



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102255** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/7008 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 19/00

A61P 17/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 15104**

(22) Дата подання заявки: **15.12.2010**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.06.2013**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **12.09.2011, Бюл.№ 17**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.06.2013, Бюл.№ 12**

(72) Винахідник(и):

Зупанець Ігор Альбертович (UA),

Брунь Лідія Володимирівна (UA),

Мохорт Микола Антонович (UA),

Попов Сергій Борисович (UA)

(73) Власник(и):

Зупанець Ігор Альбертович,

вул. Гагаріна, 93, м. Південне, Харківська
обл., 62461 (UA),

Брунь Лідія Володимирівна,

вул. Героїв Праці, 68, м. Харків-121, 61121
(UA),

Мохорт Микола Антонович,

вул. Серафимовича, 6, кв. 77, м. Київ-152,
02152 (UA),

Попов Сергій Борисович,

пров. Островського, 5, м. Дергачі,
Харківська обл., 62300 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

US 2008/0279931 A1, опубл. 13.11.2008

US 2002/0058642 A1, опубл. 16.05.2002

WO 03/099013 A1, опубл. 04.12.2003

EA 007598 B1, опубл. 29.12.2006

Зупанец І.А., Дрогозов С.М., Бездетно Н.В.

и др. Влияние глюкозамина на

антиэкссудативный эффект нестероидных

противовоспалительных средств //

Фармакология и токсикология. 1991, - Т. 54,
№ 2. - С. 61-63

Модифікація фармакологічних

властивостей нестероїдних протизапальних

препаратів аміноцукром глюкозаміну

гідрохлоридом: мед.рекоменд. /уклад С

Б.Попов - Харьков вид-во НФаУ, 2007. –
23 с.

Лиля А.М. Применение комбинированных

препаратов в терапии остеоартроза //

Медицинский совет, 2009. -N 3. - С.61-64

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, АНАЛГЕТИЧНОЮ, РЕПАРАТИВНОЮ ТА
ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ**

UA 102255 C2

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини та фармації, зокрема до фармацевтичних препаратів з протизапальною, аналгетичною, репаративною та хондропротекторною активністю. Композиція за винаходом містить мефенамову кислоту з глюкозаміном гідрохлоридом та/або N-ацетилглюкозаміном.

Винахід належить до фармації та медицини, зокрема до нових лікарських препаратів комбінованого складу з протизапальною, аналгетичною, репаративною та хондропротекторною активністю.

Протизапальні та аналгетичні засоби знайшли широке застосування у медичній практиці особливо при лікуванні захворювань сполучної тканини (остеоартрозу, остеопорозу, ревматоїдного артриту та ін.). На сьогодні лікарські препарати, які застосовуються для лікування цих патологій, дуже різноманітні за хімічною структурою. Проте слід зазначити, що більшість з них мають побічні ефекти, які виникають при їх використанні. Деякі з них погіршують структуру сполучної тканини при тривалому застосуванні, тому є недостатньо перспективними. У зв'язку з цим розробка високоефективних препаратів комбінованого складу з багатоспрямованою дією та з мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини та фармації.

Відомі класичні лікарські препарати синтетичного походження з протизапальною та аналгетичною дією диклофенак натрію і анальгін [Машковский М. Д. Лекарственные средства. - М: "Изд-во Новая Волна", 2008. - С. 170, 159].

Головним недоліком зазначених препаратів є серйозні побічні ефекти, серед яких головний біль, атонія кишечника, ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін).

