



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56838 (13) A

(51) 7 A61K9/20, A61K9/48,
A61K31/70, A61K31/195МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

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

1

2

(21) 2002097725

(22) 27 09 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, Отришко 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 хондропротекторною, протизапальною та анальгетичною дією на основі диклофенаку натрію, яка відрізняється тим, що додатково містить N-ацетилглюкозамін та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини

2 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що містить терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію та N-ацетилглюкозаміну у пропорції від 1:1, краще 1:8, до 1:30

3 Фармацевтична композиція за п 1 або 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 таблеток

5 Фармацевтична композиція за п 1, або п 2, або 4, яка відрізняється тим, що допоміжні речовини вибрано з групи, що складається з натрію метабісульфату, лактози, цукрози, таблетози, мікрокристалічної целюлози, аеросилу, силіксу, крохмалю, натрію кроскармелози, копідону, тальку, кальцію

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

6 Фармацевтична композиція за будь-яким з пп 1, 2, 4, 5, яка відрізняється тим, що включає наступне співвідношення компонентів, мас. %

диклофенак натрію	2-10
N-ацетилглюкозаміну	10-60
натрію метабісульфат (необов'язково)	0,2-1
лактоза або цукроза або таблетоза	5-30
мікрокристалічна целюлоза або натрій кроскармелоза	5-35
аеросил або силікс	1-5
крохмаль (необов'язково) або копідон	1-6
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 п 1 або п 2, або 7, яка відрізняється тим, що тверда желатинова капсула містить терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію і N-ацетилглюкозаміну та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини при співвідношенні компонентів (мас. %)

диклофенак натрію	2-10
N-ацетилглюкозаміну	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-рухального апарату та м'яких тканин

Широкого застосування у світовій медичній практиці набув нестероїдний протизапальний засіб Диклофенак натрію, який застосовується при ліку-

(13) A
(11) 56838
(19) UA

ванні ревматизму, ревматоїдного артриту та артрозу, 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, Диклонат тощо.

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

Диклофенак натрію проявляє виражену протизапальну, анальгетичну та антипіретичну активність. Механізм його дії полягає в гальмуванні біосинтезу простагландинів шляхом інгібування ферменту простагландинсинтетази.

Препарат випускається в формі таблеток або капсул, популярні також супозиторії, гелі, розчини для ін'єкцій.

Вміст диклофенаку натрію у таблетках та капсулах, звичайно становить 0,025г, 0,05г, рідше - 0,1г, решту складають фармацевтичне прийнятні допоміжні речовини.

Таблетки Диклофенак виробництва ВАТ ХФЗ "Червона зірка" містять 0,05г диклофенаку натрію та допоміжні інгредієнти: целюлозу мікрокристалічну, крохмаль, цукор молочний, магнію стеарат, аеросил [2].

Препарати у формі капсул Диклоберл Ретард виробництва Berlin-Chemie та Диклофенак натрію виробництва Магк містять 0,1г та 0,025г диклофенаку натрію відповідно [2].

Не зважаючи на безсумнівну клінічну ефективність 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.

Відомі також препарати, які містять диклофенак натрію у композиції з іншим лікарським засобом. Так, зокрема, препарат Диклофенак натрію + Парацетамол (Долорен) виробництва Elegant India, який випускається у таблетках і містить диклофенаку натрію 50мг, парацетамолу 325мг. Решту становлять інші інгредієнти: лактоза, розчин сорбітолу 70%, полівідон, крохмаль, магнію стеарат, тальк, крохмаль-гліколят натрію [2].

Фармакологічна дія зазначеного препарату обумовлена активністю діючих речовин: диклофенаку натрію та парацетамолу. Останній має переважно анальгезуючу та жарознижуючу активність при майже 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, метемоглобінемія.

N-ацетилглюкозамін - ацетильована форма

аміноцукру 2-D-(+)-глюкозаміну - є структурною одиницею глікозаміногліканів сполучної тканини суглобового хряща, ока та ін. органів. Основними глікозаміногліканами хрящової тканини є хондроїтин-6-сульфат, хондроїтин-4-сульфат, кератансульфат, гіалуронова кислота, до складу яких входить N-ацетилглюкозамін, що забезпечує механічну стійкість та пластичність клітинних мембран. Оскільки N-ацетилглюкозамін є невід'ємним структурним компонентом суглобового хряща, екзогенне його введення набуває особливої значущості при захворюваннях суглобів з деструктивним компонентом (артрози). Зважаючи на ендогенне походження, даний компонент не має токсичної дії та не викликає суттєвих побічних ефектів [3].

