



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 182 016** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 45/06, 31/445**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97104487/14, 20.03.1997

(24) Дата начала действия патента: 20.03.1997

(43) Дата публикации заявки: 20.04.1999

(46) Дата публикации: 10.05.2002

(56) Ссылки: 1. БД Medline, Marthak K.V. A multicentre comparative study of diclofenac sodium and dipyron (Spasmolytic combination Curr. Med. Res. Opin; 1991, 12(6), p. 366-73. 2. EP 868915 A1, 07.10.1998. 3. БД CAS, №113-12, Vyhmanek K. et al.; Analgesic suppositories with spasmolytic component; 1990, 17 Sep. 4. GB 2255379 A, 04.11.1992. 5. МАШКОВСКИЙ М.Д., Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993, ч. 1, с. 201, 514-533.

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская, 25,
стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
ПАНАЦЕЯ БИОТЕК ЛТД. (IN)

(72) Изобретатель: СИНГХ Амарджит (IN),
ДЖЕЙН Раджеш (IN)

(73) Патентообладатель:
ПАНАЦЕЯ БИОТЕК ЛТД. (IN)

(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) СПАЗМОЛИТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ

(57) Изобретение относится к области медицины. Предложена композиция, включающая по меньшей мере один из нестероидных противовоспалительных препаратов, их соли, их хирально чистые формы, их изомеры, производные, аналоги и аддукты и два препарата - питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид в

фармацевтически приемлемой комбинации. Предложен также способ получения указанной композиции путем смешения ингредиентов и при необходимости добавления вспомогательных веществ с получением различных лекарственных форм. Предложенные композиции проявляют повышенную спазмолитическую эффективность. 4 с. и 20 з. п. ф-лы, 11 табл.

RU 2 1 8 2 0 1 6 C 2

RU 2 1 8 2 0 1 6 C 2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 182 016** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 45/06, 31/445**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97104487/14, 20.03.1997
(24) Effective date for property rights: 20.03.1997
(43) Application published: 20.04.1999
(46) Date of publication: 10.05.2002
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25,
str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij
i Partnery", N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
PANATsEJa BIOTEK LTD. (IN)
(72) Inventor: SINGKh Amardzhit (IN),
DZhEJN Radzhesh (IN)
(73) Proprietor:
PANATsEJa BIOTEK LTD. (IN)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **SPASMOLYTIC COMPOSITION, METHOD TO OBTAIN SPASMOLYTIC COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: the composition is suggested including, at least, one of steroid-free antiphlogistic preparations, their salts, their pure forms, their isomers, derivatives, analogs and adducts, and two other preparations as pitophenone hydrochloride and phenpiverinium

bromide at pharmaceutically acceptable combination. It is, also, suggested the method to obtain the composition mentioned by mixing ingredients and, if necessary, addition of supplementary substances to obtain different medicinal forms. EFFECT: increased spasmolytic efficiency. 24 cl, 2 tbl, 5 ex

RU 2 182 016 C2

RU 2 182 016 C2

Изобретение описывает новую композицию, включающую нестероидный противовоспалительный препарат, его соли, его хирально чистые формы, изомеры и производные, их аналоги и аддукты, и два препарата питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид в фармацевтически приемлемой комбинации.

Среди различных нестероидных противовоспалительных препаратов диклофенак, в частности диклофенак натрий, широко используется в лечении ревматоидного артрита, остеоартритов и анкилозирующего спондилита. Это было описано в следующих ссылках (ссылки из патента США US Pat 5202159). Как таковые, кишечные, почечные и желчные колики являются распространенными клиническими состояниями и требуют неотложного медицинского вмешательства для облегчения симптомов и помощи пациентам вернуться к его или ее работе и избежать или свести к минимуму экономические потери и снизить нагрузку на медицинское учреждение. Консервативное лечение может дать немедленное облегчение пациенту, пока проводятся исследования для определения будущего способа лечения. Современные способы лечения включают применение антихолинергических средств, таких как атропин и его производные, амбутоний, гликопирроний, изоперопамид и т. д. Применяется также комбинированная терапия анальгином, питофеноном и фенпиверинием. Кроме того, также в комбинации с ними используются такие препараты как меберверин валетамат бромид, клидиний.

Все эти препараты не дают одинаковые прогнозируемые результаты у всех пациентов. Все препараты, применяемые при этих состояниях, оказывают некоторые побочные эффекты. Антихолинергические средства вызывают сухость во рту, тахикардию у некоторых пациентов, они противопоказаны при глаукоме и гипертрофии предстательной железы, а другие спазмолитические агенты могут вызвать в виде побочного эффекта сонливость. Анальгин может вызвать подавление костного мозга.

