



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111273** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 11344</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 31693, 25.04.2008 UA 45503, 10.11.2009 Лечение пчелиным ядом [Интернет-публикация] URL: <a href="http://web.archive.org/web/20131017210324/http://www.roiplus.narod.ru//yd.html">http://web.archive.org/web/20131017210324/http://www.roiplus.narod.ru//yd.html</a> (збережено Way Back Machine 17.10.2013, знайдено 08.12.2015) UA 589 C1, 15.12.1993 UA 4129 U, 17.01.2005 UA 77331 A, 15.11.2006 RU 2308962 C1, 27.10.2007 RU 2286141 C1, 27.10.2006 RU 2283089 C1, 10.06.2006 CN 102038710 A, 04.05.2011 CN 710055384 A, 07.03.2007 (реферат) Wasp and Bee Venom [Интернет-публикация] URL: <a href="http://web.archive.org/web/20140905133036/http://www.drugs.com/pro/wasp-and-bee-venom.html">http://web.archive.org/web/20140905133036/http://www.drugs.com/pro/wasp-and-bee-venom.html</a> (збережено Way Back Machine 05.09.2014, знайдено 16.02.2016) Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - Т.2. - 10-е изд., стер. - М.: Медицина, 1986. - С. 163-167 Компендиум - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев: Морион, 2005. - С. Л-100-101 Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии/Чекман И.С. и др. - К.: Здоров'я, 1986. - С. 589-592 Большая медицинская энциклопедия: [В 30-ти т./АМН СССР]. Гл. ред. Б.В.Петровский. - 3-е изд. - М.: Советская энциклопедия. - Т. 21, Преднизон – Растворимость, 1983, XXI. - С. 418-419 Крижановский С.А. Полный современный справочник лекарственных препаратов. Правктическое руководство: 2-е изд. перераб. и доп. - М.: Рипол классик, 2002. - С. 441-443
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>17.10.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права винахід:	<b>11.04.2016</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.02.2015, Бюл.№ 4</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>11.04.2016, Бюл.№ 7</b>	
<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Тихонов Олександр Іванович (UA), Алмакаєва Людмила Григорівна (UA), Скрипник-Тихонов Ростислав Ігорович (UA)</b>		
<b>(73)</b> Власник(и): <b>Тихонов Олександр Іванович, вул. Червоноармійська, 8/10-а, кв. 55, м. Харків, 61052 (UA), Алмакаєва Людмила Григорівна, вул. Аерофлотська, 11, кв. 44, м. Харків, 61031 (UA)</b>		
<b>(74)</b> Представник: <b>Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285</b>		

**(54) ЛІОФІЛІЗОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ****(57) Реферат:**

Винахід стосується ліофілізованого препарату для ін'єкцій, що містить бджолину отруту та додатково містить манітол, натрію хлорид, лідокаїну гідрохлорид та воду для ін'єкцій.

**UA 111273 C2**



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме стосується створення стабільних, швидко розчинних, ліофілізованих придатних для ін'єкцій препаратів для профілактики й лікування захворювань і патологічних станів опорно-рухового апарату, і може бути використаний також як засіб для поліпшення стану шкіри та як імуномодулятор і як протипухлинний засіб.

Широке застосування при лікуванні ряду захворювань суглобів запального характеру знайшла бджолина отрута. Давно відомо, що бджоларі рідше хворіють на ревматизм і подагру, ніж ті, хто не працює із бджолами й кого ці милі комахи не жалять. Бджолина отрута (по науковому апітоксин) - секрет отрутих залоз бджіл. При багатьох захворюваннях бджолина отрута не знає конкурентів. Але апітокситерапія (лікування бджолою отрутою) повинна проводитися тільки за призначенням лікаря.

Відомий гель для активізування кровообігу на ділянці хребта, уражених суглобів, надання протизапальної дії, покращення рухливості і функціонування уражених суглобів (пат. UA, № 31693, A61K 35/00, 25.04.2008, бюл. № 8), що містить воду спеціального очищення, пропіленгліколь, гелеутворювач, натрію гідрооксид, бодягу, бджолину отруту, екстракти ромашки, арніки, ПЕГ-40, гідрогенізовану касторову олію, консервант, парфумерну композицію.

Існує гель для профілактики артритів та артрозів (пат. UA, № 45503, Л61К 35/55, 10.11.2009, бюл. № 21), що містить бджолину отруту, німесулід, карбопол, гліцерин, поліпропіленгліколь, калію гідрооксид, ніпагін та воду очищену.

Відомий Меллівенон (Болгарія) - стандартизований препарат бджолоотрути для ін'єкційного, іонофоретичного (комбінованого з ультразвуком), бальнеологічного і зовнішнього використанням. Цей препарат виявився високоефективним при лікуванні хворих, які страждали на ревматичні артрити (Охотський Б.О., 1990).

