



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105058

(13) C2

(51) МПК

A61K 36/86 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 03971	(72) Винахідник(и):	Гонтова Тетяна Миколаївна (UA), Рубан Олена Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	02.04.2012	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2014	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	RU 2259835 C2; 10.09.2005 Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. За ред. А.М. Гродзінського, Київ, Головна редакція Української радянської енциклопедії ім. М.П. Бажана, 1991, С.440- 441 Компендіум. Лекарственные препараты 2000/2001 / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев, "Морион", 2000. - С. Л- 645, Л-915, Л-943, С-156 (5 стор.) Witkowska-Banaszczak E., Bylka W. et al. Antimicrobial activity of viola tricolor herb. Fitoterapia, Jul. 2005; 76(5):458-61, PMID: 15893888 (реферат).
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2013, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2014, Бюл.№ 7		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК З ІМУНОСТИМУЛЮЮЧОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до лікарських засобів рослинного походження з імуностимулюючою дією. Фармацевтична композиція з імуностимулюючою дією у формі таблеток має наступний склад (мас. %):

білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки триколірної та/або фіалки польової	33,33
целюлоза мікрокристалічна	46,67
колідон	10,0
лактоза	9,0
кальцію стеарат	1,0.

UA 105058 C2

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до лікарських засобів рослинного походження з імуностимулюючою дією, і може бути використаний з лікувально-профілактичною метою у комплексній терапії широкого кола захворювань.

У сучасній медичній практиці спостерігається тенденція зростання попиту на лікарські засоби на основі рослинної сировини, які, на відміну від більшості засобів синтетичного походження, не мають побічної дії, відрізняються гіпоалергенністю, є нетоксичними та придатні до тривалого вживання. Такі властивості важливі для засобів імуностимулюючої дії, показаних хворим різних вікових груп.

Природним імуностимулятором рослинного походження є ехінацея пурпурова / вузьколиста [1], препарати якої призначають при захворюваннях, пов'язаних з послабленням функціонального стану імунної системи, викликаного різними причинами.

Широко застосовуються настойки ехінацеї пурпурової [1].

Недоліками такої лікарської форми можна вважати наявність спирту етилового, показаного далеко не всім хворим, особливо молодшого і старшого віку, та проблематичність точного дозування активної діючої речовини.

Відомий препарат Ехінацея-Ратіофарм [1] у формі таблеток з вмістом сухого спресованого соку, віджатого з трави ехінацеї пурпурової. Як допоміжні інгредієнти препарат містить сорбітол, натрію цикламат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний. Препарат показаний при захворюваннях, пов'язаних з виснаженням функціонального стану імунної системи, викликаним хронічними запальними захворюваннями, впливом іонізуючої радіації, дією ультрафіолетового випромінювання, хіміотерапевтичними засобами, тривалим лікуванням антибіотиками.

Враховуючи багатофакторність впливу сучасних умов життя на імунну систему людини, важливою проблемою є розширення арсеналу імуностимулюючих засобів рослинного походження.

Задача винаходу полягає у створенні нового фармакологічного засобу, який завдяки використанню оригінальної біологічно активної речовини, а саме білково-полісахаридного комплексу з трави фіалки, у оптимальному сполученні з фармацевтично прийнятими формоутворюючими допоміжними речовинами забезпечує виражену імуностимулюючу дію і придатний до тривалого вживання без небажаних побічних ефектів.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція у формі таблеток з імуностимулюючою дією, що вміщує активну діючу речовину рослинного походження, згідно з винаходом додатково містить целюлозу мікрокристалічну, колідон, лактозу та кальцію стеарат, а як активну речовину містить білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки триколірної (*Viola tricolor*) та/або фіалки польової (*Viola arvensis*), при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки триколірної та/або фіалки польової	33,33
целюлоза мікрокристалічна	46,67
колідон	10,0
лактоза	9,0
кальцію стеарат	1,0.

В оптимальному варіанті фармацевтична композиція виконана у формі таблеток масою 0,3 г наступного складу (г):

білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки триколірної та/або фіалки польової	0,100
целюлози мікрокристалічної	0,140
колідон	0,030
лактоза	0,027
кальцію стеарат	0,003.

