

Винахід належить до медицини, конкретно, до фармакології, і стосується нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

У медичній практиці застосовуються фармацевтичні композиції з використанням НПЗЗ різної хімічної структури. Зокрема, до НПЗЗ належать похідні саліцилової кислоти (ацетилсаліцилова кислота, дифлунізал), похідні оцтової кислоти (індометацин, суліндак, толметин, диклофенак), похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, напроксен, кетопрофен, сургам), похідні антранілової кислоти (мефенамова кислота, вольтарен), похідні нікотинової кислоти (ніфлумова кислота), піразолони (бутадіон, анальгін, амідопірин), оксиками (піроксикам) і т.д. Для фармацевтичних композицій, основу яких складає НПЗЗ, характерні і властиві НПЗЗ властивості, такі як протизапальна, анальгезивна, жарознижувальна, а також здатність гальмувати агрегацію тромбоцитів (знижувати згортувальність крові). До основних негативних впливів НПЗЗ відносять ульцерогенну (виразка слизової шлунка) і токсичну дію препаратів [Харкевич Д.А. «Фармакологія», Москва, 1999. - С.461-473].

Відома фармацевтична композиція на основі НПЗЗ, широко застосовувана в медичній практиці, ацетилсаліцилова кислота з аскорбіновою кислотою (Аспірин-С), у якій аскорбінова кислота сприяє підвищенню опірності організму і зниженню проникності капілярів [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харьков, Торсинг. 1998, Т.1. - С.167].

Найбільш близькою до композиції, що заявляється, є комбінація ацетилсаліцилової кислоти з діамонійною сіллю бурштинової кислоти при співвідношенні компонентів, %мас: ацетилсаліцилова кислота - 70-80; бурштиновокислий амоній - 20-30 [Патент РФ №2135185 на винахід «Противовоспалительное средство», опублікований в БИ №24 від 27.08.99], однак співвідношення компонентів та застосування конкретних засобів у даній композиції не дозволяє підвищити фармакологічну активність НПЗЗ і знизити токсичність і побічні дії при застосуванні інших НПЗЗ, що вимагають набагато менших доз при лікуванні, у тому числі в поєднанні з іншими сполуками, що дозволяють домогтися найкращого терапевтичного ефекту при відсутності побічних ефектів.

Основною задачею, розв'язуваною пропонованим винаходом, є підвищення фармакологічної активності НПЗЗ та їхніх комбінацій з іншими біологічно активними сполуками, а також усунення побічних явищ і зниження токсичних ефектів НПЗЗ.

Дана задача вирішується тим, що у фармацевтичній композиції, що містить нестероїдний протизапальний засіб, а також сполуку, що підсилює його фармакологічну дію і знижує побічні ефекти і токсичність, як вказану сполуку композиція містить принаймні одну з групи: двохоосновні карбонові кислоти чи їхні солі, амінокислоти чи їхні солі, поліфенольні сполуки чи продукти рослинного та/або тваринного походження, що їх містять, речовини, що мають вітамінну дію, а також принаймні одну цільову добавку, що є вуглеводом та/або сорбентом.

Як нестероїдну протизапальну сполуку композиція може містити ацетилсаліцилову кислоту.

Фармацевтична композиція в кращому варіанті як карбонову кислоту містить бурштинову кислоту.

Як продукт рослинного походження, що містить поліфенольні сполуки, оптимально включити до складу композиції екстракт бадану товстолистого та/або екстракт солодки голої.

Фармацевтична композиція як цільову добавку може містити глюкозу.

В оптимальному варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція містить, у %мас:

ацетилсаліцилову кислоту	25-80
сукцинат амонію	5-30
екстракт бадану	5-20
аскорбінову кислоту	5-20
глюкозу	решта.

Фармацевтична композиція може додатково містити фармацевтично прийнятний носій, придатний для орального введення.

Краще виготовити фармацевтичну композицію у вигляді таблетки чи капсули.

Дана сукупність відмітних ознак явно не впливає для фахівця з рівня техніки. Таким чином, технічне рішення відповідає критеріям винаходу "новизна", "винахідницький рівень". Дане технічне рішення можна використовувати в клінічній практиці як НПЗЗ, що мають сильніший фармакологічний ефект і нижчі показники побічних дій. Таким чином, воно відповідає критерію винаходу «промислова застосовність».

