



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99317** (13) **C2**  
(51) МПК

**A61K 36/18** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2010 07829**

(22) Дата подання заявки: **22.06.2010**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **10.08.2012**

(41) Публікація відомостей  
про заявку: **26.12.2011, Бюл.№ 24**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.08.2012, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

**Тищенко Руслан Олексійович (UA),  
Кобилінська Валентина Іванівна (UA),  
Крутських Тетяна Василівна (UA),  
Безпалько Людмила Василівна (UA),  
Сова Євген Олександрович (UA),  
Шаламай Анатолій Севастьянович (UA)**

(73) Власник(и):

**ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО  
"НАУКОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР  
"БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМІКО-  
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД",  
вул. Миру, 17, м. Київ, 03680 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:  
UA 63674 C2, 17.04.2006  
В. Є. Доброва, М. Г. Старченко, Т. В.  
Саєнко. Використання методів  
дисперсійного аналізу при клінічному  
дослідженні 1-ої фази препарату «  
Альтабор» // Клиническая информатика и  
телемедицина. – 2009. – Т.5. – Вип.6. – стор.  
75-80  
В.Є.Доброва, М.Г.Старченко, Т.В.Саєнко.  
Статистичне забезпечення клінічного  
дослідження переносимості препарату  
"Альтабор" // Клінічна фармація. – 2009. –  
Т.13. – №.4. –стор. 31-34  
UA 67934 A, 15.07.2004  
UA 24760 A, 06.10.1998  
UA 64074 C2, 15.06.2005

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

(57) Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини і стосується фармацевтичної композиції для лікування вірусних захворювань. Таблетки за винаходом як активну речовину містять екстракт суплідь вільхи сірої та/або клейкої, а як допоміжні речовини – сорбітол, пектин цитрусовий, кислоту лимонну моногідрат, ароматизатор порошковий, тальк, магнію стеарат та сахарин натрію, у визначеному співвідношенні.

UA 99317 C2



Винахід належить до фармації та медицини, зокрема до фармацевтичних композицій у формі таблеток для лікування вірусних захворювань, та може бути використаний при лікуванні від вірусів простого герпесу 1-го типу, грипу А, гострих респіраторних вірусних інфекцій, у тому числі у разі приєднання вторинної бактеріальної інфекції.

5 Асортимент таблетованих препаратів для лікування вірусних інфекцій не завжди відповідає вимогам щодо ефективності та безпеки їх застосування. Крім того, більшість препаратів містять речовини, що отримані методом хімічного синтезу та мають виражені побічні ефекти, які можуть привести до ускладнень роботи багатьох органів та систем організму.

10 Відомі таблетки "Аміксин ІС" виробництва ТОВ "Інтерхім" [Компендиум 2007 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - К.: МОРИОН, 2007 - с. Л-68.], основною речовиною яких є субстанція тілорону, в дозуванні 0,06 та 0,125 г. Цей препарат проявляє імуномодельюючий ефект за рахунок стимулювання стоволових клітин кісткового мозку, але на самі штами вірусу безпосередньо не впливає. При застосуванні препарату "Аміксин ІС" спостерігаються такі побічні ефекти, як озноб, диспепсичні явища, підвищена дратливість, що  
15 суттєво обмежує застосування цього препарату.

Відомі таблетки "Амізон" виробництва ВАТ "Фармак" [Компендиум 2007 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - К.: МОРИОН, 2007 - с. Л-66.], які містять як діючу речовину похідну ізонікотинової кислоти в кількості 0,25 г на 1 таблетку. Препарат має інтерферогенні властивості і протівірусна дія пов'язана з впливом на гемаглютиніни вірусу грипу, тобто впливає тільки на одну ланку перебігу захворювання. Таким чином, зазначений засіб не здатний впливати на всі ланцюги вірусного інфікування. Крім того, препарат може викликати набряк слизової оболонки ротової порожнини, його не можна застосовувати під час вагітності та дітям до 6 років.

