічена тенденція до нормалізації показників біохімічного дослідження у оперованих та лікованих тварин, найбільш чітко та достовірно виражена у тварин, що одержували досліджувану композицію. Причому показники тварин, що одержували дослі-

джувану композицію на основі суміші аміноцукрів та кверцетину достовірно відрізнялися від показників тварин референс-груп уже на даний період експерименту.

Біохімічні показники сироватки крові тварин, яким вводили досліджувану композицію, на 30 день експерименту відповідали показникам інтактних щурів і достовірно відрізнялися від показників контрольних тварин та тварин, лікованих препаратами порівняння - сумішшю аміноцукрів та власне кверцетином.

Таким чином, узагальнюючи дані досліджень біохімічних показників, можна зробити висновок про виражений сприятливий вплив досліджуваної композиції на біохімічні показники обміну хрящової

і кісткової тканини, що виявляється в зниженні запального і дистрофічного процесів.

Таблиця 9

Динаміка біохімічних показників в сироватці крові тварин, лікованих композицією на основі суміші аміноцукрів - N-ацетил-глюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду та флавоноїду кверцетину (n=80)

Термін експерименту, доба	Група тварин	Сіалові кислоти, ммоль/л	Глікопротеїни, г/л	Хондроїтин-сульфати, г/л	ГАГ, од
15	Інтактний контроль	3,347±0,245	0,533±0,028	0,616±0,011	19,500±0,925
	Контрольна патологія	4,895±0,331 p<0,01	0,903±0,046 p<0,001	0,995±0,029 p<0,001	36,175±1,415 p<0,001
	Заявлена композиція	3,821±0,108 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	0,596±0,025 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	0,685±0,084 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	25,063±1,618 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01
	Суміш аміноцукрів	4,543±0,188 p<0,01 p ₁ >0,05	0,660±0,008 p<0,001 p ₁ <0,001	0,875±0,013 p<0,001 p ₁ <0,01	29,725±0,999 p<0,001 p ₁ <0,01
	Кверцетин	4,245±0,134 p<0,01 p ₁ >0,05	0,786±0,049 p<0,001 p ₁ >0,05	0,891±0,022 p<0,001 p ₁ <0,05	32,138±1,101 p<0,001 p ₁ <0,05
30	Інтактний контроль	2,525±0,296	0,460±0,020	0,657±0,024	21,250±0,937
	Контрольна патологія	3,706±0,127 p<0,01	0,654±0,021 p<0,001	0,895±0,031 p<0,001	30,450±1,261 p<0,001
	Заявлена композиція	2,873±0,081 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	0,493±0,034 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	0,696±0,028 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	22,575±0,928 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001
	Суміш аміноцукрів	3,333±0,127 p<0,05 p ₁ >0,05	0,598±0,023 p<0,001 p ₁ >0,05	0,764±0,012 p<0,01 p ₁ <0,01	26,638±1,142 p<0,01 p ₁ <0,05
	Кверцетин	3,301±0,106 p<0,05 p ₁ <0,05	0,632±0,027 p<0,001 p ₁ >0,05	0,845±0,027 p<0,001 p ₁ >0,05	29,387±1,196 p<0,001 p ₁ >0,05

Примітки:

p - вірогідно по відношенню до інтактного контролю на аналогічний період експерименту;

p₁ - вірогідно по відношенню до контрольної патології на аналогічний період експерименту;

p₂ - вірогідно по відношенню до тварин, що одержували суміш аміноцукрів на аналогічний період експерименту;

p₃ - вірогідно по відношенню до тварин, що одержували кверцетин на аналогічний період експерименту.

Для оцінки хондромодуючої дії використаних об'єктів досліджували

стан суглобового хряща не тільки навколо дефекту, але і на віддаленні від нього. Можливий хондромодуючий вплив препаратів оцінювали за їх впливом на макромолекулярну організацію (за результатами гістохімічних топо-оптичних реакцій на колаген та ГАГ).

Показники впливу заявленої композиції на метаболізм суглобового хряща у досліді наведені у таблиці 10 та 11.

При лікуванні досліджуваною композицією на основі суміші аміноцукрів - глюкозаміну гідрохло-

риду, N-ацетилглюкозаміну та флавоноїду кверцетину отримані виражені позитивні результати, пов'язані як зі стимуляцією загоєння кістково-хрящової рани гіаліновим та волокнистим хрящем, так і зниженням деструктивних та дистрофічних порушень у суглобовому хрящі, який прилягає до ділянки пошкодження. У суглобовому хрящі, при порівнянні з тваринами із групи контрольної патології, відмічено значне підвищення щільності клітин, їх біосинтетичної активності, а також відновлення макромолекулярної організації матриксу за показниками рефракції ГАГ та колагену до значень тварин із групи інтактного контролю.

Таблиця 10

Рефракція ГАГ (nm) по території суглобового хряща щурів, що отримували заявлену композицію у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів (n=40)

Досліджуваний об'єкт	Показники рефракції (M+m)	
	поблизу дефекту	на віддаленні від дефекту
Інтактний контроль	по території хряща - 26,9±2,4	
Контрольна патологія	10,2±1,3 p<0,001	14,3±1,7 p<0,001
Композиція	22,7±2,4 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	28,4±2,3 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Суміш аміноцукрів	15,1±1,4 p<0,001 p ₁ <0,05	18,9±1,4 p<0,05 p ₁ >0,05
Кверцетин	12,1±1,5 p<0,001 p ₁ >0,05	15,9±1,9 p<0,01 p ₁ >0,05

Примітки: p - вірогідно по відношенню до інтактного контролю;
p₁ - вірогідно по відношенню до контрольної патології;
p₂ - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували кверцетин;
p₃ - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

Таблиця 11

Рефракція колагену (nm) по території суглобового хряща щурів, що отримували заявлену композицію у порівнянні з кверцетином та сумішшю аміноцукрів (n=40)

Досліджуваний об'єкт	Показники рефракції (M±m)	
	поблизу дефекту	на віддаленні від дефекту
Інтактний контроль	по території хряща - 36,7±2,4	
Контрольна патологія	19,5±2,4 p<0,001	22,3±2,1 p<0,001
Заявлена композиція	28,7±2,1 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05	37,5±2,6 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05
Суміш аміноцукрів	24,6±1,7 p<0,001 p ₁ >0,05	28,4±1,9 p<0,05 p ₁ <0,05
Кверцетин	20,3±1,8 p<0,001 p ₁ >0,05	25,6±2,2 p<0,01 p ₁ >0,05

Примітки: p - вірогідно по відношенню до інтактного контролю;
p₁ - вірогідно по відношенню до контрольної патології;
p₂ - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували кверцетин;
p₃ - вірогідно по відношенню до тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію з вираженою протизапальною, гастропротекторною, кардіопротекторною, нефропротекторною та хондопротекторною активністю, в якій шляхом сумісного введення кверцетину з глюкозаміну гідрохлоридом та N-ацетилглюкозаміном досягається взаємопотенціювання фармакологіч-

них ефектів за рахунок сумісного застосування аміноцукрів з абсолютно нешкідливим та високоефективним кверцетином. Композиція може бути виконана у формі капсул або таблеток і придатна для безпечного тривалого застосування. Композиція технологічна в умовах промислового виробництва при використанні стандартного обладнання.