Пропонована композиція має більш високу фармакологічну активність, меншу загальну токсичність і побічні ефекти в порівнянні з аналогами, що входять до рівня техніки, особливо при тривалому застосуванні препарату. Це дозволяє одержати невідомий раніше позитивний ефект.

Як НПЗЗ можуть використовуватися найрізноманітніші сполуки з груп, вказаних вище. Як агент, що підсилює фармакологічну активність НПЗЗ і знижує показники побічних ефектів, до складу композиції можуть вводитися різні фармакологічно прийнятні карбонові кислоти, такі як, наприклад, бурштинова, фумарова, малеїнова, яблучна, їхні калієві, натрієві, амонійні, наприклад, сукцинат амонію, та інші солі, амінокислоти, краще гліцин, таурин, глутамінова кислота, їхні солі, речовини, що мають вітамінну дію, такі як аскорбінова кислота, вітаміни групи В, ретиноли та інші, поліфенольні сполуки рослинного та/або тваринного походження, виділені в чистому виді, наприклад кверцетин, байкалін, або у вигляді екстрактів, наприклад, екстракт собачої кропиви, бадану товстолистого, розторопши плямистої, солодки голої. Агенти, що посилюють активність, вводять в ефективних кількостях, що варіюють у залежності від їхньої природи і призначення композиції. До складу композиції входять як цільова добавка вуглеводи та/або сорбенти. Вони можуть впливати на біодоступність компонентів комбінованого препарату (зміна розпадуваності таблетки, сорбція активних речовин), викликати метаболічний ефект (вуглеводи), а також обмежувати місцеву дію НПЗЗ у шлунково-кишковому тракті, впливаючи тим самим на основний фармакологічний ефект - посилення протизапальної дії, зменшення токсичності і зниження побічних ефектів. Як вуглеводи можуть використовуватися різні моно-, ди- чи поліцукри, такі як, наприклад, глюкоза, фруктоза, сахароза, лактоза, стахіоза та інші. Як сорбент можуть використовуватися такі речовини як, наприклад, активоване вугілля, силікагель, гідроксіапатит, гідроокис

алюмінію, пшеничні висівки, крохмаль, МКЦ.

Приведені вище конкретні речовини призначені для ілюстрації винаходу, але не обмежують його.

Крім зазначених компонентів, до складу композиції при необхідності можуть входити й інші загальноприйнятні у фармації допоміжні речовини, що дозволяють вибрати той чи інший кращий шлях введення композиції. Це можуть бути розчинники, ковзні, обпильовальні речовини, смакові добавки, плівкоутворювальну подібні компоненти.

Композиції можуть знаходитись у різних формах, краще, для перорального введення, такі як розчини, сиропи, порошки, таблетки, капсули.

Властивості запропонованої композиції, що заявляються, були доведені в дослідях на тваринах і в клінічній практиці, які викладені далі у прикладах.

Приклад 1. Посилення протизапальної дії НПЗЗ.

Досліджували вплив на протизапальну активність НПЗЗ таких можливих компонентів композиції:

А) екстрактів з високим змістом поліфенольних сполук - шоломниці байкальської (ЕШБ) і бадану товстолистого (ЕБТ), поліфенольних сполук флавоноїдної структури - силібініну (СБ), кверцетину (КВ),

Б) карбонових кислот - яблучної (ЯБЛ), фумарової (ФУМ), бурштинової (БК) та її амонійної солі (БК-NH₄),

В) амінокислот - глутамінової (ГЛУ), гліцину (ГЛІ), цистеину (ЦИС), таурину (ТАУ),

Г) речовин, що мають вітамінну дію - вітаміни С, В₆, Е, ліпоева кислота (ПК).

Як НПЗЗ використовували сполуки з усіх основних груп препаратів - ацетилсаліцилову кислоту (АСК), індометацин (ІМ), напроксен (НП), вольтарен (ВЛ), ніфлумову кислоту (НК), бутадіон (БН), піроксикам (ПК). Разова доза НПЗЗ варіює від 10мг, наприклад, для піроксикаму, до 500мг, наприклад, для аспірину, і залежить від виду препарату, тяжкості захворювання, віку, ваги хворого.

