

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091851** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.03.31

(22) Дата подачи заявки
2020.08.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

(96) **2020000087 (RU) 2020.08.31**

(71) Заявитель:
АО "ОТИСИФАРМ" (RU)

(72) Изобретатель:
**Осипова Екатерина Александровна,
Фомичева Светлана Валерьевна,
Смирнов Константин Иванович,
Рыкова Нина Ивановна (RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В., Ясинский С.Я. (RU)**

(57) Изобретение относится к медицине и фармакологии, в частности к новым комбинированным анальгетикам на основе парацетамола, содержащим в качестве других активных компонентов нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НПВС) и психостимулирующее средство. Изобретение может быть использовано для лечения широкого круга патологических состояний различного генеза, сопровождающихся развитием болевого синдрома. Задачей данного изобретения является разработка новой фармацевтической композиции с комбинированным составом с обезболивающим и противовоспалительным действием, которая обладала бы улучшенными анальгезирующими и противовоспалительными свойствами, большей выраженностью и скоростью развития анальгезирующего эффекта при сохранении схожего профиля безопасности и переносимости по сравнению с известными препаратами. Поставленная задача решается за счет создания фармацевтической композиции, содержащей в своем составе напроксен в качестве НПВС, парацетамол в качестве ненаркотического анальгетика и кофеин в качестве дополнительного активного компонента, ускоряющего и усиливающего действие противовоспалительного и обезболивающего компонентов.

A1

202091851

202091851

A1

**Фармацевтическая композиция, обладающая анальгезирующим и
противовоспалительным действием**

Изобретение относится к медицине и фармакологии, в частности, к новым комбинированным анальгетикам на основе парацетамола, содержащим в качестве других активных компонентов нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (НПВС) и психостимулирующее средство. Изобретение может быть использовано для лечения широкого круга патологических состояний различного генеза, сопровождающихся развитием болевого синдрома.

Боль и воспаление – постоянные и неотъемлемые проявления подавляющего большинства патологических состояний человеческого организма. Установлено, что около 70 % всех известных заболеваний сопровождается болью (*Шостак Н. А., Правдюк Н. Г. Боль как междисциплинарная проблема // Клиницист. 2012. №2*). Лечение больных с острыми и хроническими болевыми синдромами является важнейшей проблемой медицины. Жалобы на боли наиболее распространены в экономически развитых странах. По данным разных авторов, более 30% всего населения страдают от болей (*Назаров В.М. Болевой синдром. Патофизиологические механизмы. // В кн.: Основы неврологии. Т.3. - Нижний Новгород, 1998 - С. 161-185; Madigan S.R, Raj P.P: History and current status of pain management / In: Raj P.P. (ed): Practical Management of Pain. 2nd Ed. Mosby. - Year Book, Malvern, PA, 1992*).

Боль имеет очень важное социально-экономическое значение (*Послеоперационная боль. Руководство. Пер. с англ./ Под ред. Ф. Майкла Ферранте, Тимоти Р. Вейд-Боннора. - М.: Медицина, 1998. - 640 с.*). По данным ВОЗ, каждый пятый трудоспособный член общества в течение жизни переносит боли различной локализации. Ежедневно от болей страдают 3,5 млн. человек, причем лишь у 20% больных субъективно боль оценивается как легкая, у 50% – умеренная и у 30% – непереносимая (*Калинина С.М, Зуевская Т.В. Применение метода внутритканевой электростимуляции при лечении боли в спине. // Медицинская наука и образование Урала. 2016. 3(87). С. 99-101*). Распространенность хронической боли (ХБ) в популяции колеблется от 2 до 40–49 %. При этом, по мнению отечественных и зарубежных авторов, от 61,8 до 75 % пациентов, страдающих ХБ, к врачам не обращаются (*Crombie I.K. Epidemiology of persistent pain. In: T.S. Jensen, J.A. Turner, Z. Wiesenfeld-Hallin (eds.), Proceedings of the 8th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management, Vol. 8. Seattle: IASP Press; 1997; 53-61*).

Важно отметить, что, несмотря на достижение значительных успехов в лечении и профилактике боли, количество больных с болевыми синдромами возрастает из года в год. Поэтому проблема устранения и предотвращения боли с момента зарождения медицины и до наших дней остается чрезвычайно актуальной.

Среди группы анальгетических препаратов, используемых для терапии болевого синдрома, отдельно стоит отметить нестероидные противовоспалительные средства, которые являются одними из наиболее популярных ненаркотических обезболивающих средств, предназначенных для купирования умеренно выраженного болевого синдрома и лихорадочных состояний различной этиологии. НПВС широко применяются в медицине уже более 50 лет и относятся к числу наиболее эффективных симптоматических лекарственных средств для купирования боли, воспаления и лихорадки (*Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2: вопросов больше, чем ответов. РМЖ. 2005 г, том 13, № 7. С. 383-392. Ананьева Л.П. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях. Consilium medicum 2002. Том 04. N8).*

Благодаря приемлемой сравнительно низкой токсичности и хорошей переносимости, многие из них (ибупрофен, напроксен, кетопрофен, ацетилсалициловая кислота) в определенных дозах разрешены к применению в качестве безрецептурных лекарственных средств.

Вместе с тем, многолетний опыт применения НПВС позволил выявить целый ряд серьезных побочных эффектов данной группы лекарственных препаратов: головная боль, головокружение, нарушения агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения, и, наконец, самое существенное – токсическое действие НПВС на желудочно-кишечный тракт. Хорошо известно, что вследствие нарушения синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка и раздражающего действия НПВС вызывают ее повреждение, с возможным развитием язв и кровотечений. При систематическом приеме НПВС эти явления возникают в значительном проценте случаев (*Д.А. Харкевич, «Фармакология», 2004*). Безопасность лекарственных препаратов на основе НПВС напрямую зависит от дозы действующего вещества, по мере нарастания выраженности терапевтического эффекта возрастает и риск возникновения нежелательных побочных явлений (*Лысенко Н. В., Солдатенко И. В., Картвелишвили А. Ю. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтической практике. Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина» 2012. № 918. с. 114-125*).

Расшифровка механизмов, лежащих в основе противовоспалительной активности и побочных эффектов НПВС, и разработка на этой основе новых препаратов этого класса по

праву считается одним из крупнейших достижений фармакологии конца XX века (*Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2: вопросов больше, чем ответов. РМЖ. 2005 г, том 13, № 7. С. 383-392. Козачок Н.Н., Селюк М.Н., Бычкова С.А. Оптимальный выбор нестероидного противовоспалительного препарата в современной клинической практике. Справочник специалиста. 2007, 8(212)).*

Принцип создания новых препаратов на основе НПВС заключается в сохранении и/или увеличении выраженности эффекта, характерного для НПВС (триада – противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее действия), и возможном улучшении профиля безопасности.

Данный принцип осуществляется подбором рациональной комбинации НПВС с другими анальгетиками, а также активными веществами из других групп. В качестве анальгетиков могут использоваться лекарственные средства группы ненаркотических анальгетиков, такие как, метамизол натрия и парацетамол. В качестве дополнительных активных компонентов могут использоваться, например, спазмолитики (дротаверин, питофенон, фенпивериния бромид) и/или психостимулирующие средства (кофеин). При этом, использование анальгезирующих средств, обладающих механизмом действия, отличным от действия НПВС, и как следствие – оказывающих отличное от НПВС фармакологическое действие, приводит к увеличению широты терапевтического использования комбинированных препаратов.

Также использование комбинации нескольких действующих веществ позволяет снизить дозировку НПВС, повышая профиль безопасности путем снижения дозозависимых побочных явлений.

Предлагаемая фармацевтическая композиция, обладающая анальгезирующими свойствами, имеет комбинированный состав и содержит нестероидное противовоспалительное средство (напроксен), анальгезирующее ненаркотическое средство (парацетамол) и психостимулирующее средство (кофеин).

Напроксен обладает жаропонижающим и противовоспалительным действием, ослабляет боль, особенно вызванную воспалительным процессом.

Кофеин возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры, снижает агрегацию тромбоцитов. В данной композиции кофеин в малой дозе практически не оказывает стимулирующего действия на центральную нервную систему, однако способствует нормализации тонуса сосудов мозга и ускорению кровотока.

Парацетамол обладает анальгетическим, жаропонижающим и крайне слабым противовоспалительным действием.

Фармацевтическая композиция, содержащая в составе напроксен, парацетамол и кофеин, предназначена для перорального применения, а входящие в ее состав действующие вещества доказали значимую эффективность в качестве монотерапии и при комбинированном применении в терапии болевого синдрома различного генеза, включая болевой синдром, сопровождающий заболевания опорно-двигательного аппарата, посттравматический болевой синдром, дисменорею, а также головную и зубную боль. Комбинированное применение входящих в состав действующих веществ в ряде исследований показало более высокую эффективность по сравнению с монопрепаратами, применяемыми по схожим показаниям даже в более высокой дозировке, при достаточно благоприятном профиле безопасности.

Из уровня техники известен препарат «Налгезин», представляющий собой монопрепарат напроксена (Инструкция по применению лекарственного препарата «Налгезин®», АО «КРКА, д.д., Ново место», П N014103/01-240120). В одной таблетке содержится 275 мг напроксена натрия. Препарат оказывает обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Обычная суточная доза препарата «Налгезин», используемая для облегчения боли, составляет 2-4 таблетки, что эквивалентно суточной дозе напроксена натрия 550-1100 мг. Однако по некоторым показаниям, например, при мигрени и ревматоидных заболеваниях, суточная доза может быть увеличена до 5 и 6 таблеток, соответственно, что эквивалентно суточной дозе напроксена натрия 1375 и 1650 мг. Недостатком указанного препарата можно назвать высокие дозировки напроксена натрия, необходимые для достижения необходимого анальгезирующего эффекта. Это может приводить к необходимости частого и длительного применения препарата для обеспечения необходимого эффекта для облегчения боли. При повторном или длительном применении высоких дозировок напроксена натрия увеличивается вероятность возникновения нежелательных побочных явлений.

Также из уровня техники известен препарат «Солпадеин Фаст», содержащий в качестве действующих веществ парацетамол и кофеин (Инструкция по применению лекарственного препарата «Солпадеин Фаст», АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер», ПN014577/01-310316). Препарат представляет собой анальгетик-антипиретик комбинированного состава и содержит комбинацию двух активных ингредиентов: 500 мг парацетамола и 65 мг кофеина, оказывает жаропонижающее и анальгезирующее действие. Разовая доза препарата составляет 1-2 таблетки, что соответствует 500-1000 мг парацетамола и 65-130 мг кофеина. При необходимости препарат можно применять 3-4 раза в сутки. К недостаткам указанного препарата можно отнести высокие дозы парацетамола, необходимые для достижения терапевтического эффекта, что при повторном или

длительном применении увеличивает риск возникновения нежелательных побочных явлений. Кроме того, указанный препарат содержит в своем составе только один обезболивающий компонент, представляющий собой ненаркотический анальгетик, действующий на циклооксигеназу центральной нервной системы и болевые центры, что обуславливает отсутствие у данного препарата противовоспалительного эффекта.

