



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56750 (13) A

(51) 7 A61K9/00, A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, АНАЛЬГЕТИЧНОЮ ТА ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) 2002087089

(22) 30 08 2002

(24) 15 05 2003

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

(72) Зупанець Ігор Альбертович, Черних Валентин Петрович, Пашнев Петро Дмитрович, Попов Сергій Борисович, Коваленко Володимир Миколайович, Січкара Антоніна Анатоліївна, Отрішко Інна Анатоліївна

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ ІННОВАЦІЙНИЙ НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЦЕНТР "СІНЕРГІЯ", Зупанець Ігор Альбертович, Попов Сергій Борисович, Вороніна Марина Анатоліївна

(57) 1 Фармацевтична композиція з протизапальною, анальгетичною та хондропротекторною дією на основі диклофенаку натрію, яка відрізняється тим, що додатково містить глюкозаміну гідрохлорид та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини

2 Фармацевтична композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що містить терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію і глюкозаміну гідрохлориду у пропорції від 1:1, краще 1:8, до 1:30

3 Фармацевтична композиція за пп. 1, 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 таблеток

5 Фармацевтична композиція за пп. 1, 2, 4, яка відрізняється тим, що допоміжні речовини вибрано з групи лактоза, цукроза, таблетоза, мікрокристалічна целюлоза, аеросил, силікс, крохмаль, натрій кроскармелоза, колідон, тальк, кальцію стеарат, магнію стеарат або фармацевтично прийнятні замінники речовин зазначеної групи, які вико-

ристовуються у необхідних комбінаціях

6 Фармацевтична композиція за пп. 1, 2, 4, 5, яка відрізняється тим, що задовольняє загальному складу (мас. %)

диклофенак натрію	2-10
глюкозаміну гідрохлорид	10-60
лактоза або цукроза або таблетоза	5-30
мікрокристалічна целюлоза	5-35
аеросил або силікс	0,5-5
крохмаль (необов'язково) або натрій кроскармелоза або колідон	1-1,5
тальк	1-3
кальцію стеарат або магнію стеарат	0,5-1

7 Фармацевтична композиція за п. 3, яка відрізняється тим, що вона виконана у формі капсул

8 Фармацевтична композиція за пп. 1, 2, 7, яка відрізняється тим, що тверда желатинова капсула містить терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію і глюкозаміну гідрохлориду та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини при співвідношенні компонентів (мас. %)

диклофенак натрію	2-10
глюкозаміну гідрохлорид	10-60
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини	решта

9 Фармацевтична композиція за п. 8, яка відрізняється тим, що допоміжні фармацевтично прийнятні речовини вибрані з групи переважно ковзних речовин, зокрема, тальку, аеросилу, силіксу, кальцію стеарату, магнію стеарату або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються окремо або у комбінації

Винахід відноситься до медицини та фармації, зокрема до лікарських засобів на основі диклофенаку натрію, і може бути використаний у моно- чи комплексній терапії ревматоїдного артриту, деструктивних запальних захворювань (артроз) і

травм опорно-руховального апарату та м'яких тканин

У світовій медичній практиці широко використовується нестероїдний протизапальний засіб Диклофенак натрію, який застосовується при лікуванні ревматизму, ревматоїдного артриту та ар-

(13) A
(11) 56750
(19) UA

трозу, анкілозуючого спондиліту, подагри, люмбаго, невралгії, міалгії, болю при травматичних ушкодженнях опорно-руховального апарату та м'яких тканин, первинної дисменореї, в якості симптоматичного засобу при інфекційно-запальних захворюваннях ЛОР-органів. Існує багато синонімів цього препарату виробництва іноземних та вітчизняних фармацевтичних фірм: Вольтарен, Ортофен, Диклак, Диклоберл, Диклобрю, Диклонак, Дикло-нат тощо.

Діючою речовиною цих препаратів є диклофенак натрію - 2-[(2,6-дихлофеніл)-аміно]-фенілпропіонова кислота (міжнародне непатентоване найменування - диклофенак).