Досліди проведені на безпородних білих мишах-самцях масою 22-24г. Досліджувані препарати вводили тваринам через зонд у шлунок один раз на добу протягом 5 днів у формі зависі на 1% крохмальному слизу чи водного розчину. Для вибору дози використовуваного препарату використовували дані літератури, одержані на різних тваринах, або в клінічних дослідженнях на¹ людини з урахуванням рекомендованої Міністерством охорони здоров'я методики перерахунку [Правила проведения доклинических исследований фармакокинетики лекарственных средств, Москва, 1998. С.12-13]. АСК використовували в оптимальній протизапальній дозі для мишей - 200мг/кг [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1. - С.165-167], інші НПЗЗ використовували з урахуванням перерахунку терапевтичної дози людини в таких дозах: ІМ (10) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1. - С.173], НП (100) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1. - С.174], ВЛ (10) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1. - С.172], НК (100) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1. - С.176], БН (60) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1. - С.169-171], ПК (8) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1. - С.174].

Сполуки, що посилюють активність НПЗЗ, вводять в ефективних кількостях, що варіюють у залежності від їхньої природи і призначення композиції. Так, карбонові кислоти вводять до складу в кількості від 5мг до 500мг на разову дозу. Кількість амінокислоти може становити від 0,1мг, наприклад для таурину, до 500мг, наприклад, для глутамінової кислоти. Вітаміни входять до складу в біологічно активних дозах, що складають від 2мг, наприклад, для рибофлавіну, до 500мг, наприклад, для аскорбінової кислоти. Фенольні сполуки, як правило, включають до композиції в кількості від 2мг, наприклад, для рутину, до 300мг, наприклад, для екстракту шоломниці байкальської.

В конкретних дослідях, ілюстрованих прикладами, дози карбонових кислот та їхніх солей становили: БК-Na (100), БК-NH₄ (100), ЯБЛ (100) [Терапевтическое действие янтарной кислоты / Під ред. М.Н.Кондрашовой. - Пушино, 1976. С.49-55, С.77-79], ФУМ (100) [Ueda H. et al. Reduction of cisplatin toxicity and lethality by sodium malate in mice//Biol. Pharm. Bull., 1998 Jan, 21:1, 34-43].

Дози амінокислот становили: ГЛУ (100) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.128-129], ГЛІ (100) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.131], ЦИС (50) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.131], ТАУ (50) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.132].

Дози поліфенольних сполук чи екстрактів, що їх містять, становили: ЕШБ - 150мг/кг [Сайфутдинов Р.Р. Влияние шлемника байкальского на энергетический метаболизм головного мозга крыс при гипоксии: Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 1997. 23с.], ЕБТ - 100мг/кг [Хазанов В.А., Смирнова Н.Б., Ильющенко С.В., Митохондриальные эффекты в механизме церебропротекторного действия экстракта бадана толстолистного при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2001, Приложение 1 - с.34-38], кверцетин - 50мг/кг [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.91], силібінін - 50мг/кг [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.1.-С.514-515].

Дози вітамінів становили: Віт. С (50) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.88-89], Віт. В₆ (10), [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.80-81], Віт. Е (20) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998, Т.2. - С.95-96], ліпоева кислота (20) [Машковский М.Д., «Лекарственные средства», Харків, Торсинг. 1998.Т.2. - С.104].

Через годину після останнього введення препаратів мишам робили ін'єкції 0,05мл 1% розчину карагеніну в ізотонічному розчині натрію хлориду під апоневроз правої задньої лапи. Через 3,5год., на піку запалення, тварин забивали шляхом дислокації шийного відділу хребта. Порівнювали масу набряклої та здорової лап і визначали ступінь пригнічення набряку в досліджених групах у порівнянні з контролем за формулою:

$$\frac{\text{приріст маси лапи у контролю} - \text{приріст маси лапи у досліді}}{\text{приріст маси лапи у контролю}} \cdot 100$$

Результати оброблені статистично з використанням непараметричного критерію Вілкоксона [Беленький М.Л. «Элементы количественной оценки фармакологического эффекта», 2-е изд., перероб. і доп. - Л.: Медгиз,

1963. - 152с.].

У таблиці 1 представлені результати роздільної дії досліджуваних препаратів. Видно, що всі НПЗЗ достовірно обмежують розвиток запальної реакції, а інші компоненти композиції не виявили флоголітичної активності.