Відомий Вірапін (Чехословаччина), що випускається у двох формах - у вигляді розчину для ін'єкцій і у вигляді мазі. Розчин Вірапіну містить 0,002 г очищеної бджолоїної отрути, новокаїн і ізотонічний розчин натрію хлориду - до 1 мол. Вірапін у вигляді мазі для зовнішнього застосування випускається в тубах по 20 г, де в 1 г міститься 0,15 мг бджолоїної отрути. Вірапін знайшов широке застосування при ревматизмі, неспецифічних поліартритах, міозиті, невралгії, радикуліті, ішіасі, алергічних захворюваннях. Мазь в 1 г містить 0,15 мг ліофілізованої бджолоотрути. Втирають мазь в зону болючості при поліартритах, ревматизмі, міозитах, редикулітах, невралгіях, захворюваннях суглобно-зв'язкового апарату.

Існує лікарський засіб "Апізартрон" (Німеччина), що має знеболюючу дію для парентерального введення. "Апізартрон" містить ліофілізовану бджолоїну отруту й фізіологічний розчин і застосовується для лікування ревматизму, ревматоїдних артритів, неспецифічних поліартритів. Апізартрон випускається у двох лікарських формах - у вигляді мазі й розчину для ін'єкцій. Мазь "Апізартрон" містить, крім бджолоїної отрути, 10 % метилсаліцилату й 1 % гірничного ефірного масла. Мазь придатна тільки для зовнішнього застосування у вигляді розтирань у місцях найбільшої хворобливості.

Апізартрон для ін'єкцій випускається в ампулах, що містять 0,1 мг ("перша міцність") і 1 мг ("друга міцність") сухої бджолоїної отрути. До ампули, що містить суху речовину, додається ампула дистильованої води для ін'єкцій.

Цей засіб вибраний як найближчий аналог. Недоліками названого засобу є його недостатня лікувальна дія.

В основу винаходу поставлена задача створення такого препарату, у якому завдяки вдалому сполученню інгредієнтів забезпечується стабільність та зниження токсичності бджолоїної отрути.

Поставлена задача вирішується наступним чином: у ліофілізований препарат для ін'єкцій, що містить бджолоїну отруту, додатково вводять манітол, натрію хлорид, лідокаїну гідрохлорид та воду для ін'єкцій, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

бджолина отрута	0,05-0,3
манітол	1,0-4,0
натрію хлорид	0,6-1,0
лідокаїну гідрохлорид	0,01-0,05
вода для ін'єкцій	решта.

Бджолина отрута допомагає при запальних захворюваннях шкіри, усуває нервові порушення. До складу бджолоїної отрути входить МСД-пептид (пептид-401), що здатний збільшувати проникність капілярів, подразнювати центральну нервову систему і який має протизапальну дію. Адолапін спричиняє протизапальний, болезаспокійливий і антиоксидантний ефекти. Палуронідаза каталізує розщеплення гіалуронової кислоти - основного компонента сполучної тканини, сприяючи проникненню бджолоїної отрути й інших активних компонентів

через шкіру. Провідним пептидом у бджолиній отруті є мелітин. Він активізує вироблення гормону корою надниркових залоз - кортизолу, тому його дія на організм людини, розцінюється, як імуносупресорна і імуномодуляторна. Мелітин знижує згортання крові, має гарну антибактеріальну властивість. Його кількість в складі бджолиної отрути становить близько 50 %.

Лідокаїну гідрохлорид місцево анестезуючий засіб, за допомогою якого здійснюють анестезію різних видів (термінальну, інфільтраційну, провідникову). Лідокаїну гідрохлорид також має виражену проти аритмічну активність. Стабілізує клітинні мембрани, блокує натрієві канали, збільшує проникність мембран для іонів калію, не порушуючи провідності, прискорює процес реполяризації клітинних мембран, скорочує тривалість потенціалу дії та ефективного рефрактерного періоду міокарда.

Манітол сприяє переходу рідини з тканин в судинне русло.

Натрію хлорид застосовується як дезінтоксикаційний засіб, для корекції стану систем організму у разі зневоднення, як розчинник інших лікарських препаратів.

Спосіб приготування препарату для парентерального застосування з отрути бджолиної полягає в приготуванні водного розчину з подальшою його ліофілізацією.

У реактор для приготування розчину наливають 45-48 л води для ін'єкцій при температурі 25-30° С, проводять барботацію протягом 10 хвилин очищеним азотом. Поступово при перемішуванні додають розраховану кількість натрію хлориду, маніту, отрути бджолиної та лідокаїну гідрохлорид. Розчин перемішують протягом 15-20 хвилин. Потім розчин піддають попередній фільтрації на фільтрі з порогом затримання 0,8 мкм з подальшою фільтрацією через стерильний фільтр з порогом затримання 0,22 мкм. Далі стерильний розчин в асептичних умовах розливають по 1 мл в ампули або флакони та направляють на ліофілізацію.