Из уровня техники также известен препарат «Некст», представляющий собой комбинированное анальгезирующее лекарственное средство, содержащее ибупрофен и парацетамол (Инструкция по применению лекарственного препарата «Некст», АО «Отисифарм», ЛП-001389-081018). В одной таблетке указанного лекарственного средства содержится 400 мг ибупрофена и 200 мг парацетамола. Разовая доза препарата – одна таблетка, максимальная суточная доза – три таблетки. Указанный комбинированный препарат, содержащий в своём составе ибупрофен в качестве НПВС и парацетамол в качестве ненаркотического анальгетика, можно рассматривать как наиболее близкий аналог предлагаемого изобретения. К недостаткам препарата «Некст» можно отнести высокое содержание ибупрофена в одной таблетке (400 мг), что при повторном или длительном применении может увеличивать риск возникновения нежелательных побочных явлений, в первую очередь связанных с поражением желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, недостатками известных моно- и комбинированных препаратов, используемых в качестве противовоспалительных и обезболивающих лекарственных средств, являются:

- недостаточная выраженность обезболивающего и/или противовоспалительного эффекта;
- недостаточно быстрое развитие обезболивающего эффекта;
- необходимость использования высоких дозировок НПВС или ненаркотического анальгетика для достижения терапевтического эффекта.

Поэтому задачей данного изобретения является разработка новой фармацевтической композиции с комбинированным составом с обезболивающим и противовоспалительным действием, которая обладала бы улучшенными анальгезирующими и противовоспалительными свойствами, большей выраженностью и скоростью развития анальгезирующего эффекта при сохранении схожего профиля безопасности и переносимости по сравнению с известными препаратами.

Технический результат изобретения состоит в:

- повышении выраженности терапевтического эффекта, включающего как обезболивающее, так и противовоспалительное действие;
- повышении скорости развития обезболивающего эффекта;

- повышении биодоступности обезболивающего и противовоспалительного компонентов;
- расширении терапевтического диапазона применения по сравнению с известными препаратами;
- расширение арсенала ненаркотических обезболивающих и противовоспалительных средств, в частности, комбинированных лекарственных средств для облегчения боли различного генеза и уменьшения воспаления.

Поставленная задача решается за счет создания фармацевтической композиции, содержащей в своем составе напроксен в качестве НПВС, парацетамол в качестве ненаркотического анальгетика и кофеин в качестве дополнительного активного компонента, ускоряющего и усиливающего действие противовоспалительного и обезболивающего компонентов.

Поставленная задача решается, а технический результат изобретения достигается путем создания фармацевтической композиции, обладающей противовоспалительным и анальгезирующим действием, которая содержит:

- примерно 35 мас.% парацетамола,
- примерно 24 мас.% напроксена натрия,
- примерно 5,5 мас.% кофеина,
- а также фармацевтически приемлемые эксципиенты – до 100 мас.%.

Употребляемый в данном документе термин «примерно» используют в значении приблизительно, в области, грубо или около. Когда термин «примерно» используют в сочетании с числовым значением, он изменяет числовое значение путем расширения границ выше и ниже представленного числового значения. В основном, термин «примерно» или «приблизительно» используют для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с помощью дисперсии, равной 5-10%.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления изобретения указанный технический результат достигается тем, что:

- упомянутая фармацевтическая композиция имеет следующее содержание компонентов, мас.%: парацетамол – 34,9; напроксен натрия – 23,7; кофеин – 5,4; фармацевтически приемлемые эксципиенты – остальное;
- упомянутая фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые выбраны из группы, включающей целлюлозу микрокристаллическую, повидон, кроскармеллозу, крахмал картофельный, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид,

полисорбат-80, краситель кармин красный (кармин 50%), краситель голубой индигокармин алюминиевый лак;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы для перорального применения;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы, выбранной из группы, включающей порошок, таблетку, пилюлю, драже, капсулу, гранулу;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, где оболочка состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, талька, повидона, титана диоксида, полисорбата-80, красителя кармина красного (кармин 50 %), красителя голубого индигокармин алюминиевый лак;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и имеет следующее содержание компонентов, мас. %:

парацетамол – 34,9 мас.%,

напроксен натрия – 23,7 мас.%,

кофеин – 5,4 мас.%,

целлюлоза микрокристаллическая – 18,9 мас.%,

повидон – 3,9 мас.%,

кроскармеллоза – 3,7 мас.%,

крахмал картофельный – 3,2 мас.%,

тальк – 1,9 мас.%,

магния стеарат – 0,8 мас.%,

кремния диоксид коллоидный – 0,5 мас.%,

оболочка таблетки – 3,2 мас.%;

– упомянутая фармацевтическая композиция содержит повидон, который представляет собой повидон К-30;

– упомянутая фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу, которая представляет собой натриевую соль кроскармеллозы.

Поставленная задача также решается, а технический результат достигается путем создания фармацевтической композиции, обладающей анальгезирующим и противовоспалительным действием, которая содержит примерно 325 мг парацетамола,

примерно 220 мг напроксена натрия, примерно 50 мг кофеина и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления изобретения технический результат достигается тем, что:

– упомянутая фармацевтическая композиция имеет следующее содержание компонентов на одну дозу: парацетамол – 325 мг, напроксен натрия – 220 мг, кофеин – 50 мг, фармацевтически приемлемые эксципиенты – остальное;

– масса одной дозы упомянутой фармацевтической композиции составляет 930 мг;

– упомянутая фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые выбраны из группы, включающей целлюлозу микрокристаллическую, повидон, кроскармеллозу, крахмал картофельный, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид, полисорбат-80, красителя кармина красного (кармин 50 %), краситель голубой индигокармин алюминиевый лак;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы для перорального применения;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы, выбранной из группы, включающей порошок, таблетку, пилюлю, драже, капсулу, гранулу;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, где оболочка состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, талька, повидона, титана диоксида, полисорбата-80, красителя кармина красного (кармин 50 %), красителя голубого индигокармин алюминиевый лак;

– упомянутая фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и имеет следующее содержание компонентов на одну таблетку:

парацетамол – 325,0 мг,

напроксен натрия – 220,0 мг,

кофеин – 50,0 мг,

целлюлоза микрокристаллическая – 175,5 мг,

повидон – 36,0 мг,

кроскармеллоза – 34,0 мг,

крахмал картофельный – 30,0 мг,
тальк – 18,0 мг,
магния стеарат – 7,0 мг,
кремния диоксид коллоидный – 4,5 мг,
оболочка таблетки – 30,0 мг.

– упомянутая фармацевтическая композиция содержит повидон, который представляет собой повидон К-30;

– упомянутая фармацевтическая композиция содержит кроскармеллозу, которая представляет собой натриевую соль кроскармеллозы.

Таким образом, поставленная задача была решена путем создания фармацевтической композиции в виде твердой лекарственной формы, предназначенной для перорального применения, обладающей обезболивающим и противовоспалительным эффектом.

Все компоненты, входящие в состав комплексной композиции, разрешены к применению в медицинской практике:

– парацетамол: ненаркотический анальгетик, оказывает жаропонижающее и обезболивающее действие, обусловленное блокадой циклооксигеназы в центральной нервной системе и воздействием на центры боли и терморегуляции;

– напроксен натрия: нестероидное противовоспалительное средство, обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Механизм действия обусловлен неселективным ингибированием активности циклооксигеназы-1 и циклооксигеназы-2, регулирующей синтез простагландинов; применение напроксена в виде соли напроксена натрия обеспечивает более быстрое всасывание и быстрое наступление обезболивающего эффекта;

– кофеин: расширяет кровеносные сосуды скелетных мышц, сердца, почек, снижает агрегацию тромбоцитов; уменьшает сонливость, чувство усталости, повышает умственную и физическую работоспособность.

Кофеин, как один из активных компонентов композиции, повышает тонус сосудов головного мозга и способствует увеличению кровотока. За счет этого кофеин увеличивает проницаемость гистогематических барьеров и повышает биодоступность ненаркотических анальгетиков, а также снижает активность циклооксигеназы, так как является антагонистом аденозиновых A(2A) и A(2B) рецепторов, что способствует усилению обезболивающего действия анальгетиков. Таким образом, присутствие кофеина способствует более быстрому достижению обезболивающего эффекта, а также усиливает действие входящих в состав композиции НПВС и ненаркотического анальгетика.

Преимуществом заявленной композиции над препаратами сравнения является использование для достижения терапевтического эффекта меньшего количества активных компонентов (парацетамола, напроксена и кофеина) в одной дозе по сравнению со стандартными количествами этих же компонентов в известных моно- и комбинированных препаратах, которые обеспечивают их противовоспалительное и анальгезирующее действие. Сравнение содержания действующих веществ в заявленной композиции и в известных препаратах сравнения приведено в Таблице 1.

Таблица 1. Содержание действующих веществ в композиции, полученной согласно Примеру 1, и в известных обезболивающих и противовоспалительных препаратах.

Композиция, полученная согласно Примеру 1	Препарат «Налгезин»	Препарат «Солпадеин Фаст»	Препарат «Некст»
Напроксен натрия – 220 мг	Напроксен натрия – 275 мг		Ибупрофен – 400 мг
Парацетамол – 325 мг		Парацетамол – 500 мг	Парацетамол – 200 мг
Кофеин – 50 мг		Кофеин – 65 мг	

Авторами настоящего изобретения неожиданно установлено, что заявленная комбинация, содержащая 220 мг напроксена натрия, 325 м парацетамола и 50 мг кофеина, обладает более выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием по сравнению с известными моно- и комбинированными препаратами, содержащими ббльшие дозировки указанных активных веществ. При этом заявленная фармацевтическая композиция обладает сопоставимой безопасностью и переносимостью по отношению к известным препаратам сравнения, что является неожиданным эффектом, так как указанная композиция содержит в своем составе действующие вещества, отсутствующие в тех или иных препаратах сравнения, и возможные побочные эффекты указанных действующих веществ отличаются от побочных эффектов компонентов, входящих в состав препаратов сравнения.

Содержание напроксена натрия в заявленной фармацевтической композиции (220 мг) ниже разовой терапевтической дозы напроксена натрия в препарате «Налгезин», равной 275 мг. На основании проведенных исследований обезболивающей и противовоспалительной активности авторами данного изобретения показано, что полученная в рамках данного изобретения композиция, содержащая 50 мг кофеина + 220 мг напроксена натрия + 325 мг парацетамола (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), обладает более выраженным анальгезирующим действием по сравнению с монопрепаратом

напроксена (препарат «Налгезин», 275 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) при сохранении благоприятного профиля безопасности и переносимости, что является неожиданным эффектом для данной композиции. Необходимость использования больших дозировок НПВС в составе препарата «Налгезин» для достижения желаемого обезболивающего эффекта также свидетельствует о более слабом действии монопрепарата напроксена по сравнению с комбинацией напроксена с дополнительным обезболивающим (парацетамол) и психостимулирующим (кофеин) компонентами.

