

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040358**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/395* (2006.01)

(21) Номер заявки
201991808

(22) Дата подачи заявки
2018.11.16

(54) **ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОЗИРОВАННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ**

(31) **2017/18099**

(56) WO-A1-2012173581
WO-A1-2008004231
EP-A1-2233134
FR-A1-2735369

(32) **2017.11.16**

(33) **TR**

(43) **2019.12.30**

(86) **PCT/TR2018/050700**

(87) **WO 2019/098983 2019.05.23**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

ПИСАК МЕХМЕТ НЕВЗАТ (TR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к пероральной дозированной лекарственной форме, включающей диклофенак калия, фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат или бикарбонат щелочного металла, для применения в лечении боли и воспаления. Изобретение обеспечивает быстрое начало и длительную продолжительность обезболивающего действия с уменьшенными побочными эффектами.

040358

B1

040358

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к пероральной дозированной лекарственной форме, содержащей диклофенак, антагонист H₂ рецептора, предпочтительно фамотидин, и бикарбонат щелочного металла, к пероральным лекарственным формам, включающим такие комбинации, и к способам их получения.

Предпосылки создания изобретения

Диклофенак представляет собой нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НСПВС) и широко назначается для лечения боли и воспаления. Однако хорошо известно, что он может вызывать желудочно-кишечные (GI) побочные эффекты, такие как язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение и прободение, воспаление и стриктуры пищевода, а также язвы и стриктуры тонкой кишки и толстой кишки.

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

Gwaltney-Brant S.M. сообщает, что неселективные ингибиторы COX имеют другие особенности, способствующие их желудочно-кишечным побочным эффектам, которые включают карбоновоксильную группу в соединениях, таких как аспирин, ибупрофен и диклофенак, и кислотную енольную 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 местное раздражение при пероральном введении, что может приводить к клинически наблюдаемым желудочно-кишечным побочным эффектам либо независимо, либо вместе с ингибированием фермента COX-1.

В сообщении Lanas et al. (2011) пришли к выводу, что более 90% пациентов, проходящих лечение от остеоартрита, имеют повышенный риск желудочно-кишечных осложнений, причем 60% из них имеют высокий риск.

Еще одной важной проблемой, связанной с применением НСПВС, в частности диклофенака, является время начала и продолжительность действия. Желательно получить быстрое начало действия и длительное обезболивающее действие для эффективного лечения боли.

Диклофенак является одобренным обычно назначаемым НСПВС, обладающим обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами, и было показано, что он эффективен при лечении различных состояний острой и хронической боли и воспалительных состояний.

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) сообщают, что диклофенак относится к группе НСПВС, которые ингибируют оба фермента, COX-1 и COX-2. Связывание НСПВС с изоферментами COX ингибирует синтез простаноидов (т.е. простагландина [PG]-E₂, PGD₂, PGF₂, простаглицина [PGI₂] и тромбоксана [TX] A₂).

Кроме 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) сообщают, что PGE₂ является доминирующим простаноидом, продуцируемым при воспалении, и считают, что ингибирование его синтеза при помощи НСПВС является основным механизмом сильных болеутоляющих и противовоспалительных свойств этих средств.

Диклофенак, как и другие НСПВС, связан с повышенным риском серьезных дозозависимых желудочно-кишечных побочных эффектов.

Со времени его внедрения в 1973 году был разработан ряд различных лекарственных препаратов, содержащих диклофенак, с целью повышения эффективности, переносимости и удобства для пациентов.

Заявка на патент США 7482377 В2 раскрывает комбинацию стандартных доз диклофенака и бикарбонатов щелочных металлов для более быстрого начала действия, хотя эта конкретная комбинация действительно обеспечивает решение для быстрого облегчения боли, она не решает проблему желудочно-кишечных побочных эффектов и облегчения боли в течение длительных периодов времени.