Во всеобъемлющем обзоре фармакологических свойств диклофенака (Brogden et al., Drugs 2024-48 (1980)) отмечена его противовоспалительная активность, анальгетическая активность и жаропонижающая активность. Обычно он использовался в клинических условиях при ревматических заболеваниях. Недавно появились сообщения о его использовании при болезненных неревматических синдромах, например при желчной колике [Grossi et al. Current Therapeutic Research, volume 40, 5, (1986)] и острой почечной колике [Garcia Alonso F. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 40, 543-546 (1991)].

Однако было сообщено, что Диклофенак Натрий более эффективен для внутримышечного введения, чем наркотические анальгетики, подобные петидину для внутримышечного введения, в лечении острой почечной колики и имеет меньше побочных эффектов. На основании маркетинговых исследований различных продуктов, имеющих на рынке в качестве спазмолитического средства, основной

продукт состоит из Анальгина с двумя спазмолитическими агентами, то есть питофенон гидрохлоридом и фенпивериний бромидом.

5 В литературе не было сообщений о фармакологической композиции, а также на рынке нет продукта, в котором используются нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), такие как Диклофенак и Нимесулид, в комбинации со спазмолитическими агентами.

10 Данные, описанные в этой заявке на патент, показывают, что НСПВП, включая Диклофенак и Нимесулид, в комбинации с фенпивериний/бромидом и питофенон гидрохлоридом образуют отличную спазмолитическую композицию.

15 После значительных затрат времени, интеллектуальных способностей и тщательного проведения экспериментов изобретатели, к удивлению, обнаружили, что Диклофенак в несколько раз усиливает спазмолитическое действие питофенон гидрохлорида и фенпивериний бромид. Кроме того, на экспериментальных моделях животных была доказана безопасность комбинации. После этого была установлена эффективность этой комбинации путем проведения клинических испытаний на людях-добровольцах. При пероральном и парентеральном введении композиция не только клинически эффективна, но и превосходит существующие терапевтические агенты. Она имеет преимущества в двух аспектах: во-первых, она оказывает более эффективное действие, а во-вторых, у нее меньше побочных эффектов.

20 Таким образом, целью настоящего изобретения является предоставление новой спазмолитической композиции, включающей нестероидные противовоспалительные препараты, их соли, их хирально чистые формы, изомеры и их производные аналоги и аддукты, а также питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид.

25 Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление способа производства новой спазмолитической композиции, включающей диклофенак и питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид.

30 Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление новой системы инъекционной доставки спазмолитической композиции.

35 Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление спазмолитической композиции, которую можно принимать внутрь в виде педиатрической суспензии, капсулы или таблетки.

40 Спазмолитическая композиция, включающая нестероидные противовоспалительные препараты, их соли, их хирально чистые формы, изомеры и их производные аналоги и аддукты, и два препарата питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид в фармацевтически приемлемой комбинации. Композиция может использоваться в лекарственной форме для перорального и парентерального применения.

45 Различные нестероидные противовоспалительные препараты, которые могут использоваться в настоящем изобретении, могут быть разделены на две группы: производные фенилуксусной кислоты и сульфонанилиды. Нестероидные

противовоспалительные препараты, которые могут использоваться вместе с питофенон гидрохлоридом и фенпивериний бромидом в настоящем изобретении выбраны из следующей группы: диклофенак, диклофенак натрий, диклофенак калий, этолодак, флюорбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кетролак, трометамол, мефенаминовая кислота, набуметон, напроксен, напроксен натрий, нимесулид, пироксикам, сулиндак, зомиперак натрий, пироксикам циклодекстрин. Для выявления эффекта НСПВП на спазмолитическую активность питофенона гидрохлорида и фенпивериния бромида был проведен эксперимент на стандартных изолированных тканях экспериментального животного. Тканью, выбранной для эксперимента, была дистальная часть толстой кишки крысы. НСПВП, выбранным для эксперимента, был диклофенак натрий.

Изучали подавление в процентах вызванного ацетилхолином сокращения (при дозе 100 нг/мл) при различной концентрации питофенона гидрохлорида в диапазоне доз от 10 до 80 нг/мл.

Затем эксперимент проводили при таком же уровне доз ацетилхолина и питофенона гидрохлорида, но в присутствии диклофенака натрия (уровень дозы 20 мкг/мл). Результаты, полученные в эксперименте, суммированы в таблице 1. Результаты ясно показывают, что диклофенак оказывает синергическое (потенцирующее) действие с питофенон гидрохлоридом в качестве спазмолитического средства при испытании на толстой кишке крыс.

Изучали подавление в процентах вызванного ацетилхолином сокращения (при уровне дозы 100 нг/мл) при различной концентрации фенпивериния бромида в диапазоне доз от 0,5 до 2 нг/мл.

Затем проводили эксперимент при таком же уровне дозы ацетилхолина и фенпивериния бромида, но в присутствии диклофенака натрия (уровень дозы 20 мкг/мл). Полученные в эксперименте данные суммированы в таблице 2. Данные отчетливо свидетельствуют о том, что диклофенак проявляет синергическое (потенцирующее) действие с фенпиверинием бромидом в качестве спазмолитического средства при испытании на толстой кишке крыс.