Диклофенак натрію має виражену протизапальну, анальгетичну та антипіретичну активність, його фармакологічні властивості обумовлені здатністю гальмувати біосинтез деяких простагландинів шляхом інгібування ферменту простагландинсинтетази.

Найпоширеніші форми випуску препаратів з диклофенаком натрію - таблетки або капсули, проте популярні також супозиторії, гелі, розчини для ін'єкцій.

Вміст диклофенаку натрію у твердих дозованих лікарських формах, таких як таблетки та капсули, звичайно становить 0,025 г, 0,05 г, рідше - 0,1 г, решту складають фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Таблетки Диклофенак виробництва ВАТ ХФЗ "Червона зірка" містять 0,05 г диклофенаку натрію та допоміжні інгредієнти: целюлозу монокристалічну, крохмаль, цукор молочний, магнію стеарат, аеросил [3].

Препарати у формі капсул Диклоберл Ретард виробництва Berlin-Chemie та Диклофенак натрію виробництва Mapk містять 0,1 г та 0,025 г диклофенаку натрію відповідно [3].

Не припинюючи безумовних переваг диклофенаку натрію необхідно зазначити серйозні побічні ефекти, які можуть виникнути у хворого, особливо при тривалому вживанні препарату: ульцерогенна дія, шлунково-кишкові кровотечі, перфорація кишечника, загострення виразкового коліту, втрата свідомості, порушення зору, можливий розвиток гіпертонічного кризу, нефропатії тощо.

Існують препарати, які містять диклофенак натрію у композиції з іншим лікарським засобом. Відомий, зокрема, препарат Диклофенак натрію + Парацетамол (Долорен) виробництва Elegant India, який випускається у таблетках і містить диклофенаку натрію 50 мг, парацетамолу 325 мг. Решту становлять інші інгредієнти: лактоза, розчин сорбітолу 70 %, полівідон, крохмаль, магнію стеарат, тальк, крохмаль-гліколят натрію [3].

Фармакологічна дія зазначеного препарату обумовлена активністю діючих речовин: диклофенаку натрію та парацетамолу. Останній має переважно анальгезуючу та жарознижуючу активність при практично відсутній протизапальній дії.

Проте парацетамол додає до вже зазначеної побічної дії диклофенаку натрію свою негативну побічну дію, яка особливо проявляється при тривалому вживанні препарату: алергічні реакції, гепатотоксична та нефротоксична дія, анемія, метгемоглобінемія.

Як протизапальний засіб для лікування остеоартрозів відомі також таблетки Глюкозаміну гідрохлориду [1, 4], які містять 0,3 г глюкозаміну гідрохлориду, а також аеросил, крохмаль, стеаринову кислоту, полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний як допоміжні речовини у кількості, необхідній для одержання таблеток масою 0,4 г.

Глюкозаміну гідрохлорид (2-дезоксиглюкоза-2-аміно-D(+)-глюкози гідрохлорид) відноситься до природних аміноцукрів, які входять до складу біоорганізмів, добре засвоюється, не викликаючи суттєвих побічних ефектів, не має токсичної дії, проте поступається за протизапальною активністю диклофенаку натрію.

Поряд з протизапальною дією глюкозаміну гідрохлориду, регламентованою відомою фармакопейною статтею, авторами виявлено і досліджено його хондропротекторну активність, тобто здатність попереджувати деструкцію суглобового хрящу.

Задачею винаходу є створення фармацевтичної композиції з високою протизапальною, анальгетичною та хондропротекторною дією на основі диклофенаку натрію шляхом поєднання останнього з глюкозаміну гідрохлоридом при певному співвідношенні у терапевтичне ефективних дозах та сполученні з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, в результаті чого досягається потенціювання дії диклофенаку натрію, що дає змогу одержати очікуваний лікувальний ефект при меншій дозі препарату і послабити негативну побічну дію диклофенаку натрію.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції з протизапальною, анальгетичною та хондропротекторною активністю на основі диклофенаку натрію додатково передбачений вміст глюкозаміну гідрохлориду та допоміжних фармацевтично прийнятних речовин, причому фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію і глюкозаміну гідрохлориду у пропорції від 1:1, краще 1:8, до 1:30 і призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі: таблеток або капсул. Допоміжні фармацевтично прийнятні речовини у складі таблеток вибрано з групи, що складається з лактози, цукрози, таблетози, мікрокристалічної целюлози, аеросилу, силіксу, крохмалю, натрію крос-кармелози, колідону, тальку, кальцію стеарату, магнію стеарату або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються у необхідних комбінаціях, причому фармацевтична композиція задовольняє загальному складу (мас %).

