



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52336 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/70
A61K 31/185

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ З ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЮ ТА АНАЛЬГЕТИЧНОЮ ДІЄЮ

1

(21) u201001484

(22) 12.02.2010

(24) 25.08.2010

(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.

(72) ЗУПАНЕЦЬ ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, ПОПОВ
СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ, ТУЛЯКОВ ВЛАДИСЛАВ
ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(73) ЗУПАНЕЦЬ ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, ПОПОВ
СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ, ТУЛЯКОВ ВЛАДИСЛАВ
ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(57) 1. Фармацевтична композиція на основі глюкозаміну гідрохлориду з хондропротекторною та анальгетичною дією, що призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі, що містить глюкозаміну гідрохлорид та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, яка **відрізняється** тим, що додатково містить парацетамол у співвідношенні глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом від 4:1, краще від 1:2 до 1:1, до 1:4 та допоміжні речовини лактозу або цукрозу, або таблетозу, мікрокристалічну целюлозу, аерос або силікс, крохмаль або натрію кроскармелозу або колідон, тальк, кальцію стеарат або магнію стеарат,

2

або фармацевтично прийнятні замінники речовин зазначеної групи, причому фармацевтична композиція задовольняє загальному складу, мас. %:

глюкозаміну гідрохлорид	20,0-80,0
парацетамол	20,0-80,0
лактоза або цукроза, або таблетоза	5,0-25,0
мікрокристалічна целюлоза	5,0-25,0
аеросил або силікс	0,5-5,0
крохмаль або натрію кроскармелоза	
або колідон (необов'язково)	1,0-1,5
тальк	1,0-3,0
кальцію стеарат або магнію стеарат	0,5-1,0.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, виконана у формі капсул, причому тверда желатинова капсула містить терапевтично ефективну кількість глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, вибрані переважно з групи ковзних речовин, при співвідношенні компонентів, мас. %:

глюкозаміну гідрохлорид	20,0-80,0
парацетамол	20,0-80,0
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини	решта.

Корисна модель відноситься до медицини та фармації, зокрема, до лікарських засобів на основі глюкозаміну гідрохлориду та парацетамолу і може бути використана у патогенетичній та симптоматичній терапії деструктивних захворювань і травм опорно-рухового апарату та м'яких тканин.

Відомим у світовій медичній практиці є ненаркотичний анальгетичний засіб парацетамол. Парацетамол, як анальгетик застосовують при лікуванні артрозу, анкілозуючого спондиліту, подагри, люмбаго, невралгії, міалгії, болю при травматичних ушкодженнях опорно-рухового апарату та м'яких тканин, первинної дисменореї, а також в якості жарознижуючого засобу при інфекційно-запальних захворюваннях органів дихання.

Парацетамол має виражену анальгетичну та антипіретичну активність. Його основні фармакологічні властивості обумовлені здатністю впливати

на таламічні центри, що призводить до пригнічення проведення больових імпульсів до кори головного мозку а також прямого впливу на активність центру терморегуляції в головному мозку (Prescott L.P. Paracetamol (acetaminophen). A critical bibliographic review. - 1995. - Edinburgh. - 708p.).

Помірні протизапальні властивості парацетамолу пояснюються мінорними ефектами препарату на медіатори запалення, зокрема на периферичний синтез простагландинів.

Таблетки "Парацетамол" виробництва БАТ ХФЗ "Здоров'я" містять 0,2г парацетамолу та допоміжні інгредієнти: целюлозу монокристалічну, крохмаль, цукор молочний, магнію стеарат, аеросил (Компендіум 2001/2002 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2001. - с. 235-238.).

(13) U

(11) 52336

(19) UA

Існує багато синонімів цього препарату виробництва іноземних фармацевтичних фірм: Abesanil, Acelifen, Acemol, Acetalgin, Acetaminophen, Acetaminophenol, Actasol, Algotropyl, Alvedon, Amphenol, Apamide, Apanol, Biocetamol, Celifen, Cetadol, Cetaminophen, Dapirex, Datril, Damindol, Dolamin, Dolanex, Eroctamol, Febridol, Febrinil, Febrinol, Fendon, Metadol, Myalgin, Napamol, Naprinol, Nasprin, Nysacetol, Pacemol, Panadol, Paracinol, Pyrenol, Pyrinazin, Rolocin, Tempranol, Tralgin, Tyleneol, Valadol, Valgesic, Valorin, Winadol та ін.