Содержание парацетамола в композиции согласно данному изобретению составляет 325 мг, что также ниже разовой терапевтической дозы парацетамола, как в монопрепарате парацетамола (500-1000 мг) (см., например, Инструкцию по применению препарата «Парацетамол», АО «Органика», ЛС-001990-130413), так и в комбинированном препарате «Солпадеин Фаст» (500 мг). Содержание кофеина в заявленной фармацевтической композиции (50 мг) также ниже, чем количество кофеина в препарате «Солпадеин Фаст» (65 мг). В проведенных исследованиях авторами изобретения показано, что снижение боли в группах пациентов, принимавших исследуемую композицию, происходит раньше, чем в группе препарата сравнения «Солпадеин Фаст», что свидетельствует о том, что исследуемая композиция обладает более ярко выраженным обезболивающим действием, так как в индивидуальном виде парацетамол характеризуется более быстрым развитием обезболивающего действия по сравнению с напроксеном (*Twycross R et al. Acetaminophen (Paracetamol). THERAPEUTIC REVIEWS. 2013, v 46(5). P747-755. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.08.001>; Naproxen (Rx, OTC) [Электронный ресурс]. URL: <https://reference.medscape.com/drug/aleve-anaprox-naproxen-343296> (дата обращения: 05.08.2020)), а исследуемая композиция содержит меньшее количество парацетамола, чем препарат сравнения. Кроме того, авторами изобретения показано, что исследуемая композиция обладает схожим с препаратом «Солпадеин Фаст» профилем безопасности, что является неожиданным эффектом, т.к. исследуемая композиция имеет в своем составе действующее вещество, отсутствующее в составе препарата сравнения (напроксен), возможные побочные эффекты которого отличаются от эффектов кофеина и парацетамола. Таким образом, использование в композиции согласно данному изобретению комбинации двух обезболивающих компонентов позволяет для достижения необходимого терапевтического результата использовать меньшие дозировки действующих веществ по сравнению с известными моно- и комбинированными препаратами.*

Содержание парацетамола в препарате «Некст» составляет 200 мг, что является более низким, как по сравнению с известными моно- и комбинированными препаратами на

основе парацетамола, так и по сравнению с заявленной композицией. Однако препарат «Некст» содержит нестероидный противовоспалительный компонент (ибупрофен) в количестве 400 мг, при этом средняя терапевтическая доза ибупрофена составляет 200-400 мг (см., например, Инструкцию по применению препарата «Нурофен», Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, ПN013012/01-100511). В композиции согласно данному изобретению используемый в качестве нестероидного противовоспалительного компонента напроксен натрия содержится в количестве 220 мг, что ниже разовой терапевтической дозы напроксена натрия (275 мг) в монопрепарате. На основании проведенных исследований авторами изобретения установлено, что предложенная композиция обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием по сравнению с препаратом «Некст». При экспериментальном изучении анальгезирующего эффекта обнаружено, что композиция согласно данному изобретению обладает большим терапевтическим индексом по сравнению с препаратом «Некст»: 11,3 и 8,5, соответственно. При оценке противовоспалительного действия исследуемой композиции и препарата «Некст», авторами установлено, что исследуемая композиция характеризуется более широким терапевтическим диапазоном по сравнению с указанным комбинированным препаратом: 6,8 и 6,25, соответственно. Таким образом, авторами изобретения продемонстрировано, что композиция согласно данному изобретению обладает более выраженным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом по сравнению с препаратом «Некст», что является неожиданным, так как содержание НПВС напроксена натрия в ее составе (220 мг) ниже средней терапевтической дозы, используемой в составе монопрепаратов напроксена (275 мг), а содержание парацетамола (325 мг) существенно ниже средней терапевтической дозы, используемой в составе монопрепаратов парацетамола (500-1000 мг). Таким образом, содержащиеся в составе заявленной композиции парацетамол и кофеин за счет совместного применения позволяют использовать НПВС (напроксен натрия в количестве 220 мг) в дозировке меньшей, чем его разовая терапевтическая доза.

Из полученных экспериментальных данных следует, что преимуществом заявленной фармацевтической композиции по сравнению с известными обезболивающими моно- и комбинированными препаратами является наличие более ярко выраженного терапевтического эффекта, включающего анальгезирующее и противовоспалительное действие, а также более высокая скорость его достижения. Это связано с тем, что совместное применение активных компонентов вызывает эффект потенцирующего синергизма по противовоспалительному и обезболивающему действию. Входящие в состав фармацевтической композиции компоненты (парацетамол, напроксен, кофеин) обладают

разными механизмами действия, направленными на купирование боли и воспаления, что обеспечивает комплексное (синергичное) воздействие на организм, благодаря которому достигается более быстрое и выраженное терапевтическое действие. Так, напроксен, относящийся к группе НПВС, оказывает значительный противовоспалительный эффект, который в свою очередь обуславливает возникновение обезболивающего эффекта. Парацетамол, как ненаркотический анальгетик, обладает ярко выраженным обезболивающим эффектом, действуя на центральную нервную систему и болевые центры, но при этом не обладает противовоспалительными свойствами. Указанные компоненты дополняют анальгезирующее и противовоспалительное действие друг друга. Совместное применение компонентов с однонаправленным действием приводит к эффекту синергии и, следовательно, к достижению более выраженного терапевтического эффекта, по сравнению с монопрепаратами. Кроме того, более выраженный терапевтический эффект и скорость его достижения для комбинации действующих веществ позволяют использовать в заявленной композиции количества парацетамола и напроксена меньше, чем составляют разовые дозы этих действующих веществ в известных моно- и комбинированных препаратах: 325 мг парацетамола и 220 мг напроксена натрия в заявленной композиции вместо 500 мг парацетамола в препаратах «Парацетамол» и «Солпадеин Фаст» и 275 мг напроксена в препарате «Налгезин».

Присутствие в составе фармацевтической композиции кофеина способствует усилению обезболивающего эффекта парацетамола и напроксена за счет увеличения проницаемости гистогематических барьеров и повышения биодоступности указанных активных компонентов композиции. Таким образом, кофеин способствует более быстрому и полному проникновению действующих веществ в очаг воспаления и увеличивает скорость наступления терапевтического эффекта. При этом по сравнению со стандартной разовой дозой известного лекарственного препарата «Солпадеин Фаст», содержащего 65 мг кофеина в одной таблетке, в состав заявленной композиции входит 50 мг кофеина, что свидетельствует о наличии синергического эффекта, возникающего, как за счет использования в заявленной композиции комбинации НПВС (напроксен) и ненаркотического анальгетика (парацетамол), так и за счет использования в заявленной композиции кофеина, усиливающего и ускоряющего действие первых двух действующих веществ.

Совместное применение в заявленной фармацевтической композиции активных компонентов, усиливающих действие друг друга и обуславливающих более выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие по сравнению с известными препаратами, позволяет использовать в ее составе минимальные дозировки действующих

веществ, необходимых для достижения терапевтического эффекта. При этом заявленная композиция характеризуется профилем безопасности и переносимости, сопоставимым с известными препаратами, содержащими меньшее количество действующих веществ.

Состав композиции теоретически обоснован; практически показана высокая фармакологическая эффективность.

Композиция заявленного состава обладает анальгетическим и противовоспалительным действием.

Заявленную композицию рекомендуется применять при болевом синдроме различного генеза:

- при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в том числе с радикулярным синдромом, артрит, миалгия);
- невралгии;
- зубной боли;
- головной боли и мигрени;
- альгодисменореи;
- посттравматический (растяжения и ушибы) и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением.

В частном случае осуществлении изобретения на одну дозированную единицу фармацевтической композиции, выполненной в форме таблетки, приходится:

Действующие вещества:

Парацетамол – 325,0 мг

Напроксен натрия – 220,0 мг

Кофеин безводный – 50,0 мг

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая – 175,50 мг

Повидон (повидон К-30) – 36,00 мг

Кроскармеллоза (кроскармеллоза натрия) – 34,00 мг

Крахмал картофельный – 30,00 мг

Тальк – 18,00 мг

Магния стеарат – 7,00 мг

Кремния диоксид коллоидный – 4,50 мг

Пленочная оболочка – 30,000 мг.

Масса одной таблетки, покрытой пленочной оболочкой, составляет 930,000 мг.

Далее приведены примеры осуществления изобретения, которые, однако, не охватывают все возможные варианты его осуществления и не ограничивают заявленное изобретение.

Пример 1. Получение фармацевтической композиции, обладающей обезболивающим и противовоспалительным эффектом, содержащей парацетамол, напроксен натрия и кофеин, в виде твердой лекарственной формы

В частном случае осуществления изобретения при приготовлении фармацевтической композиции, используются следующие готовые субстанции и вспомогательные вещества.

Действующие вещества:

парацетамол – Хэбэй Цзихэн (Груп) Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай;
напроксен натрия – Дивис Лабораториз Лимитед, Индия;
кофеин безводный – Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай.

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая (целлюлоза микрокристаллическая 101) – согласно стандарту Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США; ТУ 9199-001-07508109-2004;

повидон (поливинилпирролидон среднемoleкулярный, повидон К-30) – согласно стандарту Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США;

кроскармеллоза натрия – согласно стандарту Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США;

крахмал картофельный – согласно стандарту Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США;

тальк – согласно стандарту Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США, Российской Фармакопеи (ФС.2.2.0017.15);

магния стеарат – согласно стандарту Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США;

кремния диоксид коллоидный «Аэросил», Evonik, Германия – согласно стандарту Европейской Фармакопеи, Фармакопеи США; ТУ У 24.1-31695418-002:2008.

В частном случае осуществления изобретения в качестве пленочной оболочки используется оболочка Opadry: Опадрай 13А200004 ФИОЛЕТОВЫЙ (спецификация фирмы Colorcon).

Подготовка сырья

Проводят предварительный размол 5,796 кг кофеина на мельнице с использованием сетки с диаметром отверстий 0,5 мм.

Проводят просев кофеина и кремния диоксида коллоидного через сетки с размером отверстий $0,50 \pm 0,050$ мм и $1,0 \pm 0,070$ мм, соответственно. Просев остального сырья не производится. Проводят приготовление гранулирующей жидкости, представляющей собой 10 % раствор повидона К-30 в воде. Для получения 40,0 кг гранулирующей жидкости отвешивают 36,72 кг воды очищенной, при постоянном перемешивании с помощью перемешивающего устройства добавляют 4,08 кг повидона К-30. Перемешивание проводят до получения однородного прозрачного раствора.

Получение таблеточной массы

Отвешивают 36,112 кг парацетамола, 24,445 кг напроксена натрия, 5,555 кг кофеина, 17,501 кг целлюлозы микрокристаллической (МКЦ РН 101), 3,333 кг крахмала картофельного (в пересчете на сухое вещество), 1,89 кг натрия кроскармеллозы, 1,0 кг талька.