Як активну діючу речовину авторами вибрано білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки триколірної та/або фіалки польової. Це оригінальна лікарська субстанція, одержана авторами наступним чином. Висушену подрібнену сировину екстрагують спиртом етиловим 50 % за методом дрібної мацерації. Спиртовий екстракт, що зливається, може бути

використаний у подальшому при створенні протизапальних засобів. Шрот, що залишається, екстрагують десятикратною кількістю води при температурі 90 °С протягом 6-8 годин з наступною фільтрацією та упарюванням фільтрату до 1/3 об'єму, осадженням полісахаридів спиртом етиловим 96 %, промиванням відфільтрованого осаду спиртом етиловим 96 % та сушкою. Вихід готового продукту складає 7,6 %. Одержана речовина представляє собою білково-полісахаридний комплекс (БГЖ), який містить суміш полісахаридів з білковими компонентами та макро- і мікроелементами. Авторами вперше було виявлено ефективну імуностимулюючу дію БГЖ, одержаного за наведеним вище способом.

Відомо, що фіалка триколірна і фіалка польова мають однаковий спектр фармакологічної дії, який поєднує антисептичні, протизапальні, бронхолітичні, відхаркувальні, діуретичні, слабкі жовчогінні й спазмолітичні властивості [2]. В аптечній мережі фіалка триколірна / польова представлена у вигляді трави сушеної, яку застосовують у формі водного настою при гострому та хронічному бронхіті [1].

Лікарський засіб у формі таблеток імуностимулюючої дії з вмістом білково-полісахаридного комплексу з трави фіалки триколірної/польової не відомий з джерел інформації.

Вибір фармацевтично прийнятних формоутворюючих допоміжних речовин для заявленої фармацевтичної композиції у формі таблеток було здійснено експериментальним шляхом.

Целюлоза мікрокристалічна у кількості 46,67 мас% у складі заявленої композиції виконує роль зв'язувальної речовини/ розріджувача, абсорбенту та наповнювача.

Колідон (повідон за ДФУ) у концентрації 10 мас% проявляє властивості носія для активної діючої речовини, сприяє покращенню її розчинності і біодоступності за рахунок утворення водорозчинних комплексів. Крім того, колідон має властивості активного фармацевтичного інгредієнта (плазмозамінник, дезінтоксикатор, антидот).

Лактоза - молочний цукор - у кількості 2,0 мас% у таблетках заявленої фармацевтичної композиції відіграє роль наповнювача (розріджувача).

Кальцію стеарат у кількості 1,0 мас% є ковзною речовиною таблеткової маси.

Запропонована якісна і кількісна сукупність допоміжних речовин у поєднанні з активною діючою речовиною забезпечує як ефективну імуностимулюючу фармакологічну дію заявленого засобу, так і високі технологічні показники таблеток як лікарської форми.

Заявлену фармацевтичну композицію у формі таблеток одержують наступним чином. Відважують у необхідній кількості та просіюють всі компоненти, які ретельно перемішують. Таблетки одержують шляхом прямого пресування.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для одержання заявленої фармацевтичної композиції зважили та просіюли 100,0г білково-полісахаридного комплексу з трави фіалки триколірної та фіалки польової, 140,0 г целюлози мікрокристалічної, 30,0 г колідону, 27,0 г лактози та перемішали у змішувачі. Після закінчення перемішування суміш піддали прямому пресуванню на таблетковому пресі. Отримані таблетки розфасували у контурні чарункові упаковки. (Кількісний вміст компонентів наведений без збільшення на технологічні витрати). Одержали 1000 таблеток масою 0,3 г наступного складу на 1 таблетку, г:

білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки триколірної та фіалки польової	0,100
целюлоза мікрокристалічна	0,140
колідон	0,030
лактоза	0,027
кальцію стеарат	0,003.

