



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112229** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 25/00
A61P 37/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 05530	(72) Винахідник(и): Книш Євгеній Григорович (UA), Панасенко Олександр Іванович (UA), Парченко Володимир Володимирович (UA), Саліонов Володимир Олександрович (UA), Киричко Борис Павлович (UA), Звенігородська Таміла Владиславівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.05.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.12.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23	(73) Власник(и): Саліонов Володимир Олександрович, вул. Знаменська, 44-б, м. Запоріжжя, 69035 (UA)

(54) ВЕТЕРИНАРНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТА ІМУНОКОРЕГУЮЧОЇ ДІЇ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

(57) Реферат:

Ветеринарний лікарський засіб протизапальної та імунокорегуючої дії у формі таблеток, який містить ядро таблетки, що включає активну речовину та як допоміжні речовини - мікрокристалічну целюлозу, цукрову пудру та кислоту стеаринову або кальцію стеарат, а також оболонку, що включає полівінілпіролідон, причому як активну речовину він містить натрію 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат та додатково допоміжну речовину крохмаль, а оболонка додатково включає окипропілметилцелюлозу-606, двоокис титану, твін-80, тартазин та воду.

UA 112229 U

Корисна модель стосується фармації та ветеринарії та може бути використаною у фармацевтичній промисловості при створенні медикаментозних засобів з протизапальною та імунорегуючою дією для ветеринарних потреб.

Пошук активних сполук, здатних без побічних ефектів впливати на початкові етапи ініціації і розвитку запальних процесів, є найважливішим завданням сучасної ветеринарної медицини. В ветеринарній практиці використовується ряд засобів для корекції перебігу запальних процесів, але деякі з них не завжди є достатньо ефективними, інколи можуть викликати побічні реакції тощо. Це обумовлює пошук нових препаратів та їх лікарських форм, які були б високоефективними та безпечними, що дозволило б покращити результати лікування

запальних хвороб у тварин та розширити арсенал вітчизняних засобів у ветеринарії.

Відомі таблетки "Ветальгін", які містять суміш "Диклофенаку" (натрієва сіль 2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-фенілоцтової кислоти) з "Дротаверином" ((1-(3,4-діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін) як активну основу, а як допоміжні інгредієнти для формування таблетки-ядра і оболонки - цукрову пудру, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, оксиметил целюлозу, кислоту стеаринову або кальцію стеарат, поліетиленоксид (Машковский М.Д. Лекарственные средства - Харьков, "Торсинг" 1998, Т. № 1, С. - 172). Комбінований препарат "Ветальгін" має безпечну, спазмолітичну і протизапальну дію. Цей лікарський засіб приймаємо за прототип.

Спільними суттєвими ознаками засобу-прототипу та корисної моделі, що пропонується, є наявність у складі засобів активної діючої речовини та допоміжних речовин - мікрокристалічної целюлози, полівінілпіролідону, цукрової пудри та кислоти стеаринової або кальцію стеарату. Також спільною ознакою є те, що засіб має лікарську форму - таблетки, вкриті оболонкою.

Але пігулки-прототип хоча і виявляють протизапальну активність, однак її величина недостатньо висока, пігулки мають у своєму складі дві діючі речовини, можуть викликати алергічні реакції з боку шкіри, при тривалому їх використанні можуть виникати системні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та печінки.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення лікарського засобу шляхом зміни його складу, що забезпечить підвищення фармакологічної дії засобу та ефективності його застосування.

Поставлена задача вирішується тим, у що у ветеринарному лікарському засобі протизапальної та імунорегуючої дії у формі таблеток, який містить ядро таблетки, що включає активну речовину та як допоміжні речовини - мікрокристалічну целюлозу, цукрову пудру та кислоту стеаринову або кальцію стеарат, а також оболонку, що включає полівінілпіролідон, новим є те, що як активну речовину він містить натрію 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат та додатково допоміжну речовину крохмаль, а оболонка додатково включає оксипропілметилцелюлозу-606, двоокис титану, твін-80, тартразин та воду, при наступному співвідношенні компонентів в г на одну таблетку масою 0,1 г:

натрію 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату	0,027-0,033 г
мікрокристалічна целюлоза-102	0,014-0,016
крохмаль	0,005-0,007
цукрова пудра	0,033-0,037
кальцію стеарат або кислота стеаринова	0,002-0,003
при цьому оболонка містить:	
полівінілпіролідон	0,003-0,004
оксипропілметилцелюлоза-606	0,0032-0,0035
двоокис титану	0,005-0,006
твін-80	0,0010-0,0011
тартразин	0,0023-0,0025
вода	достатня кількість.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Прогресивний розвиток сучасної ветеринарної медицини потребує впровадження в практику нових малотоксичних та високоактивних у фармакологічному відношенні лікарських препаратів. Саме такими препаратами є похідні триазолу. Різнобічна дія таких біологічно активних речовин поряд із незначною токсичністю створюють підґрунтя для використання їх у створенні лікарських засобів, зокрема таких, що мають протизапальну та імунорегуючу дію.

