

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092800** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.08

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.05.15

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НЕМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФАМОТИДИНОМ И КАРБОНАТОМ**

(31) **2018/07584; PCT/TR2018/050700;
PCT/TR2018/050701**

(88) **2020.07.16**

(32) **2018.05.28; 2018.11.16; 2018.11.16**

(71)(72) Заявитель и изобретатель:

ПИСАК МЕХМЕТ НЕВЗАТ (TR)

(33) **TR**

(86) **PCT/TR2019/050336**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(87) **WO 2020/018048 2020.01.23**

(57) Изобретение относится к пероральным композициям немедленного высвобождения с фиксированной дозой, содержащим NSAID с гастропротектором и по меньшей мере одним карбонатом, и к способам их получения. В частности, изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции немедленного высвобождения в единой единичной дозированной форме, содержащей диклофенак или его фармацевтически приемлемую соль, фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат.

202092800

A1

A1

202092800

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566166EA/011

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НЕМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЛЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ФАМОТИДИНОМ И КАРБОНАТОМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к пероральным композициям немедленного высвобождения с фиксированной дозой для нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (NSAID) с гастропротектором и по меньшей мере одним карбонатом, и к способам их получения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID) представляют собой многообразную группу соединений, которые в основном используются для снижения лихорадки, боли и воспаления. NSAID относятся к наиболее часто используемым классам лекарственных средств. Однако хорошо известно, что они могут вызывать побочные эффекты в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), такие как язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение и прободение, воспаление и стриктуры пищевода, и язвы и стриктуры тонкого и толстого кишечника.

Laine L. (Semin. Arthritis Rheumatism. 2002; 32:25-32) описывают, что NSAID проявляют их фармакологическое действие посредством ингибирования синтеза простагландинов (PG) путем неселективного блокирования циклооксигеназ 1 и 2 (COX-1 и COX-2) или путем селективного блокирования COX-2. Ингибирование COX-1 также является ответственным, частично, за желудочно-кишечные побочные эффекты, которые являются наиболее частыми побочными эффектами NSAID.

Gwaltney-Brant S.M. описывают, что неселективные ингибиторы COX имеют другие компоненты, ответственные за их желудочно-кишечные побочные эффекты, которые представляют собой группу карбоновой кислоты в соединениях, таких как аспирин, ибупрофен и диклофенак, и кислотную энольную группу в оксикамах, таких как пироксикам (Charlene A.M., editor. Comprehensive Toxicology. 2nd ed. Elsevier; Oxford, UK: 2010. pp. 159-161). Эти кислотные группы вызывают локальное раздражение при пероральном введении, что может приводить к клинически наблюдаемым желудочно-кишечным побочным эффектам либо независимо, либо в тандеме с ингибированием фермента COX-1.

В сообщении Lanas et al. (2011) было сделано заключение, что более 90% подвергнутых лечению пациентов с остеоартритом имеют увеличенный риск для ЖКТ, причем 60% из них имеют высокий риск.

Другой важной проблемой, связанной с применением NSAID, в частности, диклофенака, является время возникновения и длительность действия. Является желательным достижение быстрого начала действия и большой длительности обезболивающего эффекта для эффективного контроля боли.

Диклофенак является одобренным часто назначаемым NSAID, который обладает болеутоляющими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами, и было показано, что он является эффективным для лечения различных острых и хронических болевых и воспалительных состояний. Однако, диклофенак, аналогично другим NSAID, ассоциирован с увеличенным риском серьезных связанных с дозой побочных эффектов GI. Помимо этого, диклофенак ассоциирован с низким всасыванием, которое влияет на болеутоляющую и противовоспалительную активность и, соответственно, на его эффективность для лечения болевых и воспалительных состояний.

В то время как кратковременное применение NSAID может вызывать расстройство желудка (диспепсия) и изжогу (кислотный рефлюкс), их длительное применение, особенно с высокой частотой и/или в высоких дозах, может приводить к пептической язве и кровотечению в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта и в желудке. Большинство из этих побочных эффектов вызывается ингибированием посредством NSAID фермента COX-1, которое приводит к снижению продуцирования слизи клетками, выстилающими желудочно-кишечный тракт, оставляя его подверженным действию желудочно-кишечной кислоты и многих других внешних факторов, таких как курение и употребление алкоголя.

Тем не менее, существуют определенные желудочно-кишечные побочные эффекты, связанные с длительным введением NSAID, особенно при хронических состояниях, таких как остеоартрит, как описано выше. Связанные с NSAID факторы риска для ЖКТ включают дозировку, частоту и длительность.

Schlansky B. et al (J Gastroenterol 2009; 44[Suppl XIX]:44-52 "Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy") описывают, что кратковременное и "безрецептурные" (OTC) дозировки маловероятно вызовут значительные желудочно-кишечные побочные эффекты по сравнению с более длительным частым применением NSAID (более 4 суток) при более высоких назначаемых дозах, определяемых как более чем двукратная доза OTC, которая также может быть достигнута посредством высокой частоты дозирования лекарственных средств OTC, что также может вызывать желудочно-кишечное повреждение. Vane JR. et al. (Nat N Biol. 1971;231(25):232-5), Ku EC. et al. (Am J Med. 1986;80(4B):18-23), и Patrono C. et al. (J Clin Invest.2001;108(1):7-13) описывают, что диклофенак относится к группе NSAID, которые ингибируют ферменты как COX-1, так и COX-2. Связывание NSAID с изоферментами COX ингибирует синтез простаноидов (т.е. простагландин [PG]-E₂, PGD₂, PGF₂, простациклин [PGI₂] и тромбоксан [TX] A₂). Более того, Patrono C. et al. (J Clin Invest.2001;108(1):7-13), Smyth EM et al. и Grosser T. et al. (J Clin Invest. 2006;116(1):4-15) описывают, что PGE₂ является преобладающим простаноидом, продуцируемым при воспалении, и полагают, что ингибирование его синтеза посредством NSAID является основным механизмом мощных болеутоляющих и противовоспалительных свойств этих средств.

С момента его внедрения в 1973 году был разработан ряд содержащих диклофенак лекарственных продуктов с целью повышения эффективности, переносимости и удобства для пациента. Длительное применение NSAID очень распространено для лечения болевых

и воспалительных заболеваний. Когда их применяют в течение более чем 4 суток, особенно в течение недели, переносимость индивидуумом желудочно-кишечных побочных эффектов уменьшается. В документах уровня техники присутствуют некоторые исследования по уменьшению побочных эффектов NSAID. Некоторые из этих исследований относятся к комбинации NSAID с гастропротекторами. Например, патент Европы EP 0814839 B1 относится к многокомпонентной таблетке, где ингибитор протонного насоса (предпочтительно омепразол, эзомепразол, лансопразол или пантопразол) в форме индивидуально покрытых желудочно-резистентным покрытием гранул, по меньшей мере одно NSAID (предпочтительно ибупрофен, диклофенак натрий, пироксикам или напроксен) и необязательно фармацевтически приемлемые эксципиенты находятся вместе, которая является более дорогостоящей и имеет более трудоемкий способ производства.

В US2002155153 описано применение ингибиторов протонного насоса, лансопразола, пантопрозола и S-омепразола и/или их солей в композициях NSAID для уменьшения выделения желудочной кислоты для лучшего соблюдения пациентом режима лечения, которые в иных случаях наиболее часто используются по отдельности при введении NSAID, без демонстрации какой-либо синергии по настоящему изобретению, и описано использование кишечнорастворимого покрытия с PPI, что не является предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения и не позволяет быстрое высвобождение гастропротектора.

В заявке на патент США № 4873231 описан возможный способ уменьшения токсичности соли ибупрофена путем комбинирования с подходящими количествами бикарбоната или карбоната, что, как подтверждается исследованием, подробно описанным ниже, не защищает эффективно против индуцируемой NSAID желудочно-кишечной токсичности и не обеспечивает значительного снижения макроскопических или гистологических признаков язвы и, таким образом, не обеспечивает эффективной защиты ЖКТ.

В заявке на патент США № 4757060 описаны композиции NSAID, имеющие блокатор рецептора H₁, такой как дифенгидрамин и/или его соль, этаноламины, этилендиамины, алкиламины и пиперазины и/или их соли и блокатор рецептора H₂, такой как циметидин, ранитидин, фамотидин и/или их соли, для уменьшения повреждения желудочно-кишечного тракта, но не содержащие карбонатов, для обеспечения синергии, и, таким образом, в них должен использоваться по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, который может вызывать вторичные осложнения, связанные с третьим активным ингредиентом.

В документах уровня техники в общем описано, что все еще существуют значительные побочные эффекты NSAID, особенно которые принимаются три или более раз в сутки. Таким образом, в данной области существует особая потребность в композиции диклофенака, обеспечивающей быстрое и длительное смягчение боли, которая является более эффективной и биодоступной без повышения дозировки, а также не имеет побочных эффектов или имеет меньшие побочные эффекты.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является разработка пероральной фармацевтической композиции немедленного высвобождения, содержащей NSAID или их фармацевтически приемлемую соль с одним или несколькими средствами для уменьшения частоты возникновения желудочно-кишечных побочных эффектов и в то же время обеспечения эффективного контроля боли.

Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции немедленного высвобождения, содержащей NSAID или их фармацевтически приемлемые соли, гастропротектор или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат. Фармацевтическая композиция, содержащая три указанных активных ингредиента, обеспечивает многочисленные преимущества над каждым ингредиентом отдельно или комбинациями, содержащими только два из них, включая: значительное уменьшение времени до начала действия, облегчение боли в течение более длительных периодов времени и уменьшение побочных эффектов.

В одном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция немедленного высвобождения по настоящему изобретению содержит NSAID или их фармацевтически приемлемые соли, антагонист рецептора H₂, выбранный из группы, состоящей из фамотидина, пабутидина, лафутидина, локстидина, низатидина, роксатидина, тиотидина, ниперотидина и оксметидина или их фармацевтически приемлемых солей; причем фамотидин является предпочтительным антагонистом рецепторов H₂, и бикарбонат щелочного металла.

В другом варианте осуществления указанная пероральная фармацевтическая композиция немедленного высвобождения по настоящему изобретению содержит NSAID или их фармацевтически приемлемые соли, фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и бикарбонат калия.

Более того, настоящее изобретение относится к применению композиции диклофенака, антагониста рецептора H₂, и карбоната для лечения воспаления и боли.

Кроме того, настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции немедленного высвобождения, содержащей комбинацию диклофенака, антагониста рецептора H₂ и бикарбоната щелочного металла, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

В рамках настоящего изобретения полученные тестируемые композиции были названы группой контроля здоровья (HG), которые представляют собой DP, DP+FAM, DP+PB+FAM, где "DP" относится к диклофенаку калия в качестве выбранного NSAID, "FAM" относится к фамотидину и "PB" относится к бикарбонату калия.

Фиг.1. График, демонстрирующий лучшее снижение макроскопического показателя язвы для DP+FAM+PB по сравнению с введением только DP и комбинированным введением DP+FAM и DP+PB.

Фиг.2. График, демонстрирующий лучшее уменьшение макроскопического

показателя язвы для DP+FAM по сравнению с комбинированным введением DP+FAM+PB.

Фиг.3. График, демонстрирующий лучшее снижение гистологического (микроскопического) показателя DP+FAM+PB по сравнению с введением только DP и комбинированным введением DP+FAM и DP+PB.

Фиг.4. График, демонстрирующий лучшее снижение гистологического (микроскопического) показателя DP+FAM+PB по сравнению с комбинированным введением DP+FAM.

Фиг.5. Профиль растворения диклофенака калия в имитирующей жидкости кишечника буфере с pH 6,8.

Фиг.6. Профиль растворения диклофенака калия в фосфатном буфере при pH 4,5.

Фиг.7. Профиль растворения диклофенака калия в фосфатном буфере при pH 4,5

Фиг.8. Профиль растворения фамотидина в имитирующей жидкости кишечника буфере при pH 6,8.

Фиг.9. Профиль растворения фамотидина в фосфатном буфере при pH 4,5.

Фиг.10. Профиль растворения фамотидина в фосфатном буфере при pH 4,5.

Фиг.11. Изображение HE×280 эрозий и язв в группе DP.

Фиг.12. Изображение HE×280 глубокой язвы в группе DP+PB.

Фиг.13. HE×120 поверхностного некроза эпителия и эрозии в группе DP+FAM.

Фиг.14. Изображение HE×120 мягкого поверхностного некроза слизистой оболочки и эпителия в группе DP+FAM+PB.

Фиг.15. Изображение глубоких и выраженных язв (стрелки) и тяжелой геморрагии в группе DP.

Фиг.16. Изображение тяжелого отека, эрозий и очагов изъязвления (стрелки) в группе DP+PB.

Фиг.17. Изображение фокальных и точечных очагов геморрагии (конец стрелки) и отека в группе DP+FAM.

Фиг.18. Изображение легкого отека и гиперемии без какой-либо геморрагии в группе DP+FAM+PB.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится пероральной фармацевтической композиции немедленного высвобождения, содержащей NSAID или его фармацевтически приемлемую соль, гастрпротектор или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат.