Кроме того, для оценки безопасности новой комбинации настоящего изобретения, были проведены субхронические исследования токсичности при пероральном введении (28 дней) крысам диклофенака в форме свободной кислоты, питофенон гидрохлорида и фенпивериний бромида. Для исследования были отобраны 25 самцов и 25 самок крыс. Животные содержались в соответствующих условиях. Они были разделены на 5 групп из пяти самцов и пяти самок крыс.

Каждая группа получала указанное ниже лечение (см. табл. I).

Животных взвешивали каждый день и наблюдали, ежедневно определяя внешний вид, активность и поведение и каждую неделю - массу тела. Случаев гибели животных во время исследования не было.

В конце четвертой недели у всех животных проводили кровопускание из сердца и кровь собирали для биохимических и

гематологических исследований. При сравнении с контролем ни в одной из исследованных групп не наблюдалось патологии. Это установило безопасность комбинации.

5 Несколько готовых форм могут быть изготовлены в таблетированной форме или инъекционной форме, включающих три ингредиента: диклофенак и подобные нестероидные противовоспалительные препараты и их соли, питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид.

10 Кроме ингредиентов, указанных выше, композиция также включает обычные наполнители, такие как крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, дикаприлфталат, очищенный тальк, магний стеарат и т.д., описанные в стандартном тексте. Таблетки могут быть растворимыми или покрытыми пленкой, покрытые сахаром или покрыты специальными покрытиями, как описано в предшествующем уровне (Pharmaceutical Dosage forms: Tablets, vol. 1-3, Eds., H.A.Lieberman and L.Lachman Dekker New York).

15 Как описано выше, композиция может применяться в таблетированной форме и в инъекционной форме. Композиция изобретения может также быть в любой форме, обычно используемой для введения, т.е. раствор или суспензия для питья, концентрированный раствор для питья, подлежащий разведению перед использованием, раствор или суспензия, инкапсулированные в мягкие желатиновые капсулы, гранулы, сиропы, жидкости, суспензии, элексиры, капли, порошки, жвачки, вафли, пастилки, лиофилизированные растворы для пероральных или инъекционных лекарственных форм. Фармацевтическая композиция может также содержать ароматизаторы, красители и/или подслащающие вещества.

20 Такие композиции могут вводиться внутрь или внутримышечно, они также могут вводиться в форме композиций модифицированного выделения замедленного выделения, контролируемого выделения, дозированного во времени освобождения. Они могут также вводиться интраокулярно, интраназально, трансбуккально, сублингвально, трансдермально, ректально, вагинально и с использованием других родственных путей введения.

25 В таблетированной форме концентрация трех ингредиентов следующая, мас. %/мас. %:
Нестероидные противовоспалительные препараты и их соли - 6,188 - 61,88
Питофенон гидрохлорид - 0,39 - 12,38
Фенпивериний бромид - 0,006 - 1,24

30 Таблетки могут содержать специализированные ингредиенты для модификации, замедления или контроля выделения при одном и более ингредиентов, обеспечивающих получение продуктов модифицированного, замедленного или контролируемого освобождения. (Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications, second edition eds., J.R. Robinson and V.H.Lee, Marsel Dekker, New York).

35 В инъекционной форме концентрация ингредиентов следующая, мас. %/об. %:

Нестероидные противовоспалительные препараты и их соли - 1,0 - 10,0

Питофенон гидрохлорид - 0,05 - 2,0

Фенпивериний бромид - 0,001 - 0,2

Носитель инъеклируемого препарата может состоять из водной или специально составленной амфифильной основы, содержащей подходящие стабилизаторы, антиоксиданты, буферы и другие добавки. Препарат(ы) могут быть растворенными или суспензированными.

Сейчас изобретение будет описано со ссылкой на следующие примеры.

Пример 1. Получение диспергируемых спазмолитических таблеток с диклофенаком в форме свободной кислоты в качестве НСПВП (см. табл.А).

Пример 2. Получение спазмолитических таблеток с натрий диклофенаком в качестве НСПВП (см. табл.Б).

Стадия 1. Все ингредиенты взвешивают и просеивают через сетчатый фильтр с размером отверстий 60 (линейный дюйм) (дюйм = 2,54 см).

Стадия 2. Диклофенак натрий (5,0 кг) смешивают с микрокристаллической целлюлозой (2,39 кг) и крахмалом (6,6 кг).

Стадия 3. Питофенон гидрохлорид (0,5 кг) и фенпивериний бромид (0,01 кг) геометрически смешивают и затем добавляют в смесь, полученную на стадии 2.

Стадия 4. Готовят раствор поливинилпирролидона (0,3 кг) в изопропиловом спирте (5 л).

Стадия 5. Гранулируют смесь, полученную на стадии 3 связывающим раствором (смесь, получаемая на стадии 4).