20 Препаратом, що впливає на другу ланку вірусної інтервенції, а саме на нейрамінідазу вірусу, є "Таміфлю" в дозуванні по 75 мг активної речовини, виробництва фірми F. Hoffmann-La Roche Ltd (Швейцарія) (Компендиум 2007 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова - К.: МОРИОН, 2007 - с. Л 1384-1385). Діюча речовина препарату осельтамівір - інгібітор вірусної нейрамінідази, яка впливає на процес інфікування вірусом клітин організму людини. Проте, через низку побічних ефектів цього препарату застосування цих таблеток  
25 можливе тільки під пильним наглядом лікарів в умовах клініки. До того ж застосування препарату у вагітних жінок можливе тільки у виключних випадках, а у дітей до 12 років безпека препарату не встановлена зовсім.

Відома також фармацевтична композиція у формі таблеток для лікування вірусних захворювань, описана в патенті РФ на "Спосіб отримання протівірусного препарату "Гіпорамін" № 2098111, МПК: А61К 35/78, 1997 р., та в інструкції № 98/305/13, виробник СЕЗ-Фармгород (Росія) (Енциклопедія ліків, 1998), що містить такі інгредієнти, в кількості до 0,6 г маси таблетки:  
35

Активна речовина:

сухий очищений екстракт із листя  
обліпихи крушевидної сімейства 0,02;  
лохових

Допоміжні речовини:

цукор-рафінад 0,53;

решта:

какао-порошок, ванілін, натрія  
карбоксиметилцеллюлоза та 0,05.  
кальцій стеаринокислий

40 Використання відомої фармацевтичної композиції на основі природної сировини дозволяє комплексно впливати на перебіг патологічного процесу, підвищити ефективність терапії та знизити ризик можливих ускладнень. Проте, при досить довгому використанні екстракту із листя обліпихи крушевидної спостерігається гіперчутливість організму до активних речовин препарату. Тобто, поряд з позитивною дією в дозі до 0,02 г на 0,6 г таблетки, може спостерігатись роздратування слизової оболонки та стає можливим згортання крові. Таким  
45 чином, передозування препарату може бути досить небезпечним.

В основу винаходу покладено задачу створення такої фармацевтичної композиції у формі таблеток для лікування вірусних захворювань, в якій введенням нової активної речовини та її вмісту, забезпечився б фармакологічний ефект на тлі знижених побічних ефектів.

50 Поставлена задача вирішується тим, що у фармацевтичній композиції у формі таблеток для лікування вірусних захворювань, що містить активну речовину рослинного походження та

допоміжні речовини, згідно з винаходом, як активну речовину рослинного походження вибрано екстракт суплідь вільхи сірої та/або клейкої.

При цьому, екстракт суплідь вільхи сірої та/або клейкої взято у кількості 0,04 г на 1 г таблеток.

- 5 Доцільно, щоб як допоміжні речовини були вибрані сорбітол, пектин цитрусовий, кислота лимонна моногідрат, ароматизатор порошковий, тальк, магнію стеарат та сахарин натрію, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

Екстракт суплідь вільхи сірої та/або клейкої, у перерахунку на танінову кислоту та суху речовину	3,80-4,20
Сорбітол	73,50-81,10
Пектин цитрусовий	14,25-15,75
Кислота лимонна моногідрат	1,425-1,575
Ароматизатор порошковий	0,1425-0,1575
Тальк	0,95-1,05
Магнію стеарат	0,95-1,05
Сахарин натрію	0,0475-0,0525.

- 10 Нова активна діюча субстанція природного походження, що отримана з суплідь вільхи сірої та/або клейкої, описана в патенті України на винахід № 63674 "Антивірусний препарат", МПК: А61К 36/00, 2003, використання таблетованої форми фармацевтичної композиції авторами пропонується під назвою "Альтабор". Так, відповідно до UA 67934 C2, вилучення екстрактивних речовин здійснюють при масовому співвідношенні сировина-екстрагент 1:7-10 водним ацетоном при співвідношенні вода-ацетон 1-4: 1-3 та швидкості екстракції сировини 2,9-3,5 л/кг/год.

- 15 Введення активної речовини екстракту суплідь вільхи сірої та/або клейкої, у перерахунку на танінову кислоту та суху речовину в фармацевтичну композицію в кількості 0,04 г на 1 г таблетки, забезпечує фармакологічний ефект на тлі зниження побічних ефектів, який досягається завдяки заявленому вмісту активної речовини і не є очевидним для фахівця.