Приклад 2. Імуностимулюючу активність заявленої фармацевтичної композиції вивчали за фармакологічною дією білково-полісахаридного комплексу (БПК) з трави фіалки триколірної та / або фіалки польової, взятого у різних розведеннях. Дослідження проводили за методом Т-розеткоутворення, що базується на явищі спонтанного розеткоутворення лімфоцитів людини з еритроцитами барану [3]. Гепаринізовану кров, яка була взята з ліктевої вени, розводили розчином Рінгера в співвідношенні 1:2, нашаровували на градієнт густини фікол-верографії (1,077) та центрифугували 15 хв при 300 об/хв. Одержане лімфоцитарне кільце переносили в градуйовану центрифужну пробірку та відмивали фізіологічним розчином, одержували чисту завись лімфоцитів людини.

Для роботи підготували необхідну концентрацію лімфоцитів - 2 10⁶ клітин в 1 мл та робили розведення БПК 10 %, 5 %, 2,5 %, 0,62 %, 0,5 %, 0,3 %. Як порівняння були використані зразки

- препаратів рекутан та настойка ехінацеї. До 1 мл чистої зависі лімфоцитів додали 0,02мл розведених субстанцій БПК та препаратів порівняння, інкубували протягом 15 хв при температурі 37 °С, потім додавали 0,1 мл 1 % зависів еритроцитів барана, інкубували протягом 10 хв при температурі 37 °С. Припинення реакції проводили шляхом центрифугуванням протягом 2 хв при 1500 об/хв. Як критерії оцінки виступала кількість лімфоцитів та розеткоутворюючих клітин. Результати наведені у табл. 1.

Таблица 1

Імуностимулююча активність БПК заявленої
фармацевтичної композиції у співставленні з препаратами порівняння (m=5, X±ΔX)

Варіанти дослідів	Розведення експериментальних зразків БПК, %						
	10,0	5,0	2,5	1,25	0,62	0,5	0,3
БПК	36,8±0,2	44,2±0,4	46,0±0,2	46,5±0,4	48,6±0,4	64,7±0,9	55,7±0,4
Рекутан	60,6±0,5						
Настойка ехінацеї	66,1±0,3						

- За даними табл. 1 під дією БПК кількість клітин, здатних до розеткоутворення, збільшувалась при зменшенні концентрації від 10 до 0,5 %. У дозі 0,5 % БПК проявляв максимум дії на розеткоутворення.

На підставі проведеного дослідів можна зробити висновок, що заявлена фармацевтична композиція з вмістом білково-полісахаридного комплексу із трави фіалки триколірної та/або фіалки польової має виражену імуностимулюючу дію на рівні препаратів порівняння.

- Рослинне походження активної діючої речовини та збалансований склад допоміжних речовин обумовлюють м'яку лікувально-профілактичну дію композиції без побічних ефектів.

Заявлена фармацевтична композиція може бути одержана з використанням стандартного обладнання за простою технологією.

Джерела інформації:

1. Компендіум. Лекарственные препараты 2008. В двух томах. Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, Киев, "Морион", 2008. Т. I, С.С-229; С.Л-1752-Л-1753; С.С-258.
2. Лікарські рослини. Енциклопедичний довідник. За ред. А.М.Гродзінського, Київ, Головна редакція Української радянської енциклопедії ім... М.П.Бажана, 1991, С.440-441.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр".- 1-е вид.-Х.:РІРЕГ, 2001.-556с.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція у формі таблеток з імуностимулюючою дією, що вміщує активну діючу речовину рослинного походження, яка **відрізняється** тим, що додатково містить целюлозу мікрокристалічну, колідон, лактозу та кальцію стеарат, а як активну речовину містить білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки триколірної (*Viola tricolor*) та/або фіалки польової (*Viola arvensis*), при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки
триколірної та/або фіалки польової 33,33

целюлоза мікрокристалічна 46,67
колідон 10,0
лактоза 9,0
кальцію стеарат 1,0.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі таблеток масою 0,3 г наступного складу (г):

білково-полісахаридний комплекс з трави фіалки
триколірної та/або фіалки польової 0,100

целюлоза мікрокристалічна 0,140

колідон	0,030
лактоза	0,027
кальцію стеарат	0,003.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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