Приготовление гранулята

Перед началом процесса грануляции в многофункциональном комплексе устанавливают на форсунку насадку с диаметром отверстия 1,2 мм и закрепляют в расширительной камере в верхнем положении. Выбирают режим распыления сверху, в контейнер для продукта загружают подготовленное сырьё. Совмещают контейнер для продукта, расширительную камеру и фильтровальную камеру таким образом, чтобы все части находились на одной вертикальной оси.

Параметры для проведения сухого смешивания:

- температура входящего воздуха – 60°C ;
- температура продукта – $43\text{-}44^{\circ}\text{C}$;
- количество воздуха на входе – $4000 \text{ м}^3/\text{ч}$.

Сухие компоненты перемешивают в течение 5 минут.

По истечении 5 минут устанавливают следующие параметры процесса грануляции и перемешивают смесь в течение следующих 5 минут:

- температура входящего воздуха – 60°C ;
- температура продукта – $34,5\text{-}35,5^{\circ}\text{C}$;
- количество воздуха на входе – $3000 \text{ м}^3/\text{ч}$;
- производительность насоса – 900 мл/мин (указанная производительность насоса соответствует объёму подаваемого увлажнителя на форсунку в количестве мл/мин);
- давление сжатого воздуха на форсунку – 2,0 бар.

Процесс грануляции

Для предотвращения оседания активных компонентов в порах фильтров и, как следствие, получения не соответствующих результатов анализа по количественному

содержанию и однородности распределения, необходимо проводить процесс, включив функцию встряхивания фильтров.

После введения гранулирующей жидкости в полном объеме (40,0 кг) процесс останавливают и проверяют остаточную влагу гранулята на влагометре при температуре 80°C. Остаточная влага гранулята должна находиться в пределах $3,4 \pm 0,2$ %. В случае получения остаточной влаги в грануляте выше 3,6% проводят сушку гранулята при 60°C и скорости подаваемого воздуха 2500 м³/ч.

Далее проводят просев гранулята через сито с размером отверстий 1,0 мм.

Затем проводят опудривание гранулята в вертикальном смесителе или гомогенизаторе в следующей последовательности:

- загружают тальк, натрия кроскармеллозу, целлюлозу микрокристаллическую (МКЦ РН 101) и перемешивают в течение 5 минут;

- готовят тритурационную смесь «Аэросила» с гранулятом в соотношении 2:3 (для этого выгружают 3,0 кг полученной на предыдущей стадии массы и перемешивают с «Аэросилом» в течение 5 минут);

- добавляют магния стеарат: для этого выгружают 3,0 кг полученной на предыдущей стадии массы и вручную перемешивают ее с магния стеаратом в соотношении 1:1 в течение 2 минут и просеивают через сито с размером ячеек 1,0 мм, затем смесь загружают в гомогенизатор и перемешивают в течение еще 3 минут.

Таблетирование

Таблетирование проводят на таблеточном прессе с использованием двояковыпуклого пресс-инструмента овальной формы.

Средняя масса ядра таблетки без оболочки составляет $0,900 \text{ г} \pm 5\%$, длина таблеток-ядер – $(19,3 \pm 0,1)$ мм, ширина – $(10,4 \pm 0,1)$ мм, высота – $(5,9 \pm 0,1)$ мм.

Приготовление пленкообразующей суспензии (13,4%)

В емкость перемешивающего устройства загружают 34,218 кг воды очищенной и при оборотах мешалки 400-500 об/мин прибавляют 5,483 кг порошка Opadry 13A200004 ФИОЛЕТОВЫЙ, имеющего следующий состав на одну таблетку:

Опадрай 13A200004 ФИОЛЕТОВЫЙ	– 30,000 мг
Гипромеллоза-2910 (гидроксипропилметилцеллюлоза-2910)	– 14,604 мг
Тальк	– 5,061 мг
Повидон	– 4,644 мг
Титана диоксид	– 2,925 мг
Полисорбат-80	– 1,320 мг

Краситель кармин красный (кармин 50 %)	– 1,167 мг
Краситель голубой индигокармин алюминиевый лак	– 0,279 мг

Суспензию в данном режиме перемешивают в течение 10 минут. Далее, с целью предотвращения пенообразования, скорость вращения мешалки снижают до 100-200 об/мин и перемешивают суспензию в течение 60 минут. Затем раствор фильтруют через сито № 61 ($0,2 \pm 0,03$) мм.

Нанесение оболочки проводят в автоматической установке.

Средняя масса таблеток, покрытых оболочкой, составляет $0,930 \text{ г} \pm 5\%$, высота $6,0 \pm 0,1$ мм.

Пример 2. Сравнение эффективности и безопасности композиции, полученной согласно Примеру 1, и препарата «Налгезин» (напроксен натрия, 275 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой)

Сравнение эффективности препарата «Налгезин» (монопрепарат напроксена) и фармацевтической композиции, полученной согласно Примеру 1, проводилось на основании оценки выраженности обезболивающего действия указанных лекарственных средств, которое изучалось в ходе клинического исследования с участием 150 пациентов, перенесших стоматологическое хирургическое вмешательство по удалению одного или более третьих моляров (что является стандартной методикой оценки обезболивающей активности лекарственных средств), рандомизированных в 2 группы терапии в соотношении 1:1 (см. *Cooper S.A., Desjardins P.J. "The Value of the Dental Impaction Pain Model in Drug Development". In: Szallasi A. (ed.) "Analgesia. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)", 2010, vol 617. Humana Press, Totowa, NJ.*

В течение 60 минут после завершения стоматологического хирургического вмешательства при появлении боли средней или сильной интенсивности в покое проводили оценку интенсивности послеоперационной боли у пациента в покое по 4-балльной вербальной шкале оценки боли (VRS), по визуальной аналоговой шкале (VAS, ВАШ) и по 5-балльной категориальной шкале облегчения боли (для расчета TOTPAR 6). Следующий прием композиции/ препарата по 1 таблетке (дополнительная доза) осуществлялся пациентом при необходимости (на протяжении шестичасового периода).

Первичным критерием эффективности являлся показатель TOTPAR 6 – общее облегчение боли в течение 6 часов в покое от исходной оценки. Показатель TOTPAR 6 рассчитывали, как сумму баллов по уменьшению боли (PR-купирование боли) для исследуемых обезболивающих продуктов в данный момент времени (t) с временным

интервалом от этого момента времени до предыдущей временной точки (t-1). Анализ первичного критерия эффективности основывался на анализе данных, полученных с использованием 5-балльной категориальной шкалы облегчения боли (Таблица 2).

Полученные результаты показали, что ТОТРАР 6 в группе исследуемой фармацевтической композиции, представляющей собой комбинацию трех действующих веществ (кофеин + напроксен + парацетамол), статистически значимо превышает значение ТОТРАР 6 в группе препарата сравнения («Налгезин»), $p = 0,031$ для логарифмически преобразованных данных при одностороннем уровне значимости (ТОТРАР 6 для композиции согласно Примеру 1 – 15,88667, для напроксена – 14,27667, Таблица 2). Полученные результаты свидетельствуют о превосходящей клинической эффективности исследуемой композиции над монопрепаратом напроксена по первичному критерию эффективности, что является неожиданным эффектом для данной композиции, т.к. она содержит меньшую дозу напроксена, по сравнению с монопрепаратом, а доза парацетамола в ее составе (325 мг) значительно меньше разовой терапевтической дозы парацетамола (500-1000 мг), используемой в монопрепаратах парацетамола (Таблицы 2, 3).

При сравнительной оценке дополнительных переменных значимого различия между исследуемыми группами терапии по показателю интенсивности боли по VAS на 1-6 часах после приема первой таблетки исследуемой композиции/препарата сравнения и показателю SPID 6 не выявлено (Таблицы 2, 4). При этом показано, что достоверное снижение боли в группах пациентов, принимавших композицию, полученную согласно Примеру 1, и препарат «Налгезин», обнаруживается уже с 15 минуты после приема таблетки (Таблица 2).

При оценке эффективности терапии как врачом-исследователем, так и пациентом, показано, что частота хороших оценок преобладает в группе терапии препаратом «Налгезин», частота отличных оценок – в группе терапии исследуемой композицией.

Частота развития нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом исследуемого продукта, в сравниваемых группах статистически значимо не различалась. Серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в данном исследовании не зарегистрировано. Не выявлено статистически значимых различий и при межгрупповом сравнении значений жизненно-важных показателей пациентов на фоне применения исследуемой терапии.

Таким образом, композиция, полученная согласно Примеру 1, обладает безопасностью и переносимостью, сопоставимыми с препаратом сравнения, что является неожиданным эффектом, т.к. исследуемая композиция имеет в своем составе действующие вещества, отсутствующие в составе препарата сравнения (кофеин и парацетамол), возможные побочные эффекты которых отличаются от эффектов напроксена.

Полученные результаты свидетельствует о большей выраженности анальгезирующего действия исследуемой композиции 50 мг кофеина + 220 мг напроксена + 325 мг парацетамола (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) по сравнению с монопрепаратом напроксена (275 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) при сохранении благоприятного профиля безопасности и переносимости, что является неожиданным эффектом для данной композиции.

Таблица 2. Параметрические показатели для анализа эффективности в группах

<i>Показатель</i>	<i>Средн. значение</i>	<i>Нижняя граница 95% доверительного интервала</i>	<i>Верхняя граница 95% доверительного интервала</i>	<i>Медиана</i>	<i>Минимальное значение</i>	<i>Максимальное значение</i>	<i>Нижний квартиль</i>	<i>Верхний квартиль</i>	<i>Стандартное отклонение</i>
Композиция, полученная согласно Примеру 1									
PR через 15 мин	0,46667	0,28791	0,64542	0,00000	0,00000	4,0000	0,00000	1,00000	0,77692
PR через 30 мин	1,02667	0,78752	1,26581	1,00000	0,00000	4,0000	0,00000	2,00000	1,03940
PR через 45 мин	1,53333	1,23711	1,82956	1,00000	0,00000	4,0000	1,00000	2,00000	1,28750
PR через 60 мин	2,01333	1,69351	2,33316	2,00000	0,00000	4,0000	1,00000	3,00000	1,39005
PR через 90 мин	2,41333	2,12753	2,69914	2,00000	0,00000	4,0000	1,00000	4,00000	1,24220
PR через 120 мин	2,68000	2,41751	2,94249	3,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,14089
PR через 240 мин	2,86667	2,56565	3,16768	3,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,30832
PR через 300 мин	3,09333	2,81751	3,36915	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,19880
PR через 360 мин	3,25333	2,98831	3,51836	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,15189
time PR через 15 мин	0,11667	0,07198	0,16135	0,00000	0,00000	1,0000	0,00000	0,25000	0,19423
time PR через 30 мин	0,25667	0,19688	0,31645	0,25000	0,00000	1,0000	0,00000	0,50000	0,25985
time PR через 45 мин	0,38333	0,30928	0,45739	0,25000	0,00000	1,0000	0,25000	0,50000	0,32188
time PR через 60 мин	0,50333	0,42338	0,58329	0,50000	0,00000	1,0000	0,25000	0,75000	0,34751
time PR через 90 мин	1,20667	1,06376	1,34957	1,00000	0,00000	2,0000	0,50000	2,00000	0,62110
time PR через 120 мин	1,34000	1,20875	1,47125	1,50000	0,00000	2,0000	1,00000	2,00000	0,57044
time PR через 240 мин	5,73333	5,13130	6,33537	6,00000	0,00000	8,0000	4,00000	8,00000	2,61665
time PR через 300 мин	3,09333	2,81751	3,36915	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,19880
time PR через 360 мин	3,25333	2,98831	3,51836	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,15189
TOTPAR 6	15,88667	14,58465	17,18868	17,25000	3,00000	23,5000	11,75000	20,25000	5,65899
TOTPAR 50%	0,73333	0,63090	0,83576	1,00000	0,00000	1,0000	0,00000	1,00000	0,44519
PI 0	2,36000	2,24882	2,47118	2,00000	2,00000	3,0000	2,00000	3,00000	0,48323
PI через 15 мин	2,17333	1,99846	2,34820	2,00000	0,00000	3,0000	2,00000	3,00000	0,76004
PI через 30 мин	1,85333	1,67315	2,03352	2,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,78316

