



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **101837**

(13) **C2**

(51) МПК

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 35/64** (2006.01)

**A61P 37/04** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2010 13748**

(22) Дата подання заявки: **19.11.2010**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **13.05.2013**

(41) Публікація відомостей  
про заявку: **25.05.2012, Бюл.№ 10**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **13.05.2013, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):

**Тихонов Олександр Іванович (UA),  
Ємельянов Андрій Вікторович (UA),  
Алмакаєва Людмила Григорівна (UA),  
Скрипник-Тихонов Ростислав Ігоревич  
(UA),  
Муртіщев Олександр Михайлович (UA),  
Чехута Олександр Олександрович (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002,  
Україна (UA),  
Тихонов Олександр Іванович,  
вул. Червоноармійська, 8/10-А, кв. 55, м.  
Харків, 61052 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

UA 89115 C, 25.12.2009

CN 1286980 A, 14.03.2001

RU 2 310 462 C1, 27.03.2006

Розробка складу і технології таблеток на  
основі сублімованого меду та обніжжя  
бджолиного / І.А. Сокурєнко, С.О. Тихонова  
// Вісник фармації. - 1998. - № 1. - С. 29-32

**(54) ІН'ЄКЦІЙНИЙ ЗАСІБ З ІМУНОСТИМУЛЮЮЧИМИ ТА ЗАГАЛЬНОЗМІЦНЮЮЧИМИ  
ВЛАСТИВОСТЯМИ НА ОСНОВІ МЕДУ**

(57) Реферат:

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

**UA 101837 C2**



Винахід належить 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. Як допоміжні речовини та розчинники 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 підвищена за рахунок використання допоміжних комплексів макро- та мікроелементів, споріднених до організму людини.

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

Поставлена задача вирішується таким чином, що ін'єкційний засіб з імуностимулюючими та загальнозміцнюючими властивостями, що містить вуглеводи, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та розчинник - воду для ін'єкцій, на відміну від прототипу згідно з винаходом 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.

Винаходом передбачено, що як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини заявлений засіб може містити кислоту лимонну безводну та натрію цитрат тризаміщений.

Оптимальний варіант заявленого засобу згідно з винаходом 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 квіткового меду шляхом висушування (ліофілізація або інший метод сушіння).

Заявлений засіб передбачає використання стандартизованої субстанції меду натурального порошкоподібного, яка відповідає вимогам ТУ У 01.2-02010936-001:2007. Мед натуральний порошкоподібний одержують згідно 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 як оптимальні допоміжні речовини 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 запаюють. Процес здійснюють в умовах, що відповідають вимогам належної виробничої практики GMP.

Винахід 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 пор 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 запаляли.

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 порошкоподібний	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 порошкоподібний	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 залишалася 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 імунотетимуючої 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  $3 \times 10^6$ ), 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 імунотетимуючі властивості заявленого засобу.

Таким чином, заявлено новий ін'єкційний засіб з імунотетимуючими та загальнозміцнюючими властивостями на основі меду натурального порошкоподібного. Поряд з вираженою фармакологічною дією, обумовленою цілющими, в тому числі загальнозміцнюючими властивостями меду, заявлений 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. Тихонов Л.И., Тихонова С.А., Ярних Т.Г. 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. К.: Морион, 2008. - Т.І. - С. Л-363 -Л-364 т.ІІ, с.-69.

3. Патент 69676А, Україна, МПК 7 А61К9/08, заявл. 13.11.2003, опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9, 2004.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 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         | 1,0-10,0 |
| порошкоподібний         |          |
| фармацевтично прийнятні | 0,05-0,1 |
| допоміжні речовини      |          |
| вода для ін'єкцій       | решта.   |
2. Засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини містить кислоту лимонну безводну та натрію цитрат тризаміщений.
- 10 3. Засіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):
- |                            |        |
|----------------------------|--------|
| мед натуральний            | 2,5    |
| порошкоподібний            |        |
| кислота лимонна безводна   | 0,045  |
| натрію цитрат тризаміщений | 0,03   |
| вода для ін'єкцій          | решта. |

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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

---

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