Таблиця 1

Вплив досліджуваних препаратів на розвиток запального набряку лапи мишей після введення карагеніну (n=10)

Група спостереження (дозамг/кг)	Приріст маси кінцівки,мг	Пригнічення набряку, % до контролю
Контроль	60,1±7,4	-
АСК (200)	41,3±5,2	-31,3*
ІМ (10)	19,0±6,3	-68,3*
НП(100)	28,9±5,4	-51,9*
ВЛ (10)	24,3±5,8	-59,5*
НК (100)	31,1±6,0	-48,3*
БН (60)	32,4±5,2	-46,1*
ПК (8)	28,8±4,9	-52,0*
БК (100)	59,6±5,8	-0,8
БК-НН ₄ (100)	63,5±6,1	+5,7
БК-Na (100)	61,7±4,9	+2,7
ЯБЛ (100)	58,4±6,3	-2,8
ФУМ (100)	59,3±5,5	-1,3
ГЛУ (100)	62,3±5,0	+3,7
ГЛІ (100)	63,0±5,5	+4,8
ЦИС (50)	61,5±6,4	+2,3
ТАУ (50)	60,0±5,6	-0,2
ЕШБ (150)	59,4±3,0	-1,2
ЕБТ (100)	60,5±6,1	-0,7
КВ (50)	58,7±3,6	-2,3
СБ (50)	62,3±6,6	+3,7
Віт. С (50)	59,4	-1,2
Віт. В ₆ (10)	60,5	+0,7
Віт. Е (20)	58,7	-2,3.
Ліпоєва кислота (20)	62,3	+3,7

Примітка. Тут і далі (*) - розходження з контрольним значенням у своїй групі

Таблиця 2

Вплив амінокислот на протизапальну активність НПЗЗ за розвитком набряку лапи мишей після введення карагеніну (n=10)

Препарати	Контроль	ГЛУ (100)	ГЛІ (100)	ЦИС (50)	ТАУ (50)
Контроль	60,1	62,2	63,0	61,5	60,0
АСК (200)	41,3*	38,6 [^]	37,7 [^]	31,6 [^]	37,0 [^]
ІМ (10)	19,0*	15,4 [^]	16,0 [^]	15,9 [^]	15,2 [^]
НП (100)	28,9*	25,1 [^]	26,0 [^]	22,7 [^]	23,8 [^]
ВЛ (10)	24,3*	20,2 [^]	21,1 [^]	19,5 [^]	21,0 [^]
НК (100)	31,1*	26,8 [^]	26,2 [^]	24,9 [^]	26,2 [^]
БН (60)	32,4*	28,4 [^]	27,8 [^]	26,1 [^]	25,7 [^]
ПК (8)	28,8*	23,5 [^]	24,3 [^]	22,8 [^]	24,4 [^]

Примітка. Тут і далі ([^]) - розходження з відповідним значенням у стовпці контролю

Таблиця 3

Вплив поліфенольних сполук на протизапальну активність НПЗЗ за розвитком набряку лапи мишей після введення карагеніну (n=10)

Препарат	Контроль	ЕШБ(150)	ЕБТ(ЮО)	КВ (50)	СБ (50)
Контроль	60,1	59,4	60,5	58,7	62,3
АСК (200)	41,3*	37,3 [^]	36,0 [^]	34,9 [^]	35,3 [^]

ІМ (10)	19,0*	16,0**	15,2**	15,4**	15,8**
НП (100)	28,9*	24,4**	25,2**	23,1**	24,0**
ВЛ (10)	24,3*	19,5**	20,7**	19,0**	19,3**
НК (100)	31,1*	25,7**	25,2**	24,0**	25,9**
БН (60)	32,4*	27,6**	26,1**	26,6**	27,0**
ПК (8)	28,8*	24,0**	23,2**	23,3**	24,5**

Таблиця 4

Вплив карбонових кислот на протизапальну активність
НПЗЗ за розвитком набряку лапи мишей після введення карагеніну (n=10)

Препарат	Контроль	БК-NH ₄ (100)	БК-Na (100)	ЯБЛ (100)	ФУМ (100)
Контроль	60,1	63,5	61,7	58,7	59,3
АСК (200)	41,3*	37,3**	36,0**	34,9**	35,3**
ІМ (10)	19,0*	15,7**	16,4**	16,1**	15,0**
НП (100)	28,9*	24,2**	24,9**	24,0**	25,1**
ВЛ (10)	24,3*	19,9**	20,0**	19,2**	19,5**
НК (100)	31,1*	26,8**	26,0**	25,5**	26,7**
БН (60)	32,4*	28,0**	27,3**	26,2**	26,6**
ПК (8)	28,8*	24,4**	24,3**	23,9**	24,0**