Хімічна субстанція N-ацетилглюкозаміну випускається фірмою "Sigma" (Японія).

Задачею винаходу є створення фармацевтичної композиції з високою хондропротекторною, протизапальною та анальгетичною дією на основі диклофенаку натрію шляхом поєднання останнього з N-ацетилглюкозаміном при певному співвідношенні у терапевтичних ефективних дозах та сполученні з фармацевтичне 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 хондропротекторною, протизапальною та анальгетичною активністю на основі диклофенаку натрію додатково передбачений вміст N-ацетилглюкозаміну та допоміжних фармацевтичне прийнятних речовин, причому фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію і N-ацетилглюкозаміну у пропорції від 1 : 1, краще 1 : 8, до 1 : 30 і призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі: таблеток або капсул. Допоміжні фармацевтичне прийнятні речовини у складі таблеток вибрано з групи, що складається з натрію метабісульфіту, лактози, цукрози, таблетози, мікрокристалічної целюлози, аеросилу, силіксу, крохмалю, натрію кроскармелози, колідону, тальку, кальцію стеарату, магнію стеарату або фармацевтичне прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються у необхідних комбінаціях, причому фармацевтична композиція задовольняє загальному складу (мас %):

диклофенак натрію	2 - 10,
N-ацетилглюкозаміну	10 - 60,
натрію метабісульфіт (необов'язково)	0,2 - 1,
лактоза або цукроза або таблетоза	5 - 30,
мікрокристалічна целюлоза або натрій кроскармелоза	5 - 35,
аеросил або силікс	1 - 5,
крохмаль (необов'язково) або колідон	1 - 6,
тальк	1 - 3,
кальцію стеарат або магнію стеарат	0,5 - 1

У фармацевтичній композиції, виконаній у формі капсул, тверда желатинова капсула містить терапевтично ефективну кількість диклофенаку натрію і N-ацетилглюкозаміну та допоміжні фар-

мацевтично прийнятні речовини при співвідношенні компонентів (мас %)

диклофенак натрію	2 - 10,
N-ацетилглюкозаміну	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 і наповнювачів, зокрема, лактози, або фармацевтично прийнятних замінників речовин зазначеної групи, які використовуються окремо або у комбінації

Безумовною перевагою заявленої композиції є неочевидний ефект потенціювання дії диклофенаку натрію у присутності N-ацетилглюкозаміну 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 N-ацетилглюкозаміну. N-ацетилглюкозамін, маючи виражену мембранотропність і спорідненість до іонів Ca^{2+} , сприяє більш повному включенню диклофенаку натрію до мембранних ліпідів і призводить до підвищення біодоступності останнього, введенного спільно з N-ацетилглюкозаміном. Токсичні характеристики диклофенаку натрію знижуються внаслідок поліпшення метаболічної функції печінки завдяки дії N-ацетилглюкозаміну

Експериментально досліджено, що зазначене явище має місце при співвідношенні диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном 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, N-ацетилглюкозамін 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 N-ацетилглюкозаміну 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 фармацевтичних прийнятних речовин для таблеток і капсул визначений експериментальним шляхом. Натрію метабісульфат є антиоксидантом і попереджує процеси окислення, що підвищує стабільність діючих речовин під час зберігання. Присутність лактози у композиції збільшує механічну міцність таблеток, підвищує плинність таблетної маси та відіграє роль наповнювача для композиції в формі

капсул. Введення мікрокристалічної целюлози також сприяє підвищенню механічної міцності таблеток, підвищує пресованість таблетної маси і сприяє швидкому розпаданню таблеток у шлунково-кишковому тракті. Крохмаль виступає як додаткова розпушуюча речовина. Аеросил відіграє у композиції роль волого-регулятора, підвищує плинність таблетної маси та є ковзною речовиною для композиції у формі капсул. Тальк також виступає як ковзна речовина для капсульної форми та підвищує плинність таблетної маси. Кальцію стеарат відіграє роль змазуючої речовини, що зменшує силу виштовхування запресованої таблетки з матриці та ковзної речовини для капсульної композиції