В патогенезі розвитку і перебігу запальних процесів, велику роль відіграють цитокіни. Дисбаланс у системі цитокінів має суттєвий вплив на перебіг запальної реакції.

Дослідження впливу пропонованого засобу, який містить як активну речовину похідне триазолу - натрію 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату - на прозапальну та протизапальну ланку цитокінових порушень проводилось при експериментальному відтворенні гострого набряку запалення в щурів.

5 Експеримент проводили на 60-ти білих безпородних клінічно здорових самцях щурів масою 170-220 г.

10 Відтворення гострого набряку запалення проводили шляхом введення підшкірно в задню лапу флогогенного агенту, до складу якого входять розчини карагеніну, агару, каоліну та формаліну. Тварин розподілили на три групи: I - інтактні (n=5), II - контроль - тварини, яким після відтворення гострого запалення вводили фізіологічний розчин (n=5), III - дослідні, яким після відтворення гострого запалення вводили протягом семи днів засіб, що пропонується, в дозі 6 мг (n=5). Для досліджень відбирали зразки крові на першу, третю та сьому добу експерименту. В сироватці крові визначали вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α та протизапального цитокіну ІЛ-10. Результати змін показників прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α у сироватці крові щурів наведені в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α в сироватці крові білих щурів, М \pm m

Показники	Групи тварин	Період дослідження, доба		
		1	3	7
ІЛ-1 β , нг/мл	1 (n=5)	4,32 \pm 0,3	4,4 \pm 0,22	4,37 \pm 0,2
	2 (n=5)	8,4 \pm 0,5***	9,4 \pm 0,21***	7,5 \pm 0,3***
	3 (n=5)	7,9 \pm 0,42	5,24 \pm 0,3***	5,3 \pm 0,34**
ІЛ-6, нг/мл	1 (n=5)	4,2 \pm 0,3	4,9 \pm 0,5	4,6 \pm 0,3
	2 (n=5)	15,5 \pm 1,03***	14 \pm 0,9***	12,1 \pm 1,02**
	3 (n=5)	13,7 \pm 0,8	9,4 \pm 0,5**	7,3 \pm 0,6*
ФНП- α , нг/мл	1 (n=5)	6,4 \pm 0,4	6,0 \pm 0,43	6,4 \pm 0,3
	2 (n=5)	8,4 \pm 0,51*	12,4 \pm 0,82*	14,7 \pm 1,2**
	3 (n=5)	8,2 \pm 0,4	8,43 \pm 0,6*	8,7 \pm 0,5**

Примітки:

1. * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з інтактними тваринами;
2. * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з тваринами з відтвореним запаленням.

Таблиця 2

Динаміка вмісту протизапального цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові білих щурів, М \pm m

Показники	Групи тварин	Період дослідження, доба		
		1	3	7
ІЛ-10, нг/мл	1 (n=5)	5,2 \pm 0,6	6,0 \pm 0,74	5,7 \pm 0,6
	2 (n=5)	6,5 \pm 0,52	7,3 \pm 0,6	14,7 \pm 1,1***
	3 (n=5)	6,3 \pm 0,5	10,4 \pm 0,7*	19,62 \pm 0,9*
	4 (n=5)	6,6 \pm 0,48	8,3 \pm 0,63*	16,53 \pm 0,88*

Примітки:

1. * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з інтактними тваринами;
2. * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 порівняно з тваринами з відтвореним запаленням
- 4 (n=5) - група тварин із диклофенаком натрію.