Комбинация антагониста рецептора H₂ и карбоната с NSAID имеет пользу уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов, ассоциированных с NSAID, и обеспечивает лечение, которое может использоваться в течение более длительных периодов времени вследствие уменьшения побочных эффектов. Более того, комбинация антагониста рецептора H₂, предпочтительно фамотидина и карбоната, с NSAID неожиданно увеличивает проницаемость и скорость всасывания NSAID и обеспечивает в высокосильнодействующее лекарственное средство для состояний, которые лечат посредством NSAID. Иными словами, указанная комбинация повышает величины C_{max} и

AUC для NSAID и снижает T_{max}. Кроме того, комбинация в соответствии с настоящим изобретением уменьшает желудочно-кишечную токсичность.

Для целей настоящего изобретения "T_{max}" означает количество времени, необходимое для достижения лекарственным средством максимальной концентрации в сыворотке; "C_{max}" представляет собой максимальную сывороточную концентрацию лекарственного средства; и "AUC" (площадь под кривой) обозначает площадь под кривой концентрации в плазме, также называемой профилем концентрации в плазме-время, показатель тотальной системной экспозиции лекарственного средства.

В рамках настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что комбинация карбоната, антагониста рецептора H₂ и NSAID повышает биодоступность NSAID и улучшает его характеристики всасывания в желудочно-кишечном тракте. Также, она имеет лучший эффект в отношении демонстрации синергического снижения токсичности в ЖКТ вследствие комбинированного применения гастропротектора, антагониста рецептора H₂, с карбонатом и NSAID по сравнению с комбинацией антагониста рецептора H₂ и NSAID или комбинацией карбоната и NSAID. Более того, C_{max} и AUC для NSAID возросли по сравнению с комбинацией двух активных ингредиентов и карбоната, а именно, фамотидина (антагонист рецептора H₂) и NSAID.

Таким образом, было неожиданно обнаружено, что скорость растворения фармацевтически активных ингредиентов, содержащихся в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, чрезвычайно возрастает, когда их используют в комбинации. В частности, добавление карбоната обеспечивает быстрое растворение и, следовательно быстрое всасывание диклофенака калия и фамотидина. Повышение растворимости и всасывания обоих активных ингредиентов прямо влияет на циркулирующую концентрацию лекарственного средства (концентрация в крови) и обеспечивает более успешный способ лечения. Таким образом, когда диклофенак калия и фамотидин комбинируют с карбонатом, достигают более высокого синергического эффекта и защиты желудочно-кишечного тракта.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, NSAID выбирают из группы, включающей диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, флубипрофен, напроксен, ибупрофен, все из которых находятся в форме свободной кислоты или в качестве их фармацевтически приемлемых солей, или их энантиомеры и соли их энантиомеров. Более предпочтительно, NSAID выбраны из диклофенака натрия, диклофенака калия, кетопрофена в форме свободной кислоты, декскетопрофена тометамола, напроксена в форме свободной кислоты, напроксена натрия, флубипрофена в форме свободной кислоты, мелоксикама в форме свободной кислоты, ибупрофена в форме свободной кислоты или ибупрофена натрия и ибупрофена лизината.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения NSAID представляет собой диклофенак натрия или диклофенак калия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает калиевую или натриевую соль диклофенака, наиболее предпочтительно калиевую соль,

поскольку калиевая соль ассоциирована с более быстрым всасыванием, и в результате этого достигается более быстрое начало облегчения боли по сравнению с натриевой солью. Таким образом, в соответствии с этим вариантом осуществления настоящего изобретения выбранным NSAID является диклофенак калия в качестве активного ингредиента.

В соответствии с этим вариантом осуществления настоящего изобретения антагонист рецептора H₂ выбран из группы, включающей фамотидин, ранитидин, пабутидин, лафутидин, локситидин, низатидин, роксатидин, тиотидин, ниперотидин, оксметидин или их фармацевтически приемлемую соль; указанный антагонист рецептора H₂ предпочтительно представляет собой фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве антагониста рецептора H₂.

Предпочтительно скорость растворения диклофенака значительно возрастает в течение первых 20 минут при тестировании в соответствии со способом тестирования растворения *in vitro* USP в жидкости, имитирующей жидкость кишечника, при составлении в комбинации с фамотидином и карбонатом.

Приведенное ниже исследование далее продемонстрировало, что композиции NSAID вместе с этими соединениями (фамотидин и карбонат) обеспечивают выраженный более чем аддитивный синергический эффект, особенно демонстрируя синергическое снижение токсичности в отношении ЖКТ вследствие комбинированного применения гастропротектора с карбонатом.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится пероральной фармацевтической композиции немедленного высвобождения в единой единичной дозированной форме, содержащей диклофенак или его фармацевтически приемлемую соль, фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат.

Фамотидин защищает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от раздражения, таким образом, его используют для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения карбонат действует синергично с GPA, улучшая профиль безопасности для желудочно-кишечного тракта у указанного NSAID, фармацевтическая композиция содержит карбонат, где карбонат выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната кальция, бикарбоната кальция, карбоната магния, карбоната аммония, бикарбонат аммония, бикарбоната калия, карбоната калия, натрий глицин карбоната, динатрий глицин карбоната, аргинин карбоната, аргинин бикарбоната, лизин карбоната или их производных. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения карбонат представляет собой аргинин карбонат или аргинин бикарбонат, карбонат калия или натрия, или бикарбонат калия или натрия, или карбонат кальция или бикарбонат кальция.

В другом наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего

изобретения карбонат представляет собой бикарбонат калия или натрия.

В другом наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения карбонат представляет собой бикарбонат щелочного металла или бикарбонат на основе аминокислоты.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения карбонат выбран из бикарбоната щелочного металла; бикарбоната калия, или бикарбоната натрия, или бикарбоната кальция, и предпочтительно бикарбоната калия или бикарбоната натрия и более предпочтительно бикарбоната калия. Бикарбонат калия (также известный как гидрокарбонат калия или кислый карбонат калия) представляет собой бесцветное, не имеющее запаха, несколько щелочное соленое вещество, используемое для нейтрализации кислоты в желудке.

Фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению могут содержать активные компоненты в форме рацемической смеси или в форме по существу чистых энантиомеров или их солей.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает диклофенак, фамотидин и бикарбонат щелочного металла. Было обнаружено, что указанная комбинация обеспечивает наиболее эффективное лечение диклофенаком, когда необходимо уменьшение боли с быстрым началом действия и в течение увеличенного периода времени. Таким образом настоящее изобретение относится гастропротекторной противоревматической/болеутоляющей комбинации с быстрым и более длительным смягчением боли и уменьшенным риском развития повреждения желудочно-кишечного тракта, такого как язвы, эрозии и кровоизлияния. Иными словами, настоящее изобретение способно обеспечивать более длительный терапевтический эффект вследствие медленного выведения диклофенака, о чем свидетельствует его высокая величина AUC несмотря на его мгновенное высвобождение и быстрое начало действия.

Комбинация по настоящему изобретению обладает синергическим эффектом для лечения воспаления и боли путем уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов, таким образом, обладая профилактическим эффектом в отношении основного побочного эффекта введения диклофенака, одновременно повышая C_{max} и AUC диклофенака и снижая его T_{max} . Единичные фармацевтические дозированные формы по настоящему изобретению также могут позволить относительно безопасное введение высоких доз диклофенака и большую продолжительность введения, что может быть особенно важным для пациентов с острыми приступами боли в течение периода менее 6 месяцев, но также для пациентов, которые имеют связанные с болью и воспалением проблемы на протяжении длительного периода времени.

Настоящее изобретение относится значительно более быстрой t_{max} по сравнению с однократным введением диклофенака. Кроме того, в то время как величина t_{max} для диклофенака уменьшена, также обнаружено, что фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением относится лучшей защите желудочно-кишечного тракта, которая неожиданно не обязательно связана с концентрацией фамотицина в крови.

Это является одним из дополнительных эффектов настоящего изобретения. Неожиданное преимущество композиции по настоящему изобретению состоит в том, что композиция демонстрирует значительное повышение защиты желудочно-кишечного тракта, которую обеспечивает фамотидин, посредством синергического эффекта, достигаемого посредством настоящего изобретения, вместо прямого повышения концентрации фамотидина в плазме.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пероральная фармацевтическая композиция немедленного высвобождения представляет собой единую единичную дозированную форму, содержащую NSAID, выбранное из группы, состоящей из диклофенака, флубипрофена, напроксена, декскетопрофена или его фармацевтически приемлемой соли, антагониста рецептора H₂ и карбоната, где количество антагониста рецептора H₂ и карбоната находится в диапазоне 5-30% по массе от общей массы композиции. Неожиданно было обнаружено, что лучшее растворение NSAID достигается посредством присутствия от 5% до 30% антагониста рецептора H₂ и карбоната в расчете на общее количество композиции. Также оно повышает биодоступность NSAID и улучшает его характеристики всасывания в желудочно-кишечном тракте.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество NSAID или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1-75% по массе в расчете на общую массу композиции, предпочтительно 1-55% по массе в расчете на общую массу композиции, более предпочтительно 10-30% по массе в расчете на общую массу композиции.

В одном предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая комбинация по настоящему изобретению содержит NSAID или его фармацевтически приемлемую соль и/или их производные, где, когда указанное NSAID представляет собой диклофенак, суточная доза составляет от 50 до 200 мг, когда NSAID представляет собой напроксен, суточная доза составляет от 550 до 1375 мг, когда NSAID представляет собой флубипрофен, суточная доза составляет от 100 до 300 мг, когда NSAID представляет собой декскетопрофен, суточная доза составляет от 50 до 100 мг.

Увеличение повреждения желудочно-кишечного тракта возрастает с увеличением частоты и длительности введения NSAID, предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения охватывает введение по меньшей мере 75-100 мг диклофенака и наиболее предпочтительно 100-200 мг диклофенака в течение 24 часов.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическую композицию, кроме того, используют для лечения боли и/или воспаления у пациентов, уже страдающих от желудочно-кишечных нарушений, выбранных из группы, включающей диспепсию, кислотный рефлюкс (изжога), тошноту, дискомфорт в животе, эрозию, язвы, кровоизлияние, прободение, обструкцию, скрытое и явное кровотечение, острый колит, обострение существующего заболевания толстого кишечника или их комбинации.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическую композицию, кроме того, используют для лечения боли и/или воспаления у пациентов, имеющих риск развития желудочно-кишечных побочных эффектов, выбранных из группы,

включающей диспепсию, кислотный рефлюкс (изжога), тошноту, дискомфорт в животе, эрозию, язвы, кровоизлияние, прободение, обструкцию, скрытое и явное кровотечение, острый колит, обострение существующего заболевания толстой кишки и/или их комбинации. В соответствии с настоящим изобретением, композиция является пригодной для лечения боли или воспаления у индивидуумов, имеющих риск развития вышеупомянутых желудочно-кишечных побочных эффектов.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения гастропротекторный эффект по настоящему изобретению является профилактическим в отношении вышеупомянутых желудочно-кишечных побочных эффектов.

Как используют в рамках изобретения, термин "предупреждение", "предупредить" или "предупреждающий" означает отсрочивание появления клинических симптомов состояния, нарушения или расстройства, развивающегося у индивидуума, который может страдать от или может быть предрасположен к состоянию, нарушению или расстройству, но еще не испытывает или не имеет проявлений клинических или субклинических симптомов состояния, нарушения или расстройства, т.е. остановку или сокращение повреждения желудочно-кишечного тракта, которое может вызываться NSAID, или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома. Примером является индивидуум, который не имеет желудочно-кишечных проблем и хочет уменьшить желудочно-кишечные побочные эффекты, обусловленные использованием NSAID, или индивидуум, который уже имеет желудочно-кишечные нарушения и хочет снизить дальнейшее повреждение ЖКТ, которое может вызываться NSAID.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения количество диклофенака или его фармацевтически приемлемой соли составляет 1-60% в расчете на массу всей композиции, предпочтительно 5-55% в расчете на массу всей композиции, более предпочтительно 15-30% в расчете на массу всей композиции, наиболее предпочтительно 22% в расчете на массу всей композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция содержит от 5 до 150 мг, предпочтительно от 10 до 100 мг, более предпочтительно от 10 до 80 мг диклофенака или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество фамотидина составляет 0,1-30% по массе в расчете на массу всей композиции, предпочтительно 0,1-20% по массе в расчете на массу всей композиции, более предпочтительно 1-15% по массе в расчете на массу всей композиции, наиболее предпочтительно 8,7% по массе в расчете на массу всей композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция содержит от 10 до 60 мг, предпочтительно от 10 до 50 мг, более предпочтительно от 20 до 40 мг фамотидина или его фармацевтически приемлемой соли, от 20 до 30 мг фамотидина и наиболее предпочтительно 20 мг фамотидина.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения бикарбонат калия составляет 0,1-50% по массе в расчете на массу всей композиции, предпочтительно 1-40%

по массе в расчете на массу всей композиции, более предпочтительно 5-25% по массе в расчете на массу всей композиции, наиболее предпочтительно 15,7% по массе в расчете на массу всей композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество антагониста рецептора H₂ и карбоната находится в диапазоне 5-25% по массе в расчете на массу всей композиции. В одном варианте осуществления настоящего изобретения количество карбоната составляет от 10 до 300 мг на единичную дозу, предпочтительно от 10 до 100 мг на единичную дозу.