- 20 Заявлена таблетована форма фармацевтичної композиції має інтерференогенну активність та інгібуючу дію по відношенню до нейрамінідази вірусів грипу типу А та простого герпесу. Антивірусний препарат "Альтабор" містить субстанцію з суплідь вільхи сірої та/або клейкої, що включає суміш елаготанінів моно- та олігомерного походження і фенолокіслот (елагову, галову, дилактон валонієвої кислоти), які проявляють виражені противірусні властивості по відношенню до вірусу грипу та простого герпесу. Механізм противірусної дії Альтабору полягає у індукції синтезу інтерферону, пригніченні активності нейрімінідази вірусу, а також тимидинкінази уражених вірусом клітин, що призводить до припинення синтезу вірусної ДНК. Завдяки комбінованій дії на організм людини та штамів вірусів, а також не токсичності заявленої фармацевтичної композиції досягається виражений фармакологічний при лікуванні вірусних інфекцій.

- 30 Вміст діючої речовини в препараті Альтабор може варіювати від 3,8 до 4,2 мас. %. Оптимальним з точки зору фармакологічних властивостей є вміст альтабору 4 мас. %.

Допоміжні формують речовини вибрані експериментальним шляхом і є оптимальними з точки зору фармакологічної активності та технологічності виробництва лікарської форми (таблетки).

- 35 Вміст сорбітолу менший за 73,50 % обумовлює порушення технологічних показників якості засобу, а саме таблетка буде мати меншу вагу і розміри, крім того не буде задовольняти смакові показники. Вміст сорбітолу більший за 81,10 % обумовлює порушення технологічних показників якості засобу, а саме, таблетка матиме більшу вагу і розміри. Оптимальний вміст сорбітолу - 77,30 мас. %.

- 40 Вміст пектину цитрусового менший за 14,25 % і більший за 15,75 % не буде задовольняти не тільки смакові показники, але й споживчі, позаяк таблетка повинна поступово розсмоктуватись в ротовій порожнині. Оптимальний вміст пектину має складати - 15мас. %.

Вміст кислоти лимонної моногідрат менший за 1,425 % і більший за 1,575 % не буде задовольняти смакові показники. Оптимальний вміст - 1,5мас. %.

- 45 Вміст ароматизатора порошкового, наприклад, з запахом абрикосу, менший за 0,1425 % і більший за 0,1575 % не буде задовольняти показники з корекції запаху. Оптимальний вміст - 0,15 мас. %.

Якщо вміст тальку менший за 0,95 %, відбувається порушення технологічних показників якості - спостерігається погіршення плинності таблеткової маси. Збільшення вмісту тальку

медичного понад 1,05 % може привести до збільшення маси засобу. Оптимальний вміст тальку - 1,0 мас. %.

При вмісті магнію стеарату менше 0,95 % відбувається порушення технологічних параметрів, а саме погіршення виштовхування таблеток з матриці та прилипання таблеток до пуансонів пресу. При вмісті магнію стеарату більше 1,05 % може відбутися збільшення температури таблеткової маси при пресуванні, що викличе порушення технологічних показників якості таблеток. Оптимальний вміст цього компонента 1,0 мас. %.

Вміст сахарину натрію менший за 0,0475 % і більший за 0,0525 % не буде задовольняти смакові показники. Оптимальний вміст - 0,05 мас. %.

Експериментальними дослідженнями доведено, що компоненти заявленого препарату хімічно індиферентні один до одного.

Заявлена фармацевтична композиція "Альтабор" може вироблятися за допомогою використання стандартного обладнання наступним чином:

Необхідну кількість альтабору, сорбітолу, пектину цитрусового, кислоти лимонної моногідрату та сахарину натрію ретельно перемішують. Потім додають тальк, магнію стеарат та ароматизатор порошковий (абрикос) і проводять опудрювання маси. Готову таблеткову масу таблетують, а отримані таблетки обезпильовують і фасують.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для приготування таблеток "Альтабор" 4,0 г альтабору, 77,3 г сорбітолу, 15,00 г пектину цитрусового, 1,50 г кислоти лимонної моногідрату та 0,05 г сахарину натрію ретельно перемішують протягом (30±2) хвилин. Потім до суміші додають 1,0 г тальку, 1,0 г магнію стеарату та 0,15 г ароматизатора порошкоподібного (абрикос) і проводять опудрювання маси протягом (5±1) хвилин. Таблеткову масу таблетують. Отримані таблетки обезпильовують і фасують.

