



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75940** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 35/42 (2006.01)
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 03558	(72) Винахідник(и): Тихонова Світлана Олександрівна (UA), Тихонов Олександр Іванович (UA), Шеремєт'єва Алевтина Валеріївна (UA), Гращенко Світлана Анатоліївна (UA), Гайдукова Олена Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.03.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2012, Бюл.№ 24	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) ГОМЕОПАТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНІВ

(57) Реферат:

Гомеопатичний засіб для лікування гострих і хронічних обструктивних захворювань легенів, містить порошок сурфактанту ліофілізованого у шостому сотенному розведенні та крупку цукрову.

UA 75940 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до гомеопатичних засобів у формі гранул з вмістом природної стандартизованої субстанції, а саме ліофілізованого порошку сурфактанту, призначених для лікування гострих та хронічних обструктивних захворювань легенів і може бути використана у комплексній терапії бронхіту, бронхіальної астми, альвеоліту, пневмонії.

Лікування хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легенів (бронхіт, бронхіальна астма, альвеоліт, пневмонія тощо) потребує тривалого використання значної кількості лікарських препаратів для усунення запальних процесів у дихальних шляхах, відновлення їх дренажної функції, ліквідації проявів дихальної недостатності. Це можуть бути бронхолітики, холінолітики, кортикостероїди, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, муколітики тощо [1]. Ці групи лікарських засобів характеризуються небажаним впливом практично на всі функції організму, що звужує межі їх призначення. Отже, на сьогодні немає досить ефективної та безпечної фармакотерапії хронічних обструктивних захворювань легенів, що спонукає до пошуку лікарських засобів серед інших сполук, що мають бронхопротекторний ефект і не досліджувалися у даному аспекті.

Необхідною сполукою для нормального функціонування легенів є сурфактант [2], який являє собою суміш поверхнево-активних речовин, що знаходяться на межі повітря - рідини у легеневицях альвеолах, тобто таку, що вистилає альвеоли зсередини. Сурфактант запобігає злипанню альвеол за рахунок поверхневого натягу рідини.

Відомо, що хронічні бронхолегеневі захворювання призводять до дефіциту ендogenous сурфактанту, що у свою чергу погіршує перебіг захворювання і може призвести до хвороби гіалінових мембран або респіраторного дистрес-синдрому. Тому, увага вчених приділяється замісній сурфактантній терапії тому, що даний синдром у дітей та дорослих часто пов'язаний з пошкодженням сурфактантної системи легенів [3, 4].

Відомий препарат "Екзосурф" [5] на основі кофосцерилу пальмі тату, який має властивості сурфактанту і полегшує розтяжність легенів. Засіб застосовують при респіраторному дистрес-синдромі у новонароджених шляхом інтратрахеального введення.

Одним з недоліків такого засобу можна вважати синтетичне походження діючої речовини.

Відомі препарати на основі природного сурфактанту, виділеного з легенів свиней - "Курсурф" [5] або з легенів великої рогатої худоби - "Альве-офакт" [6].

Відомий препарат "СуКрим" [6] з вмістом порошку природних фосфо-ліпідів сурфактанту.

Всі наведені препарати мають вузьке призначення (профілактика та лікування респіраторного дистрес-синдрому у новонароджених) і вводяться шляхом інтратрахеальної інсталяції (закапування у трахею), що вимагає спеціальних знань і навичок медичного персоналу,

З метою створення ефективних засобів для лікування захворювань легенів у дітей і дорослих перспективним є поєднання використання біологічно активних субстанцій та гомеопатичної технології. Це дозволяє зменшити кількість діючої речовини за рахунок послідовних розведень і, як наслідок, знизити собівартість препарату, нівелювати побічну та алергійну дії, збільшити тривалість застосування препарату при хронічних станах.

Задача корисної моделі полягає у створенні нового засобу для лікування гострих та хронічних обструктивних захворювань легенів на основі стандартизованої субстанції - ліофілізованого порошку сурфактанту, який дозволить поєднати переваги гомеопатичних лікарських засобів не зменшуючи при цьому ефективності препарату.