Карбонаты используют в качестве фармацевтических эксципиентов, в основном для твердых дозированных форм, в качестве разбавителя, буферного вещества и в качестве способствующей растворению добавки в диспергируемых и шипучих таблетках. Применение карбонатов в дозах, используемых в рамках настоящего изобретения, предполагается для обеспечения синергии с NSAID и гастропротектором в качестве эксципиента, а не активного ингредиента в дозе выше 400 и предпочтительно выше 800 мг в качестве антацида, как используют на уровне техники и в выпускаемых в продажу продуктах. Таким образом, целью настоящего изобретения является предупреждение или уменьшение побочных эффектов, ассоциированных с желудочно-кишечной токсичностью, индуцируемой NSAID. Документы уровня техники указывают на то, что синергически эффективные композиции на основе композиции по настоящему изобретению с карбонатом и фамотидином, как описано в настоящем описании, которые определенно смягчают побочные эффекты в ЖКТ, ассоциированные с желудочно-кишечной токсичностью NSAID, значительно лучше, чем карбонат или фамотидин, одновременно даже улучшая профиль PK NSAID, не были открыты или описаны ранее.

На известном уровне техники используется карбонат в качестве активного вещества в составе в значительно более высоких дозах, в то время как в рамках настоящего изобретения используется карбонат в значительно более низких дозах в качестве эксципиента для обеспечения синергии с гастропротектором и в некоторых случаях даже с NSAID и гастропротектором вместе.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение, в частности, относится к снижению желудочно-кишечных побочных эффектов, специфически ассоциированных с NSAID, когда карбонат в низкой дозе и гастропротектор вводят вместе с NSAID для лечения воспаления или боли в единой единичной дозированной форме, где максимальная доза гастропротектора в единой единичной дозе составляет 40 мг и максимальная доза карбоната составляет 400 мг вследствие наличия синергии, которая позволяет использование более низкой дозировки как карбоната, так и гастропротектора, и где композиция также обеспечивает улучшение профиля фармакокинетики NSAID, о чем свидетельствует исследование в рамках настоящего изобретения.

В рамках настоящего изобретения использование карбонатов в низкой дозе с NSAID и фамотидином препятствует желудочно-кишечным побочным эффектам, выбранным из группы, включающей диспепсию, кислотный рефлюкс (изжога), тошноту, дискомфорт в

животе, эрозию, язвы, кровоизлияние, прободение, обструкцию, скрытое и явное кровотечение, острый колит, обострение существующего заболевания толстой кишки и их комбинацию.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция содержит от 10 до 300 мг, предпочтительно от 10 до 150 мг, более предпочтительно от 10 до 100 мг бикарбоната калия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается пероральная фармацевтическая композиция немедленного высвобождения в единой единичной дозированной форме для применения в длительном лечении воспаления и/или боли, включающая:

- NSAID, выбранное из группы, состоящей из диклофенака, флубипрофена, напроксена, мелоксикама, декскетопрофена или их фармацевтически приемлемой соли,
- антагонист рецептора H₂, и
- карбонат,

где количество антагониста рецептора H₂ составляет от 20 до 40 мг на единичную дозу и количество карбоната составляет от 10 до 100 мг на единичную дозу, и

где фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки; и

где T_{max} NSAID в композиции составляет от 5 минут до 60 минут.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пероральная фармацевтическая композиция немедленного высвобождения в единой единичной дозированной форме для применения в длительном лечении воспаления и/или боли содержит NSAID, выбранное из группы, состоящей из диклофенака, флубипрофена, напроксена, мелоксикама, декскетопрофена или их фармацевтически приемлемой соли, антагонист рецептора H₂ и карбонат, где количество антагониста рецептора H₂ составляет от 20 до 40 мг, предпочтительно от 20 до 30 мг, на единичную дозу, и количество карбоната составляет от 10 до 100 мг на единичную дозу; где фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки; где T_{max} для NSAID в композиции составляет от 5 минут до 60 минут; и где по меньшей мере 60% фамотидина и 60% NSAID высвобождается в течение 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* при приблизительно 50 об/мин в объеме среды для растворения 900 мл при pH приблизительно от 6,5 до 7,5 при 37,0°C±0,5°C; и/или где по меньшей мере 60% фамотидина и 60% NSAID высвобождается в пределах 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* при приблизительно 50 об/мин в объеме среды для растворения 900 мл при pH приблизительно 4,5 при 37,0°C±0,5°C.

Как используют в рамках изобретения, термин "длительное лечение" означает введение фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для применения для лечения боли и/или воспаления в течение по меньшей мере 4 суток и предпочтительно от более чем 14 суток до 2 лет.

Кроме того, описана фармацевтическая единичная дозированная форма, предпочтительно таблетка или капсула, где активные ингредиенты в расчете на массу всей

композиции состоят из:

а) от 1 до 60%, предпочтительно от 5 до 55%, более предпочтительно от 15 до 30% диклофенака или его фармацевтически приемлемой соли,

б) 0,1-30%, предпочтительно 0,1-20%, более предпочтительно 1-15%, фамотидина или его фармацевтически приемлемой соли,

с) 0,1-50%, предпочтительно 1-40%, более предпочтительно 5-25%, бикарбоната калия.

Кроме того, описана фармацевтическая единичная дозированная форма, предпочтительно таблетка или капсула, где активные ингредиенты в расчете на массу всей композиции состоят из:

д) 25 или 50 мг диклофенака или его фармацевтически приемлемой соли,

е) 20 мг фамотидина или его фармацевтически приемлемой соли,

а) от 10 до 100 мг бикарбоната калия.

Пероральные дозированные формы по настоящему изобретению могут содержать подходящие разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители, красители и вещества покрытия.

Примеры фармацевтически приемлемых разбавителей включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал, фосфат кальция, сульфат кальция, карбонат кальция, маннит, сорбит, ксилит, сахарозу, мальтозу, фруктозу и декстрозу.

Примеры фармацевтически приемлемых связующих веществ включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, натуральные сахара, кукурузу, подсластители, натуральные и синтетические камеди, производные целлюлозы, желатин, PVP, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия, спирты и воду.

Примеры фармацевтически приемлемых смазывающих веществ включают, но не ограничиваются ими, стеараты металлов, лаурилсульфаты металлов, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, парафины, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоли, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тальк.

Пример фармацевтически приемлемых веществ, способствующих скольжению, включает, но не ограничивается ими, диоксид кремния, трисалицилат магния, порошковую целлюлозу, крахмал, тальк и трехосновный фосфат кальция, силикат кальция, силикат магния, коллоидный диоксид кремния и кремниевый гидрогель.

Примеры фармацевтически приемлемых дезинтегрирующих веществ включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, производные целлюлозы, PVP, кросповидон, глины, ионообменные смолы, альгиновую кислоту и альгинат натрия.

Примеры фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, сульфаты, сульфонаты, фосфаты, карбоксилаты, первичные-вторичные-третичные амины, четвертичные

соединения аммония, жирные спирты, сложные эфиры сахаров и жирных кислот, глицериды жирных кислот, алкиловые эфиры полиоксиэтиленгликоля, полисорбаты, алкиловые эфиры сорбитана и полоксамеры.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая дозированная форма представляет собой таблетку немедленного высвобождения, содержащую диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия в качестве активных соединений; лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния в качестве неактивных ингредиентов.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит стеарат металла, предпочтительно стеарат магния, в качестве смазывающего вещества и/или коллоидный диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению. Таким образом, проблема однородности содержимого для фамотидина в низкой дозе и диклофенака в более высокой дозе уменьшается и текучесть и способность к переработке дозированной формы возрастает. В одном варианте осуществления стеарат металла, предпочтительно стеарат магния и/или коллоидный диоксид кремния используют в количестве от 3 до 30% по массе в расчете на массу фамотидина.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит

а) диклофенак или его фармацевтически приемлемую соль, фамотидин и карбонат или бикарбонат щелочного металла в качестве активных ингредиентов, и

б) по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению и/или по меньшей мере одно смазывающее вещество в качестве фармацевтически приемлемых эксципиентов, где вещество, способствующее скольжению, и/или смазывающее вещество присутствуют в количестве от 3 до 30% по массе в расчете на массу фамотидина и предпочтительно в количестве от 3 до 20% по массе в расчете на массу фамотидина.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит

а) диклофенак или его фармацевтически приемлемую соль, фамотидин и бикарбонат калия в качестве активных ингредиентов, и

б) стеарат магния в качестве смазывающего вещества и коллоидный диоксид кремния в качестве вещества, способствующего скольжению.

Также было обнаружено, что обеспечивается гомогенная композиция с однородностью содержимого, несмотря на большую разницу между дозами активных ингредиентов. Кроме того, в отношении гомогенной композиции, настоящее изобретение относится к способу прямого прессования. В одном варианте осуществления композицию по настоящему изобретению получают способом прямого прессования, где активные ингредиенты и эксципиенты перемешивают в течение по меньшей мере 5 минут.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу

получения указанной фармацевтической композиции, который включает следующие стадии:

- a) просеивание диклофенака, лактозы, НРС и бикарбоната калия вместе и смешение,
- b) добавление фамотидина и микрокристаллической целлюлозы и смешение,
- c) добавление кросповидона и смешение,
- d) просеивание коллоидного диоксида кремния и микрокристаллической целлюлозы и смешение,
- e) прессование и покрытие таблеток.

В одном варианте осуществления композицию по настоящему изобретению можно вводить в различных дозированных формах и дозировках в фармацевтически эффективном количестве. Единичная дозированная форма, содержащая комбинацию по настоящему изобретению, может иметь форму таблетки, капсулы, драже, гранулы, шипучей таблетки, таблетки в таблетке, таблетки в капсуле или порошка, предпочтительно форму таблетки, гранулы, капсулы или порошка.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения достигают более быстрого начала смягчения боли или более быстрого жаропонижающего/противовоспалительного эффекта, начинающихся менее чем через 30 минут после перорального введения комбинации, содержащей диклофенак, фамотидин и бикарбонат натрия или калия, вследствие увеличенной скорости всасывания диклофенака, усиливающегося фамотидином, а также вследствие синергического фармакокинетического эффекта, обеспечиваемого бикарбонатами щелочных металлов и фамотидином, вводимыми вместе с диклофенаком.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где фамотидин в качестве антагониста рецептора H₂ вместе с карбонатом повышают биодоступность NSAID, улучшают всасывание NSAID и демонстрируют синергическое снижение токсичности в отношении ЖКТ.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где фамотидин вместе с карбонатом повышает биодоступность NSAID и демонстрирует синергический эффект в виде повышенной биодоступности NSAID при одновременном синергическом снижении его токсичности для ЖКТ.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит NSAID, которое представляет собой диклофенак калия, где средняя T_{max} диклофенака калия составляет от 5 минут до 45 минут.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение единой единичной фармацевтической дозированной формы включает комбинацию диклофенака, фамотидина и бикарбоната калия или натрия, где пероральную дозированную форму вводят от 2 до 4 раз в сутки и предпочтительно где фармацевтическую композицию вводят 3 или 4 раза в сутки.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где комбинация карбоната и фамотицина в качестве антагониста рецептора H₂ конкретно для NSAID обеспечивает снижение токсичности для ЖКТ, уменьшение гистологического индекса и макроскопического показателя язвы вследствие комбинированного применения гастропротектора, антагониста рецептора H₂, с карбонатом и NSAID по сравнению с комбинацией антагониста рецептора H₂ и NSAID или введением только NSAID.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение фармацевтической композиции, включающей NSAID, фамотицина и бикарбоната калия или натрия по меньшей мере два раза в сутки, индуцирует снижение по меньшей мере на 10% макроскопического показателя язвы и/или по меньшей мере 14% снижение гистологического показателя язвы по сравнению с введением только NSAID.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение фармацевтической композиции, включающей NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия от 2 до 6 раз в сутки, индуцирует снижение по меньшей мере на 10% макроскопического показателя язвы и/или снижение по меньшей мере на 14% гистологического показателя язвы по сравнению с введением только NSAID.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной единой единичной дозы фармацевтической композиции, включающей NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия по меньшей мере два раза в сутки, обеспечивает по меньшей мере 5% уменьшение желудочно-кишечных побочных эффектов NSAID на основе макроскопического показателя язвы по сравнению с введением только NSAID.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной единой единичной дозы фармацевтической композиции, включающей NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия по меньшей мере два раза в сутки, обеспечивает снижение по меньшей мере на 10% желудочно-кишечных побочных эффектов NSAID на основе гистологического показателя по сравнению с NSAID в комбинации с карбонатом или гастропротектором.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение фармацевтической композиции, содержащей NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия по меньшей мере два раза в сутки, индуцирует снижение по меньшей мере на 5% макроскопического индекса язвы и/или снижение по меньшей мере на 14% гистологического индекса язвы по сравнению с введением только NSAID.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной единой единичной дозы фармацевтической композиции, содержащей NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, по меньшей мере два раза в сутки обеспечивает снижение по меньшей мере на 5% желудочно-кишечных эффектов на основе макроскопического индекса язвы и снижение по меньшей мере на 10% гистологического индекса по сравнению с комбинированным пероральным введением NSAID с карбонатом или гастропротектором.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной

единой единичной дозы фармацевтической композиции, содержащей NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, по меньшей мере два раза в сутки обеспечивает снижение по меньшей мере на 10% желудочно-кишечных побочных эффектов на основе гистологического индекса по сравнению с комбинированным пероральным введением NSAID с карбонатом или гастропротектором.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где единую единичную дозированную форму композиции вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение периода от по меньшей мере 4 суток до 1 года.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит NSAID, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где единую единичную дозированную форму композиции вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение периода от по меньшей мере 4 суток до 2 лет.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит NSAID, фамотидин и карбонат, где единую единичную дозированную форму композиции вводят по меньшей мере 2 раза и вплоть до 6 раз в сутки с максимальной суточной дозой от 200 до 1650 мг в течение периода от по меньшей мере 4 суток до 1 года.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит диклофенак калия, фамотидин и карбонат, где единую единичную дозированную форму композиции вводят по меньшей мере 2 раза и вплоть до 6 раз в сутки с максимальной суточной дозой от 150 до 200 мг в течение периода от по меньшей мере 4 суток до 1 года. Таким образом количество единичных доз в одной упаковке составляет по меньшей мере 8 единиц (два раза в сутки в течение 4 суток) для целей промышленной эффективности и может достигать до 400 единиц или выше для длительного применения, что также может помочь минимизировать стоимость упаковывания.