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, г	мас %
диклофенак натрію	0,015	5,56
N-ацетилглюкозамін	0,125	46,3
натрію метабісульфат (необов'язково)	0,002	0,74
лактоза	0,0375	13,88
мікрокристалічна целюлоза	0,0575	21,3
крохмаль картопляний (необов'язково)	0,015	5,56
аеросил	0,0072	2,66
тальк	0,0081	3,0
кальцію стеарат	0,0027	1
Маса таблетки	0,27	100,0

Наведена композиція має високу хондропротекторну, протизапальну та анальгетичну 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 має виражену терапевтичну дію і відповідає технологічним вимогам

Композиція за варіантом 3 нетехнологічна. Під час пресування таблеток композиції потрібний високий тиск виштовхування запрессованої таблетки з матриці через недостатню кількість змазуючої речовини кальцію стеарату у складі

Таблетки композиції за варіантом 4 не відповідають вимогам Державної фармакопеї України за стійкістю на роздавлювання і мають високий показник стираності під час фасування і пакування через низький вміст зв'язуючої речовини - мікрористаличної целюлози і велику кількість аеросилу

Композиція за варіантом 5 нетехнологічна, оскільки має низький показник сипкості при об'ємному автоматизованому дозуванні в матриці таблеткового преса через недостатню кількість ковзних допоміжних речовин

Приклад 3

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

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

Композиція за варіантами 1,2 відповідає всім фармакологічним і технологічним вимогам, має високу хондропротекторну, протизапальну та анальгетичну активність, є малотоксичною, лікарський порошок у капсулах відповідає нормам сипкості

Композиція за варіантом 3 містить низьку кількість ковзної речовини тальку і не містить аеросилу. Внаслідок чого порошок не сиплеться в капсулу в процесі інкапсулювання

Композиція за варіантом 4 містить дозу диклофенаку натрію, більшу за його визначену терапевтичну активну дозу для заявленої композиції, і має не бажану побічну дію

Приклад 4

Хондропротекторну активність заявленої фармацевтичної композиції вивчали на моделі посттравматичного остеоартрозу у щурів у порівнянні з контрольною групою тварин та групами, що одержували диклофенак натрію та N-ацетилглюкозамін [1]

Показники впливу композиції на метаболізм суглобового хрящу у досліді представлені у таблиці 3

Аналіз літературних джерел показав, що диклофенак натрію не має вираженої хондропротекторної активності, проте заявлена композиція диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном безумовно проявляє таку активність, про що свідчать дані таблиці 3

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

Приклад 5

Протизапальну активність заявленої композиції вивчали за її впливом на різні фази запалення -

альтерацію, ексудацію та проліферацію у порівнянні з аналогічною дією окремо диклофенаку натрію та N-ацетилглюкозаміну

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 [1]

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

Результати дослідів наведені у таблицях 4 - 6

Аналіз показників активності заявленої композиції диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном (табл. 4) показує, що по широті протизапальної активності композиція перевершує диклофенак натрію в 3,30 разів

За антиексудативними властивостями на моделі токсичного набряку легень (табл. 5) заявлена композиція перевищує диклофенак натрію у 2,4 рази, а N-ацетилглюкозамін - у 2,7 разів

Аналіз результатів досліджень антиальтеративних властивостей показує, що повне загоювання ран у дослідних тварин, які одержували заявлену композицію, відбувалося раніше ($14,63 \pm 0,12$ добу експерименту), ніж у тварин, лікованих N-ацетилглюкозаміном ($16,45 \pm 0,22$ добу) і диклофенаком натрію ($21,86 \pm 0,14$ добу)

За антипроліферативними властивостями заявлена композиція перевищує диклофенак натрію у 5 разів, а N-ацетилглюкозамін - у 2 рази

Аналіз результатів дослідів (табл. 4 - 7) свідчить, що заявлена композиція диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном має високу протизапальну активність, яка не досягається простим додаванням активностей диклофенаку натрію та N-ацетилглюкозаміну, вивчених у тих самих дозах, в яких вони містяться у заявленій композиції, а є неочевидним результатом потенціювання фармакологічної дії диклофенаку натрію у присутності N-ацетилглюкозаміну. Це дає змогу знизити терапевтичну ефективну дозу диклофенаку натрію у композиції і уникнути його вираженої побічної дії

Приклад 6

Анальгетичну активність заявленої композиції вивчали на моделі оцтово-кислих корчів на білих мишах [1]

Препарат порівняння - диклофенак натрію

Тварини однієї дослідної групи одержували заявлену композицію диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном, інша дослідна група одержувала диклофенак натрію