Таблиця 5

Вплив вітамінних препаратів на протизапальну активність
НПЗЗ за розвитком набряку лапи мишей після введення карагеніну (n=10)

Препарат	Контроль	Віт. С (50)	Віт. В ₆ (10)	Віт. Е (20)	ЛК (20)
Контроль	60,1	59,4	60,5	58,7	62,3
АСК (200)	41,3*	38,0**	37,2**	35,5**	36,2**
ІМ (10)	19,0*	16,6**	16,0**	15,0**	15,3**
НП (100)	28,9*	25,2**	25,6**	24,4**	25,1**
ВЛ (10)	24,3*	20,9**	20,2**	19,6**	19,2**
НК (100)	31,1*	26,6**	25,9**	24,8**	26,0**
БН (60)	32,4*	28,1**	27,3**	26,8**	27,2**
ПК (8)	28,8*	24,4**	23,8**	24,0**	23,3**

Таблиця 6

Вплив поліфенольних сполук і рослинних екстрактів, що їх містять, на протизапальну активність комбінації НПЗЗ із карбоновими кислотами, амінокислотами і вітамінами за розвитком набряку лапи мишей після введення карагеніну (n=10)

Препарат	Контроль	ЕШБ (150)	ЕБТ (100)	КВ (50)	СБ (50)
Контроль	60,1	59,4	60,5	58,7	62,3
АСК (200)+БК-NH ₄ (100)	37,3*	33,0**	32,8**	30,0**	31,4**
ІМ (10)+ФУМ (100)	15,0*	12,1**	11,6**	12,7**	11,2**
НП (100)+Віт.С (50)	25,2*	20,7**	21,0**	20,5**	22,0**
ВЛ (10)+Віт.В ₆ (10)	20,2*	16,3**	15,8**	16,2**	15,0**
БН (60)+ГЛУ (100)	28,4*	22,0**	21,9**	22,8**	23,6**
ПК (8)+ГЛІ (100)	24,3*	19,3**	18,2**	17,9**	18,0**

Як видно з таблиць 2-5, поліфенольні сполуки та рослинні екстракти, що їх містять, карбонові кислоти, амінокислоти, вітаміни підвищують протизапальну активність НПЗЗ. У таблиці 6 представлені дані, що демонструють підвищення протизапальної активності композиції, що містить НПЗЗ і вітамін, або карбонову кислоту, або амінокислоту.

Приклад 2. Оцінка впливу вуглеводів і речовин, що мають сорбувальні властивості, на токсичність АСК. Досліди проведені на безпородних білих мишах-самцях масою 22-26г. Гостру токсичність АСК оцінювали за величиною ЛД₅₀ (доза, від якої гине 50% тварин) композиції, що містить АСК+ вуглевод чи сорбент у співвідношенні 4:1, у порівнянні з ЛД₅₀ АСК. Препарати вводили однократно внутрішньошлунково у формі водної суспензії в дозах 350-3000мг/кг групам по 6 мишей. Спостереження вели протягом 14 днів. Як речовини, що мають адсорбуючі властивості, використовували активоване вугілля, білу глину (каолін), алюмінію гідрооксид, магнію трисилікат, гідроксилапатит, мікрокристалічну целюлозу (МКЦ). Як вуглеводи, використовували моноцукри - глюкозу і фруктозу, дицукри - сахарозу і лактозу, і полісахарид - крохмаль картопляний. Результати експерименту оброблені за методом Лічфільда-Вілкоксона [Беленький М.Л. «Элементы количественной оценки фармакологического эффекта», 2-е изд., перероб. і доп. - Л.: Медгиз, 1963. - 152с.].

ЛД₅₀ композиції розрахована на АСК (таблиці 7, 8).

Таблиця 7

Вплив речовин, що мають адсорбуючу активність, на гостру токсичність АСК (n=6)

Препарат	ЛД ₅₀ мг/кг по АСК	Зниження токсичності в
АСК	2340	-
АСК+ активоване вугілля	2612	1,12
АСК+ каолін	2756	1,18
АСК+ алюмінію гідроокис	2695	1,15
АСК+ магнею трисилікат	2574	1,10
АСК+ гідроксилапатит	2638	1,13
АСК+МКЦ	2682	1,15

Таблиця 8

Вплив вуглеводів на гостру токсичність АСК (n=6)

Препарат	ЛД ₅₀ г/кг по АСК	Зниження токсичності в
АСК	2340	-
АСК+ глюкоза	2542	1,09
АСК+ фруктоза	2620	1,12
АСК+ сахароза	2530	1,15
АСК+ лактоза	2632	1,08
АСК+ крохмаль картопляний	2816	1,20

Судячи з отриманих даних, речовини, що мають адсорбувальні властивості, а також вуглеводи при спільному застосуванні з ' НПЗЗ, ацетилсаліциловою кислотою, зменшують її токсичність.

