



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52334 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 9/48

A61K 31/70

A61K 31/185

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ

1

2

(21) u201001479

(22) 12.02.2010

(24) 25.08.2010

(46) 25.08.2010, Бюл.№ 16, 2010 р.

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

(57) 1. Фармацевтична композиція на основі парацетамолу та диклофенаку натрію, призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі, що містить допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, яка **відрізняється** тим, що додатково містить глюкозаміну гідрохлорид та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини: лактозу або цукрозу, або таблетозу, мікрокристалічну целюлозу, аеросил або силікс, крохмаль або натрію кроскармелозу, або колідон, кальцію стеарат або магнію стеарат, тальк, причому фармацевтична комбінація містить терапевтично ефективну кількість глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу і диклофенаку натрію у пропорції від 25:25:1, краще 33:16:1, до 53:6:1, причому фармацевтична комбінація задовольняє загальному складу (мас. %):

глюкозаміну гідрохлорид	20,0-50,0
парацетамол	5,0-30,0

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

2. Фармацевтична комбінація за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі капсул, причому тверда желатинова капсула містить терапевтично ефективну кількість глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу і диклофенаку натрію та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини при співвідношенні компонентів (мас. %):

глюкозаміну гідрохлорид	20,0-50,0
парацетамол	5,0-30,0
диклофенак натрію	0,5-5,0
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

Корисна модель відноситься до медицини та фармації, зокрема до лікарських засобів на основі глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу і диклофенаку натрію, і може бути використана у моно- чи комплексній терапії деструктивно-дистрофічних захворювань (остеоартроз), запальних хвороб (остеоартрит, ревматоїдний артрит) і травм опорно-рухової системи.

У медичній практиці широко використовується ненаркотичний протибольовий засіб парацетамол, який застосовується при лікуванні ревматизму, ревматоїдного артриту та артрозу, анкілозуючого

спондиліту, подагри, люмбаго, невралгії, міалгії, болю при травматичних ушкодженнях опорно-рухального апарату та м'яких тканин, первинної дисменореї, в якості симптоматичного засобу при інфекційно-запальних захворюваннях органів дихання. Існує багато синонімів цього препарату виробництва іноземних та вітчизняних фармацевтичних фірм: Панадол-екстра, Панадол-екстра розчинний, Колдрекс, Панадеин, Долорес, Кодамол, Ендрюс-ансвер, Солпадеїн тощо [Комп'ютеризовані лікарські препарати / Под ред.

(13) U

(11) 52334

(19) UA

В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - 1338 с].

Діючою речовиною цих препаратів є ацетамінофен (міжнародне непатентоване найменування - парацетамол).

Парацетамол має виражену анальгетичну та жарознижуючу активність а також несуттєву протизапальну дію. Його фармакологічні властивості обумовлені здатністю впливати на таламічні центри, що призводить до пригнічення проведення болевих імпульсів до кори головного мозку [Prescott L. P. Paracetamol (acetaminophen). A critical bibliographic review. - 1995. - Edinburgh. - 708 p.]. В наших дослідженнях встановлено помірну хондропротекторну активність парацетамола у наднизьких дозах (нижчих за загально рекомендовані) [Зупанець І. А., Туляков В. О. Метаболізм колагену при лікуванні дистрофії сполучної тканини комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом в експерименті // Вісник фармації. - 2004. - № 1 (37). - С. 57-60].

Поширеними формами випуску препаратів з парацетамолом є таблетки або капсули, проте популярні також супозиторії.

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

Таблетки "Парацетамол" виробництва ВАТ ХФЗ "Здоров'я" містять 0,2г парацетамолу та допоміжні інгредієнти: целюлозу монокристалічну, крохмаль, цукор молочний, магнію стеарат, аеросил [Компендиум 2003 - лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - 1338 с].

Окрім безумовних переваг парацетамолу, необхідно зазначити можливість виникнення серйозних побічних ефектів, особливо при тривалому вживанні хворими зазначеного препарату: нефротоксичність, гепатотоксичність, стимулювання утворення метгемоглобіну та анемія, алергія.

Найбільш близьким та обраним за прототип є фармацевтична композиція, що випускається у вигляді препарату Долорен, що містить диклофенак натрію + парацетамол виробництва Elegant (Індія), який випускається у таблетках і містить диклофенаку натрію 50мг, парацетамолу 325мг [Компендиум 2003 - лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - 1338 с].