Стадия 6. Влажную массу пропускают через сетчатый фильтр 18 для получения гранул, которые высушивают при температуре 45-50°C и проводят просеивание сухой массы через сетчатый фильтр 18.

Стадия 7. Магния стеарат (0,25 кг), очищенный тальк (0,25 кг), натрий лаурил сульфат (0,15 кг) и натрий крахмал гликолат (0,15 кг) пропускают через сетчатый фильтр 60 размера.

Стадия 8. Смешивают массу, полученную на стадии 1, с массой, полученной на стадии 6.

Стадия 9. Массу, полученную на стадии 8, спрессовывают в таблетировочной машине в таблетки со средней массой 150,0 мг.

Стадия 10. Раствор пленочного покрытия пропускают через коллоидную мельницу и покрывают им ядро таблеток.

Пример 3.

Получение спазмолитических таблеток с нимесулидом в качестве НСПВП (см. табл. В).

Пример 4. Приготовление спазмолитического инъекционного раствора с диклофенаком в качестве НСПВП (см. табл.Г).

Стадия 1. Бензиловый спирт (1,8 кг) перегоняют при температуре от 204 до 208 °С. Первую и последнюю порцию удаляют и хранят под азотом.

Стадия 2. Диклофенак натрий (7,5 кг) растворяют в воде для инъекций (75,0 л) и нагревают, если требуется.

Стадия 3. Бензиновый спирт (1,536 кг) растворяют в пропиленгликоле (120,0 л).

Стадия 4. Раствор, полученный на стадии 3, добавляют в раствор, полученный на стадии 2 и смешивают.

Стадия 5. Питофенон гидрохлорид (0,6 кг)

растворяют в воде для инъекций (3,0 л), добавляют в раствор, полученный на стадии 4 и смешивают.

Стадия 6. Фенпивериний бромид (0,06 кг) растворяют в воде для инъекций (1,0 л), добавляют в раствор, полученный на этапе 5 и смешивают.

Стадия 7. D-Маннит (1,5 кг), сульфит натрия (0,3 кг) и динатрий эдетат (0,201 кг) растворяют в воде для инъекций (10,0 л), добавляют в раствор, полученный на стадии 6 и смешивают.

Стадия 8. pH раствора, полученного на стадии 7, если требуется, доводят до уровня от 8,2 до 8,8 добавлением хлористо-водородной кислоты.

Стадия 9. Объем доводят до 300,0 л добавлением воды для инъекций.

Стадия 10. Раствор стерилизуют фильтрацией под азотом с использованием предварительного фильтра с размером пор 2 мкм и окончательного фильтра с размером пор 0,22 мкм.

Стадия 11. Стерилизованную жидкость разливают в ампулы янтарного цвета (3,0 мл на ампулу), продувают азотом и запаивают с помощью машины для ампулирования.

Примечание: Стадии 10 и 11 проводят в асептической зоне.

Пример 5. Приготовление спазмолитического инъекционного раствора с нимесулидом в качестве НСПВП:

Компонент - Кол-во на 1 мл

1. Нимесулид, мг - 100

2. Питофен гидрохлорид, мг - 2,0

3. Фенпивериний бромид, мг - 0,02

4. Бензиловый спирт, мл - 0,04

5. Бензил бензоат, мл - 0,76

6. Диметилацетамид, мл - 0,2 мл

7. Этил олеат, мл - До 2,0 мл

8. Бензолгексакарбонвая кислота, мг - 0,002

Клинические испытания

Были включены следующие пациенты.

Пациенты из возрастной группы от 16 до 60 лет.

Были также включены не беременные женщины.

Пациенты с желчной, кишечной или почечной коликой.

Пациенты с любым из указанных выше состояний, которым нельзя было вводить спазмолитические препараты, принадлежащие к антихолинергической группе (пациенты с глаукомой и гипертрофией предстательной железы) также были включены в испытание.

Следующие пациенты были исключены из испытания.

Пациенты с язвенной болезнью.

Пациенты, требующие неотложного хирургического вмешательства по поводу их основного заболевания, также были исключены из исследования.

Размер выборки: пятьдесят пациентов.

Вид исследования: исследование было открытым.

В исследование были включены пациенты, посещающие поликлиническое отделение с жалобами на боль в области живота от умеренной до выраженной, с установленным диагнозом одного из состояний, перечисленных в критериях включения. В соответствии с протоколом исследования пациенты могли быть госпитализированы по

поводу острого заболевания для наблюдения и им было разрешено парентерально вводить лекарственные препараты для облегчения острой боли. Если при наблюдении в течение нескольких часов пациент избавлялся от боли, но требовал приема внутрь лекарственных препаратов для продолжения обезболивания после выписки из стационара, пациенту назначали испытуемые препараты, если он отвечал критериям включения.

Испытуемый препарат вводили внутрь. Доза составляла одну таблетку три раза в день в течение максимального периода пять дней. Пациенты, получавшие испытуемый препарат, лежали в палате неотложной помощи для наблюдения до тех пор, пока у пациента не исчезли симптомы заболевания.