Приклад 3. Оцінка впливу вуглеводів і речовин, що мають сорбувальні властивості, в дозах 100мг/кг, на фармакологічну активність НПЗЗ у комбінації зі сполукою, що підсилює його дію, обраною з групи: двохосновні карбонові кислоти, їхні солі, амінокислоти, поліфенольні сполуки, продукти рослинного чи тваринного походження, що їх містять, вітаміни. Дози використаних сполук вказані в таблиці і виражені в мг/кг. Досліди проведені на безпородних білих мишах-самцях масою 22-26г.

Таблиця 9

Вплив сорбентів і вуглеводів на протизапальну активність
комбінації НПЗЗ із карбоновими кислотами, амінокислотами, вітамінами,
поліфенольними сполуками за розвитком набряку лапи мишей після введення каогеніну (n=10)

Препарат	Контр.	АВ	ТС	МКЦ	ГЛЮ	ЛАК	ФРУ
Контроль	60,1	62,2	58,3	61,7	63,0	58,8	61,1
АСК (200)+5К-NH ₄ (100)	37,3*	35,5*^	36,0*^	34,7*^	35,1*^	36,2*^	35,4*^
ІМ (10)+ФУМ (100)	15,0*	13,6*^	12,9*^	12,6*^	12,8*^	14,1*^	13,5*^
НП (100)+Віт. С (50)	25,2*	23,0*^	22,3*^	24,0*^	22,9*^	22,2*^	22,0*^
ВЛ (10)+Віт. В ₆ (10)	20,2*	18,4*^	17,8*^	16,9*^	17,7*^	18,5*^	19,0*^
БН (60)+ГЛУ 100	28,4*	26,3*^	27,0*^	25,9*^	26,7*^	25,2*^	26,4*^
ПК (8)+ГЛІ (100)	24,3*	20,5*^	21,2*^	22,0*^	22,5*^	21,6*^	22,9*^
АСК (200)+ЕШБ (150)	37,3*	34,2*^	35,0*^	33,1*^	34,9*^	35,3*^	34,7*^
ІМ (10)+ЕБТ (100)	15,2*	13,1*^	13,7*^	12,6*^	13,2*^	13,0*^	12,0*^
НП (100)+КВ (50)	23,1*	20,2*^	21,0*^	19,8*^	21,4*^	20,5*^	20,7*^
ВЛ (10)+СБ (50)	19,3*	16,9*^	17,2*^	17,4*^	16,6*^	17,0*^	17,8*^

Примітка: АВ - активоване вугілля, ТС -магнею трисилікат, МКЦ - мікрокристалічна целюлоза, ГЛЮ - глюкоза, ЛАК - лактоза, ФРУ - фруктоза.

Проведене дослідження вказує на збільшення фармакологічної активності досліджених комбінацій НПЗЗ із карбоновими кислотами, амінокислотами, вітамінами, поліфенольними сполуками та рослинними екстрактами, що їх містять, під дією вуглеводів і речовин, що мають сорбувальні властивості.

Приклад 4. Клінічне дослідження впливу вуглеводів і речовин, що мають сорбувальні властивості, на вияви побічних ефектів НПЗЗ та їхніх комбінацій з вітамінами, карбоновими кислотами, флавоноїдами або рослинним екстрактом, що їх містить. Дослідження проведені на 14-и амбулаторних хворих у віці 32-68 років, обох статей, що приймали НПЗЗ як курсове лікування (4-5 тижнів) з приводу загострення хронічних запальних захворювань; 10 пацієнтів приймали ацетилсаліцилову кислоту в комбінації із сукцинатом амонію для зниження згортваності крові після перенесеного інфаркту міокарда. Сукцинат амонію входив до складу комбінації для відновлення енергетичного обміну міокарда. Частина пацієнтів (6 осіб) приймали ортофен

