



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61039 (13) U
(51) МПК
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 35/64 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ІН'ЄКЦІЙНИЙ ЗАСІБ З ІМУНОСТИМУЛЮЮЧИМИ ТА ЗАГАЛЬНОЗМІЦНЮЮЧИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

2

(21) u201013781

(22) 19.11.2010

(24) 11.07.2011

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ЄМЕЛЬЯНОВ АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ, АЛМАКАЄВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА, СКРИПНИК-ТИХОНОВ РОСТИСЛАВ ІГОРЕВИЧ, МУРТІЩЕВ ОЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ, ЧЕХУТА ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ

(57) 1. Ін'єкційний засіб з імуностимулюючими та загальнозміцнюючими властивостями, що містить вуглеводи, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та розчинник - воду для ін'єкцій, який **відрізняється** тим, що містить мед натуральний порошкоподібний при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

мед натуральний порошкоподібний

1,0-10,0

фармацевтично прийнятні допоміжні речовини

0,05-0,1

вода для ін'єкцій

решта.

2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить кислоту лимонну безводну та натрію цитрат тризаміщений.

3. Засіб за п. 1, п. 2, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

мед натуральний порошкоподібний

2,5

кислота лимонна безводна

0,045

натрію цитрат тризаміщений

0,03

вода для ін'єкцій

97,425.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, зокрема до ін'єкційних засобів з імуностимулюючими та загальнозміцнюючими властивостями, а саме до апіпрепаратів на основі меду.

До складу меду входять необхідні для організму людини як макроелементи (глюкоза, фруктоза, ферменти, вітаміни, амінокислоти тощо), так і широкий комплекс мікроелементів (барій, алюміній, бор, залізо, олово, калій, кальцій, магній, мідь, марганець, натрій, срібло, фосфор, цинк та ін.) [1]. З них залізо, мідь, цинк, марганець є есенціальними і містяться у досить значних концентраціях. Мед є природним комплексом біологічно активних речовин, близьких за складом до плазми крові, і має високі цілющі властивості.

У сучасній медичній практиці широко використовують препарати глюкози безводної (декстрози)

у формі ін'єкційних та інфузійних розчинів [2]. Глюкоза забезпечує субстратне поповнення енерговитрат організму. Препарат показаний при дегідратації, парентеральному харчуванні, колапсі, шоці, інтоксикації, гіпоглікемії. В якості допоміжних речовин та розчинників у розчинах глюкози (декстрози) звичайно використовують розчин кислоти хлористоводневої, натрію хлорид та воду для ін'єкцій.

Відомий також електролітний розчин для інфузій з вуглеводами «Глікостерил Ф10» [3], який містить 10 мас. % фруктози, допоміжні речовини: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, магнію хлорид, та розчинник - воду для ін'єкцій.

Проте фармакологічна дія зазначених препаратів обмежена властивостями вуглеводів (глюкоза, фруктоза), що входять до їх складу. Терапевтична ефективність таких препаратів може бути

(13) U

(11) 61039

(19) UA

підвищена за рахунок використання допоміжних комплексів макро- та мікроелементів, споріднених до організму людини.

Завдання корисної моделі полягає у створенні нового ін'єкційного засобу з імуностимулюючими та загальнозміцнюючими властивостями шляхом використання в якості діючої субстанції меду натурального порошкоподібного у сукупності з фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, що забезпечує розширення спектру фармакологічної активності нового засобу, його позитивний вплив на життєвоважливі системи організму, зокрема на показники активності імунокомпетентних клітин.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що ін'єкційний засіб з імуностимулюючими та загальнозміцнюючими властивостями, що вміщує вуглеводи, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та розчинник - воду для ін'єкцій, на відміну від прототипу згідно з корисною моделлю містить мед натуральний порошкоподібний при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

мед натуральний порошкоподібний	1,0-10,0
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	0,05-0,1
вода для ін'єкцій	решта.

Корисною моделлю передбачено, що в якості фармацевтично прийнятних допоміжних речовин заявлений засіб може містити кислоту лимонну безводну та натрію цитрат тризаміщений.

Оптимальний варіант заявленого засобу у відповідності з корисною моделлю має наступний склад (мас. %):

мед натуральний порошкоподібний	2,5
кислота лимонна безводна	0,045
натрію цитрат тризаміщений	0,03
вода для ін'єкцій	решта.