Решту становлять інші інгредієнти: лактоза, розчин сорбітолу 70%, полівідон, крохмаль, магнію стеарат, тальк, крохмаль-гліколят натрію. Фармакологічна дія зазначеного препарату обумовлена активністю діючих речовин: диклофенаку натрію та парацетамолу. Проте диклофенак натрію додає до вже зазначеної побічної дії парацетамолу свою негативну побічну дію, яка особливо проявляється при тривалому вживанні препарату: ульцерогенність, алергічні реакції, гепатотоксичність, пригнічення кровотворіння.

Диклофенак натрію - широко відомий нестероїдний протизапальний засіб для лікування запальних захворювань різної етіології. Диклофенак натрію є, так званим, світовим золотим стандартом

протизапальної терапії. Диклофенак натрію використовують у багатьох лікарських формах, зокрема, таблетках (звичайних та ретардних подовженої дії), капсулах, свічках, розчині для ін'єкцій, мазі, гелі.

Диклофенак натрію виробляється у багатьох країнах світу під наступними торговими найменуваннями: Вольтарен (Новартис-Фарма, Німеччина), Наклофен (КРКА, Словенія), Диклобене (Меркле, Німеччина), Диклоберл (Верлін-Хемі, Німеччина) Диклак (Гексал, Німеччина), Дикло-Ф (Промед експорт, Індія), Диклоген (Аджио-фармасьютикалс, Індія), Дикломак (Тор-рент, Індія), Дикломелан (Пліва, Хорватія), Диклорейм (Альфа Вассерман, Німеччина), Диклофенак (Гемофарм, Німеччина), Диклофен (Айси-ен Галеніка, Сербія), Диклофенак (Софар, Індія), Диклофенак (Мир фармасьютикалс США), Диклофенак (Рівофарм, Швейцарія) та багато ін. [Компендиум 2003 - лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - 1338 с].

Головною побічною дією диклофенаку натрію, як і інших неспецифічних інгібіторів циклооксигенази, є ульцерогенна дія. Особливо це проявляється при тривалому прийомі значних доз препарату перорально або у людей із хронічними запальними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Тому, при необхідності лікування запальних захворювань на протязі тривалого часу необхідно використовувати низькі дози диклофенаку натрію або робити перерви в лікуванні [Компендиум 2003 - лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - 1338 с].

В основу корисної моделі покладено задачу удосконалення фармацевтичної композиції на основі парацетамолу та диклофенаку натрію, в якій за рахунок додаткового введення лікарського компонента з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, досягається потенціювання протизапальної та протибольової дії диклофенаку натрію, та меншим чином, анальгетичної та жарознижуючої дії парацетамолу, що дає змогу одержати очікуваний лікувальний ефект при менших дозах діючих речовин і послабити негативну побічну дію парацетамолу та диклофенаку натрію.

Поставлена задача вирішується у фармацевтичній композиції на основі парацетамолу та диклофенаку натрію, призначена для перорального приймання у твердій дозованій формі, містить допоміжні фармацевтично прийнятні речовини, згідно з корисною моделлю, композиція додатково містить глюкозаміну гідрохлорид та допоміжні фармацевтично прийняті речовини лактозу або цукрозу, або таблетозу, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль, аеросил або силікс, крохмаль або натрію кроскармелозу або колідон, кальцію стеарат або магнію стеарат, тальк, причому фармацевтична композиція містить терапевтично ефективну кількість глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу і диклофенаку натрію у пропорції від 25:25:1, краще 33:16:1, до 53:6:1, причому фармацевтична комбінація задовольняє загальному складу (мас. %):

Глюкозаміну гідрохлориду

20,0-50,0

Парацетамолу	5,0-30,0
Диклофенаку натрію	0,5-5,0
Лактози або цукрози або таблеток	5,0-25,0
Мікрокристалічної целюлози	5,0-25,0
Аеросилу або силіксу	0,5-5,0
Крохмалю (необов'язково) або натрію кроскармелози або колідону	1,0-1,5
Тальку	1,0-3,0
Кальцію стеарату або магнію стеарату	0,5-1,0
У фармацевтичній комбінації, виконаній у формі капсул, тверда желатинова капсула містить терапевтично ефективну кількість глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу і диклофенаку натрію та допоміжні фармацевтично прийнятні речовини при співвідношенні компонентів (мас. %)	
Глюкозаміну гідрохлориду	20,0-50,0
Парацетамолу	5,0-30,0
Диклофенаку натрію	0,5-5,0
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.	