Відомий також засіб у формі таблеток або капсул - мефенамова кислота (N-(2,3-диметилфеніл) антранілова кислота) [Компендіум 2008 - Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2008. — Т. I, Л. 892, Т. II, С. 156] - нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) та ненаркотичний анальгетик. За вираженістю анальгезуючого та протизапального ефекту мефенамова кислота перевищує саліцилати, а за жарознижуючою активністю відповідає фенілбутазону і саліцилатам. Мефенамова кислота інгібує протеолітичні ферменти, стабілізує білкові структури клітинних мембран. Вона порівнянно малотоксична, не впливає на гемопоєз, має найменш виражений ульцерогенний ефект, ніж фенілбутазон та саліцилати, що дозволяє використовувати мефенамову кислоту при непереносимості останніх. Препарат показаний для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату: ревматизму, ревматоїдного та подагричного артриту, поліартриту неінфекційного генезу, остеоартриту, анкілозуючого спондиліту (хвороба Бехтерева). Також рекомендується при больовому синдромі: артралгії, міальгії, невралгії, осалгії, радикуліті, головному та зубному болю, інфекційно-алергічному міокардиті (у комплексної терапії), болі при менструальному синдромі, при пологах (як анальгезуючий та токолітичний засіб); в ортопедичній хірургії; при онкологічних захворюваннях; альгодисменореї; менорагії (пов'язані із аденоміомами, присутністю внутрішньоматкових контрацептивів та ін.). До цього використовується для місцевого застосування: парадонтит, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки порожнини рота. Призначається також із метою профілактики та терапії грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Відомі дані про наявність у мефенамової кислоти додатково репаративної активності [Тринус Ф.П., Клебанов Б.М., Ганджа И.М., Сейфулла Р.Ф. Фармакологическая регуляция воспаления. - К.: Здоров'я, 1987.-144 с.].

До недоліків відомого препарату можна віднести побічні ефекти, які виникають при його тривалому застосуванні: нудота, біль у області живота, діарея, сверблячі висипання на шкірі, анорексія, слабкість. Мефенамову кислоту з обережністю призначають особам із захворюванням нирок і системи кровотворення.

В основі винаходу поставлена задача створення нової фармацевтичної композиції на основі мефенамової кислоти шляхом поєднання останньої з глюкозаміну гідрохлоридом та/або N-ацетилглюкозаміном у заданому співвідношенні, в результаті чого спостерігається потенціювання дії мефенамової кислоти, що дає можливість одержання композиції з високою фармакологічною дією при суттєвому зменшенні дози мефенамової кислоти, при цьому одержана композиція набуває низької токсичності і може бути рекомендована до тривалого застосування практично без побічних ефектів.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція з протизапальною, аналгетичною, репаративною та хондропротекторною активністю з вмістом мефенамової кислоти та допоміжних формоутворюючих речовин згідно з винаходом додатково містить глюкозаміну гідрохлорид та/або N-ацетилглюкозамін у ефективній кількості.

Заявлена композиція містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

мефенамова кислота	10-80
глюкозаміну гідрохлорид та/або N-ацетилглюкозамін	5-12,5
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

Як варіант згідно з винаходом фармацевтична композиція містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

мефенамова кислота	10-80
глюкозаміну гідрохлорид	5-10
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

Як варіант фармацевтична композиція містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

мефенамова кислота	10-80
N-ацетилглюкозамін	10-12,5
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

5 Як варіант фармацевтична композиція містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

мефенамова кислота	10-80
глюкозаміну гідрохлорид	5-6,25
N-ацетилглюкозамін	5-6,25
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

Заявлена фармацевтична композиція може бути виконана практично у будь-якій твердій (таблетки або гранули, або капсули), м'якій (супозиторії або мазі, або гелі), рідкий (розчини для парентерального введення) або іншій прийнятній лікарській формі, кожна з яких містить ефективну кількість суміші глюкозаміну гідрохлориду та/або N-ацетилглюкозаміну з мефенамовою кислотою у заявленому співвідношенні.

10 Глюкозамін (2-аміно-2-дезоксид-β-D-глюкопіраноза) - природний аміно-цукор, метаболіт організму людини, який входить до структури практично всіх систем та органів. Він синтезується у печінці шляхом амінування фруктози-6-фосфату із допомогою глютаміну, використовується як донор аміногрупи та одразу ж підвергається ацетилюванню із утворенням N-ацетилглюкозаміну, який і є біологічно активною формою аміноцукру. Подальше через ланцюги взаємних перетворень із утворенням різних ізомерів (галактозаміну, маннозаміну та ін.) глюкозамін в ацетильованій формі включається до складу полісахаридів, глікозаміногліканів, глікопротеїнів, протеогліканів, гіалуронату та поступає у різні системи та органи [Остеоартроз: консервативна терапія: Монографія / Авт. Кол.: Н.А. Корж, А.Н. Хвисюк, Н.В. Дедух и др.; Под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. - Харьков: Золотые страницы, 2007.-424 с.].