Окрім безумовних переваг парацетамола, необхідно зазначити можливість серйозних побічних ефектів, особливо при тривалому вживанні хворими зазначеного препарату у високих дозах (разова вище 1000мг, добова вище 3000мг): нефротоксичність, гепатотоксичність, стимулювання утворення метгемоглобіну та анемія, алергія (Prescott L.P. Paracetamol (acetaminophen). A critical bibliographic review. - 1995. - Edinburgh. - 708p.).

Найбільш близьким та обраним за прототип є засіб для лікування остеоартрозів - таблетки Глюкозаміну гідрохлориду (Патент Российской Федерации (RU) №2130310. МКИ⁴ А 61К 31/70. Композиция - лекарственная форма противоартрозного средства глюкозамина гидрохлорида для внутреннего применения / В.А. Компанцев, И.И. Самокиш, А.Г. Казаков, Т.М. Васина, Ю.И. Василенко, С.М. Дрогвоз, И.А. Зупанец, Л.П. Гокжаева. - Заявлено 28.05.96. - Опубликовано 20.5.99. - 8с.), які містять 0,3г глюкозаміну гідрохлориду, а також аеросил, крохмаль, стеаринову кислоту, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний як допоміжні речовини у кількості, необхідній для одержання таблетки масою 0,4г.

Глюкозаміну гідрохлорид (2-дезоксид-2-аміно-D-(+)-глюкози гідрохлорид) відноситься до природних аміноцукрів, які входять до складу біоорганізмів, добре засвоюються, не викликаючи суттєвих побічних ефектів, не має токсичної дії.

Глюкозаміну гідрохлорид має виражену хондропротекторну активність, що виражається в здатності стимулювати метаболізм хондроцитів, збільшувати кількість їх мітозів та біосинтез ними макромолекули матриксу хрящу суглобів (глікозаміногліканів, колагену), з однієї сторони та пригнічувати активність металопротеаз, що руйнують вказані макромолекули, з іншої сторони. Внаслідок цього покращується функція суглобів у пацієнтів, збільшується їх рухливість, зменшується потреба у використанні протизапальних та анальгетичних засобів (Зупанец І.А., Дрогвоз С.М., Яковлева Л.В., Павлій А.І., Быкова О.В. Физиологическое значение глюкозамина // Физиол. журн. - 1990. - Т. 36, №2. - с. 115-120).

Недоліки препарату пов'язані з тим, що не завжди можливо досягнути необхідної знеболюючої дії препарату.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення фармацевтичної композиції на основі глюкозаміну гідрохлориду з хондропротекторною та анальгетичною дією, в якій за рахунок додаткового введення парацетамола при певному співвідношенні у терапевтично ефективних дозах,

досягається створення фармацевтичної композиції з високою хондропротекторною та анальгетичною дією, в результаті чого досягається потенціювання анальгетичної дії парацетамола, при збереженні хондропротекторної дії глюкозаміну, що дає змогу одержати очікуваний лікувальний ефект при меншій дозі парацетамола і послабити його побічну дію.

Поставлена задача вирішується у фармацевтичній композиції на основі глюкозаміну гідрохлориду з хондропротекторною та анальгетичною дією, яка призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі, що містить глюкозаміну гідрохлориду та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, згідно з корисною моделлю, додатково вводять парацетамолу співвідношення глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом від 4:1, краще від 1:2 до 1:1, до 1:4 та допоміжні речовини лактозу або цукрозу, або таблетозу, мікрокристалічну целюлозу, аеросил або силікс, крохмаль або натрію кроскармелозу або колідон, тальк, кальцію стеарат або магнію стеарат, або фармацевтично прийнятні замінники речовин зазначеної групи, причому фармацевтична композиція задовольняє загальному складу (мас. %):