US 8946292 В2 описывает новые композиции диклофенака с гидроксипропил-бета-циклодекстрином, заявляя, что эффективность диклофенака, солюбилизированного с гидроксипропил-бета-циклодекстрином, при некоторых уровнях доз предполагает более быстрое начало действия. Хотя это создает интересный метод лечения для инъекционного препарата, он не обладает таким синергетическим эффектом, который имеют антагонисты H₂ рецепторов и бикарбонаты щелочных металлов вместе при введении с диклофенаком. Кроме того, способы и композиции по настоящему изобретению имеют дополнительное преимущество самостоятельного перорального введения и уменьшения побочных желудочно-кишечных эффектов.

Следовательно, существует особая потребность в композиции, обеспечивающей быстрое и длительное облегчение боли с уменьшенными побочными эффектами.

Целью данного изобретения является разработка комбинации, включающей диклофенак с одним или несколькими средствами для уменьшения возникновения желудочно-кишечных побочных эффектов, и в то же время обеспечивающей эффективное лечение боли.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает пероральную дозированную лекарственную форму, включающую диклофенак калия, фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат или бикарбонат щелочного металла. Пероральная дозированная лекарственная форма, включающая указанные три активных ингредиента, обеспечивает многочисленные преимущества по сравнению с любым ингредиентом отдельно или комбинациями, содержащими только два из них, включающие: значительное сокращение времени начала действия, облегчение боли в течение продолжительных периодов времени и уменьшение побочных эффектов.

В одном варианте осуществления, пероральная дозированная лекарственная форма по настоящему изобретению включает диклофенак калия, фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и карбонат щелочного металла или бикарбонат щелочного металла, выбранный из группы, состоящей из бикарбоната калия, бикарбоната натрия, бикарбоната аммония и бикарбоната кальция; при этом предпочтительным является бикарбонат калия.

В другом варианте осуществления пероральная дозированная лекарственная форма по настоящему изобретению включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение комбинации диклофенака калия, фамотидина и бикарбоната щелочного металла для лечения воспаления и боли. В одном варианте осуществления указанную комбинацию используют для лечения воспаления и боли, вызванных заболеваниями мышечной или скелетной системы. В другом варианте осуществления указанную комбинацию используют для лечения воспаления и боли, вызванных хроническим полиартритом, анкилозирующим спондилитом, остеоартритом, приступами подагры, внесуставным ревматизмом, посттравматической и послеоперационной боли или дисменореи.

Настоящее изобретение также относится к пероральной дозированной лекарственной форме, включающей комбинацию диклофенака калия, фамотидина и карбоната или бикарбоната щелочного металла и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает пероральную дозированную лекарственную форму, включающую а) диклофенак калия, б) фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и с) карбонат или бикарбонат щелочного металла.

Пероральная дозированная лекарственная форма фамотидина с диклофенаком калия имеет такое преимущество, как уменьшение желудочно-кишечных побочных эффектов, связанных с диклофенаком, и создает лечение, которое можно использовать в течение более длительных периодов времени из-за уменьшенных побочных эффектов.

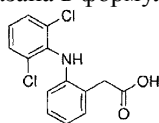
Кроме того, пероральная дозированная лекарственная форма фамотидина с диклофенаком калия, к удивлению, увеличивает проницаемость и скорость абсорбции диклофенака. Другими словами, указанная комбинация увеличивает значения St_{max} и AUC диклофенака и уменьшает T_{max} .

Добавление бикарбоната щелочного металла к комбинации фамотидина и диклофенака калия имеет еще больший синергетический эффект, благодаря чему более высокие уровни диклофенака в плазме достигаются за более короткий период времени по сравнению с комбинацией фамотидина и диклофенака калия. Кроме того, St_{max} и AUC диклофенака калия увеличились по сравнению с комбинацией двух активных ингредиентов, а именно, фамотидина (антагониста H_2 рецептора) и диклофенака калия. Таким образом, предпочтительная комбинация для лечения боли и воспаления включает бикарбонат щелочного металла в дополнение к фамотидину и диклофенаку калия.