PI через 45 мин	1,61333	1,42461	1,80205	2,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,82024
PI через 60 мин	1,38667	1,16323	1,61010	1,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,97111
PI через 90 мин	1,10667	0,90805	1,30529	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	2,00000	0,86326
PI через 120 мин	0,98667	0,81131	1,16203	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	2,00000	0,76217
PI через 240 мин	0,72000	0,54034	0,89966	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,78085
PI через 300 мин	0,56000	0,41234	0,70766	0,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,64179
PI через 360 мин	0,46667	0,30919	0,62414	0,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,68445
time PI через 15 мин	-0,04667	-0,07900	-0,01433	0,00000	-0,50000	0,2500	0,00000	0,00000	0,14054
time PI через 30 мин	0,12667	0,09082	0,16252	0,00000	-0,25000	0,5000	0,00000	0,25000	0,15582
time PI через 45 мин	0,18667	0,14428	0,22905	0,25000	-0,25000	0,7500	0,00000	0,25000	0,18423
time PI через 60 мин	0,24333	0,19071	0,29596	0,25000	-0,25000	0,7500	0,00000	0,50000	0,22874
time PI через 90 мин	0,62667	0,53193	0,72140	0,50000	-0,50000	1,0000	0,50000	1,00000	0,41176
time PI через 120 мин	0,68667	0,59842	0,77492	1,00000	0,00000	1,5000	0,50000	1,00000	0,38356
time PI через 240 мин	3,28000	2,83476	3,72524	4,00000	-2,00000	6,0000	2,00000	4,00000	1,93517
time PI через 300 мин	1,80000	1,59631	2,00369	2,00000	-1,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,88532
time PI через 360 мин	1,89333	1,67093	2,11574	2,00000	-1,00000	3,0000	1,00000	3,00000	0,96665
SPID 6	8,79667	7,82891	9,76442	9,50000	-3,75000	15,2500	5,75000	11,25000	4,20619
VAS 0	70,20000	67,35408	73,04592	72,00000	50,00000	92,0000	58,00000	81,00000	12,36932
VAS через 15 мин	61,72000	57,00546	66,43454	68,00000	10,00000	97,0000	45,00000	78,00000	20,49097
VAS через 30 мин	54,28000	49,06682	59,49318	61,00000	10,00000	98,0000	30,00000	72,00000	22,65819
VAS через 45 мин	48,88000	43,30961	54,45039	56,00000	10,00000	100,0000	30,00000	70,00000	24,21076
VAS через 60 мин	42,85333	37,07336	48,63331	30,00000	10,00000	95,0000	30,00000	67,00000	25,12170
VAS через 90 мин	36,26667	30,89444	41,63889	30,00000	10,00000	90,0000	10,00000	58,00000	23,34948
VAS через 120 мин	32,61333	27,73542	37,49125	30,00000	10,00000	85,0000	10,00000	30,00000	21,20103
VAS через 240 мин	25,82667	21,49109	30,16225	30,00000	10,00000	83,0000	10,00000	30,00000	18,84386
VAS через 300 мин	22,14667	18,53947	25,75387	10,00000	10,00000	85,0000	10,00000	30,00000	15,67809
VAS через 360 мин	19,38667	15,83056	22,94278	10,00000	10,00000	93,0000	10,00000	30,00000	15,45603
Препарат «Налгезин»									
(напроксен натрия 275 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) (N=75)									
PR через 15 мин	0,41333	0,27134	0,55533	0,00000	0,00000	2,0000	0,00000	1,00000	0,61717
PR через 30 мин	0,92000	0,71022	1,12978	1,00000	0,00000	4,0000	0,00000	2,00000	0,91178
PR через 45 мин	1,44000	1,19128	1,68872	1,00000	0,00000	4,0000	1,00000	2,00000	1,08104
PR через 60 мин	1,85333	1,60046	2,10620	2,00000	0,00000	4,0000	1,00000	2,00000	1,09906
PR через 90 мин	2,14667	1,86693	2,42640	2,00000	0,00000	4,0000	1,00000	3,00000	1,21581

PR через 120 мин	2,33333	2,02066	2,64601	2,00000	0,00000	4,0000	1,00000	4,00000	1,35899
PR через 240 мин	2,57333	2,25199	2,89467	3,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,39665
PR через 300 мин	2,77333	2,45558	3,09109	3,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,38108
PR через 360 мин	2,96000	2,65402	3,26598	4,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,32991
time PR через 15 мин	0,10333	0,06783	0,13883	0,00000	0,00000	0,5000	0,00000	0,25000	0,15429
time PR через 30 мин	0,23000	0,17755	0,28245	0,25000	0,00000	1,0000	0,00000	0,50000	0,22795
time PR через 45 мин	0,36000	0,29782	0,42218	0,25000	0,00000	1,0000	0,25000	0,50000	0,27026
time PR через 60 мин	0,46333	0,40012	0,52655	0,50000	0,00000	1,0000	0,25000	0,50000	0,27476
time PR через 90 мин	1,07333	0,93347	1,21320	1,00000	0,00000	2,0000	0,50000	1,50000	0,60791
time PR через 120 мин	1,16667	1,01033	1,32300	1,00000	0,00000	2,0000	0,50000	2,00000	0,67949
time PR через 240 мин	5,14667	4,50399	5,78935	6,00000	0,00000	8,0000	4,00000	8,00000	2,79330
time PR через 300 мин	2,77333	2,45558	3,09109	3,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,38108
time PR через 360 мин	2,96000	2,65402	3,26598	4,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,32991
ТОТРАР 6	14,27667	12,81699	15,73634	15,25000	0,50000	22,7500	10,00000	20,00000	6,34423
ТОТРАР 50%	0,64000	0,52882	0,75118	1,00000	0,00000	1,0000	0,00000	1,00000	0,48323
PI 0	2,44000	2,32502	2,55498	2,00000	2,00000	3,0000	2,00000	3,00000	0,49973
PI через 15 мин	2,30667	2,16527	2,44806	2,00000	1,00000	3,0000	2,00000	3,00000	0,61454
PI через 30 мин	1,94667	1,75795	2,13539	2,00000	0,00000	3,0000	1,00000	3,00000	0,82024
PI через 45 мин	1,58667	1,39345	1,77988	2,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,83978
PI через 60 мин	1,41333	1,22386	1,60281	1,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,82353
PI через 90 мин	1,16000	0,97454	1,34546	1,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,80606
PI через 120 мин	1,06667	0,86533	1,26800	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	2,00000	0,87508
PI через 240 мин	0,77333	0,59765	0,94902	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,76359
PI через 300 мин	0,62667	0,44224	0,81109	0,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,80158
PI через 360 мин	0,52000	0,36701	0,67299	0,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,66495
time PI через 15 мин	-0,03333	-0,05894	-0,00773	0,00000	-0,50000	0,2500	0,00000	0,00000	0,11130
time PI через 30 мин	0,12333	0,08392	0,16275	0,00000	-0,25000	0,5000	0,00000	0,25000	0,17131
time PI через 45 мин	0,21333	0,17356	0,25311	0,25000	-0,25000	0,7500	0,00000	0,25000	0,17288
time PI через 60 мин	0,25667	0,21887	0,29446	0,25000	-0,25000	0,5000	0,25000	0,25000	0,16426
time PI через 90 мин	0,64000	0,56540	0,71460	0,50000	0,00000	1,0000	0,50000	1,00000	0,32425
time PI через 120 мин	0,68667	0,59253	0,78080	1,00000	-0,50000	1,5000	0,50000	1,00000	0,40913
time PI через 240 мин	3,33333	2,91669	3,74998	4,00000	-2,00000	6,0000	2,00000	4,00000	1,81088
time PI через 300 мин	1,81333	1,58735	2,03931	2,00000	-1,00000	3,0000	1,00000	3,00000	0,98218
time PI через 360 мин	1,92000	1,72071	2,11929	2,00000	-1,00000	3,0000	1,00000	3,00000	0,86618
SPID 6	8,95333	8,03498	9,87169	10,00000	-2,00000	15,5000	5,75000	11,25000	3,99148

VAS 0	71,98667	69,17425	74,79908	72,0000 0	50,0000 0	95,0000	62,0000 0	83,0000 0	12,2237 0
VAS через 15 мин	66,06667	62,12810	70,00523	65,0000 0	30,0000 0	100,000 0	55,0000 0	81,0000 0	17,1183 0
VAS через 30 мин	56,26667	51,27447	61,25887	61,0000 0	10,0000 0	100,000 0	30,0000 0	75,0000 0	21,6977 6
VAS через 45 мин	48,77333	43,39469	54,15198	50,0000 0	10,0000 0	90,0000	30,0000 0	71,0000 0	23,3773 8
VAS через 60 мин	44,25333	38,86744	49,63923	30,0000 0	10,0000 0	88,0000	30,0000 0	69,0000 0	23,4088 8
VAS через 90 мин	37,72000	32,48041	42,95959	30,0000 0	10,0000 0	82,0000	30,0000 0	62,0000 0	22,7730 0
VAS через 120 мин	34,58667	29,22540	39,94793	30,0000 0	10,0000 0	92,0000	10,0000 0	50,0000 0	23,3018 3
VAS через 240 мин	26,49333	22,13439	30,85228	30,0000 0	10,0000 0	97,0000	10,0000 0	30,0000 0	18,9454 2
VAS через 300 мин	23,10667	18,85015	27,36318	10,0000 0	10,0000 0	91,0000	10,0000 0	30,0000 0	18,5002 4
VAS через 360 мин	21,10667	17,53416	24,67917	10,0000 0	10,0000 0	88,0000	10,0000 0	30,0000 0	15,5272 8

где:

PR – купирование боли;

time PR – скорректированный по времени суммарный показатель уменьшения боли;

PI – интенсивность боли в каждый момент времени;

time PI - скорректированный по времени суммарный показатель разницы интенсивности боли;

SPID 6 – скорректированный по времени показатель суммарной разницы интенсивности боли в течение 6 часов;

VAS – визуальная аналоговая шкала (ВАШ);

TOTPAR 6 – общее облегчение боли в течение 6 часов в покое от исходной оценки;

TOTPAR 50% - 50% снижение боли по TOTPAR 6.