Заявлена композиція містить фармацевтично прийняті солі глюкозаміну - глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін.

25 Глюкозаміну гідрохлорид - протизапальний засіб, який поповнює дефіцит ендогенного глюкозаміну в організмі, стимулює синтез протеогліканів та глюкуронової кислоти синовіальної рідини, підвищує проникливість суглобової капсули, відновлює ферментативні процеси у клітинах синовіальної мембрани та суглобового хрящу. Сприяє фіксації сірки у процесі синтезу хондроїтинсерчаної кислоти, сприяє кальцифікації кісткової тканини, гальмує розвиток дегенеративних процесів у суглобах при їх захворюваннях, встановлює їх функцію, зменшує виразність артралгії. Показаний при остеоартриті, остеохондрозі тощо [Компендіум 2008 - Лекарственные препараты 2008 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2008. - Т. II, С. 64].

30 N-ацетилглюкозамін - ацетильована форма аміноцукру 2-D-(+)-глюкозаміну, який 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, його екзогенне 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 [Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. - Т. 2. - М: Мир, 1993. - С. 299-318].

45 За біологічною дією та технологічними показниками глюкозаміну гідрохлорид практично дорівнює N-ацетилглюкозаміну та відрізняється від нього суто за біодоступністю, а саме тим, що є субстратом для його синтезу.

Авторами було досліджено неочевидний ефект потенціювання у присутності глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну дії мефенамової кислоти, при цьому виявлено зростання у одержаної композиції не лише протизапальної, репаративної та хондропротекторної дії, але й анагетичної дії, якої глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін не мають.

Експериментальним шляхом було визначено співвідношення компонентів у складі заявленої композиції. Дослідження, проведені авторами, довели що можливий вміст мефенамової кислоти у складі заявленої композиції варіює від 10 до 80 мас. %. Зменшення вмісту мефенамової кислоти нижче 10 мас. % призводить до зниження фармакологічної активності засобу в цілому.

Збільшення вмісту понад 80 мас. % є недоцільним, бо не викликає суттєвого зростання активності та є нераціональним з точки зору технологічності одержання композиції, яка має містити додатково глюкозаміну гідрохлорид та/або N-ацетилглюкозамін та допоміжні формоутворюючі речовини.

Вміст глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну у складі заявленої композиції варіює: глюкозаміну гідрохлориду від 5 до 10 мас. %, N-ацетилглюкозаміну від 10 до 12,5 мас. %. Зменшення вмісту глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну нижче мінімальних зазначених кількостей призводить до зниження фармакологічної активності засобу в цілому. Збільшення вмісту понад максимальній кількості є недоцільним, бо не викликає суттєвого зростання активності та є нераціональним з точки зору технологічності одержання композиції, яка має містити додатково кислоту мефенамову та допоміжні формоутворюючі речовини. Вміст глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну становить від 5 до 6,25 мас. % при їх сумісному використанні у складі заявленої композиції.

Дослідженнями доведено, що нова фармацевтична композиція має високу протизапальну, анагетичну, репаративну та хондропротекторну активність при низькій токсичності та відзначається зниженням ефективної дози порівняно до діючих речовин.

Поєднання діючих речовин у заявленій фармацевтичній композиції здійснюють шляхом їх безпосереднього змішування з подальшим додаванням допоміжних речовин та утворенням відповідних лікарських форм згідно з вимогами Державної фармакопеї України.

Заявлену композицію, виконану у різних лікарських формах, одержують будь-яким промислово придатним способом на стандартному промисловому обладнанні.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1:

При дослідженні фармакологічних властивостей було використано 3 варіанти заявленої композиції з вмістом мефенамової кислоти та глюкозаміну гідрохлориду (I), мефенамової кислоти та N-ацетилглюкозаміну (II), мефенамової кислоти, глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну (III).