Поставлена задача вирішується таким чином, що гомеопатичний засіб для лікування гострих і хронічних обструктивних захворювань легенів, що містить природний сурфактант тваринного походження, згідно з корисною моделлю виконаний у формі гомеопатичних гранул з вмістом порошку сурфактанту ліофілізованого у шостому сотенному розведенні при наступному співвідношенні (г):

порошок сурфактанту	1,0
ліофілізований С6	
крупка цукрова	100,0

Як активний діючий компонент заявленого засобу обрано стандартизовану лікарську субстанцію - порошок сурфактанту ліофілізований, одержаний з легенів великої рогатої худоби або свиней (АНД затверджена наказом МОЗ України від 29.05.2003 р. № 230, РП № Р.04.00/01610), що дозволяє забезпечити необхідний рівень терапевтичної активності заявленого засобу.

Екзогенний сурфактант дозволяє поповнити дефіцит ендogenous сурфактанту при гострих і хронічних обструктивних захворюваннях легенів та підтримувати стабільність альвеолярної структури легенів шляхом зниження поверхневого натягіння в альвеолах при зменшенні їх

об'єму на видиху. Також сурфактант приймає участь у обміні газу та рідини через аерогематичний бар'єр, видаленні чужорідних часток з поверхні альвеол, захисті елементів стінки альвеол від ушкоджуючої дії окислювачів та перекису, а також в імунних реакціях. Він містить білки, які забезпечують швидкий розподіл фосфоліпідів на поверхні альвеол впродовж циклічно змінних величин поверхні легенів у циклі вдих-видих: сприяє реутилізації фосфоліпідів альвеолоцитами II типу, агрегуванню ліпополісахаридів грам-негативних бактерій і зв'язуванню деяких бактерій та вірусів [3].

Заявлений засіб створений з урахуванням основних принципів гомеопатії: подобі, малих доз, динамізації (потенціювання).

Кількісний склад діючої речовини (ступінь розведення) заявленого гомеопатичного засобу визначений експериментальним шляхом у дослідях на щурах на моделі набряку легенів, викликаного внутрішньочеревинним введенням хлористого амонію 6 % у дозі 400 мг/кг маси тварини. З усіх досліджених варіантів розведення лише засіб з вмістом порошку сурфактанту ліофілізованого у шостому сотенному розведенні (C6) при застосуванні у ліку-вально-профілактичному режимі забезпечив виживання дослідних тварин до 100 %

Заявлений засіб у формі гомеопатичних гранул є новим, не відомим з джерел інформації. Авторами вперше було одержано тритурацію і подальші розведення порошку сурфактанту ліофілізованого як нової в гомеопатичній практиці речовини тваринного походження, що дозволило рекомендувати заявлений засіб для лікування та профілактики гострих і хронічних обструктивних захворювань легенів у пацієнтів різних вікових груп.

Заявлений засіб одержують за стандартною процедурою [7, 8] наступним чином. Відважують у необхідній кількості компоненти. Готують тритурацію порошку сурфактанту ліофілізованого. Для цього стандартну допоміжну речовину (лактози моногідрат) ділять на 3 рівні частини і першою частиною швидко затирають пори фарфорової ступки. Додають порошок сурфактанту ліофілізований, суміш розтирають протягом 6 хв, зіскоблюють протягом 4 хв неметалевим пристроєм (наприклад, фарфоровим шпателем). Розтирають ще 6 хв, знову зіскоблюють протягом 4 хв, потім додають другу частину лактози моногідрату та продовжують як вказано вище. Аналогічні операції повторюють із останньою частиною лактози моногідрату. Таким чином, мінімальний час, необхідний для виконання всього процесу - 1 год. Весь процес повторюють знову тричі для отримання третього десяткового розведення тритурації. Потім одну вагову частину отриманої тритурації розчиняють у 10 вагових частинах води очищеної, струшують зверху вниз 10 разів. Далі 1 вагову частину отриманого розчину змішують з 100 ваговими частинами води очищеної, струшують зверху вниз 10 разів. Аналогічні операції повторюють двічі. Отримане таким чином п'яте сотенне розведення порошку сурфактанту ліофілізованого, використовують для одержання гомеопатичних гранул за відомою технологією [7, 8, 9].