диклофенак натрію	2-10
глюкозаміну гідрохлорид	10-60
лактоза або цукроза або таблетоза	5-30
мікрокристалічна целюлоза	5-35
аеросил або силікс	0,5-5
крохмаль (необов'язково) або натрій	
кроскармелоза або колідон	1-1,5
тальк	1-3
кальцію стеарат або магнію стеарат	0,5-1

У фармацевтичній композиції, виконаній у формі капсул, тверда желатинова капсула містить терапевтичне ефективну кількість диклофенаку

натрію і глюкозаміну гідрохлориду та допоміжні фармацевтичне прийнятні речовини при співвідношенні компонентів (мас %)

диклофенак натрію	2-10
глюкозаміну гідрохлорид	10-60
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини	решта,

причому допоміжні фармацевтично прийнятні речовини вибрані з групи переважно ковзних речовин, зокрема, тальку, аеросилу, силіксу, кальцію стеарату, магнію стеарату або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються окремо або у комбінації

Безумовно перевагою заявленої композиції є неочевидний ефект потенціювання дії диклофенаку натрію у присутності глюкозаміну гідрохлориду і різке зниження токсичності композиції у порівнянні з токсичністю власне самого диклофенаку натрію

Особливості механізму такого явища, за думкою авторів, можуть бути пояснені існуючою різницею у кінетичних та рівноважних параметрах диклофенаку натрію і глюкозаміну гідрохлориду. Глюкозаміну гідрохлорид, маючи виражену мембранотропність і спорідненість до іонів Ca^{2+} , сприяє більш повному включенню диклофенаку натрію до мембранних ліпідів і призводить до підвищення активності останнього, введеного спільно з глюкозаміну гідрохлоридом. Токсичні характеристики диклофенаку натрію знижуються внаслідок поліпшення метаболічної функції печінки завдяки дії глюкозаміну гідрохлориду

Експериментально досліджено, що зазначене явище має місце при співвідношенні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом від 1:1 до 1:30. Найкращий ефект спостерігається при співвідношенні 1:8

Експериментально встановлено терапевтично ефективні дози активних діючих речовин у заявленій композиції: диклофенак натрію 10-50 мг, глюкозаміну гідрохлорид 50-300 мг

При дозах диклофенаку натрію, нижчих за 10 мг, знижується рівень активності композиції, дози, перевищуючі 50 мг, провокують ризик розвитку побічних ефектів

При вмісті глюкозаміну гідрохлориду у дозі, нижчій за 50 мг, не проявляється його потенціююча дія на активність диклофенаку натрію, збільшення дози понад 300 мг недоцільне внаслідок подальшої незмінності потенціюючого ефекту

Заявлена композиція може бути виконана у будь-якій лікарській формі. Проте, завдяки одержаній можливості досягнення високого терапевтичного ефекту при менших, ніж звичайно дозах диклофенаку натрію і низькій токсичності, композиція показана в першу чергу для тривалого вживання, при якому найзручнішою лікарською формою для хворого є таблетки або капсули

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 пресованість таблетної маси і сприяє швидкому розпаданню таблеток у шлунко-

во-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 підвищує плинність таблетної маси. Кальцію стеарат відіграє роль ковзної речовини для капсульної композиції та змазуючої речовини, що зменшує силу виштовхування пресованої 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 сумарними властивостями всіх компонентів, а є наслідком неочевидного результату їх взаємодії

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

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1

За експериментальними даними оптимальною за сукупністю фармакологічних та технологічних властивостей є наступна композиція у формі таблетки