Вивчення протизапальної активності та токсичності заявленої фармацевтичної композиції проводилось на моделі карагенінового набряку у білих лабораторних мишей масою 18-22 г у порівнянні з глюкозаміном гідрохлоридом, мефенамовою кислотою та диклофенаком натрію [Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова: Метод, рекомендації. -К.: Авіцена, 2001. – С. 292-306].

Критеріями оцінки протизапальної активності досліджуваних засобів були обрані: DE_{50} (доза середня ефективна) ~ кількість речовини, яка викликає фармакологічний ефект у 50 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження; DL_{50} (доза середня летальна) - кількість речовини, яка викликає загибель у 50 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження, ТІ (терапевтичний індекс) - відношення середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовин; терапевтичний індекс за диклофенаком натрію - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається, до терапевтичного індексу диклофенаку натрію; терапевтичний індекс за мефенамовою кислотою - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається, до терапевтичного індексу мефенамової кислоти. Результати дослідження наведені у таблиці 1.

За даними таблиці 1, заявлена композиція за широтою терапевтичної дії перевищує диклофенак натрію: композиції (I), (II) - у 4,4 рази, композиція (III) - у 2,8 рази. При цьому DE_{50} композиції (I) та (II) зменшилась у 2 рази по відношенню до цього показника у глюкозаміну гідрохлориду та у 4 рази по відношенню до мефенамової кислоти. DE_{50} композиції (III) зменшилась у 2,5 рази по відношенню до мефенамової кислоти. DE_{50} композиції (Ш) зменшилась у 2,5 рази по відношенню до мефенамової кислоти. До того ж токсичність DL_{50} заявленої фармацевтичної композиції у різних варіантах по відношенню до мефенамової кислоти зменшувалась у 8 раз, по відношенню до диклофенаку натрію у 13,9 рази.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності та токсичності заявленої фармацевтичної композиції

Досліджені засоби	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI=DL ₅₀ /DE ₅₀	Відносний TI по диклофенаку натрію	Відносний TI по мефенамовій кислоті
Композиція (I)	25,0	>5000	>200,0	4,4	32,25
Композиція (II)	25,0	>5000	>200,0	4,4	32,25
Композиція (III)	40,0	>5000	>125	2,8	20,16
Глюкозаміну гідрохлорид	50,0*	>10000	>200	4,4	32,25
Мефенамова кислота	100,0	620 (311÷394)	>6,2		1,0
Диклофенак натрію	8,0	360 (519÷686)	45,0	1,0	7,25

* - DE₂₀ - кількість речовини, яка викликає фармакологічний ефект у 20 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження.

5 Приклад 2: Вивчення анальгетичної активності заявленої фармацевтичної композиції у порівнянні з глюкозаміну гідрохлоридом, мефенамовою кислотою та анальгіном проводили на стандартній моделі "гарячої пластинки" на білих щурах масою 180-220 г.

За аналогією з прикладом 1 за критерії оцінки анальгетичної активності прийняті DE₅₀; DL₅₀; TI; TI за анальгіном - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається, до терапевтичного індексу анальгіну. Результати дослідів наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення анальгетичної активності та токсичності заявленої фармацевтичної композиції

Досліджені засоби	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI=DL ₅₀ /DE ₅₀	Відносний TI по анальгіну	Відносний TI по мефенамовій кислоті
Композиція (I)	12,5	>5000	>400,0	18,4	32,3
Композиція (II)	12,5	>5000	>400,0	18,4	32,3
Композиція (III)	20,0	>5000	>250,0	11,5	20,2
Глюкозаміну гідрохлорид	50,0*	>10000	>200,0	9,2	16,1
Мефенамова кислота	50,0	620(311÷394)	12,4	—	1,0
Анальгін	55,0	1197	21,76	1,0	1,75

* - DE₂₀ - кількість речовини, яка викликає фармакологічний ефект у 20 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження.