Одержують 100 г таблеток наступного складу:

альтабор, у перерахунку на танінову	
кислоту та суху речовину	4,00
сорбітол	77,30
пектин (цитрусовий)	15,00
кислота лимонна моногідрат	1,50
ароматизатори порошкові (абрикос)	0,15
тальк	1,00
магнію стеарат	1,00
сахарин натрію	0,05.

Приклад 2. Одержують за прикладом 1-100 г таблеток наступного складу:

альтабор, у перерахунку на танінову	4,20
кислоту та суху речовину	
сорбітол	81,10
пектин (цитрусовий)	15,75
кислота лимонна моногідрат	1,575
ароматизатори порошкові (абрикос)	0,1575
тальк	1,05
магнію стеарат	1,05
сахарин натрію	0,0525.

Приклад 3. Отримують оптимальний варіант заявленої фармацевтичної композиції, при співвідношенні компонентів (мас. %):

альтабор, у перерахунку на танінову	
кислоту та суху речовину	4,00
сорбітол	77,30
Пектин цитрусовий	15,00
Кислота лимонна моногідрат	1,5
Ароматизатор порошковий (абрикос)	0,15
тальк	1,00
магнію стеарат	1,00
сахарин натрію	0,05.

Приклад 4. Одержують за прикладом 1-100 г таблеток наступного складу:

альтабор, у перерахунку на танінову	3,80
кислоту та суху речовину	
сорбітол	73,50

пектин (цитрусовий)	14,25
кислота лимонна моногідрат	1,425
ароматизатори порошкові (абрикос)	0,1425
тальк	0,95
магнію стеарат	0,95
сахарин натрію	0,0475.

Приклад 5. Одержують за прикладом 1100г таблеток наступного складу:

альтабор, у перерахунку на танінову	
кислоту та суху речовину	3,50
сорбітол	72,50
пектин (цитрусовий)	14,25
кислота лимонна моногідрат	1,425
ароматизатори порошкові (абрикос)	0,1425
тальк	0,95
магнію стеарат	0,95
сахарин натрію	0,0475.

Приклад 6. Одержують за прикладом 1-100 г таблеток наступного складу:

альтабор, у перерахунку на танінову	
кислоту та суху речовину	4,50
сорбітол	82,00
пектин (цитрусовий)	14,25
кислота лимонна моногідрат	1,425
ароматизатори порошкові (абрикос)	0,1425
тальк	0,95
магнію стеарат	0,95
сахарин натрію	0,0475.

- 5 Визначення протигрипозної активності препарату проводилось на моделі грипозної інфекції in vitro. Для цього використовували культуру клітин MDCK (клітини нирки собаки, що перевивались). Подрібнену масу таблетки Альтабору в дозах від 100 до 1,6 мкг/мл вносили до лунок планшетів, в яких вирощували клітини. Через 1 годину в лунки, які опрацьовані та не опрацьовані препаратом, вносили вірус грипу в дозі 100 ІД<sub>50</sub>. Через 72 години інкубації клітин при 37 °С культуральну рідину збирали і в ній визначали активність гемаглютиніну та інфекційний титр вірусу грипу з наступним титруванням на культурі клітин. В таблиці 1 наведені результати вивчення впливу препарату таблеток Альтабора на вірус грипу.

Таблиця 1

Вивчення впливу препарату Альтабору на вірус грипу

Доза в мкг/мл	Титр гемаглютининів в РГА	Інфекційний титр вірусу в Іг ІД <sub>50</sub>	Показник інгібування Іг ІД <sub>50</sub>
100	-	0	7,5
50	-	0	7,5
25	4 8	2,0	5,5
12,5	16 32	3,0	4,5
6,75	64 64	4,5	3,0
3,37	128 128	6,0	1,5
1,6	128 128	6,0	1,5

- 15 Аналізуючи наведені в таблиці результати досліджень, треба відмітити, що препарат Альтабору інгібує репродукцію вірусу грипу в дозах від 100 мкг/мл до 6,75 мкг/мл на 7,5-3,0 Іг ІД<sub>50</sub>.