Глюкозаміну гідрохлориду	20,0-80,0
Парацетамола	20,0-80,0
Лактози або цукрози або таблетози	5,0-25,0
Мікрокристалічної целюлози	5,0-25,0
Аеросилу або силіксу	0,5-5,0
Крохмалю або натрію кроскармелози	
або колідону (необов'язково)	1,0-1,5
Тальку	1,0-3,0
Кальцію стеарату або магнію стеарату	0,5-1,0

У фармацевтичній композиції, виконаній у формі капсул, тверда желатинова капсула містить терапевтично ефективну кількість глюкозаміну гідрохлориду, парацетамола та допоміжних фармацевтично прийнятні речовини вибрані переважно з групи ковзних речовин при співвідношенні компонентів (мас. %):

Глюкозаміну гідрохлориду	20,0-80,0
Парацетамола	20,0-80,0
Допоміжних фармацевтично прийнятних речовин	решта.

Безумовною перевагою заявленої композиції є ефект потенціювання анальгетичної дії парацетамола у присутності глюкозаміну гідрохлориду і зниження токсичності композиції у порівнянні з токсичністю парацетамола при досягненні однакового виразного анальгетичного ефекту. Особливості механізму такого явища, за думкою авторів, можуть бути пояснені існуючою різницею у кінетичних та рівновагових параметрах глюкозаміну гідрохлориду та парацетамола. Глюкозаміну гідрохлорид, маючи виражену мембранотропність і спорідненість до іонів Ca^{2+} , сприяє більш повному включенню парацетамола до мембранних ліпідів і призводить до підвищення активності останнього, введеного спільно з глюкозаміну гідрохлоридом. Токсичні характеристики парацетамола знижуються внаслідок поліпшення метаболічної функції печінки завдяки дії глюкозаміну гідрохлориду. Експериментально досліджено, що зазначене явище

має місце при співвідношенні парацетамола з глюкозаміну гідрохлоридом від 4:1 до 1:4. Найкращий ефект спостерігається при співвідношеннях від 2:1 до 1:1.

Для одержання від препарату, що патентується, вираженого хондропротекторного та анальгетичного ефекту, найкращим є співвідношення глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом 1:2. При цьому за рахунок низьких доз парацетамола забезпечується зниження його побічної дії.

В експерименті на тваринах встановлено терапевтично ефективні разові дози активних діючих речовин у заявленій композиції, які після відповідного перерахування за Ю.П. Рыболовлевим (Рыболовлев Ю.Г., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. - 1979. - Т. 247, №6. - с. 1513-1516) (для організму людини становлять: глюкозаміну гідрохлориду 200-750мг, парацетамола 200-1000мг. При цьому із-за короткої тривалості фармакологічних ефектів компонентів необхідно приймати препарат 2-3 рази на день.

При дозі глюкозаміну гідрохлориду, нижчій за 200мг, не проявляється його хондропротекторний ефект, а також потенціююча дія на анальгетичну активність парацетамола, збільшення дози глюкозаміну гідрохлориду понад 750мг недоцільне внаслідок подальшої незмінності ефектів.

При дозах парацетамола, в перерахунок на організм людини нижчих за 200мг, знижується рівень анальгетичної активності композиції. Дози, перевищуючі 1000мг, провокують ризик розвитку побічних ефектів при тривалому прийомі.

Якісний та кількісний склад допоміжних фармацевтично прийнятних речовин для таблеток і

капсул визначений експериментальним шляхом. Присутність лактози у композиції збільшує механічну міцність таблеток та підвищує плинність таблетної маси. Введення мікрокристалічної целюлози також сприяє підвищенню механічної міцності таблеток, підвищує придатність до пресування таблетної маси і сприяє швидкому розпаданню таблеток у шлунково-кишковому тракті. Аеросил відіграє у композиції роль вологорегулятора, підвищує плинність таблетної маси та є ковзною речовиною для композиції у формі капсул. Крохмаль виступає як розпушуюча речовина, а тальк - як ковзна речовина для капсульної форми та підвищувач плинності таблетної маси. Кальцію стеарат відіграє роль ковзної речовини для капсульної композиції та мастильної речовини, що зменшує силу виштовхування запресованої таблетки з матриці. 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. Її ефективність не обумовлена сумациєю властивостей компонентів, а є наслідком потенціювання глюкозаміну гідрохлоридом анальгетичного ефекту парацетамола.