10

За даними таблиці 2 DE₅₀ заявленої композиції (I), (II) у 4 рази менша, композиції (III) у 2,5 рази менша, ніж у глюкозаміну гідрохлориду, мефенамової кислоти та анальгіну. При цьому терапевтичний індекс варіантів заявленої композиції (I), (II) відрізняється по відношенню до мефенамової кислоти у 32,3, до анальгіну - у 18,4 рази. Терапевтичний індекс заявленої композиції (III) по відношенню до мефенамової кислоти відрізняється у 16 разів, до анальгіну у 20 разів.

15

Приклад 3: Дослідження репаративної активності заявленої композиції проводили на моделі стандартної скарифікованої рани у щурів [Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова: Метод, рекомендації. - К.: Авіцена, 2001. - С. 292-306].

20

Як препарати порівняння було вибрано диклофенак натрію, як стандартний НПЗП, і кислоту мефенамову, як НПЗП, що поєднує протизапальні та репаративні властивості. За критерії репаративної дії досліджуваних засобів прийнято показники: відсоток зменшення площі ран (S), швидкість загоєння (V), активність загоєння (зменшення площі рани по відношенню до контролю), строки загоювання та епітелізації. Результати дослідження представлені у таблиці 3.

Таблиця 3

Вивчення сепаративної активності заявленої фармацевтичної композиції

Умови досліджу	Критерії оцінки	Строки епітелізації (добі)			Строки загоєння (добі)
		5	9	15	
Контроль	S	43,84±2,68	31,12±1,4	11,86±1,25	21,5±0,63
	V	31,07	51,07	81,35	
Композиція (I)	S	38,16±1,87	21,73±2,37*	1,26±0,26*	15±0,5
	V	40,0	64,26	98,00	
	A	12,96±0,64	26,96±2,81	89,38±18,44	
Композиція (II)	S	37,68±2,44	19,0±1,5*	2,0±0,39*	15±0,68
	V	40,75	70,12	96,84	
	A	14,05±0,91	38,95±3,08	83,05±16,1	
Композиція (III)	S	40,16±2,15	23,9±1,66*	3,90±0,35*	15±0,6
	V	36,84	62,41	93,87	
	A	8,39±0,45	23,2±1,61	67,72±16,02	
Глюкозаміну гідрохлорид	S	43,78±0,98	25,57±0,83*	5,16±0,46*	19±0,6
	V	31,16	59,80	91,88	
	A	0,14±0,02	17,83±0,58	56,46±5,03	
Диклофенак натрію	S	44,88±1,60	29,62±0,84	13,58±0,60	20,5±0,63
	V	29,43	53,43	78,65	
	A	-	4,82±0,14	0	
Мефенамова кислота	S	39,73±2,32	22,82±1,23*	3,70±0,31*	17±0,6
	V	37,53	64,11	94,18	
	A	9,38±0,55	26,70±1,44	68,80±5,76	

* - $p < 0,05$ по відношенню до контрольної патології;S - площа ран, мм²;

V - швидкість загоєння ран;

A - репаративна активність, %.

Як видно за даними таблиці 3, репаративна активність заявленої композиції (I, II, III) за показниками швидкості загоєння, активності та строкам загоєння перевищує у середньому на 4±0,5 доби глюкозаміну гідрохлорид, на 2±0,5 доби - кислоту мефенамову та на 5±0,5 діб - диклофенак натрію.

Приклад 4: Хондропротекторну активність заявленої фармацевтичної композиції вивчали на моделі посттравматичного остеоартрозу у білих щурів масою 180-220 г у порівнянні з контрольною групою тварин та групами, що одержували глюкозаміну гідрохлорид та кислоту мефенамову.

Показники впливу композиції (усереднені дані за всіма варіантами досліджу) на метаболізм суглобового хрящу у досліді представлені у таблиці 4.

Аналіз літературних джерел показав, що кислота мефенамова не має вираженої хондропротекторної активності, проте заявлена композиція безумовно проявляє таку активність.

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.

Таким чином, заявлена фармацевтична композиція має виражену протизапальну, анагетичну, репаративну та хондропротекторну активність при низькій токсичності, при чому за цими показниками вона перевищує дію компонентів (кислоти мефенамової, глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну). Заявлена композиція у різних лікарських формах може знайти застосування у медичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються набряком, больовим синдромом. Заявлена композиція дозволяє при зниженні середньотерапевтичних доз компонентів, які входять до її складу та використовуються у медичній практиці, підвищувати фармакологічну активність композиції та знижувати її токсичність завдяки потенціюванню фармакологічної дії компонентів при спільному застосуванні.