Для целей настоящего изобретения T_{max} означает период времени, необходимый для достижения пиковой концентрации лекарственного средства в сыворотке; St_{max} означает пиковую концентрацию лекарственного средства в сыворотке; и AUC (площадь под кривой) представляет собой площадь под кривой концентрации в плазме, также называемую профилем концентрации в плазме в зависимости от времени, которая является показателем общего системного воздействия лекарственного средства.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает калиевую соль диклофенака, наиболее предпочтительно калиевую соль, потому что калиевая соль связана с более быстрой абсорбцией, в результате чего достигается более быстрое начало обезболивания, по сравнению с натриевой солью. С другой стороны, калиевая соль все-таки имеет по меньшей мере те же желудочно-кишечные побочные эффекты и все-таки не обладает достаточно быстрым началом действия.

Химическая структура диклофенака показана в формуле 1.

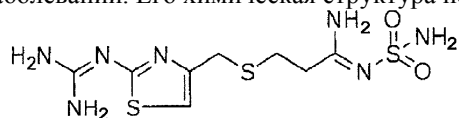


Формула 1

Химическое название диклофенака 2[(2,6-дихлорфенил)амино] бензолуксусная кислота.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль в качестве антагониста H_2 рецептора.

Фамотидин защищает слизистую оболочку желудка от раздражения, поэтому его используют при лечении желудочно-кишечных заболеваний. Его химическая структура показана в формуле 2.



Формула 2

Химическое название фамотицина 3-(2-(диаминометиленамино)тиазол-4-илметилтио)-N-сульфамойлпропионамидин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает бикарбонат калия в качестве бикарбоната щелочного металла.

Бикарбонат калия (также известный как гидрокарбонат калия или углекислый калий) представляет собой бесцветное, без запаха, слегка щелочное, соленое вещество, используемое для нейтрализации кислоты в желудке.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает диклофенак калия, фамотидин и карбонат или бикарбонат щелочного металла. В настоящее время обнаружено, что указанная комбинация обеспечивает наиболее эффективное лечение диклофенаком, когда требуется быстрое начало действия и облегчение боли в течение продолжительного периода времени. Причина, по которой эта комбинация может считаться наиболее эффективным лечением диклофенаком, заключается в том, что результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют превосходный неожиданный эффект с C_{max} более 1400 нг/мл, T_{max} ниже 10 мин и AUC более 10,000 нг.ч/мл в течение 12-часового периода. Эти результаты ясно демонстрируют синергетический эффект между бикарбонатами щелочных металлов, фамотидином и диклофенаком калия. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает гастропротекторную, противовоспалительную/анальгетическую комбинацию с быстрым и продолжительным периодом облегчения боли и уменьшенным риском развития желудочно-кишечных повреждений, таких как язвы, эрозии и кровоизлияния. Другими словами, настоящее изобретение способно обеспечить более длительный период терапевтического эффекта благодаря медленному выведению диклофенака, о чем свидетельствует его высокое значение AUC, несмотря на его мгновенное высвобождение и быстрое начало действия.

Пероральная дозированная лекарственная форма по настоящему изобретению является синергически эффективной для лечения воспаления и боли, уменьшая желудочно-кишечные побочные эффекты, следовательно, оказывает профилактическое действие на первичный побочный эффект введения диклофенака при одновременном увеличении C_{max} и AUC диклофенака и уменьшении его T_{max} . Единичные дозированные лекарственные формы по настоящему изобретению также могли бы обеспечить относительно безопасное введение высоких доз диклофенака и длительную продолжительность введения, что было бы особенно важно для пациентов с острыми приступами боли в течение периода менее 6 месяцев, а также для пациентов, имеющих проблемы, связанные с болью и воспалением в течение длительного периода времени.

Пероральную дозированную лекарственную форму по настоящему изобретению можно вводить в различных лекарственных формах и дозах в фармацевтически эффективном количестве. Стандартная лекарственная форма, содержащая комбинацию по настоящему изобретению, может быть в форме таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, шипучей таблетки, таблетки в таблетке, таблетки в капсуле или порошка, предпочтительно в форме таблетки, капсулы или порошка.