Приклад 7.

- 20 Хіміотерапевтичний індекс (ХТІ) препарату таблеток Альтабору по відношенню до вірусу герпеса визначали шляхом встановлення співвідношення максимально переносимої концентрації (МПК) до мінімально активної концентрації (МАК), якою є мінімальна кількість препарату, яка гальмує розвиток вірусспецифічного ЦПД на 50 %.

Для визначення МПК препарату таблеток Альтабору використовували клітини RK-13 (клітини нирки кролика, що перевиваються). В дослідях використовували не менш десяти рядів лунок в плашці з культурою клітин для кожного розведення препарату в поживному середовищі.

Плашки з культурою клітин інкубували при 37 °С з подаванням 5 % CO<sub>2</sub> протягом 5 діб. Щоденно проводили огляд дослідних та контрольних культур з метою виявлення наявності або відсутності цитопатичної дії (ЦПД) на клітини.

- 5      Ступінь ЦПД визначали згідно змінення морфології клітин по 4-х плюсової системі від + до +++++ (4+). За МПК препарату приймали його найбільшу кількість, яка не викликала дегенерацію клітин (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення МПК препарату Альтабор

Концентрація препарату, мкг/мл	Показники цитопатичної дії в лунках									
1000	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+
500	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+	2+
250	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
62,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7,8										

- 10      Як видно з таблиці МПК препарату Альтабор склала 250,0 мкг/мл. Для визначення МАК тест-вірус в дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл вносили в культуру клітин RK-13 (клітини нирки кролика) і інкубували протягом 1 години при 37° С. Після адсорбції вірусу на клітинах його видаляли і клітини відмивали поживним середовищем, після чого в підтримуюче середовище (RPMI-1640+2 % фетальної сироватки) вносили таблетки Альтабору в концентраціях від 50 до 1,5 мкг/мл. Облік здійснювали згідно різниці інфекційного титру вірусу герпеса 1-го типу в дослідних зразках і контролі (табл. 3).

- 15      Згідно методичних рекомендацій, речовина або препарат вважають таки, що проявляє активність при зниженні рівня репродукції вірусу на 2,0 lg та більш. Таким чином, МАК препарату Альтабор відповідає 1,5 мкг/мл.

Таблиця 3

Мінімально активна концентрація таблетованої форми Альтабору по відношенню до вірусу герпеса

Концентрація препарату, мкг/мл	Титр вірусу, lg ТЦД <sub>50</sub>	Інгібуюча активність, lg ID <sub>50</sub>
50	2,0	4,0
25	4,0	2,0
12,5	3,0	3,0
6,2	4,0	2,0
3,1	4,0	2,0
1,5	3,0	3,0
контроль вірусу	6,0	

20

Як можна побачити з таблиці 4, показники МПК, МАК та ХТІ дозволяють віднести таблетки Альтабору до високоактивних противірусних препаратів.

Таблиця 4

## МПК, МАК та ХТІ препарату таблеток Альтабору

Препарат	МПК, мкг/мл	МАК, мкг/мл	ХТІ
Таблетки альтабору	250,0	1,5	166,6

Для вивчення антивірусної активності препарату Альтабор використовували культуру клітин RK-13, що переживаються, інфіковану вірусом герпеса 1-го типу, штама VC (ВПГ) з інфекційним титром - 6,5 lg ТЦД<sub>50</sub> або вірусним навантаженням 382 248 г/екв.

Антивірусну активність препарату вивчали в добових культурах клітин RK-13 зі зростом моношару клітин. Середовище росту зливали, на моношар клітин наносили препарат Альтабор в різних концентраціях або вірус герпеса в залежності від модифікації експерименту. Через 1 годину контакту неадсорбований вірус герпесу видаляли і в лунки вносили підтримуюче середовище (поживне середовище без сироватки).