	Вміст,	мас
диклофенак натрію	0,015	5,55
глюкозаміну гідрохлорид	0,125	46,3
лактоза	0,0337	12,5
мікрокристалічна целюлоза	0,0575	21,3
аеросил	0,0037	1,39
крохмаль картопляний (не-обов'язково)	0,025	9,26
тальк	0,0075	2,78
кальцію стеарат	0,0025	0,92
Маса таблетки	0,27	100,0

Наведена композиція має високу протизапальну, анальгетичну та хондропротекторну активність при мінімальному вмісті диклофенаку натрію і є малотоксичною. Всі відомі препарати з диклофенаком натрію містять значно вищі його дози і мають серйозні побічні ефекти. За технологічними та фізико-хімічними властивостями одержана таблетка відповідає всім вимогам Державної фармакопеї України

Приклад 2

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

Компоненти фармацевтичної композиції за варіантом 1 відповідають заявленим інтервалам кількісного вмісту компонентів, композиція є ефективною за всіма фармакологічними та технологічними властивостями

Композиція за варіантом 2 при мінімальному вмісті диклофенаку натрію має виражену терапевтичну дію і відповідає технологічним вимогам

Таблетки композиції за варіантом 3 не відповідають вимогам Державної фармакопеї України через недостатню міцність внаслідок зменшеної кількості мікрокристалічної целюлози

Таблетки за варіантом 4 також не відповідають вимогам міцності внаслідок збільшеної кількості аеросипу та крохмалю, які у даному випадку знижують пресованість таблетної маси при виготовленні.

Композиція за варіантом 5 нетехнологічна. Внаслідок зменшеної кількості ковзних речовин має місце залипання таблетної маси при об'ємному автоматизованому дозуванні у матриці таблеткового пресу.

Приклад 3

Для одержання заявленої композиції у формі капсул використовували тверді желатинові капсули № 2 - № 5, ємністю 0,37 г, 0,3 г, 0,21 г та 0,13 г відповідно. Капсули більшої ємності незручні при ковтанні.

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

Таблиця 1

Варіанти заявленої композиції у формі таблеток

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3		Варіант 4		Варіант 5	
	г	мас %	г	мас %	г	мас %	г	мас %	г	мас %
диклофенак натрію	0,025	6,25	0,01	2,86	0,018	7,2	0,02	4,0	0,011	5,5
глюкозаміну гідрохлорид	0,2	50,0	0,08	22,86	0,15	60,0	0,16	32,0	0,092	48,0
лактоза (таблето-варіант2)	0,04	10,0	0,088	25,00	0,014	5,6	0,05	10,0	0,0248	12,4
мікрокристалічна целюлоза	0,096	24,0	0,105	30,0	0,01	4,0	0,1	20,0	0,05	25,0
аеросил	0,008	2,0	0,006	1,58	0,012	4,8	0,05	10,0	0,0002	0,1
крохмаль (натрій кроскар-мелоза-варіант2)	0,015	3,75	0,052	15,0	0,037	14,8	0,1	20,0	0,02	10,0
тапек	0,012	3,0	0,007	2,0	0,07	2,8	0,015	3,0	0,001	0,5
кальцію стеарат (магнію стеарат-варіант5)	0,004	1,0	0,002	0,7	0,02	0,8	0,005	1,0	0,001	0,5
Маса таблетки	0,4	100,0	0,35	100,0	0,25	100,0	0,5	100,0	0,2	100,0

Таблиця 2

Варіанти заявленої композиції у формі твердих желатинових капсул

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3		Варіант 4		Варіант 5	
	г	мас %	г	мас %	г	мас %	г	мас %	г	мас %
диклофенак натрію	0,015	7,14	0,02	6,67	0,025	6,76	0,03	23,08	0,06	28,57
глюкозаміну гідрохлорид	0,125	59,52	0,16	53,33	0,16	43,24	0,04	30,77	0,06	28,57
аеросил	0,07	33,34	0,05	16,66	-	-	0,06	46,15	0,09	42,86
кальцію стеарат	-	-	0,07	23,34	0,187	50,0	-	-	-	-
Ємність капсули	0,21	100,0	0,3	100,0	0,37	100,0	0,13	100,0	0,21	100,0

Композиція за варіантами 1-3 відповідає всім фармакологічним і технологічним вимогам: має високу протизапальну, анальгетичну та хондропротекторну активність, є малотоксичною, лікарський порошок у капсулах відповідає нормам сипкості, вологопоглинання і т.д.