20 Нашими дослідженнями було встановлено, що при формуванні гострого запального процесу у тварин другої групи вже на першу добу збільшується вміст ІЛ-1 β до 8,4 \pm 0,5 нг/мл (p<0,001) в порівнянні з показниками інтактних тварин (4,32 \pm 0,3 нг/мл). На третю добу та сьому добу рівень ІЛ-1 β в сироватці крові зростає до 9,4 \pm 0,21 нг/мл (p<0,001) та 7,5 \pm 0,3 нг/мл (p<0,001) відповідно. У тварин третьої групи вміст у сироватці крові прозапального інтерлейкіну 1 β на третю (5,24 \pm 0,3

нг/мл) та сьому добу ($5,3 \pm 0,34$ нг/мл) вірогідно менший в порівнянні з білими щурами другої групи (29 %, $p < 0,01$).

Вміст ІЛ-6 в сироватці крові контрольних та дослідних тварин значно вищий за показники тварин інтактною групи ($15,5 \pm 1,03$ та $13,7 \pm 0,8$ нг/мл, $p < 0,001$). Але, вже починаючи з третьої доби показник ІЛ-6 вірогідно нижчий в тварин третьої групи ($9,4 \pm 0,5$ нг/мл в порівнянні з $14 \pm 0,9$ нг/мл, $p < 0,01$). На сьому добу вміст цитокину ІЛ-6 в сироватці крові тварин дослідної групи становить $7,3 \pm 0,6$ нг/мл, що на 42 % менше показника контрольної групи ($p < 0,05$). Зниження ІЛ-6 в крові найімовірніше відображає зменшення його продукції макрофагами і лімфоїдними дендритними клітинами.

Рівень ФНП- α в сироватці крові щурів другої групи вірогідно збільшений в порівнянні з інтактними тваринами на першу ($8,4 \pm 0,51$, $p < 0,05$), третю ($12,4 \pm 0,82$, $p < 0,05$) та сьому добу ($14,7 \pm 1,2$, $p < 0,01$). В третій дослідній групі показник ФНП- α протягом семи днів має незначні коливання ($8,2 \pm 0,4$ - $8,7 \pm 0,5$ нг/мл) та є вірогідно нижчим за контроль ($p < 0,01$).

Отже, при формуванні гострого асептичного запалення реєстрували вірогідне підвищення вмісту прозапальних цитокинів у сироватці крові тварин як дослідної, так і контрольної груп. Варто відзначити, що в групі, де застосовували засіб, що пропонується, в динаміці вміст прозапальних цитокинів зменшувався в порівнянні з контролем. Отримані дані можуть свідчити про гальмівний вплив пропонованого засобу на розвиток запального процесу.

Імунореґуюча дія препарату полягає в зміні цитокинового профілю, зокрема у зниженні в динаміці вмісту прозапальних цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α на третю добу дослідження та підвищенні вмісту протизапального цитокину ІЛ-10 на сьому добу в порівнянні з контролем.

Пропонований засіб у вигляді таблеток, покритих оболонкою, отримують таким чином. Проводять змішування активної основи та допоміжних інгредієнтів для формування таблетки-ядра, що являють собою композицію цукрової пудри, мікрокристалічної целюлози, кальцію стеарату або кислоти стеаринової, зволоження одержаної суміші, сушіння отриманих гранул різної розмірності, сухе гранулювання через гранулятор з каліброваними отворами, таблетування каліброваних гранул в таблетки-ядра і передачу їх на стадію нанесення оболонки із композиції оксипропілметилцелюлози, двоокису титану, твіну-80, полівінілпіролідону і тартразину в розчині, за рахунок того, що зволоження суміші для таблеток-ядер виконують 5-7 % крохмальним клейстером при масовому співвідношенні клейстеру до зволоженої суміші 1:25-30, змішуючи суміш з клейстером до рівномірного розподілу вологи по всій масі, при цьому для клейстеру використовують картопляний крохмаль з вихідним рівнем вологості 1,8-2,2 %, в суміші для таблетки-ядра як активна основа використовується натрію 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, як допоміжні речовини використовуються мікрокристалічна целюлоза марки МКЦ-102, а в розчині для оболонки використовується оксипропілметилцелюлоза марки ОПМЦ-606. Для виготовлення розчину для нанесення оболонки на таблетки-ядра ОПМЦ, заливають киплячою водою, розводять холодною водою, вносять в розчин розтерті двоокис титану і твін-80, потім водні розчини полівінілпіролідону і тартразину, ретельно перемішують розчин і передають на стадію нанесення оболонки на таблетки-ядра. Покриття таблеток-ядер оболонкою ведуть в апараті псевдокиплячого шару при температурі 90 °С в зоні покриття. Фармакологічні і технологічні переваги лікарського засобу з таким вмістом інгредієнтів та їх співвідношенням по масі обумовлені:

- а) високою фармакологічною активністю;
- б) стабільністю;
- в) міцністю (не нижче 40 ньютонів);
- г) високою біодоступністю, а саме високою розчинністю в воді;
- д) однорідністю маси.