Технологія одержання гомеопатичних гранул основана на адсорбції діючої лікарської речовини з водно-спиртового розчину на цукрову крупку (гранули). Насичення цукрової крупки порошком сурфактанту ліофілізованого у 5-му сотенному розведенні (1,0 г на 100,0 г цукрової крупки) здійснюється після попереднього змочування останньої спиртом етиловим 60 % з розрахунку 1,0 г на 100,0 г цукрової крупки. Після струшування протягом 10 хв і наступної сушки одержують гомеопатичні гранули, які містять порошок сурфактанту ліофілізований у 6-му сотенному розведенні C6.

Корисна модель ілюструється прикладами:

Приклад 1. Для приготування гомеопатичної тритурації порошку сурфактанту ліофілізованого відважили 9,0 г лактози моногідрату та перенесли на капсулу. Целулоїдною пластинкою розділили лактози моногідрат на 3 приблизно рівні частини. Першу частину лактози моногідрату помістили в ступку та затерли пори.

На терезах відважили 1,0 г порошку сурфактанту ліофілізованого, помістили у ступку, перемішали, а потім розтерли протягом 6 хв, зіскоблювали зі стінок ступки протягом 4 хв, знову розтерли 6 хв, зіскоблювали 4 хв. Додали другу частину лактози моногідрату і повторили аналогічні операції (6+4 та 6+4 хв). Потім додали третю частину лактози моногідрату і знову повторили операції розтирання та зіскоблення (6+4 та 6+4 хв). Отримали тритурацію порошку сурфактанту ліофілізованого у першому десятковому розведенні X1. Приготування тритурації порошку сурфактанту ліофілізованого X2 - проводили аналогічно, тільки до 9,0 г лактози моногідрату додали 1,0 г тритурації порошку сурфактанту ліофілізованого X1.

Приготування тритурації порошку сурфактанту ліофілізованого X3 - проводили аналогічно, тільки до 9,0 г лактози моногідрату додали 1,0 г тритурації порошку сурфактанту ліофілізованого X2.

Відважили 1,0 г тритурації порошку сурфактанту ліофілізованого Х3 та змішали з 9,0 г води очищеної, струсили 10 разів зверху вниз згідно гомеопатичної технології та отримали гомеопатичне розведення порошку сурфактанту ліофілізованого Х4 (С2). Далі відважили 1,0 г гомеопатичного розведення порошку сурфактанту ліофілізованого Х4 (С2) та змішали з 99,0 г води очищеної, струсили 10 разів зверху вниз та отримали гомеопатичне розведення порошку сурфактанту ліофілізованого С3. Аналогічні операції повторили двічі, причому гомеопатичне розведення порошку сурфактанту ліофілізованого С5 отримали, використовуючи замість води очищеної спирт етиловий 45 % (м/м). Отримане таким чином розведення, використали для одержання гомеопатичних гранул за відомою технологією. Готову цукрову крупку близько 100,0 г зволожили 1,0 г спирту етилового 60 % (м/м), просочили 1,0 г розведення порошку сурфактанту ліофілізованого С5, струшували 10 хв і висушили на повітрі. Одержали гомеопатичні гранули, які містять порошку сурфактанту ліофілізованого С6 на 100,0 г крупки цукрової.

Приклад 2

Вивчення гострої токсичності заявлених гомеопатичних гранул порошку сурфактанту ліофілізованого С6 (умовна назва препарату "Сурфотрит") проводили при внутрішньошлунковому введенні дослідним щурам.

Для виявлення можливих токсичних ефектів заявленого гомеопатичного засобу проводили порівняння з показниками групи тварин негативного контролю, які перебували в аналогічних умовах експерименту (всі експериментальні групи склалися з 6 тварин). Тварини дослідної групи внутрішньошлунково отримували розчин гомеопатичних гранул "Сульфотрит" у воді очищеній (5 мл/200 г маси тварини), тварини групи негативного контролю отримували тільки воду очищену в аналогічному об'ємі. Доступ тварин до води був вільним, до їжі їх допускали лише через три години після введення гомеопатичних гранул.