Пероральная дозированная лекарственная форма по настоящему изобретению может включать активные компоненты в форме рацемической смеси или в форме по существу чистых энантиомеров или их солей.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает от 12,5 до 100 мг, предпочтительно от 25 до 50 мг, более предпочтительно 50 мг диклофенака калия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает от 10 до 60 мг, предпочтительно 20-40 мг, более предпочтительно 20 мг фамотицина или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация включает от 10 до 120 мг, предпочтительно 20-80 мг, более предпочтительно 30-50 мг бикарбоната калия.

Далее описана фармацевтическая стандартная лекарственная форма, предпочтительно таблетка или капсула, в которой активные ингредиенты состоят из:

- от 12,5 до 100 мг, предпочтительно 25-50 мг диклофенака калия,
- от 10 до 60 мг, предпочтительно 20-40 мг фамотицина или его фармацевтически приемлемой соли,
- от 20 до 80 мг, предпочтительно 30-60 мг бикарбоната калия.

Далее описана фармацевтическая стандартная лекарственная форма, предпочтительно таблетка или капсула, в которой активные ингредиенты состоят из:

- 50 мг диклофенака калия,

- е) 20 мг фамотидина или его фармацевтически приемлемой соли,
- а) 36 мг бикарбоната калия.

Пероральные лекарственные формы по настоящему изобретению могут включать подходящие разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, подсластители, красители и покрывающие агенты.

Примеры дозированных форм включают, но не ограничиваются этим, стеарат магния, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, фосфат кальция, сульфат кальция, карбонат кальция, маннит, сорбит, ксилит, сахарозу, мальтозу, фруктозу и декстрозу.

Примеры фармацевтически приемлемых связующих включают, но не ограничиваются этим, крахмалы, природные сахара, кукурузу, подсластители, природные и синтетические смолы, производные целлюлозы, желатин, PVP, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия, спирты и воду.

Примеры фармацевтически приемлемых смазывающих веществ включают, но не ограничиваются этим, 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.

Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей включают, но не ограничиваются этим, 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 этим, сульфаты, сульфонаты, фосфаты, карбоксилаты, первичные-вторичные-третичные амины, четвертичные аммониевые соединения, жирные спирты, сложные эфиры Сахаров и жирных кислот, глицериды жирных кислот, алкиловые эфиры полиоксиэтиленгликоля, полисорбаты, алкиловые эфиры сорбитана и полуксамеры.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения пероральная дозированная лекарственная форма представляет собой таблетку с немедленным высвобождением, включающую 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.

Комбинация по настоящему изобретению полезна для лечения воспаления и боли, которые вызваны хроническим полиартритом, анкилозирующим спондилитом, остеоартритом, приступами подагры, внесуставным ревматизмом, посттравматической и послеоперационной боли или дисменореи.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения обеспечивается пероральная дозированная лекарственная форма, которая включает комбинацию а) диклофенака калия, б) 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.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где T_{max} диклофенака составляет менее чем 30 мин, предпочтительно менее чем 10 мин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где C_{max} диклофенака составляет от 1200 до 1500 нг/мл, предпочтительно более 1300 нг/мл.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где AUC диклофенака в течение 12 ч после введения составляет от 10,000 до 10,600 нг/мл.ч, предпочтительно более 9,500 нг/мл.ч.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где фамотидин и бикарбонат калия или натрия увеличивает C_{max} диклофенака по меньшей мере на 5%.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где фамотидин и бикарбонат калия или натрия дают значение AUC по меньшей мере на 10% выше, чем диклофенак, вводимый отдельно в течение 12 ч.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция включает диклофенак, фамотидин и

бикарбонат калия или натрия, где фамотидин приводит к значению T_{max} для диклофенака меньше чем примерно 25 мин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения пероральная дозированная лекарственная форма с профилем мгновенного высвобождения включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где по меньшей мере 25% диклофенака и по меньшей мере 25% фамотидина высвобождаются в желудке до достижения кишечника.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения более быстрое начало облегчения боли или более быстрое жаропонижающее/противовоспалительное действие, начинающееся менее чем через