Як базисний засіб для лікування остеоартрозів відомий глюкозаміну гідрохлорид (2-дезоксид-2-аміно-D-(+)-глюкози гідрохлорид), що 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 парацетамолу [Зупанец І. А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дис. в форме ученого доклада ... докт. мед. наук. - Купавна, 1993. - 90 с].

Поряд з протизапальною дією глюкозаміну гідрохлориду, виявлено і досліджено його хондропротекторну активність, тобто здатність попереджувати деструкцію суглобового хрящу [Зупанец І. А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дис. в форме ученого доклада ... докт. мед. наук. - Купавна, 1993. - 90 с].

Безумовно перевагою заявленої комбінації є ефект потенціювання дії парацетамолу та диклофенаку натрію у присутності глюкозаміну гідрохлориду і різке зниження токсичності комбінації у порівнянні з токсичністю власне самих парацетамолу та диклофенаку натрію за рахунок антикислинної дії глюкозаміну гідрохлориду.

Особливості механізму такого явища, за думкою авторів, можуть бути пояснені існуючою різницею у кінетичних та рівновагових параметрах глюкозаміну гідрохлориду, парацетамолу та диклофенаку натрію. Глюкозаміну гідрохлорид, маючи виражену мембранотропність і спорідненість до іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , сприяє більш повному включенню парацетамолу та диклофенаку натрію до мембранних ліпідів і призводить до підвищення активності останніх, введених спільно з глюкозаміну гідрохлоридом. Токсичні характеристики парацетамолу та диклофенаку натрію знижуються вна-

слідок поліпшення метаболічної функції печінки завдяки дії глюкозаміну гідрохлориду.

Експериментально досліджено, що зазначене явище має місце при співвідношенні глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію від 6:53:1 до 53:6:1, а також від суми глюкозаміну гідрохлориду та диклофенаку натрію від 100:1 до 25:1. Найкращий ефект спостерігається при співвідношенні 33:16:1.

В експерименті на білих щурах встановлено терапевтично ефективні добові дози активних діючих речовин у заявленій комбінації, які після перерахування на організм людини за методом Ю. Г. Рыболовлева [Рыболовлев Ю. Г., Рыболовлев Р. С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады АН СССР. - 1979. - Т. 247, № 6. - С. 1513-1516] становили наступне:

Глюкозаміну гідрохлориду	0,100-0,750
Парацетамолу	0,100-1,500
Диклофенаку натрію	0,010-0,150

При вмісті глюкозаміну гідрохлориду у дозі, нижчій за 100мг, не проявляється його потенціююча дія на активність парацетамолу, збільшення дози понад 750мг недоцільне внаслідок подальшої незмінності хондропротекторного ефекту.

При дозах парацетамолу, нижчих за 100мг, знижується рівень анальгетичної активності комбінації, дози, перевищуючі 1500мг, провокують ризик розвитку побічних ефектів.

При дозах диклофенаку натрію, нижчих за 10мг, знижується рівень протизапальної активності комбінації, дози, перевищуючі 150мг, провокують ризик розвитку побічних ефектів.

Заявлені денні дози повинні бути розподілені на 2-3 прийоми.

Заявлена комбінація може бути виконана у будь-якій лікарській формі. Проте, завдяки одержаній можливості досягнення високого терапевтичного ефекту при менших, ніж звичайно дозах парацетамолу та диклофенаку натрію і низькій токсичності, комбінація 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 комбінації 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 шлунково-кишковому тракті. Аеросил відіграє у комбінації роль вологорегулятора, підвищує плинність таблетної маси та є ковзною речовиною для комбінації 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 комбінації та змазуючої речовини, що зменшує силу виштовхування запресованої таблетки з матриці. Замість будь-якої з наведених допоміжних речовин можуть бути вико-

ристані фармацевтично прийнятні замінники у необхідних комбінаціях.

Заявлена комбінація за якісним та кількісним складом невідома з джерел інформації, її ефективність не обумовлена сумарними властивостями всіх компонентів, а є наслідком результату їх взаємодії.