Термін спостереження за тваринами складав 14 діб після введення розчину гомеопатичних гранул "Сульфотрит". Спостереження за станом тварин проводили згідно з методичними рекомендаціями - занотовували клінічний стан, досліджували динаміку маси тіла на 3, 7 та 14 добу експерименту [10]. Після закінчення терміну спостереження тварин знеживлювали шляхом декапітації під ефірним наркозом, проводили розтин та макроскопічний огляд стану внутрішніх органів (печінка, нирки, легені, селезінка, серце, тимус, наднирники, сім'яники), які вилучали та зважували на вагах для розрахунку масових коефіцієнтів (МК). Розрахунок проводили за формулою:

$$МК = \frac{m}{M} \times 100 ,$$

де m - маса органу, г;

M - маса тварини, г.

Після внутрішньошлункового введення розчину гомеопатичних гранул "Сульфотрит" у дозі 5000 мг/кг у щурів ознак інтоксикації не спостерігали: тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігали. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена.

Як свідчать експериментальні дані, внутрішньошлункове введення розчину гомеопатичних гранул "Сульфотрит" у дозі 5000 мг/кг не спричиняє загибелі щурів

Аналіз динаміки маси тварин показав, що у тварин дослідної групи спостерігали достовірний приріст маси щодо вихідних даних вже на 7 добу, або на 14 добу у тварин негативного контролю, і зберігався до кінця дослідження. Розбіжностей між групами, які отримували розчин гомеопатичних гранул "Сульфотрит" та групою негативного контролю не встановлено.

Після закінчення терміну спостереження (14 діб) тварин знеживлювали і проводили розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів. При дослідженні слизових оболонок природних отворів під час розтину і огляді внутрішніх органів тварин, не було виявлено жодних ознак інтоксикації та проявів патологічних процесів. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин не відрізнялися від органів тварин контрольної групи.

Величина масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів наведена у табл. 1. Одноразове введення заявленого засобу у дозі 5000 мг/кг не призвело до статистично значущих змін масових коефіцієнтів, їх значення залишилися в межах даних інтактних тварин групи негативного контролю.

Таблиця 1

Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів при внутрішньошлунковому введенні заявленого гомеопатичного лікарського засобу

Внутрішні органи		Масові коефіцієнти (МК), $\bar{X} \pm S_x$	
		Негативний контроль	"Сурфотрит" 5000 мг/кг
Печінка		2,70±0,12	2,74±0,07
Нирки	Прав.	0,36±0,02	0,34±0,01
	Лів.	0,36±0,01	0,34±0,01
Легені		0,80±0,10	0,71±0,08
Серце		0,32±0,01	0,33±0,01
Селезінка		0,47±0,02	0,43±0,03
Тимус		0,21±0,01	0,22±0,02
Наднирники		0,018±0,001	0,019±0,001
Сім'яники	Прав.	0,74±0,04	0,78±0,02
	Лів.	0,74±0,05	0,78±0,02

Примітки: 1. Метод Крускала-Уоліса та критерій Мана-Уїтні; 2 n=6 кількість тварин у кожній експериментальній групі.

Таким чином, відсутність летальних токсичних ефектів заявлених гомеопатичних гранул "Сульфотрит" при внутрішньошлунковому шляху введення дозволяє класифікувати лікарський засіб відповідно до класифікації К.К. Сидорова, як "практично нетоксичний" ($LD_{50} > 5000$ мг/кг) [10].

Приклад 3

Дослідження антиексудативної активності заявленого гомеопатичного лікарського засобу вивчали на моделі порушення проникності гематоплеврального бар'єру у щурів [11] з виникненням набряку легенів.