Таблиця 4

Вивчення хондропротекторної активності заявленої композиції

Показник	Умову досліджу	Ділянки суглобового хряща			Середнє значення величини рефракції
		Зона дефекту	Хрящ без клітин	Хрящ зі збереженою цитоархітектонікою	
Рефракція ГАГ	Контроль	22,10±0,20	3,06±0,41	28,25±0,20	17,4±0,4
	Заявлена композиція	44,63±0,66	10,41±0,64	41,85±0,42	32,5±0,5
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
		p ₁ <0,001	p ₁ <0,01	p ₁ <0,001	p ₁ <0,001
		p ₂ <0,001	p ₂ <0,001	p ₂ <0,001	p ₂ <0,001
	Мефенамова кислота	25,37±0,51	4,25±0,12	31,15±0,50	20,5±0,4
		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	Глюкозаміну гідрохлорид	30,42±0,34	4,12±0,12	28,62±0,54	20,4±0,4
		p<0,001	p<0,01	p<0,002	p<0,001
	N-ацетилглюкозамін	32,84±0,43	4,97±0,15	30,92±0,71	22,9±0,4
		p<0,001	p<0,01	p<0,002	p<0,001
Рефракція колагену	Контроль	11,8±0,23	13,8±0,64	17,6±0,15	14,40±0,24
	Заявлена композиція	19,2±0,56	28,4±0,45	31,2±0,54	26,25±0,52
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
		p ₁ <0,001	p ₁ <0,02	p ₁ <0,02	p ₁ <0,01
		p ₂ <0,001	p ₂ <0,001	p ₂ <0,001	p ₂ <0,001
	Мефенамова кислота	12,5±0,42	17,1±0,62	20,6±0,39	16,85±0,5
		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
	Глюкозаміну гідрохлорид	12,9±0,40	22,3±0,41	25,2±0,24	20,1±0,23
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001
	N-ацетилглюкозамін	14,9±0,60	24,3±0,47	27,1±0,22	22,1±0,43
		p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

p - достовірність різниці у відношенні до контрольних тварин;

p₁ - достовірність різниці у відношенні до глюкозаміну гідрохлориду;p₂ - достовірність різниці у відношенні до мефенамової кислоти.

Проведені дослідження дозволяють рекомендувати нову фармацевтичну композицію для одержання високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція з протизапальною, анагетичною, репаративною та хондропротекторною активністю з вмістом мефенамової кислоти та допоміжних формоутворюючих речовин, яка **відрізняється** тим, що додатково містить глюкозаміну гідрохлорид та/або N-ацетилглюкозамін у ефективній кількості.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить компоненти, при наступному співвідношенні (мас. %):
- | | |
|-----------------------------------|--------|
| мефенамова кислота | 10-80 |
| глюкозаміну гідрохлорид та/або | 5-12,5 |
| N-ацетилглюкозамін | |
| допоміжні формоутворюючі речовини | решта. |
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):
- | | |
|-----------------------------------|--------|
| мефенамова кислота | 10-80 |
| глюкозаміну гідрохлорид | 5-10 |
| допоміжні формоутворюючі речовини | решта. |

4. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):
- | | |
|-----------------------------------|---------|
| мефенамова кислота | 10-80 |
| N-ацетилглюкозамін | 10-12,5 |
| допоміжні формоутворюючі речовини | решта. |
5. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):
- | | |
|-----------------------------------|--------|
| мефенамова кислота | 10-80 |
| глюкозаміну гідрохлорид | 5-6,25 |
| N-ацетилглюкозамін | 5-6,25 |
| допоміжні формоутворюючі речовини | решта. |
- 5 6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що має форму таблеток або капсул, або супозиторіїв, або мазей, або гелів, або кремів, або розчинів для парантерального введення або іншу прийняту лікарську форму.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601