Композиція за варіантом 4 містить низьку кількість глюкозаміну гідрохлориду, меншу за визначену терапевтичну активну дозу для заявленої композиції (0,05 г), внаслідок чого у даному випадку відсутній потенціюючий вплив на диклофенак натрію.

Композиція за варіантом 5 містить дозу диклофенаку натрію, більшу за його визначену терапевтичну активну дозу для заявленої композиції, і має небажану побічну дію.

Приклад 4

Протизапальну активність заявленої композиції оцінювали за ступенем впливу останньої на

різні фази запалення (альтерацію, ексудацію, проліферацію), тобто за її антиексудативними, антиальтеративними та антипроліферативними властивостями у порівнянні з аналогічними властивостями окремо диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду.

Досліди проводили на щурах. Антиексудативні властивості всіх зазначених препаратів вивчали на моделі карагенінового набряку та токсичного набряку легень, антиальтеративні властивості - на моделі скарифікованих ран, антипроліферативні - на моделі "ватної" гранульоми [2].

В усіх випадках дослідних тварин поділяли на 4 групи: контрольну та - групи, ліковані заявленою композицією диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом (1:8) та окремо диклофенаком натрію і глюкозаміну гідрохлоридом.

Результати дослідів наведені у таблицях 3-6.

Таблиця 3

Характеристика широти терапевтичної (протизапальної)
дії заявленої композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом

№п/п	Препарат	Протизапальна активність, ED ₅₀ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг на миші	ТІ* за протизапальною активністю	Відносний ТІ за диклофенаком натрію
1	Заявлена композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом	36,00(4,04)**	3850(3120-4570)	106,94	2,31
2	Диклофенак натрію	8,00	370(306-434)	46,25	1
3	Глюкозаміну гідрохлорид	50,0***	>10000	-	-

* - ТІ - терапевтичний індекс** - ED₅₀ композиції, розрахована за диклофенаком натрію*** - ED₂₀

При співставленні показників активності заявленої композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом (табл. 3) видно, що за широтою протизапальної активності композиція в 2,31 рази перевершує диклофенак натрію

Таблиця 4

Антиексудативні властивості заявленої композиції
порівнянні з диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом

Умови дослідження	Доза, мг/кг	Тварини, що вижили, %	Ваговий коефіцієнт	P	Активність, %
Інтакт	-	100	0,67±0,03	-	-
Контроль	-	0	1,77±0,17	p<0,001	0
Заявлена композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом	36,0	44	1,19±0,05	p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02	52,73±1,2
Диклофенак натрію	4,0	22	1,49±0,10	p<0,001 p ₁ >0,05	25,45±1,8
Глюкозаміну гідрохлорид	32,0	17	1,53±0,09	p<0,001 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	17,27±2,1

p - вірогідність розходжень стосовно інтактних тварин, p₁ - вірогідність розходжень стосовно контрольних тварин, p₂ - вірогідність розходжень стосовно тварин, що отримували диклофенак натрію

Дані таблиці 4 свідчать, що за антиексудативними властивостями заявлена композиція перевищує диклофенак натрію у 2 рази, а глюкозаміну гідрохлорид у 3 рази

Таблиця 5

Антиальтеративні властивості заявленої композиції
порівнянні з диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом

Умови дослідження	Доза, мг/кг	Площа ран, мм ²									
		5 день	активність, %	10 день	активність, %	14 день	активність, %	16 день	активність, %	18 день	активність, %
Контроль	-	44,43	-	21,85	-	13,72	-	8,67	-	7,01	-
Заявлена композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом	36	38,13	14,18±1,20*	14,15	34,64±10,98*	2,46	82,07±1,04*	0,00	100,00		
Диклофенак натрію	4	42,86	3,98±0,78	19,43	10,25±1,03	11,46	16,55±0,97	5,92	31,72±0,54	2,96	57,92±1,11
Глюкозаміну гідрохлорид	32	41,46	6,68±2,01	17,33	19,95±2,11	5,73	58,54±1,70	3,22	62,86±0,63	0,00	100,00

*P - достовірність відмінностей по відношенню до диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду (p<0,05)

За результатами вивчення антиальтеративних властивостей повне загоєння ран у дослідних тварин, які одержували заявлену композицію, відбувалося раніше (16-й день експерименту), ніж у тварин, лікованих глюкозаміну гідрохлоридом (18-й день) та диклофенаком натрію (21-й день)

Таблиця 6

Антипроліферативні властивості заявленої композиції порівнянні з диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом

Умови досліджу	Доза мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	P	Активність, %
Контроль	-	42,3±3,9	$p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$	-
Заявлена композиція ди-клофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом	36,0	27,3±1,9	$p < 0,001; p_1 < 0,01; p_2 < 0,001$	35,53±2,1
Диклофенак натрію	4,0	38,4±2,3	$p > 0,05; p_2 > 0,05$	9,20±1,1
Глюкозаміну гідрохлорид	32,0	34,9±2,2	$p > 0,05; p_1 > 0,05$	17,51±2,2

p - вірогідність розходжень стосовно контрольних тварин, p_1 - вірогідність розходжень стосовно тварин, що отримували диклофенак натрію, p_2 - вірогідність розходжень стосовно тварин, що отримували глюкоза міну гідрохлорид

За антипроліферативними властивостями заявлена композиція перевищує диклофенак натрію у 4 рази, а глюкозаміну гідрохлорид - у 2 рази

Підсумки експериментів, результати яких відбиті у таблицях 3-6, свідчать, що заявлена композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом має високу протизапальну активність, яка не досягається простим додаванням активностей диклофенаку натрію та глюкозаміну гідрохлориду, вивчених у тих самих дозах, в яких вони містяться у заявленій композиції, а є неочевидним результатом потенціювання фармакологічної дії диклофенаку натрію у присутності глюкозаміну гідрохлориду. Це дає змогу знизити терапевтично ефективну дозу диклофенаку натрію у композиції і уникнути його вираженої побічної дії

Приклад 5

Анальгетичну активність заявленої композиції вивчали на моделі оцтових корців на білих мишах [2]

Препарат порівняння - диклофенак натрію

Тварини однієї дослідної групи одержували заявлену композицію диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом, інша дослідна група одержувала диклофенак натрію

Активність досліджуваних препаратів оцінювали за середньою ефективною дозою (ED_{50}), середньою летальною дозою (LD_{50}) та індексами терапевтичної активності (TI)

Результати експериментів наведені у таблиці 7

Таблиця 7

Анальгетична активність заявленої композиції порівнянні з диклофенаком натрію

Препарат	Анальгетична активність, ED_{50} , мг/кг	LD_{50} , мг/кг	TI за анальгетичною активністю	Відносний TI за диклофенаком натрію
Композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом	39,1(4,3)*	3850(3120-4570)	98,47	1,33
Диклофенак натрію	5,0	370(306-434)	74	1

* - середня ефективна доза ED_{50} , розрахована за диклофенаком натрію

Аналіз даних таблиці 7 свідчить, що за анальгетичною активністю заявлена композиція перевищує диклофенак натрію. Показово, що більший анальгетичний ефект досягається при меншій дозі диклофенаку натрію у заявленій композиції (4,3 мг/кг) у порівнянні з дозою власне диклофенаку натрію (5,0 мг/кг), причому при суміщенні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом у заявленій композиції виникає неочевидний ефект різкого зниження токсичності препарату у порівнянні з диклофенаком натрію: середня летальна

доза заявленої фармацевтичної композиції у 10 разів перевищує таку для диклофенаку натрію