З метою усунення впливу коливань гормонального фону дослідження проводили на білих безпородних щурах самцях масою 170-190 г. Тварини були розподілені на 4 групи по 8 у кожній. Перша група - інтактний контроль (ІК). Друга група - тварини позитивного контролю (ПК), які піддавалися тільки дії токсиканту. Тварини третьої групи отримували сублінгвально гомеопатичні гранули порошку сурфактанту ліофілізованого С6 (умовна назва "Сурфотрит"). Тваринам четвертої групи вводили внутрішньошлунково засіб порівняння - таблетки "Індометацин" у дозі 2 мг/кг (виробник Sopharma, Болгарія).

Усі засоби починали вводити за 1 годину до моделювання набряку, гомеопатичні гранули "Сурфотрит" продовжували вводити ще 2 рази з інтервалом в 1 годину (всього 3-разове введення).

Набряк легенів моделювали внутрішньочеревинним (в/ч) введенням 6 % розчину хлористого амонію з розрахунку 400 мг/кг маси тварин. Ефективність лікарських засобів оцінювали за виживанням тварин, масовим коефіцієнтом набряку легенів (МКЛ). Для цього легені звільняли від трахей та сполучної тканини, зважували на вагах. Масовий коефіцієнт легенів розраховували за формулою:

$$МКЛ = \frac{m \cdot 100}{M},$$

де: m - маса органу, г;

M - маса тіла тварини, г.

Антиексудативну активність (АА) розраховували за формулою:

$$АА = 100\% - \frac{100\% \cdot (МКЛ_{\text{д}} - МКЛ_{\text{і}})}{МКЛ_{\text{нк}} - МКЛ_{\text{і}}},$$

де: МКЛі - масовий коефіцієнт легенів тварин інтактного контролю; МКЛнк - масовий коефіцієнт легенів тварин позитивного контролю;

МКЛд - масовий коефіцієнт легенів у групі тварин, які отримували досліджуваний лікарський засіб.

Спостерігали за станом дихальної системи у тварин, який характеризує рівень набрякових процесів у легенях.

Статистичні висновки при порівнянні рядів експериментальних даних отримували на основі однофакторного дисперсійного аналізу, критеріїв Ньюмена Кейса та точного методу Фішера. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [4]. Результати наведено в табл. 2.

5

Таблиця 2

Антиексудативна активність досліджуваних тест-зразків на моделі набряку легенів

Експериментальні групи	n	МКЛ, $\bar{X} \pm S_x$	Антиексудативна активність, %	Загибель/ загальна кількість тварин у групі #
Інтактний контроль	8	$0,65 \pm 0,03$	-	0/8
Позитивний контроль	8	$1,20 \pm 0,08^1$	-	6/8 ¹
Тест-зразок "Сурфотрит"	8	$0,71 \pm 0,05^2$	93	2/8
Індометацин, 2 мг/кг	8	$0,85 \pm 0,09^2$	64	4/8 ¹

Примітки: 1. Метод Крускала-Уоліса та критерій Мана-Уїтні, точний метод Фішера (#);

2.¹ - відмінності достовірні щодо значень групи інтактного контролю, $p < 0,05$;

3.² - відмінності достовірні щодо значень позитивного контролю, $p < 0,05$.

Провідним компонентом токсичної дії хлористого амонію є порушення вентиляційних функцій легенів і патологічне збільшення об'єму міжсудинної рідини в легенях, що призводить до розвитку альвеолярного набряку легенів та збільшення МКЛ.

Після в/ч введення токсиканту у тварин з групи ПК спостерігали порушення дихання, розвивалася гіпоксія, ацидоз, які тривали від 17 до 102 хв. Асфіксію зафіксовано у всіх тварин, конвульсії та загибель відмічена у 75 % тварин. При патологічному огляді загинув тварин легені збільшені, червоно-бурого кольору, у місці розрізу відділяється пінистий блідо-рожевий ексудат. У однієї тварини спостерігали диспное та "раптову" загибель на 17-й хв після ін'єкції токсиканту (МКЛ становив 0,77).