Протокол позволял вводить больным парентеральные спазмолитики в случаях тяжелой и обуславливающей потерю трудоспособности колики. Таких пациентов выписывали из стационара и им назначали внутрь испытуемые препараты в дозе одна таблетка три раза в день в течение максимального периода пять дней.

Во время терапии в соответствии с протоколом испытания одновременно продолжали применение таких лекарственных препаратов как антибиотики, мочевые антисептики, консервативная терапия по поводу желчных камней и т.д. Все особые ограничения/рекомендации по диете также продолжали действовать. Больным во время испытания не разрешали одновременно принимать любые спазмолитики.

Больным, не реагирующим на испытуемые лекарственные препараты в течение периода двух (2) часов, назначали парентерально вводимые анальгетики. Считалось, что такие пациенты продолжают лечение, и их не заменяли новыми пациентами.

У всех пациентов, включенных в испытание, собирали анамнез, проводили клиническое обследование и получали информацию о прошлой лекарственной терапии; это включало сведения о:

1. Продолжительности заболевания.
2. Тяжести болевого синдрома.
3. Частоты приема спазмолитиков.
4. Продолжительности использования спазмолитиков.

5. Улучшения самочувствия при использовании существующих лечебных средств: отличное, хорошее, посредственное.

6. Необходимости применения парентерально вводимых спазмолитиков на фоне проводимой пероральной терапии.

7. Побочных эффектах проводимой терапии.

Для определения эффективности и безопасности испытуемой лекарственной терапии использовали следующие параметры:

1. Получал ли пациент парентерально спазмолитики перед пероральной терапией испытуемыми препаратами.

2. Выраженность болевого синдрома после первой дозы.

3. Скорость наступления облегчения.

4. Нуждался ли пациент в применении парентеральных спазмолитиков для облегчения боли после введения первой дозы испытуемого препарата.

5. Выраженность болевого синдрома в домашних условиях после последующих доз.

6. Продолжительность приема испытуемого препарата.

7. Оценка испытуемого препарата пациентом.

8. Оценка испытуемого препарата исследователем.

Окончательная оценка

Отлично: острая боль исчезала менее чем через полчаса. Потребности в препарате для парентерального введения для снятия боли не было. Препарат хорошо переносился без каких-либо побочных эффектов.

Хорошо: острая боль исчезла через один-два часа без потребности в препарате для парентерального введения для снятия боли. Препарат хорошо переносился без каких-либо побочных эффектов.

Плохо: препарат не эффективен при снятии боли. Для устранения симптомов потребовалось применение препаратов для парентерального введения.

Результаты.

Общее количество включенных пациентов: 50.

Количество пациентов, завершивших исследование: 50.

Распределение по диагнозу включенных в испытание пациентов приведено в табл. II.

По представленным выше в таблицах демографическим данным нет статистически достоверной разницы между представителями обоих полов в плане возраста, диагноза и продолжительности заболевания. Однако имеется статистически достоверная разность среднего количества таблеток в неделю, принятых для снятия почечной колики у пациенток, в сравнении с мужчинами ($p < 0,05$).

Поскольку не было пациентов-мужчин с желчной коликой, невозможно определить разницу между представителями обоих полов.

Почти все пациенты во время приема внутрь спазмолитиков нуждались в парентеральном введении спазмолитических средств для облегчения симптоматики заболевания. Хотя все пациенты не могли точно вспомнить, частота терапии вводимыми парентерально спазмолитиками варьировала от одного раза ежемесячно до двух-четырёх раз каждый месяц.

Большинство пациентов обоих полов одинаково отмечали хорошую реакцию на проводимую спазмолитическую лекарственную терапию. Пять пациентов с кишечной коликой, три пациента с почечной коликой и два пациента с желчной коликой сообщили о неприятном побочном эффекте, таком как сухость во рту и сердцебиение при приеме антихолинергических препаратов.

Необходимость в дополнительном применении парентерально вводимых спазмолитиков в настоящем исследовании.

В настоящем исследовании не было пациентов, требующих применения парентерально вводимых спазмолитиков.

Интенсивность боли после первой дозы (По данным измерения по визуальной аналоговой шкале 0-100 мм) (см. табл. 3).

Наблюдалось статистически достоверное уменьшение интенсивности боли во всех группах пациентов к концу первого часа после введения первой дозы. Это указывает на то, что начало действия диклофенака, питофенона и фенпивериния начинается в пределах этого периода времени.

Необходимость в дополнительном применении парентерально вводимых спазмолитиков в настоящем исследовании.

В настоящем исследовании не было пациентов, требующих применения парентерально вводимых спазмолитиков.

Интенсивность боли после первой дозы (По данным измерения по визуальной аналоговой шкале 0-100 мм) (см. табл. 3).

Наблюдалось статистически достоверное уменьшение интенсивности боли во всех группах пациентов к концу первого часа после введения первой дозы. Это указывает на то, что начало действия диклофенака, питофенона и фенпивериния начинается в пределах этого периода времени.