Мед натуральний порошкоподібний [1] одержують з натурального квітового меду шляхом висушування (ліофілізація або інший метод сушки). Заявлений засіб передбачає використання стандартизованої субстанції меду натурального порошкоподібного, яка відповідає вимогам ТУ У 01.2-02010936-001:2007. Мед натуральний порошкоподібний одержують у відповідності з технологічною інструкцією або технологічним регламентом, затвердженими в установленому порядку з дотриманням норм і правил, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

Якісний та кількісний склад компонентів заявленого засобу визначений експериментальним шляхом.

Заявлений інтервал доз меду натурального порошкоподібного у складі заявленого засобу 1,0-10,0 мас. % є ефективним і не чинить токсичного впливу на імунокомпетентні клітини. Зменшення дози від 1,0 мас. % супроводжується зниженням терапевтичного ефекту засобу, а збільшення дози понад 10,0 мас. % є недоцільним, бо не призводить до підвищення ефективності засобу в цілому і може погіршити його фармакологічні та технологічні показники.

Як допоміжні речовини заявленого засобу можуть бути використані будь-які фармацевтично прийнятні речовини у кількості 0,05-0,1 мас. %, що забезпечують стабільність і необхідну фармакологічну активність засобу у формі ін'єкційного розчину. Проте численні дослідження, проведені авторами, дозволили вибрати в якості оптимальних допоміжних речовин кислоту лимонну безводну та натрію цитрат тризаміщений переважно у дозах 0,045 мас. % та 0,03 мас. % відповідно. Сполучення меду натурального порошкоподібного з вибраними допоміжними речовинами не лише забезпечує відповідність всім вимогам до ін'єкційних розчинів, але й сприяє потенціюванню дії активного компонента заявленого засобу.

Сукупність якісного і кількісного складу компонентів заявленого засобу є новою, невідомою з джерел інформації.

Заявлений засіб одержують наступним чином.

Мед натуральний порошкоподібний змішують з допоміжними речовинами у необхідних кількостях і водою для ін'єкцій доводять розчин до потрібного об'єму. Одержаний засіб фільтрують крізь стерильні фільтри, розливають в ампули, які запаяють. Процес здійснюють в умовах, що відповідають вимогам належної виробничої практики GMP.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

Відважили 2,5 кг меду натурального порошкоподібного, 0,045 кг кислоти лимонної безводної та 0,03 кг натрію цитрату тризаміщеного (кількісні показники наведені без збільшення на технологічні втрати). У реакторі розчинили у 70 л води для ін'єкцій кислоту лимонну безводну та натрію цитрат тризаміщений, додали мед натуральний порошкоподібний. Розчин довели водою для ін'єкцій до 100 л. Одержаний засіб піддали триступеневій фільтрації крізь мембранні фільтри: спочатку крізь фільтри попередньої фільтрації з розміром йор 1,0 мкм та 0,45 мкм, а потім крізь фільтр стерилізуючої фільтрації з розміром пор 0,2 мкм. Готовий ін'єкційний розчин розлили у стерильні ампули по 2 мл, які відразу запаяли.

Одержали 50000 доз заявленого засобу наступного складу:

Компоненти	г	мас. %
мед натуральний порошкоподібний	0,05	2 5
кислота лимонна безводна	0,0009	0,045
натрію цитрат тризаміщений	0,0006	0,03
вода для ін'єкцій	до 2 мл	97,425

Одержаний склад заявленого засобу є оптимальним за фармакологічною дією і відповідає всім вимогам до ін'єкційних розчинів.

Приклад 2

Відважили 1,0 кг меду натурального порошкоподібного, 0,045 кг кислоти лимонної безводної, 0,03 кг натрію цитрату тризаміщеного, додали 98,925 л води для ін'єкцій (збільшення вмісту компонентів на технологічні втрати не наведено).

Способом, наведеним у прикладі 1, одержали заявлений засіб наступного складу:

Компоненти	г	мас. %
мед натуральний порошко-подібний	0,02	1,0
кислота лимонна безводна	0,0009	0,045
натрію цитрат тризаміщений	0,0006	0,03
вода для ін'єкцій	до 2 мл	98,925

Вміст меду натурального порошкоподібного і суми допоміжних речовин відповідає заявленим інтервалам їх значень. Одержаний засіб відповідає необхідним умовам.

Приклад 3

Відважили 10,0 кг меду натурального порошкоподібного, 0,045 кг кислоти лимонної безводної, 0,03 кг натрію цитрату тризаміщеного, 89,925 л води для ін'єкцій (наведено без збільшення на технологічні втрати).