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

Результати експериментів наведені у таблиці 8

Як показують дані досліджень (табл. 8), за анальгетичною активністю заявлена композиція перевершує диклофенак натрію. Більший анальгетичний ефект досягається при меншій дозі диклофенаку натрію у композиції (DE_{50} композиції за

диклофенаком натрію = 3,9мг/кг) у порівнянні з середньою ефективною дозою власне диклофенаку натрію (5,0мг/кг). За широтою анальгетичної дії досліджувана композиція в 1,67 разів перевершує диклофенак натрію. В той же час, при суміщенні диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном у заявленій композиції виникає неочевидний ефект різкого зниження токсичності препарату у порівнянні з диклофенаком натрію: середня летальна доза заявленої фармацевтичної композиції у 11,65 разів перевищує таку для диклофенаку натрію.

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію з вираженою хондропротекторною, проти-запальною та анальгетичною активністю, в якій шляхом сумісного введення N-ацетилглюкозаміну 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 N-ацетилглюкозаміну 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 Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. - К: Авіценна, 2001 - С. 292 - 306.

2 Компендіум 2001/2002 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - К: МОРИОН, 2001 - С. 235 - 238.

3 Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека, Т.2 - М: Мир, 1993 - С. 299 - 318.

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	0,03	6,0	0,012	3,43	0,025	8,93	0,02	8,33	0,04	8,16
N-ацетил-глюкозамін	0,24	48,0	0,096	27,44	0,165	58,93	0,12	50,0	0,29	59,18
Натрію метабі-сульфат	0,001	0,2	-	-	0,0015	0,54	0,001	0,42	0,0044	0,9
Крохмаль (копідон - варіант 4)	-	-	0,0018	0,52	0,0005	0,18	0,0048	2,0	0,0245	5,0
лактоза (таблетоза - варіант 3)	0,09	18,0	0,1005	28,71	0,034	12,14	0,0612	25,50	0,0196	4,0
мікрокристалічна целюлоза (натрій кроскармеллоза - варіант 1)	0,107	21,4	0,11	31,43	0,04	14,29	0,0072	3,0	0,1016	20,74
аеросил	0,018	3,6	0,0175	5,0	0,008	2,86	0,0168	7,0	0,0025	0,51
тальк	0,01	2,0	0,0088	2,5	0,0057	2,04	0,0068	2,83	0,0025	0,51
кальцію стеарат (магнію стеарат - варіант 4)	0,004	0,8	0,0034	0,97	0,0003	0,11	0,0022	0,92	0,0049	1,0
Маса таблетки	0,5	100,0	0,35	100,0	0,28	100,0	0,24	100,0	0,49	100,0

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 %
диклофенак натрію	0,013	10,0	0,017	8,1	0,03	10,0	0,06	16,22
N-ацетил-глюкозамін	0,078	60,0	0,125	59,5	0,14	46,7	0,285	77,03
лактоза	0,035	27,0	0,052	24,8	0,128	42,7	-	-
аеросил	-	-	0,01	5,0	-	-	0,018	4,85
тальк	0,004	3,0	0,006	2,8	0,002	0,7	0,007	1,9
Ємність капсули	0,13	100,0	0,21	100,0	0,3	100,0	0,37	100,0

Таблиця 3

Хондропротекторна активність заявленої композиції диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном

Показник	Умови дослідів	Ділянки суглобового хряща			Середнє значення величини рефракції
		Зона дефекту	Хрящ без клітин	Хрящ зі збереженою цитоархпектонкою	
Рефракція ГАГ	Контроль	22,14 ± 0,22	3,08 ± 0,61	28,17 ± 0,23	17,8 ± 0,4
	Заявлена композиція	40,83 ± 0,44 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	6,81 ± 0,62 p < 0,001 p < 0,01 p ₂ < 0,001	37,85 ± 0,42 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	28,5 ± 0,5 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001
	Диклофенак натрію	22,37 ± 0,51 p > 0,05	3,23 ± 0,12 p > 0,05	28,19 ± 0,70 p > 0,05	17,9 ± 0,4 p > 0,05
	N-ацетилглюкозамін	32,84 ± 0,43 p < 0,001	4,97 ± 0,15 p < 0,01	30,92 ± 0,71 p < 0,002	22,9 ± 0,4 p < 0,001
Рефракція колагену	Контроль	11,4 ± 0,31	14,6 ± 0,82	18,1 ± 0,17	14,70 ± 0,43
	Заявлена композиція	17,1 ± 0,36 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	26,4 ± 0,65 p < 0,001 p ₁ < 0,02 p ₂ < 0,001	29,3 ± 0,54 p < 0,001 p ₁ < 0,02 p ₂ < 0,001	24,27 ± 0,52 p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001
	Диклофенак натрію	10,9 ± 0,44 p > 0,05	15,1 ± 0,72 p > 0,05	18,8 ± 0,49 p > 0,05	14,93 ± 0,55 p > 0,05
	N-ацетилглюкозамін	14,9 ± 0,60 p < 0,001	24,3 ± 0,47 p < 0,001	27,1 ± 0,22 p < 0,001	22,10 ± 0,43 p < 0,001