Длительность применения препаратов в стационаре - часы

Продолжительность симптомов

Кишечная колика - 2,8

Почечная колика - 3,9

Желчная колика - 4,3

Интенсивность боли при выписке

Оценка интенсивности боли

Кишечная колика - 7,75**

Почечная колика - 8,25**

Желчная колика - 9,12**

p**<0,001

При измерении с помощью визуальной аналоговой шкалы наблюдалось статистически высоко достоверное уменьшение боли во время выписки из стационара.

Интенсивность боли на 2-5-й день

(При измерении с помощью визуальной аналоговой шкалы 0-100 мм) (см. табл. 4).

У всех больных, по данным измерения с помощью визуальной аналоговой шкалы, начиная с 2-го дня и далее, практически не было боли. Все пациенты получили последнюю дозу испытуемого препарата приблизительно в 8 часов вечера в 1-й день. Это показывает, что продолжительность действия испытуемого спазмолитического препарата составляет более 8 часов.

Прием испытуемого спазмолитического препарата с 1-го по 5-й день (см. табл. 5).

Все пациенты, независимо от диагноза, принимали три таблетки в 1-й день и 2 таблетки на 2-ой день. Однако на 3-й день, пациенты с кишечной и почечной коликой принимали 1 таблетку и совсем не принимали таблеток на 4-й и 5-й день, тогда как пациенты с желчной коликой продолжали принимать 2 таблетки на 2-ой и 3-й день и одну таблетку на 4-й день. На 5-й день пациенты с желчной коликой не нуждались ни в каких лекарственных препаратах.

Пациентов просили на 5-й день принести с собой в клинику емкость с неиспользованными таблетками для определения количества таблеток, которые пациенты в действительности приняли после выписки из больницы.

Оценка испытуемого препарата пациентами

Хуже, чем предшествующая терапия - 0

Такой же, как предшествующая терапия - 24

Лучше, чем предшествующая терапия - 22

Значительно лучше, чем предшествующая терапия - 4

Оценка испытуемого препарата исследователем

ОТЛИЧНО (Облегчение боки < чем через 30 минут) - 3

ХОРОШО (облегчение боли через 1-2 часа) - 47

Побочные эффекты: ни у одного пациента не наблюдали побочных эффектов.

Наблюдения и комментарии.

Комбинация диклофенак + питофенон и фенпивериний в настоящем открытом исследовании давала хорошие результаты у пациентов обоих полов с кишечной, почечной и желчной коликой без каких-либо побочных эффектов.

Формула изобретения:

1. Спазмолитическая композиция, включающая активный агент, отличающаяся тем, что в качестве активного агента

содержит по меньшей мере один нестероидный противовоспалительный препарат, его соли, его хирально чистые формы и два препарата-питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид.

5 2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный нестероидный

10 противовоспалительный препарат выбран из группы, включающей диклофенак, диклофенак натрий, диклофенак калий, этодолак, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кетролак

15 трометамол, мекенаминовая кислота, набуметон, напроксен, напроксен натрий, нимесулид, пироксикам, сулиндак, зомиперак натрий, пироксикам декстрин.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанный нестероидный

20 противовоспалительный препарат представляет собой диклофенак в форме свободной кислоты и ее солей.

4. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанные соли диклофенака

25 представляют собой соли натрия и калия.

5. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что нестероидный противовоспалительный препарат, применяемый в композиции,

30 представляет собой диклофенак натрий.

6. Композиция по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что композиция

35 представлена в форме таблетки.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что ингредиенты присутствуют в следующих

40 пропорциях, мас. %/мас. %:

Нестероидные противовоспалительные препараты, их соли - 6,188 - 61,88

Питофенон гидрохлорид - 0,39 - 12,38

Фенпивериний бромид - 0,006 - 1,24

45 Наполнители и/или добавки - Остальное до 100

8. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что включает ингредиенты для замедления

50 или контролирования выделения одного и более ингредиентов, обеспечивающих получение продуктов замедленного или контролируемого выделения.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция представлена в

55 форме раствора для инъекций.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит

60 ингредиенты в следующих пропорциях, мас. %/об. %:

Нестероидные противовоспалительные препараты, их соли - 1,0 - 10,0

Питофенон гидрохлорид - 0,05 - 2,0

Фенпивериний бромид - 0,001 - 0,2

Носитель и/или основа - Остальное до 100

11. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она представлена в форме раствора для питья, концентрированного раствора для

отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента включает диклофенак натрия, его хирально чистые формы и два препарата - питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид.

14. Спазмолитическая композиция, включающая активный ингредиент, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента включает нимесулид, его хирально чистые формы и два препарата - питофенон гидрохлорид и фенпивериний бромид.

15. Способ производства спазмолитической композиции, который включает смешивание вместе по крайней мере одного нестероидного противовоспалительного препарата, его хирально чистых форм и двух других препаратов - питофенон гидрохлорида и фенпивериний бромида в обычных условиях.