Таблица 3. Сравнение группы композиции, полученной согласно Примеру 1, с группой препарата сравнения 2 («Налгезин») по переменной TOTPAR 6

	Группа 1 (композиция, полученная согласно Примеру 1)	Группа 2 (препарат «Налгезин»)
Численность популяции	75	75
Среднее геометрическое	14,4291	11,8036
95% доверительный интервал среднего	от 12,8600 до 16,1896	от 9,8628 до 14,1262
Дисперсия	0,0472	0,1150
F-тест на равенство дисперсии	$P < 0,001$	
T-test* (принято равенство дисперсий)		
Разница	0,2008455	
Стандартная ошибка	0,1070756	
Значение T-теста	1,8757	
Степени свободы (d.f.)	148	
Уровень значимости	$p = 0,031$	
T-test* (принято неравенство дисперсий)		
Разница	0,2008455	
Стандартная ошибка	0,1070756	
Значение T-теста	1,8757	
Степени свободы (d.f.)	126	
Уровень значимости	0,031	

* альтернативная гипотеза: $\mu_1 - \mu_2$: (Группа 1) - (Группа 2) > 0

Таблица 4. Сравнение группы композиции, полученной согласно Примеру 1, с группой препарата сравнения 2 («Налгезин») по переменной SPID 6

	Группа 1 (композиция, полученной согласно Примеру 1)	Группа 2 («Налгезин»)
Численность популяции	75	75
Среднее арифметическое	8,7967	8,9533
95% доверительный интервал среднего	от 7,8289,8170 до 9,7644	от 8,0350 до 9,8717
Дисперсия	17,6920	15,9319
Стандартное отклонение	4,2062	3,9915
Стандартная ошибка среднего	0,4857	0,4609
F-тест на равенство дисперсии	P = 0,653	
T-test* (принято равенство дисперсий)		
Разница	0,1567	
Общее стандартное отклонение	4,1002	
Стандартная ошибка	0,6696	
95% доверительный интервал различия	- 1,1665 до 1,4798	
Значение T-теста	0,234	
Степени свободы (d.f.)	148	
Двусторонняя значимость	p = 0,8153	

Пример 3. Сравнение обезболивающего действия композиции, полученной согласно Примеру 1, и препарата «Солпадеин Фаст» (кофеин + парацетамол, 65 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой)

Сравнение эффективности проводилось на основании оценки выраженности обезболивающего действия композиции, полученной согласно Примеру 1, и препарата «Солпадеин Фаст» (кофеин + парацетамол, 65 мг + 500 мг), которое изучалось в ходе клинического исследования с участием 150 пациентов, перенесших стоматологическое хирургическое вмешательство по удалению одного или более третьих моляров (что является стандартной методикой оценки обезболивающей активности лекарственных средств), рандомизированных в 2 группы терапии в соотношении 1:1 (см. *Cooper S.A., Desjardins P.J. "The Value of the Dental Impaction Pain Model in Drug Development". In: Szallasi A. (ed.) "Analgesia. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)", 2010, vol 617. Humana Press, Totowa, NJ.*

В течение 60 минут после завершения стоматологического хирургического вмешательства при появлении боли средней или сильной интенсивности в покое проводили оценку интенсивности послеоперационной боли у пациента в покое по 4-балльной вербальной шкале оценки боли (VRS), по визуальной аналоговой шкале (VAS) и по 5-балльной категориальной шкале облегчения боли (для расчета TOTPAR 6). Следующий прием композиции, полученной согласно Примеру 1, и препарата «Солпадеин Фаст» по 1

таблетке (дополнительная доза) осуществлялся пациентом при необходимости (на протяжении шестичасового периода).

Первичным критерием эффективности являлся показатель TOTPAR 6 – общее облегчение боли в течение 6 часов в покое от исходной оценки. Показатель TOTPAR 6 рассчитывали, как сумму баллов по уменьшению боли (PR-купирование боли) для исследуемых обезболивающих продуктов в данный момент времени (t) с временным интервалом от этого момента времени до предыдущей временной точки (t-1). Анализ первичного критерия эффективности основывался на анализе данных, полученных с использованием 5-балльной категориальной шкалы облегчения боли.

Полученные результаты свидетельствуют о превосходящей клинической эффективности композиции, полученной согласно Примеру 1, над препаратом сравнения «Солпадеин Фаст» по первичному критерию эффективности, $p = 0,006$ для преобразованных данных при двустороннем уровне значимости (Таблицы 5, 6).

При сравнительной оценке дополнительных переменных было показано, что доля пациентов с 50% снижением боли по TOTPAR 6 достоверно выше в группе терапии композицией, полученной согласно Примеру 1 (73,3 %), при сравнении с группой терапии «Солпадеин Фаст» (53,3 %) (Таблицы 5, 7).

Значимого различия между исследуемыми группами терапии по показателю интенсивности боли по VAS на 1-6 часах после приема первой таблетки исследуемого препарата/препаратов сравнения и показателю SPID 6 не выявлено (Таблицы 5, 8). При этом показано, что достоверное снижение боли в группах пациентов, принимавших исследуемую композицию, обнаруживается уже с 15 минуты после приема исследуемого препарата, а в группе препарата сравнения «Солпадеин Фаст» достоверное снижение интенсивности боли по VAS наблюдается только с 30 минуты (Таблица 5). Это является неожиданным эффектом, так как парацетамол характеризуется более быстрым развитием обезболивающего действия, по сравнению с напроксеном, а исследуемая композиция содержит меньшее количество парацетамола, чем препарат сравнения.

Доля участников исследования, которым потребовалось средство экстренной терапии в течение 6 часов, оказалась значимо меньше в группе композиции, полученной согласно Примеру 1 (5,3 %), по сравнению с группой препарата сравнения «Солпадеин Фаст» (22,7 %) (Таблица 9).

При оценке эффективности терапии как врачом-исследователем, так и пациентом, показано, что частота удовлетворительных оценок преобладает в группе терапии кофеин + парацетамол, частота отличных оценок – в группе терапии исследуемым препаратом.

Частота развития НЯ, связанных с приемом исследуемого продукта, в сравниваемых группах статистически значимо не различалась. СНЯ в данном исследовании не зарегистрированы. Не выявлено статистически значимых различий и при межгрупповом сравнении значений жизненно-важных показателей пациентов на фоне применения исследуемой терапии.

Таким образом, композиция, полученная согласно Примеру 1, обладает безопасностью и переносимостью, сопоставимыми с препаратом сравнения, что является неожиданным эффектом, т.к. исследуемая композиция имеет в своем составе действующее вещество, отсутствующее в составе препарата сравнения (напроксен), возможные побочные эффекты которого отличаются от эффектов кофеина и парацетамола.

Полученные результаты свидетельствуют о большей выраженности и скорости развития анальгезирующего действия предлагаемой композиции, полученной согласно Примеру 1, по сравнению с препаратом сравнения «Солпадеин Фаст», при сохранении благоприятного профиля безопасности и переносимости, что является неожиданным эффектом для данной композиции.

Таблица 5. Параметрические показатели для анализа эффективности в группах

<i>Показатель</i>	<i>Средн. значение</i>	<i>Нижняя граница 95% доверительного интервала</i>	<i>Верхняя граница 95% доверительного интервала</i>	<i>Медиана</i>	<i>Минимальное значение</i>	<i>Максимальное значение</i>	<i>Нижний квартиль</i>	<i>Верхний квартиль</i>	<i>Стандартное отклонение</i>
Композиция, полученная согласно Примеру 1									
PR через 15 мин	0,46667	0,28791	0,64542	0,00000	0,00000	4,0000	0,00000	1,00000	0,77692
PR через 30 мин	1,02667	0,78752	1,26581	1,00000	0,00000	4,0000	0,00000	2,00000	1,03940
PR через 45 мин	1,53333	1,23711	1,82956	1,00000	0,00000	4,0000	1,00000	2,00000	1,28750
PR через 60 мин	2,01333	1,69351	2,33316	2,00000	0,00000	4,0000	1,00000	3,00000	1,39005
PR через 90 мин	2,41333	2,12753	2,69914	2,00000	0,00000	4,0000	1,00000	4,00000	1,24220
PR через 120 мин	2,68000	2,41751	2,94249	3,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,14089
PR через 240 мин	2,86667	2,56565	3,16768	3,00000	0,00000	4,0000	2,00000	4,00000	1,30832
PR через 300 мин	3,09333	2,81751	3,36915	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,19880
PR через 360 мин	3,25333	2,98831	3,51836	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,15189
time PR через 15 мин	0,11667	0,07198	0,16135	0,00000	0,00000	1,0000	0,00000	0,25000	0,19423
time PR через 30 мин	0,25667	0,19688	0,31645	0,25000	0,00000	1,0000	0,00000	0,50000	0,25985
time PR через 45 мин	0,38333	0,30928	0,45739	0,25000	0,00000	1,0000	0,25000	0,50000	0,32188
time PR через 60 мин	0,50333	0,42338	0,58329	0,50000	0,00000	1,0000	0,25000	0,75000	0,34751
time PR через 90 мин	1,20667	1,06376	1,34957	1,00000	0,00000	2,0000	0,50000	2,00000	0,62110