(0,05г) разом з вітамінами Р та С (по 0,1г) з приводу загострення ревматоїдного артриту (3 рази в день 5 тижнів). Препарати давали у вигляді порошку. Троє з обстежених хворих одержували суміш препаратів з картопляним крохмалем (1:1). Усі пацієнти, що одержували комбінацію з крохмалем, краще переносили лікарський засіб. У них були менш виражені диспептичні явища, головні болі, запаморочення. Група з 8 осіб одержувала індометацин разом із флавоноїдвмісним препаратом «Карсил» з приводу подагри (2 особи), тромбофлебиту (4 особи) і ревматоїдного артриту (2 особи). Як і в попередньому випадку, препарат одержували у вигляді порошку (по 0,05г індометацину і 0,25г карсилу 3 рази в день перший тиждень, а потім 4 тижня по 4 рази в день). Половина групи одержувала препарат разом з мікрокристалічною целюлозою у ваговому співвідношенні 1:2. В усіх без винятку пацієнтів, що одержували разом з комбінованим препаратом НПЗЗ і біофлавоноїду сорбент - МКЦ, у меншому ступені були виражені побічні ефекти індометацину, зокрема, диспептичні явища, запаморочення, головний біль. Тоді як у групі, що не одержувала сорбент, 1 пацієнт змушений був наприкінці 3-го тижня припинити прийом препарату через сильні болі в епігастрії, блювоту; ще одному хворому знадобилося застосування антигістамінних засобів для купірування алергічних явищ.

Половина пацієнтів з 10 осіб одержували ацетилсаліцилову кислоту як антиагрегантний засіб разом із сукцинатом амонію (0,25г і 0,1г, відповідно), а друга половина - вказану комбінацію з активованим вугіллем (0,35г) 2 рази в день 8 тижнів. Четверо з п'яти, що одержували сорбент, відзначали кращу переносність суміші АСК і сукцинату амонію (вони приймали цю комбінацію і раніше), у всіх п'ятьох в меншому ступені були виражені диспептичні явища.

Таким чином, одержані дані свідчать про зниження побічних ефектів при спільному застосуванні НПЗЗ у комбінації з іншими біологічно активними сполуками і вуглеводів або речовин, що мають сорбувальні властивості.

Приклад 5. Приведемо приклади раціональних комбінацій НПЗЗ із речовинами, що підсилюють фармакологічну активність, а також сорбентами чи вуглеводами. Дані комбінації були одержані після проведення досліджень дослідним шляхом.

Рецепт 1.

Ацетилсаліцилова кислота 0,5г

Вітамін С 0,1г

Глюкоза до 0,5г

(дана рецептура є технологічною у виготовленні)

Рецепт 2.

Ацетилсаліцилова кислота 0,5г

Рутин 0,1г

Крохмаль 0,01г

Глюкоза до 0,5г

(препарат є технологічним у виготовленні і високоефективним)

Рецепт 3.

Індометацин від 0,025 до 0,05г

Силімарин 0,01г

Активоване вугілля від 0,02 до 0,5г

(препарат в усіх комбінаціях зберігає високу ефективність і малотоксичен)

Рецепт 4.

Ацетилсаліцилова кислота 0,25г

Сукцинат амонію 0,1г

Екстракт бадану 0,1г

МКЦ 0,05г

Рецепт 5.

Ацетилсаліцилова кислота 0,4г

Сукцинат амонію 0,1г

Екстракт бадану 0,03г

Аскорбінова кислота 0,03

Глюкоза 0,04г

Рецепт 6.

Ацетилсаліцилова кислота 0,25г

Сукцинат амонію 0,15г

Екстракт солодки 0,05г

Аскорбінова кислота 0,05г

Глюкоза 0,1г

Рецепт 7.

Ортофен 0,05г

Вітамін Р 0,1г

Вітамін С 0,1г

Крохмаль 0,25г

Рецепт 8.

Бутадіон 0,05г

Глутамінова кислота 0,1г

Лактоза 0,2г

Крохмаль 0,1г

Магнію стеарат 0,05г

Промислова застосовність

Фармацевтичні композиції, що заявляються, можуть знайти широке застосування для лікування різних захворювань, що вимагають застосування НПЗЗ.

Пропоновані фармацевтичні композиції з різних сполучень компонентів, що підсилюють фармакологічну дію НПЗЗ і в той же час знижують їхню токсичність і побічні дії, дозволять підвищити ефективність лікування хворих і знизити кількість негативних ефектів і ускладнень у пацієнтів, що потребують застосування НПЗЗ.