Композицію, виконану у формі таблеток чи капсул, одержують будь-яким промислово-придатним способом на стандартному промислового обладнанні. Наприклад, таблетки можуть бути одержані шляхом прямого пресування. Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

У ході експериментів було вивчено різні варіанти заявленої композиції у формі таблеток, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти заявленої композиції у формі таблеток

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3		Варіант 4		Варіант 5		Варіант 6	
	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %
Глюкозаміну гідрохлорид	0,200	23,53	0,200	40,00	0,100	13,33	0,200	28,57	0,200	21,05	0,200	25,00
Парацетамол	0,400	47,06	0,050	10,00	0,400	53,33	0,400	57,14	0,400	42,10	0,400	50,00
Лактоза (таблетоза в варіанті 2)	0,060	7,06	0,060	12,00	0,060	8,00	0,014	2,00	0,050	5,26	0,054	6,75
Мікрокристалічна целюлоза	0,110	12,94	0,110	22,00	0,120	16,00	0,020	2,86	0,120	12,63	0,100	12,50
Аеросил	0,010	1,17	0,010	2,00	0,010	1,33	0,012	1,71	0,050	5,27	0,001	0,13
Крохмаль (натрій кроскармелоза в варіанті 2)	0,050	5,89	0,050	10,00	0,050	6,67	0,034	4,86	0,110	11,58	0,040	5,00
Тальк	0,015	1,76	0,015	3,00	0,015	2,00	0,010	1,43	0,015	1,58	0,003	0,37
Кальцію стеарат (магнію стеарат - в варіанті 5)	0,005	0,59	0,005	1,00	0,005	0,67	0,010	1,43	0,005	0,53	0,002	0,25
Маса таблетки	0,850	100,00	0,500	100,00	0,750	100,00	0,700	100,00	0,950	100,00	0,800	100,00

Компоненти фармацевтичної композиції за варіантом 1 відповідають заявленим інтервалам кількісного вмісту компонентів. Композиція є ефективною за хондропротекторною та анальгетичною активністю, малотоксична за рахунок вміщення

зменшеної дози парацетамола. Композиція відповідає вимогам Державної Фармакопеї України та є технологічно прийнятною.

Композиція за варіантом 2 відповідає технологічним вимогам при зниженому вмісті парацетамо-

ла. Вона має виражену хондропротекторну дію, але не має анальгетичного ефекту.

Варіант 3 при значній анальгетичній дії характеризується недостатньою хондропротекторною активністю, що має місце за рахунок зменшеної кількості глюкозаміну гідрохлориду.

Таблетки композиції за варіантом 4 не відповідають вимогам Державної Фармакопеї України через недостатню міцність внаслідок зменшеної кількості мікрокристалічної целюлози.

Таблетки за варіантом 5 також не відповідають вимогам Державної Фармакопеї України через недостатню міцність внаслідок збільшеної кількості аеросилу та крохмалю, які у даному випадку зни-

жують придатність до пресування таблетної маси при виготовленні таблеток.

Композиція за варіантом 6 нетехнологічна. Внаслідок зменшеної кількості ковзних речовин має місце злипання таблетної маси при об'ємному автоматизованому дозуванні у матриці таблеткового пресу.

Приклад 2

Для одержання заявленої композиції у формі капсул використовували тверді желатинові капсули ємністю 0,50 та 75г.

У ході експериментів були вивчені варіанти заявленої композиції у формі твердих желатинових капсул, наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Варіанти заявленої композиції у формі твердих желатинових капсул

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3		Варіант 4	
	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %
Глюкозаміну гідрохлорид	0,200	29,63	0,050	9,52	0,200	42,11	0,200	32,78
Парацетамол	0,400	59,26	0,400	76,19	0,200	42,11	0,400	65,57
Аеросил	0,070	10,37	0,070	13,33	0,070	14,73	0,009	1,48
Кальцію стеарат	0,005	0,74	0,005	0,96	0,005	1,05	0,001	0,17
Вміст капсули	0,675	100,0	0,525	100,0	0,475	100,0	0,610	100,0

Композиція за варіантом 1 відповідає всім фармакологічним і технологічним вимогам: має високу хондропротекторну та анальгетичну активність, є малотоксичною, лікарський порошок у капсулах відповідає нормам сипкості, вологопоглинання та ін.