time PR через 120 мин	1,34000	1,20875	1,47125	1,50000	0,00000	2,0000	1,00000	2,00000	0,57044
time PR через 240 мин	5,73333	5,13130	6,33537	6,00000	0,00000	8,0000	4,00000	8,00000	2,61665
time PR через 300 мин	3,09333	2,81751	3,36915	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,19880
time PR через 360 мин	3,25333	2,98831	3,51836	4,00000	0,00000	4,0000	3,00000	4,00000	1,15189
ТОТРАР 6	15,88667	14,58465	17,18868	17,25000	3,00000	23,5000	11,75000	20,25000	5,65899
ТОТРАР 50%	0,73333	0,63090	0,83576	1,00000	0,00000	1,0000	0,00000	1,00000	0,44519
PI 0	2,36000	2,24882	2,47118	2,00000	2,00000	3,0000	2,00000	3,00000	0,48323
PI через 15 мин	2,17333	1,99846	2,34820	2,00000	0,00000	3,0000	2,00000	3,00000	0,76004
PI через 30 мин	1,85333	1,67315	2,03352	2,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,78316
PI через 45 мин	1,61333	1,42461	1,80205	2,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,82024
PI через 60 мин	1,38667	1,16323	1,61010	1,00000	0,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,97111
PI через 90 мин	1,10667	0,90805	1,30529	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	2,00000	0,86326
PI через 120 мин	0,98667	0,81131	1,16203	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	2,00000	0,76217
PI через 240 мин	0,72000	0,54034	0,89966	1,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,78085
PI через 300 мин	0,56000	0,41234	0,70766	0,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,64179
PI через 360 мин	0,46667	0,30919	0,62414	0,00000	0,00000	3,0000	0,00000	1,00000	0,68445
time PI через 15 мин	-0,04667	-0,07900	-0,01433	0,00000	-0,50000	0,2500	0,00000	0,00000	0,14054
time PI через 30 мин	0,12667	0,09082	0,16252	0,00000	-0,25000	0,5000	0,00000	0,25000	0,15582
time PI через 45 мин	0,18667	0,14428	0,22905	0,25000	-0,25000	0,7500	0,00000	0,25000	0,18423
time PI через 60 мин	0,24333	0,19071	0,29596	0,25000	-0,25000	0,7500	0,00000	0,50000	0,22874
time PI через 90 мин	0,62667	0,53193	0,72140	0,50000	-0,50000	1,0000	0,50000	1,00000	0,41176
time PI через 120 мин	0,68667	0,59842	0,77492	1,00000	0,00000	1,5000	0,50000	1,00000	0,38356
time PI через 240 мин	3,28000	2,83476	3,72524	4,00000	-2,00000	6,0000	2,00000	4,00000	1,93517
time PI через 300 мин	1,80000	1,59631	2,00369	2,00000	-1,00000	3,0000	1,00000	2,00000	0,88532
time PI через 360 мин	1,89333	1,67093	2,11574	2,00000	-1,00000	3,0000	1,00000	3,00000	0,96665
SPID 6	8,79667	7,82891	9,76442	9,50000	-3,75000	15,2500	5,75000	11,25000	4,20619
VAS 0	70,20000	67,35408	73,04592	72,00000	50,00000	92,0000	58,00000	81,00000	12,36932
VAS через 15 мин	61,72000	57,00546	66,43454	68,00000	10,00000	97,0000	45,00000	78,00000	20,49097
VAS через 30 мин	54,28000	49,06682	59,49318	61,00000	10,00000	98,0000	30,00000	72,00000	22,65819
VAS через 45 мин	48,88000	43,30961	54,45039	56,00000	10,00000	100,0000	30,00000	70,00000	24,21076
VAS через 60 мин	42,85333	37,07336	48,63331	30,00000	10,00000	95,0000	30,00000	67,00000	25,12170
VAS через 90 мин	36,26667	30,89444	41,63889	30,00000	10,00000	90,0000	10,00000	58,00000	23,34948
VAS через 120 мин	32,61333	27,73542	37,49125	30,00000	10,00000	85,0000	10,00000	30,00000	21,20103
VAS через 240 мин	25,82667	21,49109	30,16225	30,00000	10,00000	83,0000	10,00000	30,00000	18,84386
VAS через 300 мин	22,14667	18,53947	25,75387	10,00000	10,00000	85,0000	10,00000	30,00000	15,67809

VAS через 360 мин	19,38667	15,83056	22,94278	10,0000 0	10,0000 0	93,0000	10,0000 0	30,0000 0	15,4560 3
Препарат сравнения «Солпадеин Фаст» (кофеин + парацетамол, 65 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) (N=75)									
PR через 15 мин	0,40000	0,24870	0,55130	0,00000	0,00000	3,00000	0,00000	1,00000	0,65760
PR через 30 мин	0,89333	0,63799	1,14868	1,00000	0,00000	4,00000	0,00000	1,00000	1,10983
PR через 45 мин	1,34667	1,05738	1,63595	1,00000	0,00000	4,00000	1,00000	2,00000	1,25734
PR через 60 мин	1,72000	1,41374	2,02626	2,00000	0,00000	4,00000	1,00000	3,00000	1,33112
PR через 90 мин	1,86667	1,55399	2,17934	2,00000	0,00000	4,00000	1,00000	3,00000	1,35899
PR через 120 мин	2,04000	1,71365	2,36635	2,00000	0,00000	4,00000	1,00000	3,00000	1,41841
PR через 240 мин	2,29333	1,95976	2,62691	2,00000	0,00000	4,00000	1,00000	4,00000	1,44982
PR через 300 мин	2,54667	2,21412	2,87921	3,00000	0,00000	4,00000	2,00000	4,00000	1,44534
PR через 360 мин	2,81333	2,48643	3,14024	3,00000	0,00000	4,00000	2,00000	4,00000	1,42082
time PR через 15 мин	0,10000	0,06218	0,13782	0,00000	0,00000	0,75000	0,00000	0,25000	0,16440
time PR через 30 мин	0,22333	0,15950	0,28717	0,25000	0,00000	1,00000	0,00000	0,25000	0,27746
time PR через 45 мин	0,33667	0,26434	0,40899	0,25000	0,00000	1,00000	0,25000	0,50000	0,31433
time PR через 60 мин	0,43000	0,35343	0,50657	0,50000	0,00000	1,00000	0,25000	0,75000	0,33278
time PR через 90 мин	0,93333	0,77700	1,08967	1,00000	0,00000	2,00000	0,50000	1,50000	0,67949
time PR через 120 мин	1,02000	0,85683	1,18317	1,00000	0,00000	2,00000	0,50000	1,50000	0,70921
time PR через 240 мин	4,58667	3,91952	5,25381	4,00000	0,00000	8,00000	2,00000	8,00000	2,89964
time PR через 300 мин	2,54667	2,21412	2,87921	3,00000	0,00000	4,00000	2,00000	4,00000	1,44534
time PR через 360 мин	2,81333	2,48643	3,14024	3,00000	0,00000	4,00000	2,00000	4,00000	1,42082
ТОТРАР 6	12,99000	11,38013	14,59987	13,5000 0	0,00000	23,7500 0	7,00000	19,5000 0	6,99704
ТОТРАР 50%	0,53333	0,41778	0,64889	1,00000	0,00000	1,00000	0,00000	1,00000	0,50225
PI 0	2,40000	2,28653	2,51347	2,00000	2,00000	3,00000	2,00000	3,00000	0,49320
PI через 15 мин	2,29333	2,14795	2,43872	2,00000	1,00000	3,00000	2,00000	3,00000	0,63189
PI через 30 мин	2,01333	1,81500	2,21166	2,00000	0,00000	3,00000	2,00000	3,00000	0,86201
PI через 45 мин	1,68000	1,47575	1,88425	2,00000	0,00000	3,00000	1,00000	2,00000	0,88775
PI через 60 мин	1,50667	1,29480	1,71853	2,00000	0,00000	3,00000	1,00000	2,00000	0,92083
PI через 90 мин	1,38667	1,16005	1,61328	1,00000	0,00000	3,00000	1,00000	2,00000	0,98493
PI через 120 мин	1,21333	0,99508	1,43158	1,00000	0,00000	3,00000	0,00000	2,00000	0,94859
PI через 240 мин	0,96000	0,76186	1,15814	1,00000	0,00000	3,00000	0,00000	2,00000	0,86117
PI через 300 мин	0,81333	0,62922	0,99745	1,00000	0,00000	3,00000	0,00000	1,00000	0,80023
PI через 360 мин	0,65333	0,46614	0,84053	0,00000	0,00000	3,00000	0,00000	1,00000	0,81362
time PI через 15 мин	-0,02667	-0,05269	-0,00064	0,00000	-0,25000	0,25000	0,00000	0,00000	0,11311
time PI через 30 мин	0,09667	0,05556	0,13777	0,00000	-0,25000	0,50000	0,00000	0,25000	0,17865

time PI через 45 мин	0,18000	0,13926	0,22074	0,25000	-0,25000	0,50000	0,00000	0,25000	0,17706
time PI через 60 мин	0,22333	0,17742	0,26925	0,25000	-0,25000	0,50000	0,00000	0,25000	0,19955
time PI через 90 мин	0,50667	0,40932	0,60401	0,50000	-0,50000	1,00000	0,00000	1,00000	0,42309
time PI через 120 мин	0,59333	0,49203	0,69464	0,50000	0,00000	1,50000	0,50000	1,00000	0,44031
time PI через 240 мин	2,88000	2,44385	3,31615	4,00000	-2,00000	6,00000	2,00000	4,00000	1,89566
time PI через 300 мин	1,58667	1,37917	1,79416	2,00000	0,00000	3,00000	1,00000	2,00000	0,90185
time PI через 360 мин	1,74667	1,52259	1,97074	2,00000	-1,00000	3,00000	1,00000	2,00000	0,97389
SPID 6	7,78667	6,80296	8,77037	8,75000	0,00000	15,50000	4,00000	11,00000	4,27550
VAS 0	69,77333	67,11063	72,43604	68,00000	50,00000	95,00000	60,00000	80,00000	11,57300
VAS через 15 мин	65,85333	61,96074	69,74592	69,00000	27,00000	99,00000	55,00000	78,00000	16,91848
VAS через 30 мин	59,74667	54,58042	64,91291	64,00000	10,00000	99,00000	52,00000	75,00000	22,45421
VAS через 45 мин	52,05333	46,46449	57,64218	60,00000	10,00000	93,00000	30,00000	71,00000	24,29097
VAS через 60 мин	45,89333	40,25394	51,53272	45,00000	10,00000	93,00000	30,00000	67,00000	24,51066
VAS через 90 мин	43,40000	37,29016	49,50984	30,00000	10,00000	90,00000	30,00000	68,00000	26,55540
VAS через 120 мин	38,70667	33,00681	44,40652	30,00000	10,00000	87,00000	10,00000	64,00000	24,77345
VAS через 240 мин	30,68000	25,88159	35,47841	30,00000	10,00000	89,00000	10,00000	30,00000	20,85546
VAS через 300 мин	26,78667	22,61267	30,96066	30,00000	10,00000	92,00000	10,00000	30,00000	18,14156
VAS через 360 мин	23,70667	19,48606	27,92727	10,00000	10,00000	89,00000	10,00000	30,00000	18,34414

где:

PR – купирование боли (уменьшение боли в каждый момент времени);

time PR – скорректированный по времени суммарный показатель уменьшения боли;

PI – интенсивность боли в каждый момент времени;

time PI - скорректированный по времени суммарный показатель разницы интенсивности боли;

SPID 6 – скорректированный по времени показатель суммарной разницы интенсивности боли в течение 6 часов;

VAS – визуальная аналоговая шкала (ВАШ);

TOTPAR 6 – общее облегчение боли в течение 6 часов в покое от исходной оценки;

TOTPAR 50% - 50% снижением боли по TOTPAR 6.