Тварини, які вижили через 2 години після введення хлористого амонію, піддавали декапітації. Огляд показав, що легені живих тварин також були наповнені ексудатом. МКЛ тварин з групи ПК становив $(1,20 \pm 0,08)$, що у 1,8 разу перевищує значення групи ІК, середнє МКЛ яких дорівнює $(0,65 \pm 0,03)$.

Як наведено у табл. 2 та тлі введення "Сурфотриту" лише у 25 % тварин розвивалися судоми, які закінчилися смертю через 9-14 хвилин та 30-36 хвилин відповідно. Інші тварини перебували в легкому стані інтоксикації, у них спостерігали ті ж самі ознаки інтоксикації, що і у тварин ІК, але вираженість була значно меншою. МКЛ у цих групах не мав статистичних відмінностей значенням групи ІК, що свідчить про спроможність попереджати набряк легенів. Антиексудативна активність заявленого гомеопатичного лікарського засобу за пригніченням розвитку набряку легенів становила 93 %.

Під впливом препарату порівняння "Індометацину" виживаність тварин склала 50 %. Після інтоксикації хлористим амонієм тварини перебували у тяжкому стані, МКЛ становив $(0,85 \pm 0,09)$. Антиексудативна активність склала 64 %.

Слід зазначити, що за активністю "Сурфотриту" переважав препарат порівняння "Індометацин". Позитивний вплив заявленого засобу на перебіг експериментального набряку легенів можна пояснити його здатністю нормалізувати поверхневий натяг сурфактанту легеневої альвеол, в результаті чого зменшується виразність набряку та загибель тварин.

Отже, досліджуваний засіб позитивно впливає на перебіг розвитку набряку легенів, зменшує загибель тварин, нормалізує поверхневий натяг сурфактанту легенів та клітину реакцію сурфактантної системи легенів.

Таким чином заявлено новий гомеопатичний засіб у формі гранул з вмістом порошку сурфактанту ліофілізованого С6, який може бути рекомендований до застосування при лікуванні гострих та хронічних обструктивних захворювань легенів, як дітей, так і дорослих, нетоксичний і придатний до тривалого вживання.

Джерела інформації:

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы.-2008. - № 2. - С. 58-65.

2. ru.wikipedia.org/wiki/Легочный_сурфактант

3. Шунько Є. Стратегія сурфактантної терапії // Вісник фармакології та фармацевтики.-2007. - № 7. - С. 7-8.

4. Haistma J.J. Papadokos P.J. Lachman B. Surfactant therapy for acute lung injury / Acute respiratory distress syndrome // Curr Opin Crit Care.-2004. - № 10(Feb). - P. 18-22.

5 5. М.Ф. Машковский. Лекарственные средства. Пособие для врачей. В двух томах. 14-е издание. Москва, ООО "Новая Волна", Издательство СБ. Дивов, 2002. Т. 1, С. 347.

6. Компендиум. Лекарственные препараты 2004. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. Киев, "Морион"; 2004, С. Л-41; С. Л-917.

10 7. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и приготовлению: пер. с нем. / Под ред. В.И. Рыбака. - М.: Московское научное общество врачей-гомеопатов, 1967.-373 с.

8. А.И. Тихонов, С.А. Тихонова, Т.Г. Ярных и др. Основы гомеопатической фармации. Учебник для студентов фармацевтических специальностей высших учебных заведений. Под ред. А.И. Тихонова. Харьков, Изд-во НФаУ "Золотые страницы", 2002, С. 368-370; С. 438-441; С. 232-233.

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів".-1-е вид. - Доповнення 3. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2009. - С 141-154.

20 10. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. // За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - Київ, 2001. - С. 74-97.

25 11. Дроговоз СМ., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією член.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена.-2001. - С. 292-306.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Гомеопатичний засіб для лікування гострих і хронічних обструктивних захворювань легенів, що містить природний сурфактант тваринного походження, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі гомеопатичних гранул з вмістом порошку сурфактанту ліофілізованого у шостому сотенному розведенні при наступному співвідношенні (г):

порошок сурфактанту	1,0
ліофілізований С6	
крупка цукрова	100,0.

35

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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