Комбінацію, виконану у формі таблеток чи капсул, одержують будь-яким промислово-

придатним способом на стандартному промисловому обладнанні. Наприклад, таблетки можуть бути одержані шляхом прямого пресування. Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

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

Інгредієнти:	Вміст, г.	Мас. %
Глюкозаміну гідрохлорид	0,400	50,00
Парацетамол	0,200	25,00
Диклофенак натрію	0,012	1,50
Лактоза	0,035	4,40
Мікрокристалічна целюлоза	0,088	11,00
Аеросил	0,007	0,88
Крохмаль картопляний (необов'язково)	0,038	4,75
Тальк	0,015	1,87
Кальцію стеарат	0,005	0,63
Маса таблетки	0,800	100,0

Одна разова доза для чоловіка масою тіла 70кг забезпечується шляхом прийому однієї таблетки. Передбачено прийом таблеток 2 рази на день. Максимально допустимий чотирьохкратний прийом на день.

Наведена комбінація має високу хондропротекторну, протизапальну, анальгетичну та жарознижуючу активність при мінімальному вмісті парацетамолу і диклофенаку натрію і є малотоксичною. Всі відомі препарати з парацетамолом містять його у значно вищих дозах і інколи викликають

серйозні побічні ефекти. Дози диклофенаку натрію не перевищують мінімально використаних у інших препаратах. За технологічними та фізико-хімічними властивостями одержана таблетка відповідає всім вимогам Державної Фармакопеї України.

Приклад 2.

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

Таблиця 1

Варіанти заявленої комбінації у формі таблеток

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3		Варіант 4		Варіант 5	
	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %
Глюкозаміну гідрохлорид	0,400	50,00	0,100	25,00	0,200	50,0	0,150	30,00	0,180	46,00
Парацетамол	0,200	25,00	0,025	6,25	0,040	10,00	0,025	5,00	0,025	5,50
Диклофенаку натрію	0,012	1,50	0,025	6,25	0,020	20,00	0,025	5,00	-	-
Лактоза (таблетоза-варіант 2)	0,035	4,40	0,088	22,00	0,014	3,50	0,050	10,00	0,0446	11,20
Мікрокристалічна целюлоза	0,088	11,00	0,105	26,25	0,020	5,00	0,085	17,00	0,080	20,00
Аеросил	0,007	0,88	0,006	1,50	0,012	3,00	0,050	10,00	0,0004	0,10
Крохмаль (натрій крохмелоза-варіант 2)	0,038	4,75	0,052	13,00	0,034	8,50	0,095	19,00	0,04	10,00
Тальк	0,015	1,87	0,007	1,75	0,040	10,00	0,015	3,00	0,003	0,50
Кальцію стеарат (магнію стеарат-варіант 5)	0,005	0,63	0,002	0,50	0,020	5,00	0,005	1,00	0,002	0,50
Маса таблетки	0,800	100,00	0,400	100,00	0,400	100,00	0,500	100,00	0,400	100,00

Компоненти фармацевтичної комбінації за варіантом 1 відповідають заявленим інтервалам кількісного вмісту компонентів, комбінація є ефективною за всіма фармакологічними та технологічними властивостями.

Комбінація за варіантом 2 при мінімальному вмісті парацетамолу має виражену терапевтичну дію і відповідає технологічним вимогам.

Таблетки комбінації 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 аеросилу та крохмалю, які у даному випадку знижують пресованість таблетної маси при виготовленні.

Комбінація 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 заявленою комбінації 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 комбінації у формі твердих желатинових капсул, наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Варіанти заявленої комбінації 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. %
Глюкозаміну гідрохлорид	0,112	50,91	0,144	48,00	0,148	40,00	0,040	28,57	0,096	45,71
Парацетамол	0,028	12,72	0,036	12,00	0,037	10,00	0,030	21,43	0,024	18,46
Диклофенаку натрію	0,010	4,55	0,010	3,33	0,010	2,70	0,010	7,69	0,010	7,76
Аеросил	0,070	31,82	0,050	16,66	-	-	0,060	46,15	0,080	38,10
Кальцію стеарат	-	-	0,060	20,00	0,177	47,84	-	-	-	-
Ємність капсули	0,220	100,0	0,300	100,0	0,370	100,0	0,140	100,0	0,210	100,0

Комбінація 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 та ін.

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

Комбінація за варіантом 5 містить дозу парацетамолу, більшу за його визначену терапевтично активну дозу для заявленої комбінації, і має небажану побічну дію.

#### Приклад 4.

Анальгетичну активність заявленої комбінації вивчали на моделі оцетованих корців на білих щурах за методом R. Koster, M. Anderson, E.de

Beer (1959) [Loux J., de Palma P., Yanksell S. // Toxicoll. Appl. Pharmacol - 1972. - Vol. 22. - P. 672.].