Композиція за варіантом 2 містить низьку кількість глюкозаміну гідрохлориду, меншу за визначену терапевтичну активну дозу для заявленої композиції (0,05г), внаслідок чого у даному випадку відсутня хондропротекторна активність композиції.

Композиція за варіантом 3 містить дозу парацетамола, меншу за його терапевтичну активну дозу, і має недостатню анальгетичну дію при наявності хондропротекторної активності.

Композиція за варіантом 4 містить низьку кількість ковзних речовин, внаслідок чого у даного складу недостатня точність дозування порошку при виготовленні капсул.

Приклад 3

Анальгетичну активність заявленої композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2) (таблетки за варіантом 1) при внутрішньошлунко-

вому введенні вивчали на моделі оцтово-кислих корчів на 3-місячних білих щурах масою тіла 200г за методом R.Koster, M.Anderson, E.de Beer (1959) (Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. - К: Авіценна, 2001. - с. 292-306.; Loux J., de Palma P., Yanksell S. // Toxicoll. Appl. Pharaicol. - 1972. - Vol. 22. - P. 672.).

Препарати порівняння - парацетамол (Україна, БАТ ХФЗ «Здоров'я») та глюкозаміну гідрохлорид ("Protein Chemical Co Ltd.", Японія) (Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. - К: Авіценна, 2001. - с. 292-306).

Тварини однієї дослідної групи одержували заявлену композицію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2) в дозі 50мг/кг, друга дослідна група одержувала парацетамол в дозі 35 мг/кг, третя - глюкозаміну гідрохлорид в дозі 15мг/кг, четверта група, контрольна, одержувала фізіологічний розчин. Активність досліджуваної композиції та препаратів порівняння оцінювали за зниженням кількості корчів після введення оцтової кислоти. Результати дослідів наведені у табл. 3,4.

Таблиця 3

Зміна кількості корчів у білих щурів на моделі оцтово-кислих корчів під впливом заявленої композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2) та препаратів порівняння при внутрішньошлунковому введенні

№ п/п	Умови дослідів	Кількість корчів за 30с, шт.
1	Контрольна група (n=5)	26,6±3,9
2	Глюкозаміну гідрохлорид, 15мг/кг (n=5)	23,5±1,9

Продовження таблиці 3

3	Парацетамол, 35мг/кг (n=5)	15,3±1,1
4	Заявлена композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2), 50мг/кг (n=5)	12,9±1,1

Таблиця 4

Анальгетична активність та гостра токсичність заявленої композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2) при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

№ п/п	Препарат	Анальгетична активність, %	Гостра токсичність, DL ₅₀ , мг/кг
1	Заявлена композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2), 50мг/кг	51,50	9630 (890÷1036)
2	Глюкозаміну гідрохлорид, 15мг/кг	11,65	>10000
3	Парацетамол, 35мг/кг	42,48	5220 (4320÷6130)

Аналіз даних таблиці свідчить про те, що за анальгетичною активністю заявлена композиція перевищує парацетамол, в умовах використання останнього у дозі, що відповідає такій у дослідженій композиції, - 51,50% у композиції проти 42,48% у парацетамола. Показово, що при суміщенні глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у заявленій композиції виникає ефект зниження токсичності препарату у порівнянні із парацетамолом: середня летальна доза DL₅₀ заявленої фармацевтичної композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом майже у два рази перевищує таку для чистого парацетамола.