30 минут после перорального введения комбинации, включающей диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат натрия или калия, получают благодаря повышенной скорости абсорбции диклофенака, усиливаемой фамотидином, а также благодаря синергетическому, фармакокинетическому эффекту, создаваемому бикарбонатами щелочных металлов и фамотидином, вводимыми вместе с диклофенаком.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения пероральная озированная лекарственная форма включает диклофенак калия, фамотидин и бикарбонат калия или натрия, где диклофенак калия, объединенный с фамотидином и бикарбонатами щелочных металлов, создает более высокую, чем обычно достигаемая, концентрацию диклофенака в кровотоке по сравнению с пероральным введением одного диклофенака.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной дозированной лекарственной формы включает комбинацию диклофенака калия, фамотидина и бикарбоната калия или натрия для применения в лечении воспаления или боли, вызванных заболеваниями мышечной или скелетной системы.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной дозированной лекарственной формы включает комбинацию диклофенака калия, фамотидина и бикарбоната калия или натрия для достижения быстрого облегчения боли или воспаления меньше чем за 30 минут после перорального введения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной дозированной лекарственной формы включает комбинацию диклофенака калия, фамотидина и бикарбоната калия или натрия, где воспаление или боль вызваны хроническим полиартритом, анкилозирующим спондилитом, остеоартритом, приступами подагры, внесуставным ревматизмом, представляют собой посттравматическую и послеоперационную боль, вызванную ревматоидным артритом и дисменорейную боль.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной дозированной лекарственной формы включает комбинацию диклофенака калия, фамотидина и бикарбоната калия или натрия для создания быстрого жаропонижающего эффекта.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения введение пероральной дозированной лекарственной формы включает комбинацию диклофенака калия, фамотидина и бикарбоната калия или натрия, где пероральную лекарственную форму можно вводить от 1 до 4 раз в день.

Детали исследования, подтверждающие синергетический эффект между диклофенаком, фамотидином и бикарбонатом калия

Изучение эффектов фамотидина и бикарбоната калия на фармакокинетику диклофенака у крыс

Основной целью испытания было сравнение фармакокинетики диклофенака калия при использовании его в качестве единственного активного соединения с диклофенаком калия в комбинации с фамотидином и/или бикарбонатом калия. Целью этого экспериментального исследования было наблюдение, 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 методы

Химические вещества и реагенты.

Диклофенак калия, фамотидин, бикарбонат калия.

Животные.

В исследовании использовали самцов крыс Wistar (240-260 г). Крыс содержали в кондиционированном помещении для животных при температуре $22\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $50\pm 10\%$. Еда и вода были в свободном доступе. Животным давали акклиматизироваться в помещениях в течение пяти дней, а затем они голодали со свободным доступом к воде в течение 12 ч перед экспериментом. Все животные содержались в одинаковых условиях.

Введение лекарственного средства.

Биодоступность и фармакокинетику диклофенака изучали во всех нормальных состояниях 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 в разных случаях. Каждую крысу дополнительно подвергали аналогичным исследованиям после введения диклофенака калия и/или диклофенака в комбинации с фамотидином. Всего в исследовании использовали 30 крыс, разделенных на 5 групп, каждой группе вводили: только диклофенак или 4 различные комбинации диклофенака, как указано ниже.

Шести самцам и/или самкам крыс в каждой группе делали промывку 1 мг/кг диклофенака калия и комбинациями при дозах 2 мл/кг. Кровь (0,2 мл) брали из хвостовой вены до введения испытываемых веществ (0 ч) и через 0,083, 0,167, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 12 ч.

Получение образцов крови.

Образцы крови собирали в пробирки, содержащие 5% $\text{Na}_2\text{-EDTA}$, и их хранили на льду до добавления 50 мкл дихлорметана, и их центрифугировали при $7000\times\text{g}$ в течение 5 мин при 4°C и супернатанты собирали для ЖХ/МСМС анализа.