16. Способ по п. 15, который включает введение композиции в носитель, пригодный для инъекции.

17. Способ по п. 15, который включает отдельное растворение нестероидного противовоспалительного препарата в растворителе, смешивание питофенон гидрохлорида с указанным растворенным нестероидным противовоспалительным препаратом, добавление к смеси фенпивериний бромида для образования желаемой композиции для инъекций.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный нестероидный противовоспалительный препарат выбран из группы, включающей диклофенак, диклофенак натрий, диклофенак калий, этодолак, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кетролак трометамол, мефенаминовую кислоту, набуметон, напроксен, напроксен натрий, нимесулид, пироксикам, сулиндак, зомиперак натрий, пироксикам циклодекстрин.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем,

что указанный нестероидный противовоспалительный препарат представляет собой диклофенак и его соли.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что нестероидный противовоспалительный препарат, используемый в композиции, представляет собой диклофенак натрий.

21. Способ по п. 16, отличающийся тем, что композиция для инъекций включает ингредиенты в следующих пропорциях, мас. %/об. %:

Нестероидные противовоспалительные препараты, их соли - 1,0 - 10,0

Питофенон гидрохлорид - 0,05 - 2,0

Фенпивериний бромид - 0,001 - 0,2

Носитель и/или основа - Остальное до 100

22. Способ по п. 15, отличающийся тем, что способ включает последующее таблетирование композиции.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что включает смешивание нестероидного противовоспалительного препарата с наполнителем и связывающим веществом, добавление к ним смеси питофенон гидрохлорида и фенпивериний бромида, отдельное приготовление смеси поливинилпирролидона в растворителе и смешивание его с указанной смесью трех препаратов, гранулирование смеси, добавление в нее смазывающего вещества, глянцевателя и усилителя растворения и получение таблеток обычным образом.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что ингредиенты таблетированной композиции присутствуют в следующих пропорциях, мас. %/мас. %:

Нестероидные противовоспалительные препараты, включающие диклофенак и его соли - 6,188 - 61,88

Питофенон гидрохлорид - 0,39 - 12,38

Фенпивериний бромид - 0,006 - 1,24

Наполнители и/или добавки - Остальное до 100

40

45

50

55

60

КЛАССИФИКАЦИЯ ГРУПП

Группа 1: носитель (вода/карбоксиметилцеллюлоза):
10 мл/кг (5 самцов и 5 самок)

Группа II: диклофенак в форме свободной кислоты: 20
мг/кг (5 самцов и 5 самок)

Группа III: питофенон гидрохлорид: 2 мг/кг (5 самцов
и 5 самок)

Группа IV: фенпивериний бромид: 0,04 мг/кг (5 самцов
и 5 самок)

Группа V: (5 самцов и 5 самок)

диклофенак в форме свободной кислоты	20	мг/кг
+	+	
питофенон гидрохлорид	2	мг/кг
+	+	
фенпивериний бромид	0,04	мг/кг

Путь введения пероральный

Объем введения 1,5-3,5 мл

Частота один раз в день, 6 дней в неделю

Продолжительность 4 недели

Распределение по диагнозу включенных

в испытание пациентов

Диагноз	количество	мужчины	женщины
Кишечная колика	23	11	12
Почечная колика	19	12	7
Желчная колика	8	0	8
Всего	50	23	27

Средний возраст пациентов - лет

Мужчины 33,5

Женщины 40,6

Продолжительность заболевания - лет

Диагноз	мужчины	женщины
Кишечная колика (n =23)	5,8 (11)	6,9 (12)
Почечная колика (n =19)	6,8 (12)	7,2 (7)
Желчная колика (n =8)	(0)	7,3 (8)

Продолжительность использования спазмолитиков - Лет

Диагноз	мужчины	женщины
Кишечная колика	5,1	6,4
Почечная колика	6,0	7,0
Желчная колика		6,8

Частота приема спазмолитиков

Таблеток/неделю

Диагноз	мужчины	женщины
Кишечная колика	6	10
Почечная колика	7	12*
Желчная колика		15

*p<0,05

Таблица А

№	Компонент	Количество на таблетку	Количество на 100 000 таб- леток
1.	Диклофенак в форме свободной кислоты	46,5 мг	4,65 кг
2.	Питофенон гидрохлорид	5,0 мг	0,5 кг
3.	Фенпивериний бромид	0,1 мг	10,0 г
4.	Микрокристаллическая целлюлоза	203,0 мг	20,3 кг
5.	Аэросил-200	5,0 мг	0,5 кг
6.	*Крахмал	50,0 мг	5,0 кг
7.	Повидон	1,5 мг	0,150 кг
8.	Изопропиловый спирт	жж	26 л
9.	Магния стеарат	1,0 мг	0,10 кг
10.	Очищенный тальк	2,9 мг	0,29 кг
11.	Буферный раствор	10 мг	1,0 кг