Препарати порівняння - парацетамол (БАТ ХФЗ "Здоров'я", Україна), ортофен (диклофенак натрію) (БАТ ХФЗ "Здоров'я", Україна), глюкозаміну гідрохлорид („Sigma", США).

Тварини однієї дослідної групи внутрішньошлунково одержували заявлену комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1) в дозі 50мг/кг, другої - парацетамол 50мг/кг, третьої - диклофенак натрію 2мг/кг, четвертої - глюкозаміну гідрохлорид в дозі 50мг/кг.

Активність досліджуваних препаратів оцінювали за середньою ефективною дозою ( $DE_{50}$ ), середньою летальною дозою ( $DL_{50}$ ), індексом терапевтичної активності та відносними індексами терапевтичної активності за парацетамолом та диклофенаком. Результати дослідів наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Характеристика широти терапевтичної (анальгетичної) дії заявленої комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1) при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

№ п/п	Препарат	Анальгетична активність, $DE_{50}$ , мг/кг	Гостра токсичність, $DL_{50}$ , мг/кг	Терапевтичний індекс за анальгетичною активністю	Відносний терапевтичний індекс за анальгетичною активністю
1	Заявлена комбінація парацетамолу з диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом 33:16:1, 50 мг/кг	21,6 (6,9) <sup>1)</sup> (0,4) <sup>2)</sup>	>10000 (>3200) <sup>1)</sup> (>200) <sup>2)</sup>	>464,0	>1,79 <sup>1)</sup> >1,57 <sup>2)</sup>
2	Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	112,4	>10000	>89,0	>0,34 <sup>1)</sup> >0,30 <sup>2)</sup> 1,00 <sup>3)</sup>

Продовження таблиці 3

№ п/п	Препарат	Анальгетична активність, DE <sub>50</sub> , мг/кг	Гостра токсичність, DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс за анальгетичною активністю	Відносний терапевтичний індекс за анальгетичною активністю
3	Парацетамол, 50 мг/кг	20,1	5220 (43204÷6130)	259,7	1,00 <sup>1)</sup> 0,88 <sup>2)</sup> 2,92 <sup>3)</sup>
4	Диклофенак натрію, 2 мг/кг	4,0	1180 (730÷1640)	295,0	1,14 <sup>1)</sup> 1,00 <sup>2)</sup> 3,31 <sup>3)</sup>

1) - показники комбінації, розраховані за парацетамолом

2) - показники комбінації, розраховані за диклофенаком натрію

3) - показники комбінації, розраховані за глюкозаміну гідрохлоридом

Аналіз даних таблиці свідчить про те, що за анальгетичною активністю заявлена комбінація перевищує парацетамол. Показово, що рівний анальгетичний ефект досягається при меншій дозі парацетамолу у заявленій комбінації (за парацетамолом DE<sub>50</sub>=6,9мг/кг) у порівнянні із DE<sub>50</sub> власне парацетамолу (20,1мг/кг), причому, при суміщенні парацетамолу з глюкозаміну гідрохлоридом у заявленій комбінації виникає ефект різкого зниження токсичності препарату у порівнянні із парацетамолом: середня летальна доза заявленої фармацевтичної комбінації у 2 рази перевищує таку для парацетамолу.

Приклад 5.

Вивчення хондропротекторної активності заявленої фармацевтичної комбінації при внутриш-

ньошлунковому введенні в дозі 50мг/кг проводили на моделі кортикостероїдної дистрофії за методом R. G. Gray, N. L. Gottlieb (1981) [Gray R. G., Gottlieb N. L. Intra-articular corticosteroids. An Updated Assessment // Clin. Orthop. and Rel. Res. - 1983, - N 177. - P. 235-263] у дослідних щурів у порівнянні з контрольною групою тварин та групами, що одержували парацетамол (Україна, ВАТ ХФЗ "Здоров'я") в дозі 10мг/кг та глюкозаміну гідрохлорид (США, "Sigma") в дозі 50мг/кг [Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О. В. - К: Авіценна, 2001. - С. 292-306.].

Показники впливу комбінації на метаболізм макромолекул матриксу суглобового хрящу у досліді наведенні у таблиці 4.