Результаты.

Таблица 1. Концентрации диклофенака калия в крови

Время	0,083 час	0,25 час	0,5 час	1 час	2 час	4 час	8 час	12 час
Группы								
Диклофенак-К	1,096 ± 0,054	1,262 ± 0,048	1,078 ± 0,137	0,943 ± 0,015	0,600 ± 0,159	0,600 ± 0,015	0,578 ± 0,033	0,486 ± 0,092
Диклофенак-К+Fam	1,331 ± 0,056	1,289 ± 0,041	1,216 ± 0,052	0,948 ± 0,027	0,851 ± 0,037	0,816 ± 0,023	0,661 ± 0,177	0,584 ± 0,045
Dis-K+0,72мг/кг	1,746 ±	1,453 ±	1,388 ±	0,967 ±	0,858 ±	0,921 ±	0,642 ±	0,664 ±
PB (36мг)	0,22	0,182	0,133	0,018 1	0,075	0,2185	0,076	0,218
Dis-K+Fam+0,72мг/кг PB (36мг)	1,457 ± 0,053	1,359 ± 0,099	1,269 ± 0,148	1,059 ± 0,136	0,875 ± 0,079	0,978 ± 0,13	0,808 ± 0,128	0,695 ± 0,129
Dis-K+Fam+0,36 мг/кг PB (18мг)	1,277 ± 0,075	1,166± 0,116	1,06 ± 0,291	0,901 ± 0,063	1,022 ± 0,067	0,918 ± 0,021	0,832 ± 0,029	0,672 ± 0,027

Таблица 2. Фармакокинетические параметры диклофенака в крови

Группы	T _{max}	C _{max} (нг/мл)	AUC 12 часов (нг/мл.ч)
Диклофенак-К	0,25	1262 ± 0,048	7,5101
Dis-K+Fam	0,083	1331 ± 0,056	9,0834
Dis-K+0,72мг/кг PB (36мг)	0,083	1746 ± 0,22	9,6551
Dis-K+Fam+0,72мг/кг PB (36мг)	0,083	1457 ± 0,053	10,5436
Dis-K+Fam+0,36 мг/кг PB (18мг)	0,083	1277 ± 0,075	10,382

Оценка результатов.

Табл. 1 показывает значения C_{max} и T_{max} диклофенака(Dis), диклофенак+фамотидин(Fam), диклофенак+0,72 мг/кг бикарбоната калия(PB), диклофенак+фамотидин+0,72 мг/кг бикарбоната калия и диклофенак+фамотидин+0,36 мг/кг бикарбоната калия. Как можно видеть, наблюдается явное увеличение значений C_{max} диклофенака, когда его используют в комбинации с фамотидином или бикарбонатом калия или с фамотидином+бикарбонат калия. C_{max} диклофенака при использовании в качестве единственного активного ингредиента составляет 1,262 мг/мл, тогда как при использовании в комбинации с фамотидином и 0,72 мг/кг бикарбоната калия она составляет 1,457 нг/мл. Аналогично, значения T_{max} в табл. 1 также показывают, что комбинации по настоящему изобретению обеспечивают более быстрое облегчение боли по сравнению с диклофенаком, используемым отдельно. T_{max} диклофенака при использовании в качестве единственного активного ингредиента составляет 0,25 ч, тогда как при использовании в комбинации с фамотидином и бикарбонатом калия значение составляет 0,083 ч. Комбинации диклофенак+фамотидин и диклофенак+бикарбонат калия также обеспечивают эффективное обезболивание по сравнению с диклофенаком, используемым отдельно, но комбинации трех активных ингредиентов обеспечивают наиболее эффективное лечение диклофенаком в целом при уменьшении также побочных эффектов.