Одержали заявлений засіб наступного складу:

Компоненти	г	Мас. %
мед натуральний порошко-подібний	0,2	10,0
кислота лимонна безводна	0,0009	0,045
натрію цитрат тризаміщений	0,0006	0,03
вода для ін'єкцій	до 2 мл	89,925

Вміст компонентів засобу лежать у межах заявлених інтервалів. Одержаний засіб відповідає необхідним умовам.

Приклад 4

Було проведено дослідження дії заявленого засобу на показники активності імунотетентних клітин. Дослідження проводилися *in vitro* на препаратах крові 27 чоловіків і жінок віком від 18 до 47 років з різними вихідними значеннями показників стану імунітету, які проходили обстеження імунного статусу у Міському центрі клінічної імунології м. Харкова.

Препарати крові було поділено на 2 основні групи. До препаратів крові першої групи додавали заявлений засіб з різним вмістом меду натурального порошкоподібного. Кров другої групи залиша-

лася інтактною і використовувалася для порівняння.

Аналіз впливу заявленого засобу з вмістом меду натурального порошкоподібного у дозах 0,1, 0,05, 0,0251, 0,0125, 0,00625, 0,0031, 0,0015, 0,00078, 0,00039, 0,0002 г/мл на життєздатність лімфоцитів показав, що незалежно від дози і часу дії засобу на клітини життєздатність лімфоцитів не відрізнялася від лімфоцитів у зразках крові контрольної групи. Це свідчить про відсутність цитотоксичності заявленого засобу у широкому інтервалі доз меду натурального порошкоподібного.

Дослідження сенсibiliзуючої дії заявленого засобу на стандартній моделі алергічної відповіді довели відсутність алергізуючого ефекту у заявленого засобу з вмістом меду натурального порошкоподібного у наведених вище дозах, які включають заявлений інтервал кількісних значень даного компонента у новому засобі.

З метою доведення імуностимулюючої дії заявленого засобу у досліді було також вивчено дію заявленого засобу на показники фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові за показниками фагоцитарного числа та індексу. Дослідження проводили наступним чином. У пробірку вносили 0,1 мл 2% розчину цитрату натрію, потім додавали 0,2 мл крові та швидко перемішували. До цитратної крові додавали 0,1 мл суспензії латексу (у концентрації 3×10^6), ретельно перемішували та інкубували у термостаті при температурі 37°C протягом 30 хвилин. До дослідних зразків додавали заявлений засіб. Після центрифугування і видалення надосадової рідини з крові, що залишилася, готували мазок, який висушували на повітрі, фіксували у суміші Нікіфорова (15-20 хвилин), фарбували за Романовським-Гімзе протягом 10 хвилин, промивали водою і висушували на повітрі. Облік результатів здійснювали методом мікроскопії шляхом підрахунку 200 нейтрофілів, реєструючи кількість фагоцитуючих клітин (фагоцитарний індекс) та кількість поглинутих ними мікробних тіл (фагоцитарне число). Дані експерименту наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявленого засобу на фагоцитарну активність нейтрофілів

Показник	Контрольна група	Зразки заявленого засобу	
		1	2
Фагоцитарне число, %	73,15±3,55	86,37±3,87	85,26±4,49
Фагоцитарний індекс	3,84±0,43	6,43±0,52	7,01±0,84

Дані табл.1 свідчать про достовірне підсилення фагоцитарної активності *in vitro* при додаванні в препарати крові заявленого засобу у порівнянні з контрольними зразками, що свідчить про імуностимулюючі властивості заявленого засобу.

Таким чином, заявлено новий ін'єкційний засіб з імуностимулюючими та загальнозміцнюючими властивостями на основі меду натурального порошкоподібного. Поряд з вираженою фармакологічною дією, обумовленою цілющими, в тому числі загальнозміцнюючими властивостями меду, заяв-

лений засіб є нетоксичним та не викликає алергізуючого ефекту. Виробництво заявленого засобу є економічно доцільним, внаслідок простого способу його одержання та наявності достатньої вітчизняної сировинної бази.

Джерела інформації:

1. А.И. Тихонов, С.А. Тихонова, Т.Г. Ярних и др. Мед натуральный в медицине и фармации. Харьков, «Оригинал», 2010, С. 92-104, 110, 125; С. 141-157.

2. Компендиум Лекарственный препараты 2008. В двух томах. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, «Морион», Киев, 2008, т.1, С. Л-363 - Л-364, т.ІІ, С. С-69.

3. Патент 69676 А, Україна, МПК7 А61К 9/08, заявл. 13.11.2003, опубл. 15.09.2004, Бюл. №9, 2004.