Приклад 4

Вивчення хондропротекторної активності заявленої фармацевтичної композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом при внутрішньошлунковому введенні в дозі 50мг/кг при співвідношенні 1:2 проводили на моделі кортикостероїдної дистрофії у 3-місячних білих щурів масою тіла 200г за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb (1983) (Gray R.G., Gottlieb N.L. Intra-articular corticosteroids. An Updated Assessment // Clin. Orthop. and Rel. Res. -

1983. - N 177. - P. 235-263), у порівнянні з парацетамолом в дозі 35мг/кг (Україна, БАТ ХФЗ «Здоров'я») та глюкозаміну гідрохлоридом в дозі 15мг/кг ("Protein Chemical Co Ltd.", Японія) (Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. - К: Авіценна, 2001. - с. 292-306).

Всього було використано 25 тварин, які випадковим чином були розподілені на 5 груп по 5 тварин в кожній. У тварин чотирьох перших груп було змодельовано кортикостероїдну дистрофію шляхом внутрим'язового введення 500мг/кг гідрокортизону ацетату на протязі 10 діб. Тварини однієї дослідної групи на протязі 30-ти діб одержували заявлену композицію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2), друга дослідна група - парацетамол, третя - глюкозаміну гідрохлорид, четверта група, контрольна одержувала фізіологічний розчин. П'ята група тварин виступала у ролі інтактної. Показники впливу композицій на біохімічні показники метаболізму макромолекул матриксу суглобового хрящу у досліді наведенні у таблиці 5.

Таблиця 5

Зміни вибраних біохімічних показників метаболізму сполучної тканини білих щурів під впливом заявленої композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2) та препаратів порівняння при внутрішньошлунковому введенні на моделі кортикостероїдної дистрофії

Умови досліді	Показники			
	Вміст глікозаміногліканів у хрящі суглобів, г/100г	Вміст глікозаміногліканів у сироватці крові, од.	Вміст вільного оксипроліну у сироватці крові, г/л	Вміст білково-зв'язаного оксипроліну у сироватці крові, г/л
Інтактні тварини (n=5)	0,786±0,026	28,92±1,14	4,28±0,17	5,34±0,11
Контрольна група (n=5)	0,470±0,025	39,92±1,36	5,34±0,17	3,24±0,17
Глюкозаміну гідрохлорид, 15мг/кг (n=5)	0,645±0,029	33,73±1,42	5,01±0,14	5,24±0,15
Парацетамол, 35мг/кг (n=5)	0,419±0,025	38,79±1,84	5,17±0,18	3,41±0,13
Композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2), 50мг/кг (n=5)	0,633±0,031	33,57±1,32	5,12±0,14	5,29±0,12

Хондропротекторну активність досліджуваної композиції та препаратів порівняння оцінювали за нормалізацією зниженого після моделювання кор-

тикостероїдної дистрофії вмісту глікозаміногліканів в хрящі суглобів. Результати дослідів наведені у табл. 6.

Таблиця 6

Хондропротекторна активність заявленої композиції глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2) та глюкозаміну гідрохлориду при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

№ п/п	Препарат	Хондропротекторна активність, %	Гостра токсичність (DL ₅₀), мг/кг
1	Заявлена композиція глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом (1:2), 50мг/кг	36,81	>10000
2	Глюкозаміну гідрохлорид, 15мг/кг	57,66	>10000

Згідно з даними табл. 5, 6, парацетамол у дослідженій дозі не має хондропротекторної активності, що співпадає з даними літератури.

Проте, заявлена композиція проявляє хондропротекторну активність, стимулює синтез глікозаміногліканів та колагену у суглобному хрящі, про що свідчить накопичення в хрящовій тканині глікозаміногліканів та підвищення вмісту у сироватці крові білковозв'язаного оксипроліну, знижує активність катаболічних процесів у хрящовій тканині, що відбивається в зменшенні вмісту глікозаміногліканів та вільного оксипроліну у сироватці крові дослідних тварин.

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію з вираженою хондропротекторною та анальгетичною активністю, в якій шляхом суміщення глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом досягається потенціювання глюкозаміном анальгетичної дії парацетамолу і необхідний терапевтичний ефект парацетамолу досягається при менших дозах останнього. При цьому, разом з поліпшенням метаболічної функції печінки завдяки дії глюкозаміну гідрохлориду, знижується токсичність композиції. Композиція може бути виконана у формі таблеток або капсул. Композиція технологічна в умовах промислового виробництва при використанні стандартного обладнання.