Скорость растворения и быстрое высвобождение активных ингредиентов имеет наибольшее значение для быстрого эффекта состава, таким образом, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции немедленного высвобождения в единой единичной дозированной форме, содержащей диклофенак или его фармацевтически приемлемую соль, фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат; где фамотидин присутствует в количестве от 20 до 44% в расчете на массу диклофенака, и где карбонат присутствует в количестве по меньшей мере 50% в расчете на массу фамотидина.

- где по меньшей мере 60% фамотидина и 60% диклофенака высвобождается в пределах 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* согласно Фармакопее США при приблизительно 50 об/мин в 900 мл при pH приблизительно от 6,2 до 7,2 предпочтительно pH от 6,5 до 7,5 или более предпочтительно pH 6,8 и/или,

- где по меньшей мере 60% фамотидина и 60% диклофенака высвобождается в течение 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* в соответствии с Фармакопеей

США при приблизительно 50 об/мин в 900 мл при pH 4,5.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается пероральная фармацевтическая композиция с фиксированной дозой, которая содержит комбинацию а) диклофенака б) антагониста рецептора H₂, предпочтительно фамотидина или его фармацевтически приемлемой соли, и с) карбоната или бикарбоната щелочного металла, предпочтительно бикарбоната калия или натрия, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Диклофенак калия/фамотидин 50 мг/20 мг, покрытая пленкой таблетка

Прямое прессование

Ингредиенты	мг/таблетка
Диклофенак калия	50
Бикарбонат калия	36
Фамотидин	20
Лактоза гранулярная	28
Микрокристаллическая целлюлоза типа 102	67
Гидроксипропилцеллюлоза	8
Кросповидон	10
Коллоидный диоксид кремния	2
Стеарат магния	2
Масса сердцевинки таблетки	223
Aquarius™ Preferred HSP BPP316041 Green	7
Масса покрытой таблетки	230

Инструкции по изготовлению (прямое прессование)

1. Просеять диклофенак калия, лактозу гранулярную, гидроксипропилцеллюлозу и бикарбонат калия вместе и перемешивать в течение 5 мин
2. Добавить фамотидин и микрокристаллическую целлюлозу и перемешивать в течение по меньшей мере 10 мин
3. Добавить кросповидон и перемешивать в течение 5 мин
4. Просеять коллоидный диоксид кремния и микрокристаллическую целлюлозу вместе и перемешивать в течение 5 мин
5. Добавить к смеси стеарат магния и перемешивать в течение 2 минут
6. Прессовать таблетки
7. Покрыть таблетки раствором для нанесения покрытия (Preferred HSP BPP316041 Green)

ПРИМЕР 2

Напроксен/фамотидин 550 мг/20 мг, покрытая пленкой таблетка

Состав единичной дозы

Ингредиенты	мг/таблетка
Напроксен натрий	550
Бикарбонат калия	20
Фамотидин	20
Поливинилпирролидон	20
Моногидрат лактозы	120
Кросповидон	50
Микрокристаллическая целлюлоза типа 102	80
Коллоидный диоксид кремния	5
Стеарат магния	10
Масса сердцевинки таблетки	875
Aquarius™ Preferred HSP BPP317053 Blue	25
Масса покрытой таблетки	900

Инструкции по изготовлению (прямое прессование)

1. Просеять напроксен натрий, фамотидин, моногидрат лактозы и 20 мг кросповидона вместе

2. Гранулировать смесь напроксена, фамотидина, моногидрата лактозы и 20 мг кросповидона с раствором для гранулирования, полученным с дистиллированной водой и поливинилпирролидоном в грануляторе с высоким усилием сдвига

3. Высушить смесь в грануляторе с псевдооживленным слоем и пропустить через 0,8-мм сито

4. Добавить коллоидный диоксид кремния, микрокристаллическую целлюлозу типа 102, 30 мг кросповидона и бикарбонат калия и перемешивать в течение 15 минут

5. Добавить к смеси стеарат магния и перемешивать в течение 3 минут

6. Прессовать таблетки

7. Покрыть таблетки раствором для нанесения покрытия (Preferred HSP BPP317053 Blue)

ПРИМЕР 3

Флубипрофен/фамотидин 100 мг/20 мг, покрытая пленкой таблетка

Состав единичной дозы

Ингредиенты	мг/таблетка
Флубипрофен	100,00
Фамотидин	20,00

Бикарбонат калия	36,00
Гидроксипропилцеллюлоза	7,50
Микрокристаллическая целлюлоза типа 101	165,00
Кросповидон	40,00
Микрокристаллическая целлюлоза типа 102	25,00
Коллоидный диоксид кремния	2,50
Стеарат магния	5,00
Масса сердцевинки таблетки	401,00
Aquarius™ Preferred HSP Orange	15
Масса покрытой таблетки	416

Инструкции по изготовлению 2 (влажное гранулирование)

1. Просеять флубипрофен, фамотидин, микрокристаллическую целлюлозу типа 1 и гидроксипропилцеллюлозу вместе

2. Гранулировать смесь флубипрофена, фамотицина, микрокристаллической целлюлозы типа 1 и гидроксипропилцеллюлозы с раствором для гранулирования, приготовленным с дистиллированной водой и кросповидоном (15 мг) в грануляторе с высоким усилием сдвига

3. Высушить смесь в грануляторе с псевдооживленным слоем и пропустить через 0,8-мм сито

4. Добавить микрокристаллическую целлюлозу типа 102, кросповидон (25 мг) и бикарбонат калия и перемешивать в течение 15 минут

5. Добавить к смеси стеарат магния и перемешивать в течение 3 минут

6. Прессовать таблетки

7. Покрыть таблетки раствором для нанесения покрытия (Preferred HSP orange)

ПРИМЕР 4

Декскетопрофен/фамотидин 50 мг/20 мг, покрытая пленкой таблетка

Состав единичной дозы

Ингредиенты	мг/таблетка
Декскетопрофен трометамол	73,8*
Фамотидин	20,00
Бикарбонат калия	36,00
Гидроксипропилцеллюлоза	7,25
Микрокристаллическая целлюлоза типа 101	281,10

Кросповидон	17,50
Стеарат магния	3,50
Масса сердцевинки таблетки	365,35
Aquarius™ Preferred HSP BPP317052 Blue	10,85
Масса покрытой таблетки	376,2

Инструкции по изготовлению (влажное гранулирование)

1. Просеять декскетопрофен, фамотидин, микрокристаллическую целлюлозу типа 101 вместе
2. Гранулировать смесь декскетопрофена, фамотицина, микрокристаллической целлюлозы типа 101 при перемешивании с дистиллированной водой в грануляторе с высоким усилием сдвига
3. Высушить смесь в грануляторе с псевдооожиженным слоем и пропустить через 0,8-мм сито
4. Добавить к смеси бикарбонат калия, кросповидон и гидроксипропилцеллюлозу и перемешивать в течение 15 минут
5. Добавить стеарат магния и перемешивать в течение 3 минут
6. Прессовать таблетки
7. Покрыть таблетки раствором для нанесения покрытия (Preferred HSP BPP317053 Blue)

Исследование растворения для примера 1

Определяют профиль растворения диклофенака и фамотицина в пероральной фармацевтической композиции согласно примеру 1 (таблицы 1-6). Тест растворения проводят *in vitro* с использованием устройства для определения растворения USP типа II (лопастное) в соответствии с фармакопеей США при pH 6,8 (имитированная жидкость кишечника без ферментов), при pH 4,5 и при pH 1,2 для лучшей имитации верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Единичную дозированную форму в соответствии с настоящим изобретением добавляют в емкость и начинают растворение. В моменты времени взятия образцов, указанные выше, часть (например, 1 мл) среды отбирают и определяют количество АРІ в растворе с использованием стандартных аналитических способов (например, ВЭЖХ).

Устройство для растворения:	Apparatus II (лопасти)
Среда для растворения:	pH 6,8, 4,5 и 1,2
Объем среды для растворения:	900 мл
Температура емкости:	37,0°C±0,5°C.
Скорость:	50 ОБ/МИН
Время взятия образцов:	5 мин, 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин, 45 мин,

	60 мин
Объем образца:	1 мл, проанализированный посредством ВЭЖХ

Сравнительные примеры

Таблетки диклофенака калия 50 мг представляют собой таблетки, изготавливаемые и продаваемые Mylan Pharmaceuticals Inc. - USA; таблетка фамотидина представляет собой таблетку Pepcid® AC 20 мг (Johnson & Johnson Consumer Inc., США).

Единичная дозировка таблетки диклофенака калия и бикарбоната калия и единичная дозировка таблетки диклофенака калия и фамотидина является следующей:

Диклофенак калия/бикарбонат калия 50 мг/36 мг, покрытая пленкой таблетка

Прямое прессование

Ингредиенты	мг/таблетка
Диклофенак калия	50
Бикарбонат калия	36
Лактоза гранулярная	64
Микрокристаллическая целлюлоза	67
Гидроксипропилцеллюлоза	8
Кросповидон	10
Коллоидный диоксид кремния	2
Кросповидон	10
Стеарат магния	2
Покрытие на основе коповидона с целлюлозными полимерами	7

Диклофенак калия/фамотидин 50 мг/20 мг, покрытая пленкой таблетка

Прямое прессование

Ингредиенты	мг/таблетка
Диклофенак калия	50
Фамотидин	36
Лактоза гранулярная	64
Микрокристаллическая целлюлоза	67
Гидроксипропилцеллюлоза	8
Кросповидон	10
Коллоидный диоксид кремния	2
Кросповидон	10
Стеарат магния	2

Покрытие на основе коповидона с целлюлозными полимерами	7
--	---

Таблица 1. Свойства растворения диклофенака калия при pH 6,8

		API растворения % (pH 6,8)			
n	Мин	Эталон DP USP	Эталон Dic+Fam.	Эталон Dic+PB	Dic+Fam+PB
1	5	10,69	20,74	85,51	81,50
2	39,40	85,82			80,52
3	15	87,06			81,74
4	93,16	92,84			82,41
5	30	78,32			80,42
6	81,75	79,81			82,31
7	60	85,30			82,37

Таблица 2. Свойства растворения диклофенака калия при pH 4,5

		API растворения % (pH 4,5)			
n	Мин	Эталон DP USP	Эталон Dic+Fam.	Эталон Dic+PB	Dic+Fam+PB
1	5	0,00	0,93	61,27	75,58
2	4,16	68,80			72,33
3	15	72,66			76,65
4	9,23	74,03			76,83
5	30	76,83			79,94
6	12,36	75,89			79,52
7	60	71,16			79,70

Таблица 3. Свойства растворения диклофенака калия при pH 1,2

		API растворения % (pH 1,2)

n	Мин	Эталон USP	Эталон Dic+Fam.	Эталон Dic+PB	Dic+Fam+PB
1	5	0,00	6,20	14,84	26,92
2	21,15	25,78			28,02
3	15	27,89			28,72
4	21,48	28,39			27,94
5	30	25,38			26,44
6	13,41	22,81			23,91
7	60	18,90			18,95

Таблица 4. Свойства растворения фамортидина при pH 6,8

		API растворения % (pH 6,8)			
n	Мин	Эталон USP	Эталон Dic+Fam.	Эталон Dic+PB	Dic+Fam+PB
1	5	69,24	18,71	0,00	94,70
2	35,15			0,00	86,49
3	15	91,60	64,06	0,00	88,40
4	90,97			0,00	88,58
5	30	91,24	85,99	0,00	88,14
6	82,75			0,00	87,02
7	60	94,25	83,32	0,00	87,79

Таблица 5. Свойства растворения фамотидина при pH 4,5

		API растворения %			
n	Мин	Эталон Fam	Эталон Dic+Fam.	Эталон Dic+PB	Dic+Fam+PB
1	5	74,80	100,61	0,00	77,88

2	94,73				0,00	81,92
3		15	91,12	99,89	0,00	84,83
4	94,11				0,00	87,04
5		30	91,30	94,26	0,00	88,81
6	93,59				0,00	87,83
7		60	90,74	94,68	0,00	87,39

Таблица 6. Свойства растворения фамотидина при рН 1,2

		API растворения % (рН 1,2)			
n	Мин	Эталон	Dic+Fam.	Dic+PB	Dic+Fam+PB
1	5	88,19	3,14	0,00	63,69
2	6,45			0,00	75,68
3	15	91,38	10,14	0,00	81,15
4	13,17			0,00	83,51
5	30	91,04	18,56	0,00	84,64
6	25,76			0,00	98,52
7	60	91,58	30,94	0,00	85,02

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Из результатов испытания растворения можно видеть, что добавление карбоната, а именно бикарбоната калия, к составу диклофенака и фамотидина значительно увеличивает скорость растворения фамотидина по сравнению с их комбинированным применением. Это особенно справедливо для рН 1,2 и рН 6,8 при одновременном достижении достаточно сходных величин при рН 4,5, что демонстрирует, что композиция по настоящему изобретению с диклофенаком, фамотином и карбонатом имеет значительно более высокую скорость растворения по сравнению с комбинацией только диклофенака и фамотидина. Это обеспечит более быстрое растворение в кислой среде желудка, а также низкокислотной среде кишечника. Детали исследования доказывают синергический эффект диклофенака, фамотидина и бикарбоната калия.