В дополнение к табл. 1, табл. 2 представляет 12-часовые значения AUC для диклофенака. Комбинация диклофенак+фамотидин+0,72 мг/кг бикарбоната калия имеет наивысшее значение AUC, а это означает, что эта комбинация обеспечивает длительное облегчение боли и воспаления. Комбинация Диклофенак+Фамотидин+0,36 мг/кг бикарбоната калия также дает аналогичные результаты, в то время как AUC диклофенака, используемого отдельно, показывает, что при приеме только диклофенака продолжительность обезболивания намного короче по сравнению с комбинациями.

Результаты исследования подтверждают превосходную методику лечения по настоящему изобретению с удивительным эффектом поддержания в течение более долгого времени терапевтически эффективных концентраций в крови (AUC) в сочетании с уменьшением желудочно-кишечных побочных эффектов благодаря присутствию фамотидина в комбинациях.

Примеры

Пример 1.

Пероральная композиция с немедленным высвобождением, включающая комбинацию диклофенака, фамотидина и бикарбоната калия.

В табл. 3 ниже представлено содержание компонентов композиции в форме таблетки с пленочным покрытием.

Таблица 3. Композиция таблетки с пленочным покрытием

Иллюстративная таблетка с покрытием	масса (мг) /разовая доза
Диклофенак калия	50
Фамотидин	20
Бикарбонат калия	36
Лактоза гранулированная	64
Микрокристаллическая целлюлоза	67
Гидроксипропилцеллюлоза	8
Кросповидон	10
Коллоидный диоксид кремния	2
Стеарат магния	2
Покрытие на основе коповидона с целлюлозными полимерами	7

Пример 2. Способы получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению.

1. Способ получения, в котором не осуществляют непосредственное смешивание активных компонентов.

На первой стадии определенное количество PVP (К-30) растворяют в очищенной воде. Диклофенак, оставшееся количество PVP (К-30), лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрий крахмалгликолят и коллоидный диоксид кремния смешивают вместе. Полученную смесь подвергают влажному гранулированию с использованием раствора PVP (К-30). Полученные таким образом гранулы сушат и пропускают через сухой гранулятор.

На второй стадии фамотидин добавляют к гранулам, полученным на первой стадии. Вещества подходящим образом смешивают. Конечную смесь получают путем добавления к смеси стеарата магния. После прессования таблетки покрывают пленкой.

2. Способ получения, в котором активные компоненты непосредственно смешивают.

Определенное количество PVP (К-30) растворяют в очищенной воде. Диклофенак, фамотидин, оставшееся количество PVP (К-30), лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрий крахмалгликолят и коллоидный диоксид кремния смешивают вместе. Полученную смесь подвергают влажному гранулированию с использованием раствора PVP (К-30). Полученные таким образом гранулы сушат и пропускают через сухой гранулятор. Конечную смесь получают путем добавления к смеси стеарата магния. После прессования таблетки покрывают пленкой.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пероральная дозированная лекарственная форма, включающая:

- a) диклофенак калия,
- b) фамотидин или его фармацевтически приемлемую соль и
- c) карбонат или бикарбонат щелочного металла.

2. Дозированная лекарственная форма по п.1, где соединение (с) выбрано из группы, состоящей из бикарбоната калия, бикарбоната натрия, бикарбоната аммония и бикарбоната кальция.

3. Дозированная лекарственная форма по п.2, где соединение (с) представляет собой бикарбонат калия.

4. Дозированная лекарственная форма по любому одному из пп.1-3, где количество диклофенака составляет от 12,5 до 100 мг.

5. Дозированная лекарственная форма по любому одному из пп.1-4, где количество фамотидина составляет от 10 до 60 мг.

6. Дозированная лекарственная форма по любому одному из пп.1-5, где количество бикарбоната калия составляет от 10 до 120 мг.

7. Дозированная лекарственная форма по п.1, в которой a) количество диклофенака калия составляет от 12,5 до 100 мг, b) количество фамотидина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 10 до 60 мг, c) количество бикарбоната калия составляет от 10 до 120 мг.

8. Дозированная лекарственная форма по любому из пп.1-7, дополнительно включающая один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Эффекты фамотидина и/или бикарбоната калия на концентрации
диклофенака калия в крови