Таблица 6. Сравнение группы композиции, полученной согласно Примеру 1, с группой препарата сравнения 3 («Солпадеин Фаст») по переменной TOTPAR 6

	Группа 1 (композиция, полученная согласно Примеру 1)	Группа 3 (препарат «Солпадеин Фаст»)
Численность популяции	75	75
Среднее арифметическое	14,8867	12,9900
95% доверительный интервал среднего	от 14,5847 до 17,1887	от 11,3801 до 14,5999
Дисперсия	32,0241	48,9585
Стандартное отклонение	5,6590	6,9970
Стандартная ошибка среднего	0,6534	0,8079
F-тест на равенство дисперсии	P = 0,070	

T-test* (принято равенство дисперсий)		
Разница	-2,8967	
Общее стандартное отклонение	6,3633	
Стандартная ошибка	1,0391	
95% доверительный интервал различия	- 4,9501 до - 0,8432	
Значение T-теста	- 2,788	
Степени свободы (d.f.)	148	
Двусторонняя значимость	p = 0,006	

* альтернативная гипотеза: $\mu_1 - \mu_2$: (Группа 1) - (Группа 3) > 0

Таблица 7. Сравнение группы композиции, полученной согласно Примеру 1, с группой препарата сравнения 3 («Солпадеин Фаст») по переменной TOTPAR 50%

	Группа 1 (композиция, полученная согласно Примеру 1)	Группа 3 (препарат «Солпадеин Фаст»)
Доля пациентов с 50% снижением боли по TOTPAR 6	55 (73,3 %)	40 (53,3 %)
Критерий χ^2	1,508	0,2194

где:

Критерий χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона

Таблица 8. Сравнение группы композиции, полученной согласно Примеру 1, с группой препарата сравнения 3 («Солпадеин Фаст») по переменной SPID 6

	Группа 1 (композиция, полученная согласно Примеру 1)	Группа 3 (препарат «Солпадеин Фаст»)
Численность популяции	75	75
Среднее арифметическое	8,7967	7,7867
95% доверительный интервал среднего	от 7,8289,8170 до 9,7644	от 6,8030 до 8,7704
Дисперсия	17,6920	18,2799
Стандартное отклонение	4,2062	4,2755
Стандартная ошибка среднего	0,4857	0,4937
F-тест на равенство дисперсии	P = 0,889	
T-test* (принято равенство дисперсий)		
Разница	- 1,0100	
Общее стандартное отклонение	4,2410	
Стандартная ошибка	0,6926	
95% доверительный интервал различия	- 2,3786 до 0,3586	
Значение T-теста	- 1,458	
Степени свободы (d.f.)	148	
Двусторонняя значимость	p = 0,1469	

Таблица 9. Сравнение числа участников исследования, принимавших дополнительную дозу препаратов

	Группа 1 (композиция, полученная согласно Примеру 1)	Группа 3 (препарат «Солпадеин Фаст»)
Доля пациентов, принявших дополнительную дозу (равную 1 таблетке) препарата экстренной терапии	4 (5,3 %)	17 (22,7 %)
Критерий χ^2	11, 024	0,0009

где:

Критерий χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона

Пример 4. Изучение анальгетической и противовоспалительной активности композиции, полученной согласно Примеру 1, и препарата «Некст» (ибупрофен + парацетамол, 400 мг + 200 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

Фармакологическая активность изучалась на крысах и мышах. Были изучены анальгетическое и противовоспалительное действие композиции, полученной согласно Примеру 1, в сравнении с комбинированным препаратом «Некст» (ибупрофен + парацетамол, 400 мг + 200 мг). Оба лекарственных средства вводили натошак внутрижелудочно в виде водной суспензии (навески порошков) в дозах от 0,025 до 0,5 таб/кг.

Анальгетическая активность препаратов изучалась на экспериментальной модели уксуснокислых корчей у крыс (в дозах - 0,025 и 0,175 таб/кг) и в тесте «горячая пластинка» у мышей (в дозах - 0,05, 0,15 и 0,25 таб/кг). Противовоспалительный эффект оценивали в условиях острого асептического воспаления стопы мышей, вызванного формалином.

На основании проведенных исследований установлено, что предложенная композиция обладает выраженным дозозависимым анальгетическим и противовоспалительным действием.

При экспериментальном изучении анальгезирующего действия в тесте уксуснокислых «корчей» при расчете терапевтического индекса обнаружено преимущество предлагаемой в Примере 1 композиции по сравнению с препаратом «Некст»: 11,3 и 8,5, соответственно.

При оценке противовоспалительного действия исследуемой композиции, в сравнении с известным комбинированным препаратом «Некст», при расчете терапевтического индекса было установлено, что исследуемая композиция характеризуется более широким терапевтическим диапазоном: 6,8 и 6,25, соответственно.

Таким образом, композиция, полученная согласно Примеру 1, характеризуется более выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием, по сравнению с препаратом «Некст», что является неожиданным эффектом для исследуемой композиции, так как доза НПВС напроксена в ее составе ниже средней терапевтической дозы, используемой в составе монопрепаратов напроксена (220 мг и 275 мг напроксена натрия соответственно), в то время как в составе препарата «Некст» НПВС ибупрофен содержится в средней терапевтической дозе 400 мг, т.е. исследуемая композиция теоретически должна обладать менее выраженным противовоспалительным действием (парацетамол не обладает противовоспалительной активностью) и менее выраженным обезболивающим действием (содержание парацетамола в составе обоих препаратов существенно ниже средней

терапевтической дозы, используемой в составе монопрепаратов парацетамола (325 мг, 200 мг и 500-1000 мг соответственно)).

Полученные результаты свидетельствуют о большей выраженности и широте анальгезирующего и противовоспалительного действия предлагаемой композиции по сравнению с фиксированной комбинацией ибупрофен + парацетамол, что является неожиданным эффектом для данной композиции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, обладающая анальгезирующим и противовоспалительным действием, содержащая примерно 35 мас.% парацетамола, примерно 24 мас.% напроксена натрия, примерно 5,5 мас.% кофеина и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция имеет следующее содержание компонентов, мас.%:

парацетамол – 34,9;

напроксен натрия – 23,7;

кофеин – 5,4;

фармацевтически приемлемые эксципиенты – до 100.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1 или 2, отличающаяся тем, что упомянутые фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из группы, включающей целлюлозу микрокристаллическую, повидон, кроскармеллозу, крахмал картофельный, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид, полисорбат-80, краситель кармин красный (кармин 50%), краситель голубой индигокармин алюминиевый лак.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы для перорального применения.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4, отличающаяся тем, что упомянутая композиция находится в виде твердой лекарственной формы, выбранной из группы, включающей порошок, таблетку, пилюлю, драже, капсулу, гранулу.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и имеет следующее содержание компонентов, мас.%:

парацетамол	34,9
напроксен натрия	23,7
кофеин	5,4

целлюлоза микрокристаллическая	18,9
повидон	3,9
кроскармеллоза	3,7
крахмал картофельный	3,2
тальк	1,9
магния стеарат	0,8
кремния диоксид коллоидный	0,5
оболочка таблетки	3,2

7. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 3 или 6, отличающаяся тем, что повидон представляет собой повидон К-30.

8. Фармацевтическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что оболочка таблетки состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, талька, повидона, титана диоксида, полисорбата-80, красителя кармина красного (кармин 50%), красителя голубого индигокармин алюминиевый лак.

9. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 3 или 6, отличающаяся тем, что кроскармеллоза представляет собой натриевую соль кроскармеллозы.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая анальгезирующим и противовоспалительным действием, содержащая примерно 325 мг парацетамола, примерно 220 мг напроксена натрия, примерно 50 мг кофеина и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

11. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что упомянутая композиция имеет следующее содержание компонентов на одну дозу, мг:

парацетамол – 325;

напроксен натрия – 220;

кофеин – 50;

фармацевтически приемлемые эксципиенты – остальное.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, масса одной дозы упомянутой фармацевтической композиции составляет 930 мг.

13. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что упомянутые фармацевтически приемлемые эксципиенты выбраны из группы, включающей целлюлозу микрокристаллическую, повидон, кроскармеллозу, крахмал картофельный, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, гидроксипропилметилцеллюлозу, титана диоксид, полисорбат-80, краситель кармин красный (кармин 50%), краситель голубой индигокармин алюминиевый лак.

14. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что упомянутая фармацевтическая композиция находится в виде твердой лекарственной формы для перорального применения.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что упомянутая композиция находится в виде твердой лекарственной формы, выбранной из группы, включающей порошок, таблетку, пилюлю, драже, капсулу, гранулу.

16. Фармацевтическая композиция по п. 10, отличающаяся тем, что упомянутая композиция находится в форме таблетки, покрытой пленочной оболочкой, и имеет следующее содержание компонентов на одну таблетку, мг:

парацетамол	325,0
напроксен натрия	220,0
кофеин	50,0
целлюлоза микрокристаллическая	175,5
повидон	36,0
кроскармеллоза	34,0
крахмал картофельный	30,0
тальк	18,0
магния стеарат	7,0
кремния диоксид коллоидный	4,5
оболочка таблетки	30,0

17. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 13 или 16, отличающаяся тем, что повидон представляет собой повидон К-30.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что оболочка таблетки состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, талька, повидона, титана диоксида,

полисорбата-80, красителя кармина красного (кармин 50%), красителя голубого индигокармин алюминиевый лак.

19. Фармацевтическая композиция по одному из пп. 13 или 16, отличающаяся тем, что кроскармеллоза представляет собой натриевую соль кроскармеллозы.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202091851**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

A61K 31/167 (2006.01)
 A61K 31/192 (2006.01)
 A61K 31/522 (2006.01)
 A61K 9/00 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/00, A61K 31/167, A61K 31/192, A61K 31/522, A61K 9/00, A61P 29/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
 Eapatis, PatSearch, Reaxys, Embase, Espacenet

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	EA 019805 B1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "АФОФАРМ"), примеры 1-4, пп. 1-4 формулы.	1-5, 9-11, 13-15, 19
Y		6-8, 12, 16-18
Y	Пенталгин® (Pentalgin) - инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [онлайн]. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Сохранено 15.11.2017 Wayback Machine [найдено 12.01.2021]. Найдено в <web.archive.org/web/20171115063320/https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_4939.htm>, раздел «Состав».	1-19
Y	MARIO I. ORTIZ et al. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, pyrilamine and pamabrom in primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind clinical trial. Medwave 2016 Oct;16(9):6587, раздел «Pharmacological intervention phase», раздел «Pharmacological intervention phase».	1-19
Y	P. MEHRVARZ FAR et al. Effects of three oral analgesics on postoperative pain following root canal preparation: a controlled clinical trial. International Endodontic Journal, 45, 76-82, 2012, раздел реферата «Methodology».	1-19
Y	THEODORE A KIERSCH et al. The onset of action and the analgesic efficacy of Saridon (a propyphenazone/paracetamol/ caffeine combination) in comparison with paracetamol, ibuprofen, aspirin and placebo (pooled statistical analysis). Curr Med Res Opin. 2002;18(1):18-25, раздел «Introduction».	1-19
Y	ALVIN HO YEUNG AU et al. The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Jun 8;10(6):e0127611, Таблица 3.	1-19

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **22/01/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины


 A.V. Чебан