Исследование эффектов фамотидина и бикарбоната калия на фармакокинетику диклофенака у крыс

Основной задачей теста было сравнение фармакокинетики диклофенака калия при использовании в качестве единственного активного соединения с диклофенаком калия в комбинации с фамотидином и/или бикарбонатом калия. В этом экспериментальном исследовании целью было наблюдение того, как добавление бикарбоната калия к диклофенаку и фамотидину может изменить фармакокинетические свойства диклофенака калия, когда диклофенак калия вводят отдельно или в комбинации с фамотидином и/или бикарбонатом калия.

МАТЕРИАЛЫ И СПОСОБЫ

Химические вещества и реагенты

Диклофенак калия, фамотидин, бикарбонат калия.

Животные

В исследовании использовали самцов крыс Wistar (240-260 г). Крыс поддерживали в виварии с воздушным кондиционированием при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $50 \pm 10\%$. Корм и воду предоставляли без ограничений. Животным позволяли акклиматизироваться к помещению в течение пяти суток, а затем подвергали голоданию со свободным доступом к воде в течение 12 ч перед экспериментом. Всех животных содержали в сходных условиях.

Введение лекарственного средства

Биодоступность и фармакокинетику диклофенака исследовали у всех нормальных крыс после перорального введения 1 мг/кг диклофенака калия, 0,4 мг/кг фамотидина и 0,72 мг/кг или 0,36 мг/кг бикарбоната калия по отдельности. Каждую крысу далее подвергали сходным исследованиям после введения диклофенака калия и/или диклофенака в комбинации с фамотидином. В исследовании использовали всего 30 крыс, разделенных на 5 групп, причем в каждой группе вводили только диклофенак или 4 различных комбинации диклофенака, как описано ниже.

Шесть самцов и/или самок крыс на группу подвергали введению посредством лаважа 1 мг/кг диклофенака калия и комбинаций в объеме дозирования 2 мл/кг. Взятие крови (0,2 мл) проводили из хвостовой вены перед введением тестируемых веществ (0 ч) и через 0,083, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 12 ч.

Разделение образцов крови

Образцы крови отбирали в пробирки, содержавшие 5% $\text{Na}_2\text{-EDTA}$, и держали на льду до добавления 50 мкл дихлорметана, а затем их центрифугировали при $7000 \times g$ в течение 5 мин при 4°C и супернатанты собирали для анализа посредством LC/MSMS

Результаты

Таблица 7. Фармакокинетические параметры диклофенака в крови

Группы	T _{max}	C _{max} (нг/мл)	AUC 12 часы (нг/мл.ч)
Диклофенак-К	0,25	1262 ± 0,048	7,5101
Dis-K+Fam	0,083	1331 ± 0,056	9,0834

Diс-K+0,72мг/кг РВ (36 мг)	0,083	1746 ± 0,22	9,6551
Dİc-K+Fam+0,72мг/кг РВ (36 мг)	0,083	1457 ± 0,053	10,5436
Diс-K+Fam+0,36 мг/кг РВ (18 мг)	0,083	1277 ± 0,075	10,382

Оценка результатов

В таблице 7 показаны величины C_{max} и T_{max} диклофенака, диклофенака+фамотидин, диклофенака+0,72 мг/кг бикарбоната калия, диклофенака+фамотидин+0,72 мг/кг бикарбоната калия и диклофенака+фамотидин+0,36 мг/кг бикарбоната калия. Как можно видеть, происходит явное повышение величин C_{max} диклофенака, когда его используют в комбинации с фамотидином или бикарбонатом калия или фамотидина+бикарбонат калия. C_{max} диклофенака, когда его используют в качестве единственного активного ингредиента, составляет 1,262 мг/мл, в то время как она составляет 1,457 мкг/мл, когда его используют в комбинации с фамотидином и 0,72 мг/кг бикарбоната калия. Аналогично, величины T_{max} в таблице 7 также демонстрируют, что комбинации по настоящему изобретению обеспечивают более быстрое облегчение боли по сравнению с диклофенаком отдельно. T_{max} диклофенака, когда его используют в качестве единственного средства, составляет 0,25 ч, в то время как она составляет 0,083 ч, когда его используют в комбинации с фамотидином и бикарбонатом калия. Комбинации диклофенак+фамотидин и диклофенак+бикарбонат калия также обеспечивают эффективный контроль боли по сравнению с диклофенаком отдельно, однако комбинации трех активных ингредиентов обеспечивают наиболее эффективное лечение диклофенаком, как правило, также путем уменьшения побочных эффектов.

Кроме того, представлены величины AUC через 12 часов. Комбинация диклофенака+фамотидин+0,72 мг/кг бикарбоната калия имеет наиболее высокую величину AUC, что означает, что эта комбинация обеспечивает большую продолжительность облегчения боли и воспаления. Комбинация диклофенак+фамотидин+0,36 мг/кг бикарбоната калия также обеспечивает сходные результаты, в то время как AUC для диклофенака отдельно демонстрирует, что, когда диклофенак принимают отдельно, продолжительность контроля боли является значительно меньшей по сравнению с комбинациями.

Результаты исследования доказывают, что способ по настоящему изобретению является улучшенным с неожиданным эффектом более длительных терапевтически эффективных концентраций в крови (AUC) в сочетании с уменьшением желудочно-кишечных побочных эффектов вследствие присутствия фамотидина в комбинациях.

ИССЛЕДОВАНИЕ, ДЕМОНСТРИРУЮЩЕЕ ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФАМОТИДИНА В КОМБИНАЦИИ С БИКАРБОНАТОМ КАЛИЯ ДЛЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРУЕМОЙ ПОСРЕДСТВОМ NSAID

Целью этого исследования было определение эффективности комбинации лекарственных средств фамотидина (H2RA) и бикарбоната калия (CARB) в отношении

предупреждения индуцируемого диклофенаком калия (NSAID) желудочного кровотечения и язв у крыс. Кроме того, его целью является определение того, имеет ли комбинация фамотидин+бикарбонат калия преимущество относительно использования только диклофенака+фамотидин или диклофенака+бикарбонат калия для предупреждения повреждения желудка.

1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГРУППЫ И ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

В этом исследовании использовали самок крыс Albino Wistar в возрасте 3 месяца массой 250 ± 20 г ($n=35$). Всех крыс клинически исследовали в отношении их состояния здоровья и в исследование включали только здоровых животных. На протяжении исследования животных кормили коммерческим гранулированным кормом (Optima Inc.) без ограничений и питьевую воду предоставляли через встроенную систему обратного осмоса-УФ-фильтрации. Животных держали в клетках для разведения крыс из поликарбоната, и их распределяли максимум по 5 крыс на клетку. Программа освещения была установлена на периоды 12 часов на свету и 12 часов в темноте, и температура составляла $22 \pm 1^\circ\text{C}$.

Экспериментальные группы имели следующий состав (таблица 7); группа здорового контроля ($n=7$), группа диклофенака ($n=7$), группа диклофенака+фамотидин ($n=7$), группа диклофенака+бикарбонат калия ($n=7$) и группа диклофенака+фамотидин+ бикарбоната калия ($n=7$).

Таблица 8: Схема эксперимента и исследуемые группы, дозы лекарственных средств и путь введения

Экспериментальная группа	Животные	Лекарственное средство, доза и путь введения	Конец исследования (сутки)
Контроль	7	Физиологический раствор, перорально, один раз в сутки	14 суток
Диклофенак	7	Диклофенак, 5 мг/кг, перорально, один раз в сутки	14 суток
Диклофенак+фамотидин	7	Диклофенак 5 мг/кг+фамотидин 2 мг/кг, перорально, один раз в сутки	14 суток
Диклофенак+ бикарбонат калия	7	Диклофенак 5 мг/кг+3,6 мг/кг бикарбоната калия, перорально,	14 суток

		один раз в сутки	
Диклофенак+фамотидин+ бикарбонат калия	7	Диклофенак 5 мг/кг+фамотидин 2 мг/кг+3,6 мг/кг бикарбоната калия, перорально, один раз в сутки	14 суток

2. ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА И ВВЕДЕНИЕ

В данном исследовании была разработана модель индуцируемого NSAID изъязвления желудка в соответствии с предшествующими сходными исследованиями (таблица 8). В кратком изложении, доза диклофенака составляет 5 мг/кг/сутки в течение 14 суток, и доза фамотидина составляет 2 мг/кг/сутки в течение 14 суток. Это было более длительным, чем в большинстве источников литературы, включая источники литературы, указанные ниже, для наблюдения долговременных эффектов токсичности NSAID с целью тестирования уровня защиты посредством композиций по настоящему изобретению, особенно для длительного применения.

Таблица 9. Предшествующие исследования диклофенака и фамотидина у крыс

Доза	Источник литературы
Диклофенак, п/о, 5 мг/кг, 7 суток	Braz J Med Biol Res, August 2004, Volume 37(8) 1205-1213 Anti-inflammatory, antinociceptive and ulcerogenic activity of a zinc-diclofenac complex in rats
Диклофенак, 10 мг/кг	Digestive Diseases and Sciences, Vol. 45, No. 3 (March 2000), pp. 614-620 Aging Enhances Susceptibility of Diclofenac-Treated Rats to Gastric Ulceration, While Attenuating Enteropathy
Крысы, перорально, 1 мг/кг; 3 мг/кг	Sandor Szabo, Carl J. Pfeiffer, Ulcer Disease: New Aspects of Pathogenesis and Pharmacology, Chapter 15

Каждое лекарственное средство или комбинация лекарственных средств предоставлялись в качестве единой единичной дозированной таблетки (262 мг), и каждая таблетка содержала 50 мг диклофенака и/или 20 мг фамотидина в качестве активных соединений и/или бикарбонат калия в качестве эксципиента с другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, как проиллюстрировано выше. Для каждой группы, предварительно полученные таблетки растворяли в стерильном физиологическом растворе и разбавляли, поскольку конечный объем составлял 1 мл на крысу. Лекарственные средства

вводили крысам перорально с использованием желудочного зонда.

На четырнадцатые сутки исследования 7 крыс в каждой группе (группа DP, DP+FAM, DP+PB и DP+FAM+PB) умерщвляли и проводили их вскрытие. Проводили общее вскрытие, а затем желудок и дистальный отдел пищевода извлекали. Желудок рассекали по большой кривизне, слизистую оболочку открытого желудка промывали холодным 10% раствором формалина. Поверхность слизистой оболочки желудка макроскопически исследовали в отношении присутствия очагов повреждения и получали их цифровые фотографии с помощью микрохирургического микроскопа Leica. Образцы желудка и пищевода фиксировали в 10% забуференном растворе формалина в течение 48 часов. Очаги слизистой оболочки желудка оценивали в соответствии со следующими критериями, и каждый желудок подвергали соответствующей количественной оценке;

Очаг повреждения типа I: отек слизистой оболочки, гиперемия и/или точечное кровоизлияние

Очаг повреждения типа II; подслизистые кровоизлияния, ассоциированные с мягкими эрозиями слизистой оболочки

Очаг повреждения типа III; глубокие язвы и ассоциированные эрозии/глубокое повреждение слизистой оболочки

Каждый очаг повреждения желудка регистрировали и общий показатель оценки вычисляли, как указано ниже;

$(\text{количество очагов повреждения типа I}) \times 1 + (\text{количество очагов повреждения типа II}) \times 2 + (\text{количество очагов повреждения типа III}) \times 3$

Оценочная система, используемая в настоящем исследовании, была выбрана вследствие ее в высокой степени сходной природы с общепризнанной оценкой повреждения желудочно-кишечного тракта, разработанной Lanza, которую проводят посредством эндоскопической оценки слизистой оболочки желудка:

"Показатель Lanza представляет собой категоричный показатель (0-4) эндоскопических эрозий, язв и кровоизлияний в слизистой оболочке верхнего отдела ЖКТ, определяемый следующим образом: показатель 0=нормальный желудок и проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки; 1=только кровоизлияния в слизистой оболочке; 2=она или две эрозии; 3=от трех до десяти эрозий; 4=более десяти эрозий или язва" (Lanza FL, Codispoti JR, Nelson EB. An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over the counter doses of ketoprofen and acetaminophen. Am J Gastroenterol. 1998; 93:1051-1054).