Ліофілізацію проводять в установках сублімаційної сушки типа ТГ-50 або ін. Заморожування продукту проводять при температурі -50-60 °С протягом 20 годин. Після чого здійснюють вакуумне обезводнення при температурі полиці -40 °С і глибині вакууму -5,2-5,6 Па. Підігрівання полиць включають через 2-3 години, досягши вакууму не нижче 0,1-0,2 Па. Швидкість нагрівання на етапі досушування складає 4-6 °С/год. Кінцева температура матеріалу (26±1) °С. Загальний час вакуумного обезводнення складає 20 годин.

Якість препарату після ліофілізації оцінювали на вигляд (наявність або відсутність таблетки в ампулі або флаконі). Висушений препарат запаюють в ампулах в асептичних умовах або закривають пробкою та закупорюють ковпачком при розливі розчину у флакони.

Використання натрію хлориду у складі препарату як речовини що надає розчину ізотонічність і речовини-наповнювача маніту дозволяє отримати після ліофільної сушки добре сформовану таблетку лікарського засобу, що розчиняється в 2 мл води для ін'єкцій протягом 1-2 хв.

Отриманий ліофільний препарат розводять водою для ін'єкцій. Отриманий розчин являє собою безбарвну або злегка жовтувату рідину зі специфічним запахом.

У таблиці наведені приклади рецептур. Збільшення чи зменшення кількісної частки компонентів веде до нестабільності препарату і не відповідності Державної Фармакопеї України. Введення бджолиної отрути у більшій чи меншій кількості не забезпечує оптимальний біологічно активний ефект.

Таблиця

Компонент	Склад компонентів, мас. %		
	1	2	3
Бджолина отрута	0,05	0,20	0,3
Манітол	1,0	2,0	4,0
Натрію хлорид	0,6	0,80	1,0
Лідокаїну гідрохлорид	0,01	0,02	0,05
Вода для ін'єкцій	решта		

Метою винаходу є підбір допоміжних речовин, які дозволяють в підібраному режимі процесу ліофілізації отримати стабільний препарат відповідний вимогам Державної Фармакопеї України, що пред'являються до ліофільних препаратів.

Сухі препарати, отримані ліофілізацією, не зазнають хімічних змін і не втрачають свої властивості, при тривалому зберіганні навіть при позитивних значеннях температури, унаслідок чого спрощуються умови транспортування і зберігання, збільшується термін придатності.

Приклад 1. У реактор для приготування розчину наливають 45-48 л води для ін'єкцій при температурі 25-30 °С, проводять барботацію протягом 10 хвилин інертним газом. Поступово при

перемішуванні додають 300 г натрію хлориду, 500 г маніту і 25 г отрути бджолиної, 5 г лідокаїну гідрохлориду. Розчин перемішують протягом 15-20 хвилин. Потім розчин піддають попередній фільтрації на фільтрі з порогом затримання 0,8 мкм з наступною фільтрацією через стерильний фільтр - з порогом затримання 0,22 мкм. Далі стерильний розчин в асептичних умовах розливають по 1 мл в ампули або флакони на 3 або на 5 мл.

Приклад 2. У реактор для приготування розчину наливають 45-48 л води для ін'єкцій при температурі 25-30 °С, проводять барботацію протягом 10 хвилин інертним газом. Поступово при перемішуванні додають 500 г натрію хлориду, 2000 г маніту, 150 г отрути бджолиного і 25 г лідокаїну гідрохлориду. Розчин перемішують протягом 15-20 хвилин. Потім розчин піддають попередній фільтрації на фільтрі з порогом затримання 0,8 мкм з наступною фільтрацією через стерильний фільтр з порогом затримання 0,22 мкм. Далі стерильний розчин в асептичних умовах розливають по 1 мл в ампули або флакони на 3 або на 5 мл.

Таким чином, запропонований препарат, завдяки вдалому сполученню активних речовин володіє ярко вираженими протизапальними властивостями, може бути застосований для лікування невралгічних захворювань і зняття м'язових і суглобних болів різного походження (ревматизму, подагри, забитих місць, розтягань, лікування гематом), також можливе використання як імуномодуючого засобу та протипухлинного засобу.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Ліофілізований препарат для ін'єкцій, що містить бджолину отруту, який **відрізняється** тим, що додатково містить манітол, натрію хлорид, лідокаїну гідрохлорид та воду для ін'єкцій, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

бджолина отрута	0,05-0,3
манітол	1,0-4,0
натрію хлорид	0,6-1,0
лідокаїну гідрохлорид	0,01-0,05
вода для ін'єкцій	решта.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601