Таблиця 4

Зміни вибраних біохімічних показників метаболізму сполучної тканини білих щурів під впливом досліджених препаратів та заявленої комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1) при внутришньошлунковому введенні на моделі кортикостероїдної дистрофії у білих щурів

Умови досліді	Показники				
	Вміст глікозаміногліканів у хрящі суглобів	Вміст глікозаміногліканів у сироватці крові	Вміст вільного оксипроліну у сироватці крові	Вміст білково-зв'язаного оксипроліну у сироватці крові	Вміст сіалових кислот у сироватці крові
Інтактні тварини	0,786±0,026	28,92±1,14	4,28±0,17	5,34±0,11	4,001±0,019
Контрольна група	0,470±0,025	39,92±1,36	5,34±0,17	3,24±0,17	5,194±0,297
	-40,20 % <sup>1)</sup>	+41,61 % <sup>1)</sup>	+24,77 % <sup>1)</sup>	-39,33 % <sup>1)</sup>	+22,97 % <sup>1)</sup>
Заявлена комбінація глюкоза міну гідро хлорид + парацетамол + диклофенак натрію 33:16:1 50 мг/кг	0,642±0,033	31,44±1,59	4,56±0,16	5,02±0,13	4,601±0,171
	-18,40 % <sup>1)</sup> +36,60 % <sup>2)</sup>	+14,72 % <sup>1)</sup> -18,99 % <sup>2)</sup>	+6,54 % <sup>1)</sup> -14,61 % <sup>2)</sup>	-5,99 % <sup>1)</sup> +54,94 % <sup>2)</sup>	+15,00 % <sup>1)</sup> -11,42 % <sup>2)</sup>
Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	0,741±0,029	31,90±1,52	4,31±0,14	5,84±0,14	5,034±0,207
	-5,73 % <sup>1)</sup> +57,66 % <sup>2)</sup>	+13,16 % <sup>1)</sup> -20,09 % <sup>2)</sup>	+0,70 % <sup>1)</sup> -19,29 % <sup>2)</sup>	+9,36 % <sup>1)</sup> +80,25 % <sup>2)</sup>	+33,47 % <sup>1)</sup> -3,08 % <sup>2)</sup>

Продовження таблиці 4

Умови досліджу	Показники				
	Вміст глікозаміногліканів у хрящі суглобів	Вміст глікозаміногліканів у сироватці крові	Вміст вільного оксипроліну у сироватці крові	Вміст білково-зв'язаного оксипроліну у сироватці крові	Вміст сіалових кислот у сироватці крові
Парацетамол, 10 мг/кг	0,570±0,033 -9,80 % <sup>1)</sup> +21,28 % <sup>2)</sup>	32,32±1,44 +14,72 % <sup>1)</sup> -18,99 % <sup>2)</sup>	4,56±0,16 +6,54 % <sup>1)</sup> -14,61 % <sup>2)</sup>	5,01±0,17 -6,18 % <sup>1)</sup> +54,63 % <sup>2)</sup>	4,601±0,171 +15,00 % <sup>1)</sup> -11,42 % <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> - у порівнянні із результатами інтактної групи тварин<sup>2)</sup> - у порівнянні із результатами контрольної групи тварин

Згідно з відомими джерелами інформації парацетамол у терапевтичних дозах не має вираженої хондропротекторної активності, проте заявлена комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію безумовно проявляє таку активність, про що свідчать дані таблиці

4. Хондропротекторну активність комбінації вираховували, виходячи з впливу на вміст ГАГ у хрящі великих суглобів. В табл. 5 наведена фармакологічна характеристика широти хондропротекторної активності заявленої комбінації у порівнянні із препаратами, що є її складовими частинами.

Таблиця 5

Характеристика широти терапевтичної (хондропротекторної) дії заявленої комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1) при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

№ п/п	Препарат	Хондропротекторна активність, DE <sub>50</sub> , мг/кг	Гостра токсичність, DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс за хондропротекторною активністю	Відносний терапевтичний індекс за хондропротекторною активністю
1	Заявлена комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію 33:16:1, 50 мг/кг	68,3 (45,1) <sup>1)</sup> (1,4) <sup>2)</sup>	>10000 (>3200) <sup>1)</sup> (>200) <sup>2)</sup>	>146,4	>0,64 <sup>1)</sup> >2,81 <sup>2)</sup>
2	Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	43,4	>10000	>230,4	1,00 <sup>1)</sup> >4,41 <sup>2)</sup>
3	Парацетамол, 10 мг/кг	100,0	5220 (4320-6130)	52,2	0,23 <sup>1)</sup> 1,00 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> - показники комбінації, розраховані за глюкозаміну гідрохлоридом<sup>2)</sup> - показники комбінації, розраховані за парацетамолом