Для гистопатологической (гистологической) оценки ткани заливали парафиновым воском после стандартных процедур переработки тканей и каждую ткань нарезали на срезы толщиной 4-5 мкм. Срезы желудка и пищевода окрашивали гематоксилином и эозином и гистопатологические данные оценивали под тринокулярным исследовательским микроскопом, оборудованным цифровой камерой и программой для анализа (камера Olympus BX50 и DP70, система DS2). Микроскопически исследовали повреждение эпителия слизистой оболочки желудка, слой слизи, кровоизлияние, изъязвление и инфильтрации воспалительных клеток и соответственно проводили количественную

оценку.

Различия между группами животных подвергали статистическому анализу с использованием одностороннего Anova и критерия множественных сравнений Тьюки.

3. ОЧАГИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДКА И МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ЯЗВЫ

Результаты макроскопической оценки очагов повреждения в желудке на 14 сутки указаны ниже.

Группа DP: в этой группе основными макроскопическими повреждениями в слизистой оболочке желудка крысы были отек и набухание, многоочаговые кровоизлияния, эрозии и глубокие язвы. В двух случаях в этой группе были выявлены типичные глубокие похожие на кратер язвы антральной области желудка. Также в одном случае наблюдались широко распространенные кровоизлияния по всему желудку. Часто наблюдали широко распространенные эрозии и точечные очаговые кровоизлияния размером от 0,5 до 1,0 мм. По сравнению с другими группами животные в группе DP имели наиболее тяжелую язву, эрозию и кровоизлияния в желудке, как и ожидалось из профиля токсичности диклофенака для ЖКТ.

Группа DP+PB: эта группа крыс продемонстрировала тяжелый отек слизистой оболочки, кровоизлияния от многоочаговых до диссеминированных, эрозивные изменения их желудка. Только в одном случае была обнаружена глубокая язва.

Группа DP+FAM: очаги повреждения в желудке у крыс этой группы, в основном, характеризовались гиперемией и отеком, очаговыми или мягкими кровоизлияниями и эрозиями. Не наблюдали развития глубоких язв в этой группе за исключением очагов типа II.

Группа DP+FAM+PB: в слизистой оболочке желудка наблюдали гиперемию и отек, шероховатый и утолщенный внешний вид слизистой оболочки, увеличенную секрецию слизи и редкие очаговые мягкие кровоизлияния и эрозию. Было показано, что среди всех исследуемых групп введения лекарственных средств группа DP+FAM+PB имеет наименьшие повреждения желудка и тяжесть повреждений ограничивалась только повреждениями типа I.

Макроскопически показатель язвы желудка и тяжесть очагов повреждения приведены в таблице 10 ниже.

Таблица 10. Тяжесть повреждений желудка между исследуемыми группами

Все язвы желудка		
Группы	Показатель	Средний показатель*
Контроль	2	0,285
DP	112	16
DP+PB	80	11,4
DP+FAM	68	9,71
DP+FAM+PB	59	8,42

4. ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Индукцируемые диклофенаком повреждения желудка в основном характеризовались поверхностным некрозом эпителия, эрозией и язвой, гиперемией и отеком в собственной пластинке, кровоизлиянием и дегенерацией собственного эпителия желез, и гиперплазией. (Микроскопические очаги повреждения, наблюдаемые в каждом случае, подвергали полуколичественной оценке согласно Seo et al. 2012, Gut Liver, 2012 6(2): 210-217). Гистопатологические изменения, наблюдаемые у животных в контрольной группе и группе лечения, приведены на графиках и фотографиях.

Микроскопические данные были наихудшими у крыс группы D, в то время как наименьшие микроскопические повреждения желудка наблюдали у животных, которым вводили диклофенак+фамотидин+бикарбонат (группа DFB).

Согласно гистологическому показателю; различие между группой DP+FAM+PB и группами DP, DP+PB и DP+FAM является статистически значимым ($p < 0,05$). Крысы в группе DFB продемонстрировали значительно сниженный уровень повреждения желудка в противоположность другим группам введения. Интересно, что не было статистически значимых различий ($p > 0,05$) между группами только диклофенака калия (группа DP) и другими группами (DP+PB и DP+FAM) в отношении гистологических очагов повреждения желудка (таблица 11).

Таблица 11. Гистопатологические изменения и тяжесть микроскопических изменений желудка в группах на 14 сутки

Все язвы желудка		
Группы	Гистопатологический общий показатель	Средний показатель *
D	97	13,86
DP	90	12,86
DP+FAM	83	11,86
DP+FAM+PB	46	6,57

(* Средние показатели вычисляли путем деления общих показателей на количество животных ($n=7$) в каждой группе).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общая оценка результатов этого исследования обобщенно приведена ниже.

В этом исследовании наиболее тяжелые очаги повреждения желудка развивались у крыс, которым вводили только "диклофенак". Очаги повреждения желудка характеризовались похожими на кратер глубокими язвами и кровоизлияниями. Эти очаги повреждения типа III наблюдались только у животных, которым вводили диклофенак и диклофенак+бикарбонат. Эти данные демонстрируют, что модель индуцируемой NSAID язвы желудка была успешно разработана в этом эксперименте. Таким образом, уменьшенные уровни повреждения желудка у животных в группах введения фамотидина и/или бикарбоната демонстрируют прямой эффект соединений.

Наиболее успешная защитная эффективность против индуцируемого диклофенаком повреждения желудка достигалась у животных в группе диклофенака+фамотидин+бикарбонат калия после введения в течение 14 суток. Повреждение желудка в группе DP+FAM+PB было значимо меньшим. Было обнаружено, что различие между животными группы DP+FAM+PB и групп DP, DP+PB и DP+FAM были статистически значимыми ($p < 0,05$). Эти результаты исследования показывают, что длительное использование диклофенака вызывает серьезные язвы желудка-кровотечение, и композиция, содержащая фамотидин+бикарбонат калия вместе с диклофенаком калия, имеет значительное преимущество в отношении предупреждения этих рисков. В качестве экспериментальной модели на крысах, исследование по настоящему изобретению является одним из исключительных примеров индуцируемого NSAID повреждения желудка, имитирующего длительное применение NSAID, и результаты убедительно подтверждают, что применение тройного комбинированного лечения из NSAID (не только диклофенак), GPA (не только фамотидин) и карбоната (не только бикарбонат калия) может значительно уменьшить риски повреждения желудка посредством обеспечения более высокого уровня защиты желудочно-кишечного тракта от токсичности для ЖКТ, вызываемой NSAID, по меньшей мере на 50% по сравнению с введением только NSAID и по меньшей мере на 40% по сравнению с комбинированным введением DP+PB или DP+FAM.

Результаты микроскопического анализа (гистологический показатель) показали сходство с макроскопическим показателем язвы желудка, подтверждая друг друга. Микроскопические результаты, полученные для желудка, очевидно являются более чувствительными, и специалисту в данной области известно, что гистологические результаты являются более специфическими и дают более объективный результат, где некоторые очаги повреждения, которые не могут быть обнаружены в ходе общей (макроскопической) оценки, также оцениваются в гистопатологическом анализе, доказывая лучшую эффективность композиции по настоящему изобретению в отношении повреждения желудка, индуцируемого NSAID. Они демонстрируют неожиданный эффект добавления карбоната к фамотидину и диклофенаку, который показывает, что, хотя использование фамотидина с диклофенаком обладает свойствами защиты ЖКТ, добавление карбоната значимо снижает средний показатель микроскопического повреждения желудка от 11,86 до 6,57.

Композиция по настоящему изобретению обеспечивает лучшую защиту желудочно-кишечного тракта по сравнению с однократным введением NSAID и обеспечивает лучший результат патологической оценки с уменьшением повреждения желудка, таким образом, введение композиции по настоящему изобретению обеспечивает по меньшей мере одно уменьшение патологических данных, ниже, по сравнению с введением только NSAID, в течение периода, составляющего семь суток более, как можно оценивать путем проведения эндоскопической оценки, когда индивидуумом является человек:

Повреждение типа I: отек слизистой оболочки, гиперемия и/или точечное кровоизлияние

Повреждение типа II; подслизистые кровоизлияния, ассоциированные с мягкими эрозиями слизистой оболочки

Повреждение типа III: глубокие язвы и ассоциированные эрозии/ глубокие повреждения слизистой оболочки

что означает, что обнаруживается по меньшей мере на один случай меньше отека или гиперемии, или эрозии, или точечного кровоизлияния, или подслизистых кровоизлияний, или язвы, когда композицию по настоящему изобретению вводят в течение периода 4 суток или более. По сравнению с отдельным или комбинированным введением NSAID с гастропротектором.

Если пациент обычно имеет 5 патологических случаев кровоизлияния после введения только NSAID в течение по меньшей мере 7 суток в соответствии с эндоскопией, композиция по настоящему изобретению может обеспечить уменьшение количества патологических данных, и пациент может только иметь 4 патологических случая кровоизлияния в желудочно-кишечной системе, особенно в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта.

Если пациент обычно имеет 2 патологических случая отека после введения только NSAID в течение по меньшей мере 4 суток в соответствии с эндоскопией, композиция по настоящему изобретению может обеспечить уменьшение количества патологических данных, и пациент может иметь только 1 патологический случай отека в желудочно-кишечной системе, особенно в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта.

Общие неожиданные эффекты композиции по настоящему изобретению, содержащей диклофенак, фамотидин и карбонат, могут быть обобщены как состав с немедленным высвобождением с быстрым возрастанием концентраций диклофенака в крови (быстрая T_{max}) с более длительным эффектом (высокая AUC), сопряженным с защитой ЖКТ, который также усиливается карбонатом, о чем свидетельствует приведенное выше исследование.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная фармацевтическая композиция немедленного высвобождения в единой единичной дозированной форме для применения в длительном лечении воспаления и/или боли, содержащая:

- NSAID, выбранное из группы, состоящей из диклофенака, флубипрофена, напроксена, мелоксикама, декскетопрофена или их фармацевтически приемлемой соли,
- антагонист рецептора H₂, и
- карбонат,

где количество антагониста рецептора H₂ составляет от 20 до 40 мг на единичную дозу;

где фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки; и

где T_{max} NSAID в композиции составляет от 5 минут до 60 минут.

2. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, где по меньшей мере 60% фамотидина и 60% NSAID высвобождается в течение 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* при приблизительно 50 об/мин в объеме среды для растворения 900 мл при pH приблизительно от 6,5 до 7,5 при 37,0°C±0,5°C; и/или по меньшей мере 60% фамотидина и 60% NSAID высвобождаются в течение 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* при приблизительно 50 об/мин в объеме среды для растворения 900 мл при pH приблизительно 4,5 при 37,0°C±0,5°C.

3. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, где антагонист рецептора H₂ выбран из группы, включающей фамотидин, ранитидин, пабутидин, лафутидин, локстидин, низатидин, роксатидин, тиотидин, ниперотидин, оксметидин или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Фармацевтическая композиция для применения по п.3, где антагонист рецептора H₂ представляет собой фамотидин.

5. Фармацевтическая композиция для применения по п.4, где количество фамотидина составляет 20 мг.

6. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-5, где карбонат выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната кальция, бикарбонат кальция, карбоната магния, карбоната аммония, бикарбоната аммония, карбоната калия, бикарбоната калия, натрий глицин карбоната, динатрий глицин карбоната, аргинин карбоната, аргинин бикарбоната, лизин карбоната.

7. Фармацевтическая композиция для применения по п.6, где карбонат представляет собой бикарбонат калия или натрия.

8. Фармацевтическая композиция для применения по п.6 или 7, где количество карбоната составляет от 10 до 300 мг на единичную дозу.

9. Фармацевтическая композиция для применения по п.6 или 7, где количество карбоната составляет от 10 до 100 мг на единичную дозу.

10. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где общее количество антагониста рецептора H₂ и карбоната

находится в диапазоне 5-25% по массе в расчете на массу всей композиции.

11. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где NSAID представляет собой диклофенак или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Фармацевтическая композиция для применения по п. 11, где NSAID представляет собой диклофенак натрия или диклофенак калия.

13. Фармацевтическая композиция для применения по п. 12, где NSAID представляет собой диклофенак калия и где T_{max} диклофенака калия составляет от 5 минут до 45 минут.

14. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где фармацевтическую композицию вводят 3 или 4 раза в сутки.

15. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение периода от 4 суток до 2 лет.

16. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пп, где воспаление и/или боль выбраны из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита, острой скелетно-мышечной боли, дисменореи, головной боли, зубной боли, лихорадки, мышечной боли, боли в спине, боли в плечах, бурсита, тендинита, эпикондилита, хронического полиартрита, анкилозирующего спондилита, подагрических атак, внесуставного ревматизма, посттравматической и послеоперационной боли.

17. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где лечение проводят у пациентов, уже страдающих от или имеющих риск развития желудочно-кишечных нарушений, выбранных из диспепсии, кислотного рефлюкса (изжога), тошноты, дискомфорта в животе, эрозии, язв, кровоизлияния, прободения, обструкции, скрытого и явного кровотечения, острого колита, обострения существующего заболевания толстой кишки и их комбинации.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Пероральная фармацевтическая композиция немедленного высвобождения в единой единичной дозированной форме для применения в длительном лечении воспаления и/или боли, содержащая:

- диклофенак, или его фармацевтически приемлемую соль,
- фамотидин, и
- карбонат,

где количество фамотицина составляет от 20 до 40 мг на единичную дозу;

где фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки; и

где T_{max} NSAID в композиции составляет от 5 минут до 60 минут.

2. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, где по меньшей мере 60% фамотицина и 60% диклофенака высвобождается в течение 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* при приблизительно 50 об/мин в объеме среды для растворения 900 мл при pH приблизительно от 6,5 до 7,5 при $37,0^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$; и/или по меньшей мере 60% фамотицина и 60% диклофенака высвобождаются в течение 20 минут при проведении теста растворения *in vitro* при приблизительно 50 об/мин в объеме среды для растворения 900 мл при pH приблизительно 4,5 при $37,0^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

3. Фармацевтическая композиция для применения по п.1 или 2, где количество фамотицина составляет 20 мг.

4. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.1-3, где карбонат выбран из группы, состоящей из карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната кальция, бикарбонат кальция, карбоната магния, карбоната аммония, бикарбоната аммония, карбоната калия, бикарбоната калия, натрий глицин карбоната, динатрий глицин карбоната, аргинин карбоната, аргинин бикарбоната, лизин карбоната.

5. Фармацевтическая композиция для применения по п.4, где карбонат представляет собой бикарбонат калия или натрия.

6. Фармацевтическая композиция для применения по п.4 или 5, где количество карбоната составляет от 10 до 300 мг на единичную дозу.

7. Фармацевтическая композиция для применения по п.6, где количество карбоната составляет от 10 до 100 мг на единичную дозу.

8. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где общее количество фамотицина и карбоната находится в диапазоне 5-25% по массе в расчете на массу всей композиции.

9. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пп., где диклофенак представляет собой диклофенак натрия или диклофенак калия.

10. Фармацевтическая композиция для применения по п.9, где NSAID представляет собой диклофенак калия и где T_{max} диклофенака калия составляет от 5 минут до 45 минут.

11. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где фармацевтическую композицию вводят 3 или 4 раза в сутки.

12. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где фармацевтическую композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки в течение периода от 4 суток до 2 лет.

13. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пп, где воспаление и/или боль выбраны из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита, острой скелетно-мышечной боли, дисменореи, головной боли, зубной боли, лихорадки, мышечной боли, боли в спине, боли в плечах, бурсита, тендинита, эпикондилита, хронического полиартрита, анкилозирующего спондилита, подагрических атак, внесуставного ревматизма, посттравматической и послеоперационной боли.

14. Фармацевтическая композиция для применения согласно любому из предшествующих пп., где лечение проводят у пациентов, уже страдающих от или имеющих риск развития желудочно-кишечных нарушений, выбранных из диспепсии, кислотного рефлюкса (изжога), тошноты, дискомфорта в животе, эрозии, язв, кровоизлияния, прободения, обструкции, скрытого и явного кровотечения, острого колита, обострения существующего заболевания толстой кишки и их комбинации.