p - достовірність різниці у відношенні до контрольних тварин,
 p₁ - достовірність різниці у відношенні до N-ацетилглюкозаміну,
 p₂ - достовірність різниці у відношенні до диклофенаку натрію

Таблиця 4

Характеристика широти терапевтичної (протизапальної) дії заявленої композиції диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном

№ п/п	Препарат	Протизапальна активність, DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг на мишах	ТІ* за протизапальною активністю	Відносний ТІ за диклофенаком натрію
1	Заявлена композиція диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном	28,26 (3,14)**	4310 (3510 ÷ 5120)	152,51	3,30
2	Диклофенак натрію	8,00	370 (306 ÷ 434)	46,25	1

* - ТІ - терапевтичний індекс

** - DE₅₀ композиції, розрахована за диклофенаком натрію

Таблиця 5

Антиексудативні властивості заявленої композиції у порівнянні з диклофенаком натрію та N-ацетилглюкозаміном

Умови дослідів	Доза мг/кг	Тварини, що вижили, %	Ваговий коефіцієнт	P	Активність, %
Інтакт	-	100	0,71 ± 0,06	-	
Контроль	-	0	1,59 ± 0,07	p < 0,001	0
Заявлена композиція диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном	28,00	67	1,02 ± 0,03	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01	64,77 ± 1,3
Диклофенак натрію	3,00	33	1,35 ± 0,05	p < 0,001 p ₁ < 0,02	27,27 ± 1,1
N-ацетилглюкозамін	25,00	20	1,38 ± 0,09	p < 0,001 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	23,86 ± 0,9

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

Таблиця 6

Антиальтеративні властивості заявленої композиції у порівнянні з диклофенаком натрію та N-ацетилглюкозаміном

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Площа ран, мм ²									
		5 день	активність, %	10 день	активність, %	13 день	активність, %	15 день	активність, %	17 день	активність, %
Контроль	-	41,68	-	23,21	-	15,12	-	9,35	-	6,42	-
Заявлена композиція диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном	28	34,82	16,46 ± 0,93*	14,65	36,88 ± 0,71*	2,26	85,05 ± 0,64*	0,00	100,00		
Диклофенак натрію	3	40,28	3,36 ± 0,57	21,13	8,96 ± 0,84	13,03	13,82 ± ± 1,17	6,92	25,99 ± ± 0,14	3,17	50,62 ± ± 0,83
N-ацетилглюкозамін	25	38,26	8,21 ± 1,05	18,53	20,16 ± ± 1,28	5,15	65,94 ± ± 0,84	2,97	68,24 ± ± 0,91	0,00	100,00

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

Таблиця 7

Антипроліферативні властивості заявленої композиції у порівнянні з диклофенаком натрію та N-ацетилглюкозаміном

Умови досліджу	Доза мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	P	Активність, %
Контроль	-	39,2 ± 2,8	-	-
Заявлена композиція диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном	28,0	23,5±1,4	p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01	40,05 ± 1,8
Диклофенак натрію	3,0	36,1±2,1	p > 0,05 p ₂ > 0,02	7,91±0,9
N-ацетилглюкозамін	25,0	30,3±1,7	p < 0,001 p ₁ > 0,02	22,70 ± 2,3

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

Таблиця 8

Анальгетична активність заявленої композиції у порівнянні з диклофенаком натрію

Препарат	Анальгетична активність, DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	ТІ за анальгетичною активністю	Відносний ТІ за диклофенаком натрію
Композиція диклофенаку натрію з N-ацетилглюкозаміном	34,9 (3,9)*	4310 (3510 ÷ 5120)	123,50	1,67
Диклофенак натрію	5,0	370 (306 ÷ 434)	74	1

* - середня ефективна доза DE₅₀, розрахована за диклофенаком натрію