*Взят с 10% избытком для компенсации потери при высу-
шивании

**Теряется в процессе производства

RU 2182016 C2

RU 2182016 C2

Таблица Б

№ Компонент	Количество на таблетку	Количество на 100000 таб- леток
1. Диклофенак натрий	50,0 мг	5,0 кг
2. Питофенон гидрохлорид	5,0 мг	0,5 кг
3. Фенпивериний бромид	0,1 мг	0,01 кг
4. Микрокристаллическая целлюлоза	23,9 мг	2,39 кг
5. *Крахмал	66,0 мг	6,6 кг
6. Очищенный тальк	2,5 мг	0,25 кг
7. Магний стеарат	2,5 мг	0,15 кг
8. Натрий крахмал гликолат	1,5 мг	0,15 кг
9. Натрий Лаурил сульфат	1,5 мг	0,15 кг
10. Повидон	3,0 мг	0,3 кг
11. Изопропиловый спирт	**	5,0 л

*Взят с 10% избытком для компенсации потери при высушивании.

Композиция с пленочным покрытием

Гидроксипропилметилцеллюлоза	8,0 мг	0,800 кг
Полиэтиленгликоль	0,8 мг	0,08 кг
Изопропиловый спирт	**	7,5 л
Метилен хлорид	**	15,0 л
Очищенный тальк	1,4 мг	0,14 кг
Титана диоксид	1,4 мг	0,14 кг

RU 2182016 C2

RU 2182016 C2

Таблица В

№	Компонент	Количество на таблетку	Количество на 100 000 табле- ток
1.	Нимесулид	100 мг	10 кг
2.	Питофенон гидрохлорид	5,0 мг	0,5 кг
3.	Фенпиверений бромид	0,1 мг	10,0 г
4.	Микрокристаллическая целлюлоза	203,0 мг	20,3 кг
5.	Аэросил	7,0 мг	10,6 кг
6.*	Крахмал	100,0 мг	10,0 кг
7.	Повидон	2,0 мг	0,2 кг
8.	Очищенная вода	**	18 л
9.	Магния стеарат	1,0 мг	0,10 кг
10.	Предварительно желати- низированный крахмал	17 мг	1,7 кг
11.	Натрийлаурил сульфат	1,5 мг	0,150 кг
12.	Хромофор ВН 40	2,0 мг	0,2 кг

*Взят с 10% избытком для компенсации потери при высушивании

**Теряется в процессе производства

RU 2182016 C2

RU 2182016 C2

Таблица Г

№	Компонент	Количество на 1 мл	Количество на 100 000 ампул
1.	Диклофенак натрий	25,0 мг	7,5 кг
2.	Питофенон гидрохлорид	2,0 мг	0,6 кг
3.	Фенпивериний бромид	0,02 мг	0,006 кг
4.	Бензиловый спирт	5,12 мг	1,536 кг
5.	Пропиленгликоль	0,4 мл	12,0 л
6.	Натрия сульфит (безводный)	1,0 мг	0,3 кг
7.	*Хлористоводородная кислота (концентри- рованная)	0,002 мл	0,6 л
8.	D -Маннит	5,0 мг	1,5 кг
9.	Динатрий эдетат	0,67 мг	0,201 кг
10.	Вода для инъекций	сколько требу- ется до 1,0 мл	сколько требуется до 300 л

*если требуется

NB 100 000 ампул = 300 л

RU 2182016 C2

RU 2182016 C2

Таблица 1

Влияние диклофенака натрия (20 мкг/мл) на спазмолитическую активность питофенона гидрохлорида

Препарат	Доза (нг/мл)	Процент подавления сокращения вызванного ацетилхолином (100 нг/мл)	
		На	Перед воздействием диклофенака натрия
Питофенон HCl	10	0	100
"	20	0	100
"	40	0	100
"	80	20,2	100

Таблица 2

Влияние диклофенака натрия (20 мкг/мл) на спазмолитическую активность фенпивериния бромид

Препарат	Доза	Процент подавления сокращения, вызванного ацетилхолином (100 нг/мл)	
		На	Перед воздействием диклофенака натрия
Фенпивериний бромид	0,5	43,8	100
"	1,0	78,7	100
"	2,0	100	100

Таблица 3

Диагноз	Интенсивность боли		
	30 минут	1 час	2 часа
Кишечная колика	55	23*	12*
Почечная колика	64	22*	13*
Желчная колика	70	25*	17*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Таблица 4

Диагноз	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
Кишечная колика	1,2**	0	0	0
Почечная колика	2,1**	0	0	0
Желчная колика	3,2**	1,3	0	0

 $p^{**} < 0,01$

Таблица 5

Количество таблеток в день

Диагноз	1-й день	2-й день	3-й день	4-день	5-й день
Кишечная колика	3	2	1	0	0
Почечная колика	3	2	1	0	0
Желчная колика	3	2	2	1	0

RU 2182016 C2

RU 2182016 C2