По доверенности

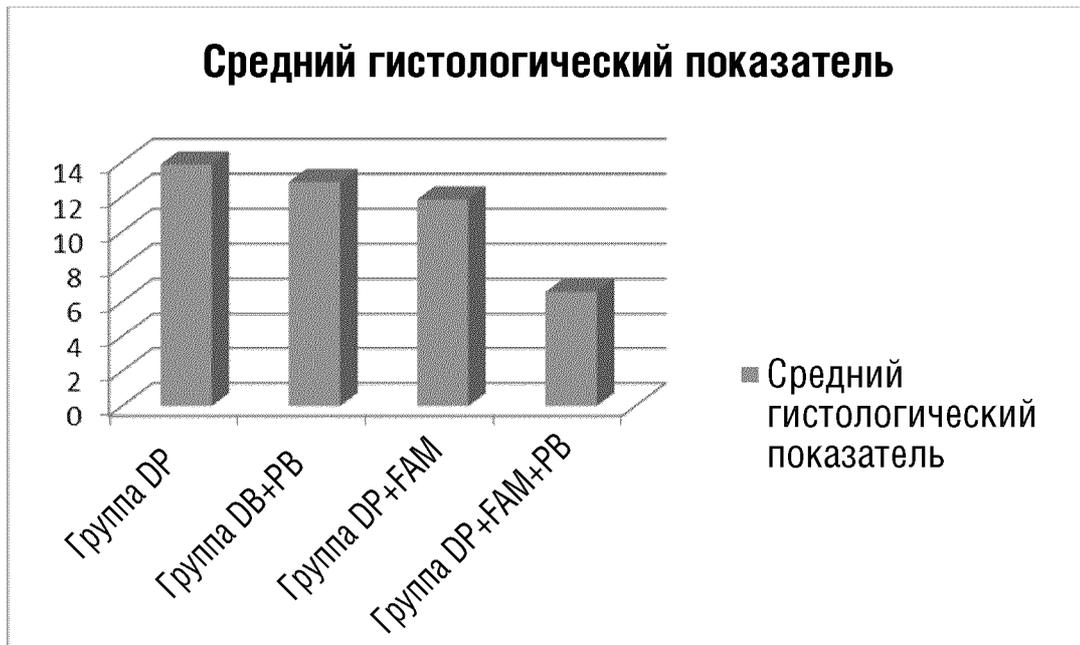
ФИГ.1



ФИГ.2



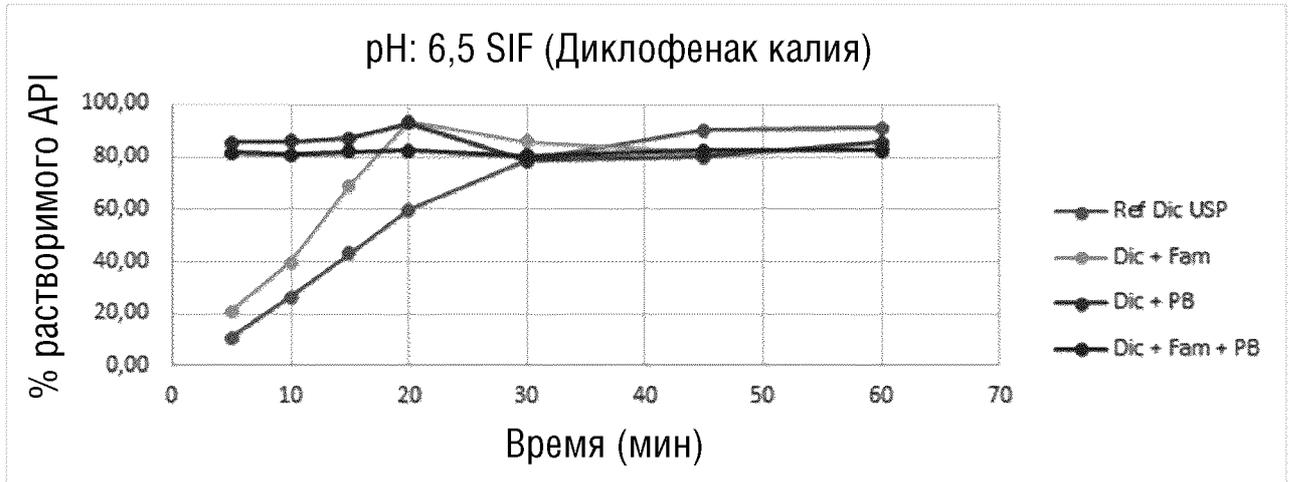
ФИГ.3



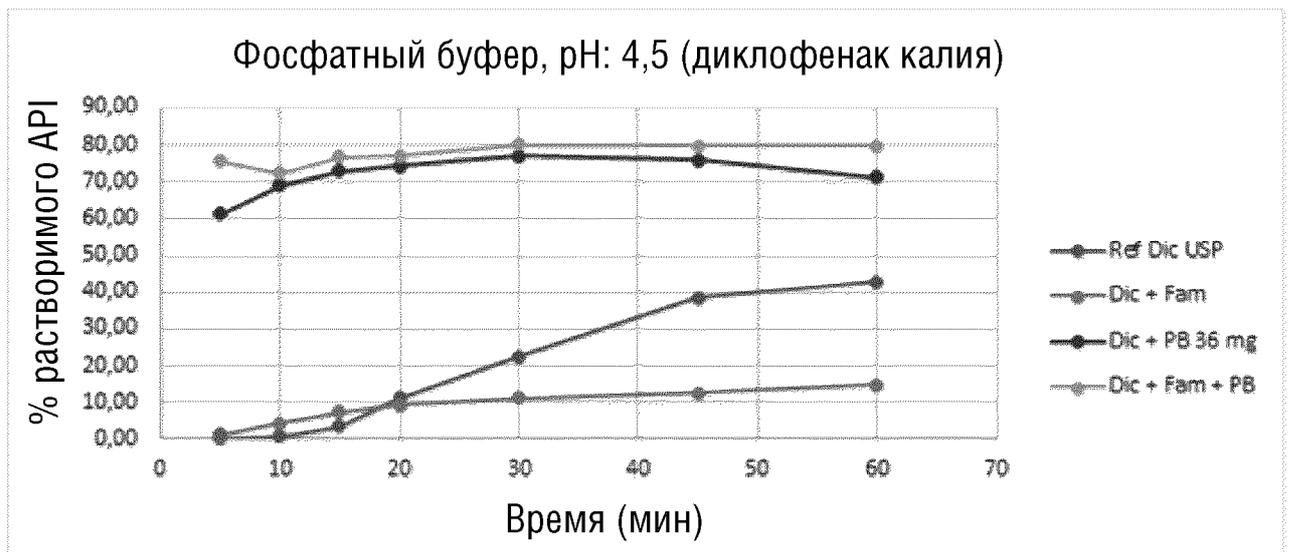
ФИГ.4



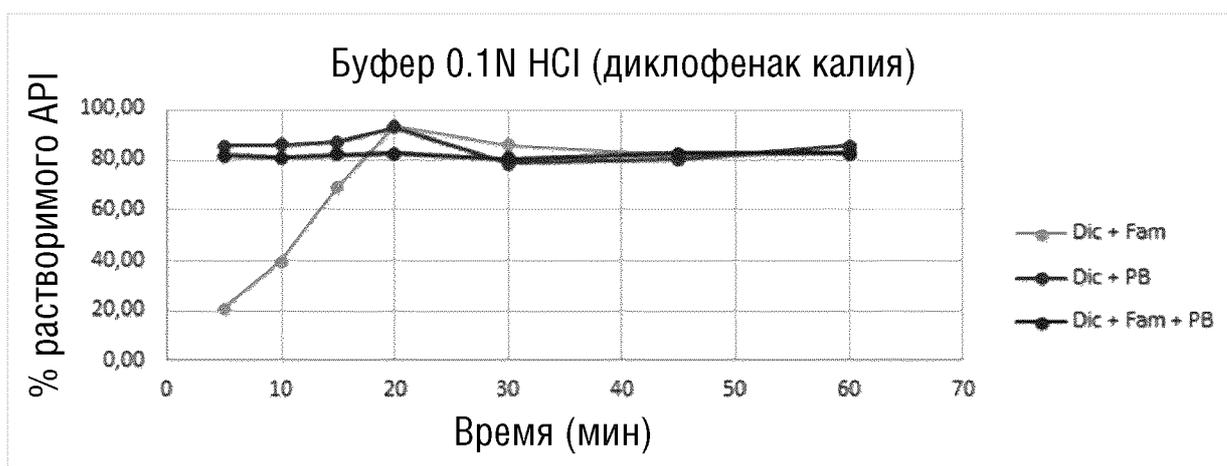
ФИГ.5



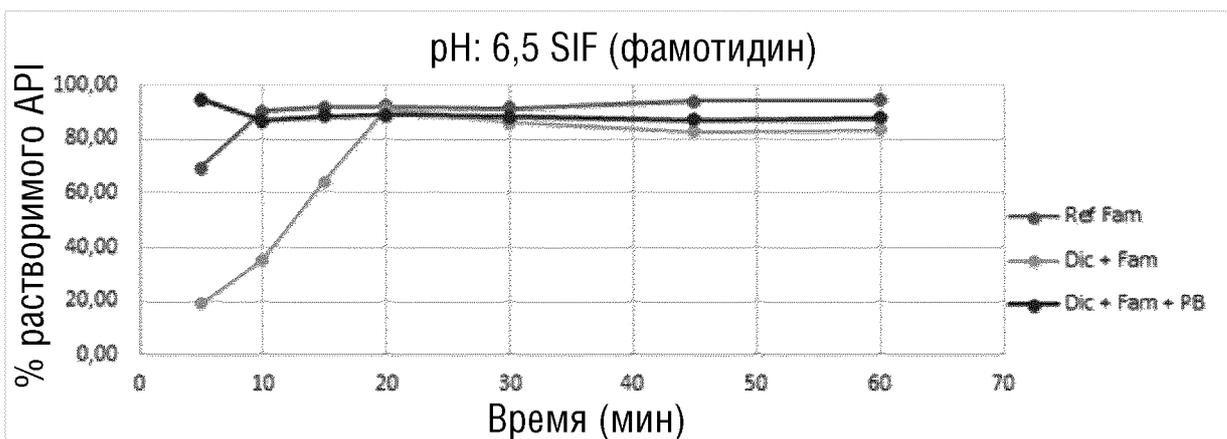
ФИГ.6



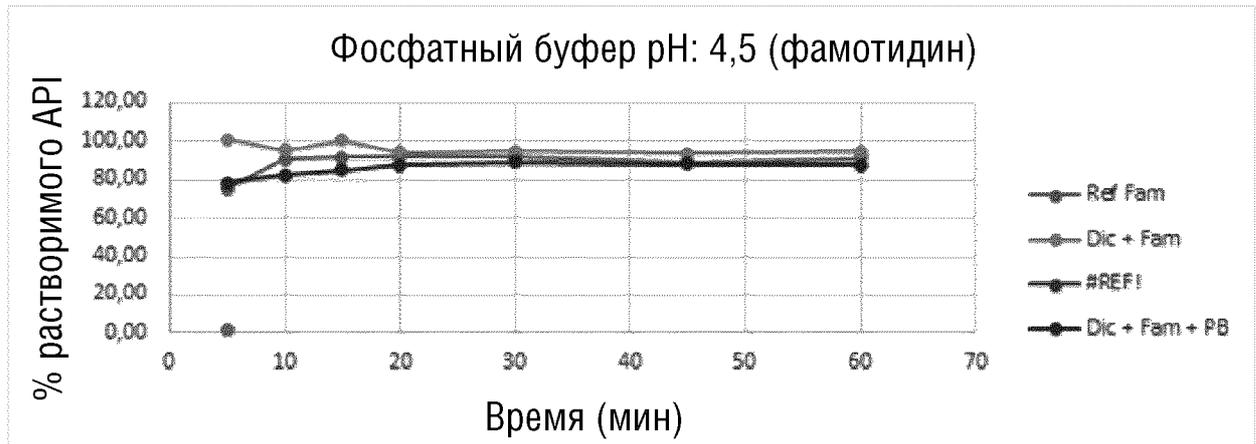
ФИГ.7



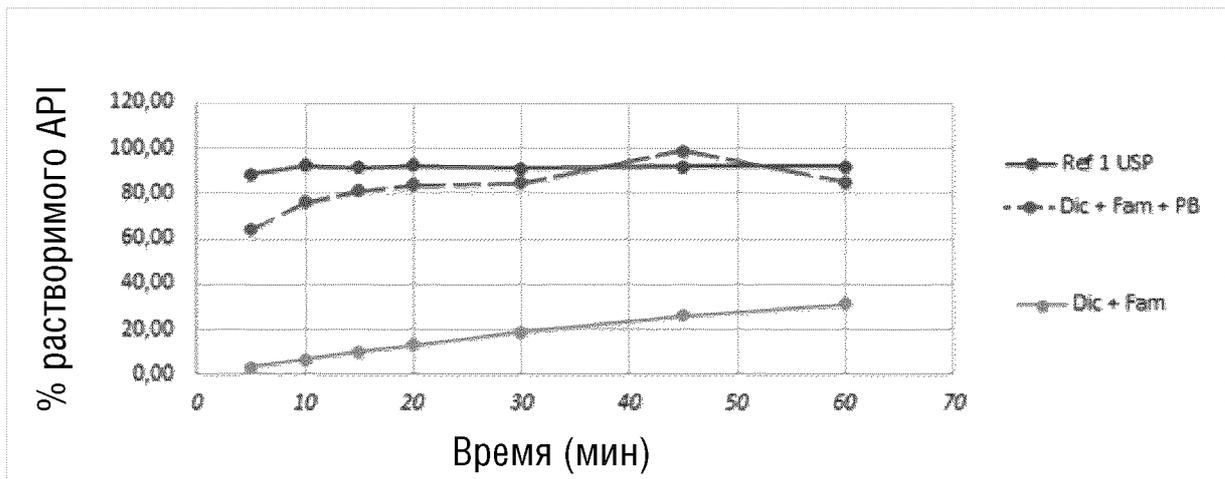
ФИГ.8



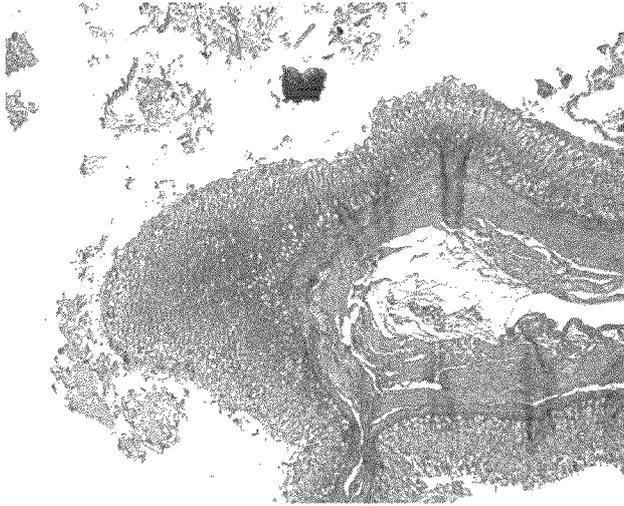
ФИГ.9



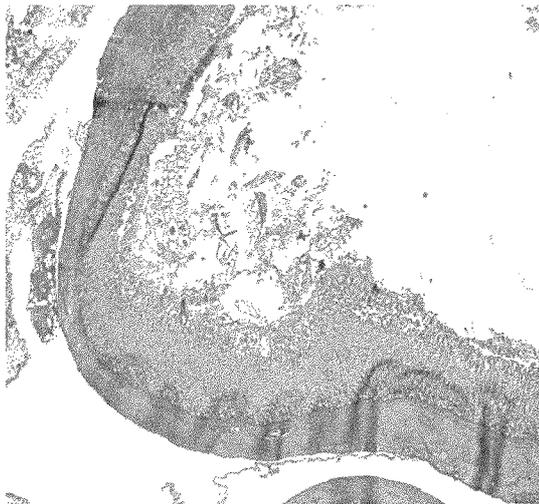
ФИГ.10



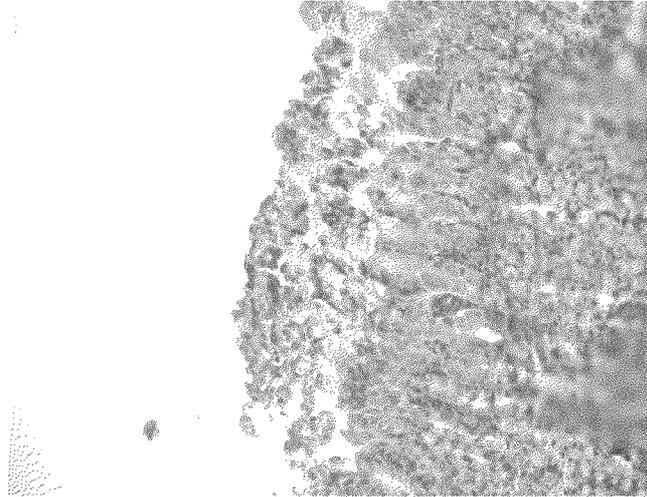
ФИГ.11



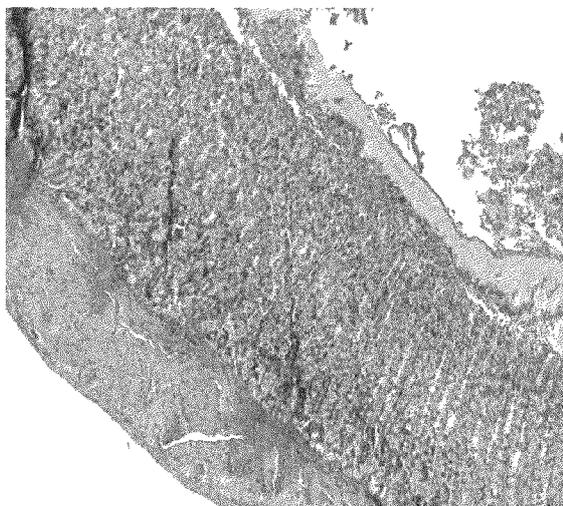
ФИГ.12



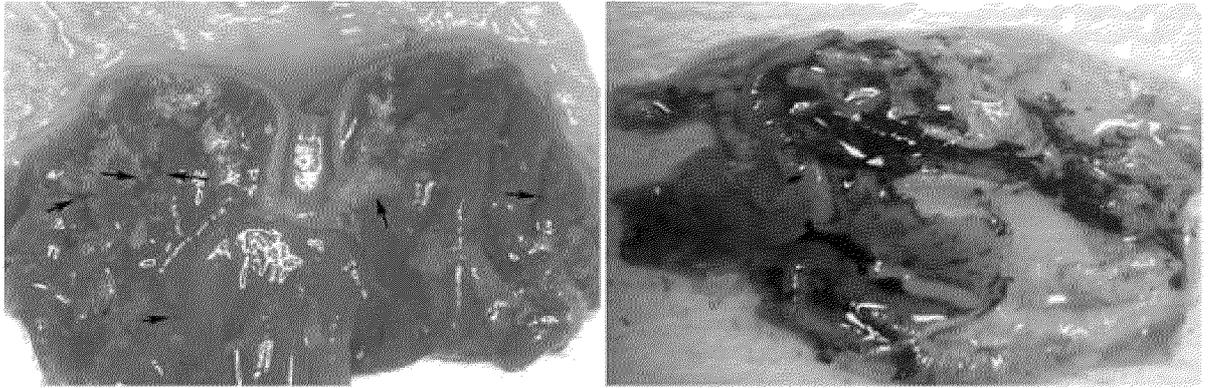
ФИГ.13



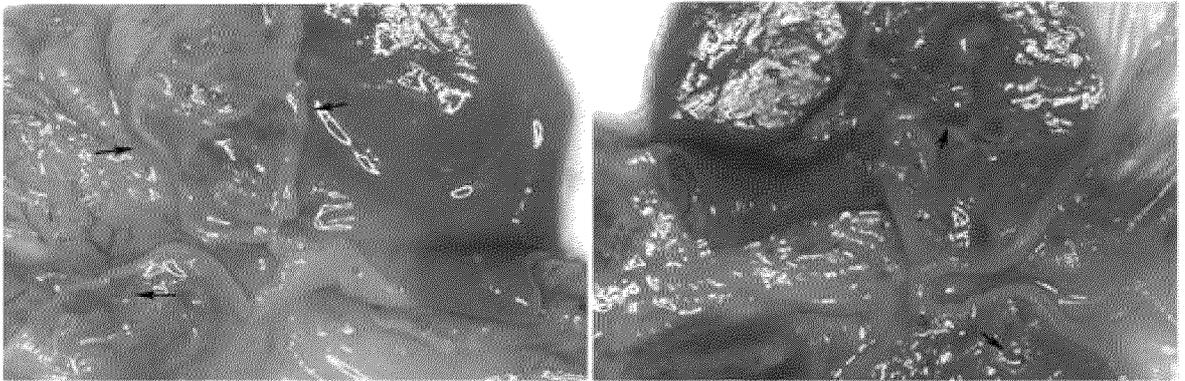
ФИГ.14



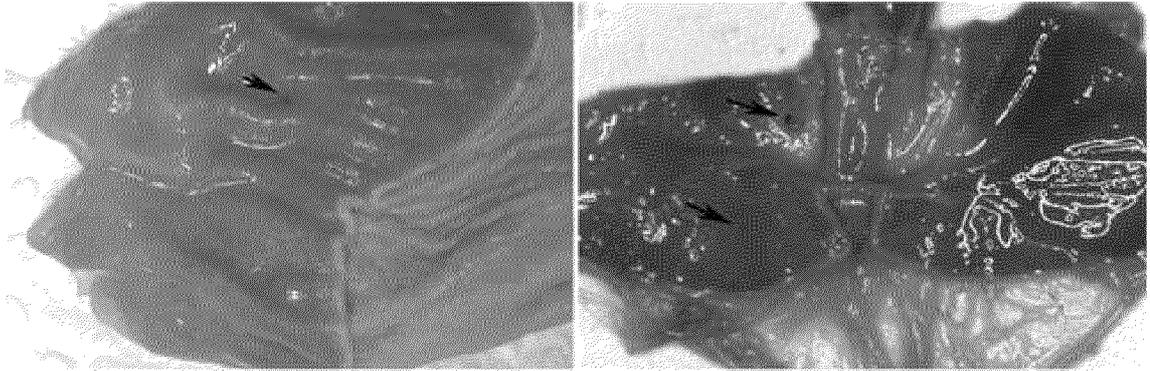
ФИГ.15



ФИГ.16



ФИГ.17



ФИГ.18