Біохімічні дослідження показали, що заявлена комбінація стимулює синтез глікозаміногліканів (ГАГ) і колагену у суглобовому хрящі, має протекторну дію на функціонування клітин суглобового хрящу, знижує виразність деструктивних змін у ньому а також проявів маркерів запальної реакції. Під сумки експериментів, результати яких відбиті у табл. 4, свідчать про те, що заявлена комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію має високу хондропротекторну активність. Це дає змогу уникнути побічної дії диклофенаку натрію на хрящ суглобів.

## Приклад 6

1. Протизапальну (антиексудативну) активність заявленої комбінації при внутрішньошлунковому введенні вивчали на моделі карагенінового набряку на білих щурах за методом за методом С. Winter, E. Risley, G. Nuss (1962) [Prescott L. P. Paracetamol (acetaminophen). A critical bibliographic review. - 1995. - Edinburgh. - 708 p.].

Препарати порівняння - диклофенак натрію (Україна, ВАР ХФЗ "Здоров'я"), парацетамол (Україна, ВАР ХФЗ "Здоров'я") та глюкозаміну гідрохлорид (США "Sigma").

Тварини однієї дослідної групи одержували заявлену комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1) в дозі 50мг/кг, друга дослідна група - глюкозаміну гідрохлорид в дозі 50мг/кг, третя - диклофенак натрію в дозі 2мг/кг, четверта - парацетамол в дозі 50мг/кг.

Активність досліджуваних препаратів оцінювали за середньою ефективною дозою (DE<sub>50</sub>), середньою летальною дозою (DL<sub>50</sub>), індексом терапевтичної активності та відносними індексами терапевтичної активності за глюкозаміну гідрохлоридом та диклофенаком натрію. Результати дослідів наведені у таблиці 6.

Таблиця 6

Характеристика широти терапевтичної (антиексудативної) дії заявленої комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1) при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

№ п/п	Препарат	Антиексудативна активність, DE <sub>50</sub> , мг/кг	Гостра токсичність, DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс за антиексудативною активністю	Відносні терапевтичні індекси за антиексудативною активністю
1	Заявлена комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1), 50 мг/кг	60,0 (19,2) <sup>1)</sup> (1,2) <sup>2)</sup>	>10000 (>3200) <sup>1)</sup> (>200) <sup>2)</sup>	>166,7	>3,2 <sup>1)</sup> >0,9 <sup>2)</sup>
2	Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	51,5 <sup>4)</sup>	>10000	>194,2	>3,69 <sup>1)</sup> >1,05 <sup>2)</sup> 1,00 <sup>3)</sup>
3	Парацетамол 50 мг/кг	100,0	5520 (4320÷6130)	52,5	1,00 <sup>1)</sup> 0,28 <sup>2)</sup> 0,27 <sup>3)</sup>
4	Диклофенак натрію, 2 мг/кг	6,4	1180 (730÷1640)	184,4	3,51 <sup>1)</sup> 1,00 <sup>2)</sup> 0,95 <sup>3)</sup>

1) - показники комбінації, розраховані за парацетамолом

2) - показники комбінації, розраховані за диклофенаком натрію

3) - показники комбінації, розраховані за глюкозаміну гідрохлоридом

4) - фактично максимально можливим антиексудативним ефектом глюкозаміну гідрохлориду є 20 % зменшення ексудації, DE<sub>50</sub> є умовно-розрахунковою величиною

Аналіз даних таблиці свідчить про те, що за терапевтичним індексом за протизапальною активністю заявлена комбінація перевищує диклофенак натрію. Показово, що більший протизапальний ефект досягається при меншій DE<sub>50</sub> у перерахуванні на диклофенак натрію у заявленій комбінації (1,2мг/кг) у порівнянні із DE<sub>50</sub> власне диклофенаку натрію (6,4мг/кг), причому, при суміщенні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом у заявленій комбінації виникає ефект різкого зниження токсичності препарату у порівнянні із диклофенаком натрію: середня летальна доза заявленої фармацевтичної комбінації більш ніж у 6 разів перевищує таку для диклофенаку натрію.

Приклад 7.