Приклад 1. Склад та технологія виробництва таблеток-ядер.

Кількість діючих та допоміжних речовин, взятих для виробництва 10000 г таблеток-ядер в г:

натрію 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату	2857,14
цукрової пудри	3333,33
мікрокристалічної целюлози (МКЦ-102)	1428,57
кальцію стеарату або кислоти стеаринової	285,71
картопляного крохмалю	571,42.

Цукор рафінад подрібнюють на млині. Натрію 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, цукрову пудру, кальцію стеарат, МКЦ і ПВП перемішують не менш 3 хвилин. Одержану суміш зволожують 6 % крохмальним клейстером (0,9 кг) і продовжують перемішувати не менш 5 хвилин. Масу сушать при температурі 40 °С \pm 2 °С до вмісту остаточної вологи 2-3 %. Висушені гранули пропускають через гранулятор з діаметром отворів на сітці 1,5-2 мм.

Таблетування проводять на таблетковій машині РТМ-41. Середня маса таблеток знаходиться в межах 0,095-0,110; розчинність не менше 85 % за 45 хвилин і міцність 40 ньютон.

Приклад 2. Склад та технологія покриття ядер

Склад інгредієнтів оболонки для покриття 10000 г таблеток-ядер

Оксипропілметилцелюлози(ОПМЦ-606)	333,33 г
Двоокису титана	476,19 г
Твіна-80	104,76 г
Полівінілпіролідону (ПВП)	380,95 г
Тартразину	228,57 г
Води очищеної	11,8 кг

5

Приготування системи для покриття таблеток-ядер: 333,33 г ОПМЦ-606 заливають 5 кг киплячої очищеної води, через 3-4 години після повного набухання ОПМЦ суміш розводять 2,8 кг очищеної холодної води. Паралельно готують розчин ПВП із 380,95 г ПВП та 3 кг очищеної води при нагріванні. Розтирають в ступці 476,19 г двоокису титану з 104,76 г твіну-80 змивають 0,7 кг води очищеної. 228,57 г тартразину розчиняють в 0,3 кг води очищеної. Приготовлені розчини ОПМЦ, ПВП і тартразину змішують, прибавляють суміш діоксиду титану з твіном-80, котрий змивають 0,7 кг очищеної води. Одержану суміш фільтрують крізь марлю. Покриття таблеток проводять в апараті псевдокиплячого шару при температурі 90-95 °С (в зоні покриття). Швидкість подачі плівкоутворюючої суміші - 400 мл за хвилину. Після подачі всієї суміші для покриття, таблетки вдержують при тій же температурі для висушування. Готові таблетки вивантажують та після охолодження, фасують. Одержані таблетки світло-жовтого кольору. Середня маса - в межах 0,095-0,110 г. Розчинність - не менше 85 % за 45 хвилин і міцність 40 ньютон.

10

15

20

Таким чином, засіб, що заявляється, забезпечує високу протизапальну ефективність та додаткову імунотропну дію, і може бути запропонованим для промислового виробництва препаратів із зазначеною фармакологічною активністю для ветеринарних потреб.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25

Ветеринарний лікарський засіб протизапальної та імунотропної дії у формі таблеток, який містить ядро таблетки, що включає активну речовину та як допоміжні речовини - мікрокристалічну целюлозу, цукрову пудру та кислоту стеаринову або кальцію стеарат, а також оболонку, що включає полівінілпіролідон, який **відрізняється** тим, що як активну речовину він містить натрію 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат та додатково допоміжну речовину крохмаль, а оболонка додатково включає оксипропілметилцелюлозу-606, двоокис титану, твін-80, тартразин та воду, при наступному співвідношенні компонентів в г на одну таблетку масою 0,1 г:

30

натрію 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату	0,027-0,033
мікрокристалічна целюлоза-102	0,014-0,016
крохмаль	0,005-0,007
цукрова пудра	0,033-0,037
кальцію стеарат або кислота стеаринова	0,002-0,003
при цьому оболонка містить:	
полівінілпіролідон	0,003-0,004
оксипропілметилцелюлоза-606	0,0032-0,0035
двоокис титану	0,005-0,006
твін-80	0,0010-0,0011
тартразин	0,0023-0,0025
вода	решта.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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