Приклад 6

Вивчення хондропротекторної активності заявленої фармацевтичної композиції проводили на моделі посттравматичного остеоартрозу у дослідних щурів у порівнянні з контрольною групою тварин та групами, що одержували диклофенак натрію та глюкозаміну гідрохлорид [2]

Показники впливу композиції на метаболізм суглобового хрящу у досліді наведені у таблиці 8

Таблиця 8

Хондропротекторна активність заявленої композиції диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом

Показник	Умови досліджу	Ділянки суглобового хряща			Середнє значення величини рефракції
		Зона дефекту	Хрящ без клітин	Хрящ зі збереженою цитоархітектонікою	
Рефракція ГАГ	Контроль	20,54±0,41	2,38±0,47	26,21±0,39	16,4±0,4
	Заявлена композиція	38,13±0,53p<0,001p ₁ <0,001p ₂ <0,001	4,21±0,89p<0,01p ₁ >0,05p ₂ >0,05	30,72±0,71p<0,001p ₁ <0,001p ₂ <0,001	23,7±0,6p<0,001p ₁ <0,001p ₂ <0,001
	Диклофенак натрію	21,13±0,38p>0,05	2,42±0,42p>0,05	28,12±0,51p>0,05	18,8±0,4p>0,05
	Глюкозаміну гідрохлорид	27,24±0,29p<0,001	3,91±0,69p<0,01	26,81±0,65p>0,05	19,3±0,5p<0,01
Рефракція колагену	Контроль	10,6±0,47	15,8±0,37	17,3±0,39	14,57±0,41
	Заявлена композиція	14,9±0,43p<0,001p ₁ >0,05p ₂ <0,001	23,8±0,89p<0,001p ₁ <0,01p ₂ <0,001	26,3±0,89p<0,01p ₁ >0,05p ₂ <0,001	21,70±0,68p<0,001p ₁ >0,05p ₂ <0,001
	Диклофенак натрію	10,4±0,52p>0,05	15,8±0,31p>0,05	18,1±0,34p>0,05	14,77±0,39p>0,05
	Глюкозаміну гідрохлорид	14,4±0,89p<0,001	20,4±0,51p<0,001	26,3±0,79p<0,001	20,37±0,17p<0,01

p - достовірність різниці у відношенні до контрольних тварин; p₁ - достовірність різниці у відношенні до глюкозаміну гідрохлориду; p₂ - достовірність різниці у відношенні до диклофенаку натрію

Згідно з відомими джерелами інформації диклофенак натрію не має вираженої хондопротекторної активності, проте заявлена композиція диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом безумовно проявляє таку активність, про що свідчать дані таблиці 8

Морфологічні дослідження показали, що заявлена композиція стимулює синтез глікозаміногліканів (ГАГ) і колагену у суглобовому хрящі, має протекторну дію на функціонування клітин суглобового хрящу, знижує кількість деструктивно змінених клітин у ньому

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію з вираженою протизапальною, анальгетичною та хондопротекторною активністю, в якій шляхом сумісного введення глюкозаміну гідрохлориду з диклофенаком натрію досягається потенціювання дії останнього. Тим самим вирішується проблема подолання токсичної дії диклофенаку натрію внаслідок одержання очікуваного терапевтичного ефекту при менших дозах препарату, що

разом з поліпшенням метаболічної функції печінки завдяки дії глюкозаміну гідрохлориду суттєво знижує токсичність. Композиція може бути виконана у формі таблеток або капсул і придатна для безпечного тривалого вживання. Композиція технологічна в умовах промислового виробництва при використанні стандартного обладнання

Джерела інформації

1 Временная Фармакопейная статья Таблетки глюкозамина гидрохлорида, ВФС 42-35-13-99 Утвержд пр Министра здравоохранения РФ № 55 от 17.02.2000 г - 4 с

2 Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред Стефанова О В - К Авіценна, 2001 - С 292-306

3 Компендиум 2001/2002 - лекарственные препараты / Под ред В Н Коваленко, А П Викторова - К МОРИОН, 2001 - С 235-238

4 Патент Российской Федерации (RU) № 2130310, А 61 К 31/70