Жарознижуючу активність заявленої комбінації при внутрішньошлунковому введенні вивчали на моделі дріжджової лихоманки у білих щурів за методом за методом J. Loux, P.de Palma, S. Yanksell [Loux J., de Palma P., Yanksell S. // Toxicoll. Appl.

Pharmacol. - 1972. - Vol. 22. - P. 672]. Препарати порівняння - парацетамол (Україна, БАТ ХФЗ "Здоров'я), диклофенак натрію (Україна, БАТ ХФЗ "Здоров'я) та глюкозаміну гідрохлорид (США "Sigma").

Тварини однієї дослідної групи одержували заявлену комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1) в дозі 50мг/кг, друга дослідна група одержувала парацетамол в дозі 50мг/кг, третя - диклофенак натрію в дозі 2мг/кг, четверта - глюкозаміну гідрохлорид в дозі 50мг/кг.

Активність досліджуваних препаратів оцінювали за середньою ефективною дозою (DE<sub>50</sub>), середньою летальною дозою (DL<sub>50</sub>), індексом терапевтичної активності та відносними індексами терапевтичної активності за парацетамолом та диклофенаком натрію. Результати наведені у таблиці 7.



Таблиця 7

Характеристика широти терапевтичної (жарознижуючої)  
дії заявленої комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом  
та диклофенаком натрію (33:16:1) при внутрішньошлунковому введенні білим щурам

№ п/п	Препарат	Жарознижуюча активність, DE <sub>50</sub> , мг/кг	Гостра токсичність DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс за жаро- знижуючою ак- тивністю	Відносні терапев- тичні індекси за жарознижуючою активністю
1	Заявлена комбінація глюкозаміну гідрохлори- ду з парацетамолом та диклофенаком натрію (33:16:1), 50 мг/кг	34,4 (11,0) <sup>1)</sup> (0,7) <sup>2)</sup>	>10000 (>3200) <sup>1)</sup> (>200) <sup>2)</sup>	>290,7	>1,04 <sup>1)</sup> >1,72 <sup>2)</sup>
2	Глюкозаміну гідрохло- рид, 50 мг/кг	797,0	>10000	>12,6	>0,05 <sup>1)</sup> >0,07 <sup>2)</sup> 1,00 <sup>3)</sup>
3	Парацетамол, 50 мг/кг	19,8	5520 (4320÷6130)	278,8	1,00 <sup>1)</sup> 1,65 <sup>2)</sup> 22,13 <sup>3)</sup>
4	Диклофенак натрію, 2 мг/кг	7,0	1180 (730÷1640)	168,6	0,60 <sup>1)</sup> 1,00 <sup>2)</sup> 13,38 <sup>3)</sup>

1) - показники комбінації, розраховані за парацетамолом

2) - показники комбінації, розраховані за диклофенаком натрію

3) - показники комбінації, розраховані за глюкозаміну гідро хлоридом

Аналіз даних таблиці свідчить про те, що за терапевтичним індексом за жарознижуючою активністю заявлена комбінація перевищує диклофенак натрію. Показово, що більший протизапальний ефект досягається при меншій DE<sub>50</sub> у перерахуванні на диклофенак натрію у заявленій комбінації (0,7мг/кг) у порівнянні із DE<sub>50</sub> власне диклофенаку натрію (7,0мг/кг). При суміщенні диклофенаку натрію з глюкозаміну гідрохлоридом у заявленій комбінації виникає ефект різкого зниження токсичності диклофенаку натрію: середня летальна доза заявленої фармацевтичної комбінації більш ніж у 6 разів перевищує таку для диклофенаку натрію.

Таким чином, заявлено фармацевтичну комбінацію з вираженою хондопротекторною, протизапальною, анальгетичною та жарознижуючою акти-

вністю, в якій шляхом суміщення парацетамолу із диклофенаком натрію та глюкозаміну гідрохлоридом досягається потенціювання останнім дії парацетамолу та диклофенаку натрію. Тим самим вирішується проблема подолання токсичної дії парацетамолу та диклофенаку натрію внаслідок одержання очікуваного терапевтичного ефекту при менших дозах відповідних препаратів, що разом з поліпшенням метаболічної функції печінки завдяки дії глюкозаміну гідрохлориду суттєво знижує токсичність. Комбінація може бути виконана у формі таблеток або капсул і придатна для безпечного тривалого вживання. Комбінація технологічна в умовах промислового виробництва при використанні стандартного обладнання.