Наступного дня до лунок плашок, які інкубували з різним розведенням препарату Альтабор вносили вірус герпеса в дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>, а в лунки, які були інфіковані вірусом герпеса, вносили різні розведення препарату. Культури інкубували в термостаті з додаванням CO<sub>2</sub> протягом 5 діб, щоденно проводили дослідження моношару під мікроскопом і відмічали репродукцію вірусу по цитопатичній дії ВПГ на клітини RK-13 в порівнянні з контрольними культурами, де моношар не піддавався ніяким діям.

Цитопатична дія ВПГ на клітини морфологічно проявляється в утворенні симпластів або округлих клітин в сполученні з проліферацією й появою гігантських багатоядерних клітин.

Через 5 діб збирали культуральне середовище з лунок плашок й визначали інфекційний титр в кожній пробі при профілактичній та лікувальній дії препарату.

Результати репродукції ВПГ при профілактичному та лікувальному введенні препарату наведені в таблицях 5 та 6.

Аналізуючи результати, наведені в таблицях 5 та 6, слід відмітити, що при профілактичній дії та лікувальному впливі різних концентрацій препарату Альтабор (від 100 до 6,2 мкг/мл) відмічалась виражена протигерпетична активність. При профілактичній дії препарату Альтабор - мінімальна активна концентрація складала 6,2 мкг/мл, для лікувальної дії МАК складала 6,2 мкг/мл.

Для таблетованого препарату Альтабор ефективна антивірусна концентрація препарату при профілактичному застосуванні складала 6,2 мкг/мл, при лікувальному - 3,1 мкг/мл.

Таблиця 5

## Профілактична дія препарату Альтабор на репродукцію ВПГ в культурі клітин RK-13

Концентрація препарату мкг/мл	Вірус герпеса 100 ТЦД <sub>50</sub>	Інфекційний титр в lg ТЦД <sub>50</sub>	Інгібіція інфекційного титру, lg ТЦД <sub>50</sub>
100	+	1,0	3,0
50	+	1,0	3,0
25	+	0	4,0
12,5	+	0	4,0
6,2	+	1,0	3,0
3,1	+	4,0	0
1,5	+	4,0	0
0	+	4,0	-

Таблиця 6

## Вплив препарату Альтабор на репродукцію ВПГ в культурі клітин RK-13

Концентрація препарату, мкг/мл	Вірус герпеса 100 ТЦД <sub>50</sub>	Інфекційний титр, lg ТЦД <sub>50</sub>	Інгібіція інфекційного титру, lg ТЦД <sub>50</sub>
100	+	2,0	2,0
50	+	2,0	2,0
25	+	0	4,0



Продовження таблиці 6

Концентрація препарату, мкг/мл	Вірус герпеса 100 ТЦД <sub>50</sub>	Інфекційний титр, Іg ТЦД <sub>50</sub>	Інгібіція інфекційного титру, Іg ТЦД <sub>50</sub>
12,5	+	0	4,0
6,2	+	0	4,0
3,1	+	0	4,0
1,5	+	4,0	0
0		4,0	-

Приклад 8.

5 Антигерпетичну активність таблетованої форми препарату Альтабор по відношенню до ВГТГ-1 вивчали на моделі герпесвірусного менінгоенцефаліту у білих безпородних мишей. Препарат вводили по 0,3 мл per os за такими схемами:

I - профілактична: за 24 години до інфікування і потім щоденно протягом 3-х діб;

10 II - лікувальна: через 24 години після зараження вірусом герпесу та потім щоденно протягом 3-х діб.

Кожний дослід складався з 3 груп тварин:

I - миші, яким вводили Альтабор в концентрації 0,5мг/кг + вірус герпесу;

II - миші, яким вводили Віролекс в дозі 100 мг/кг + вірус герпесу;

III - миші, яким вводили фізіологічний розчин + вірус герпесу.

15 Оцінку активності препаратів здійснювали шляхом порівняння летальності тварин в дослідних та контрольних групах. При цьому враховували:

- відсоток летальності;

- кратність захисту (КЗ) - кратність зменшення кількості загиблих мишей в дослідній групі в порівнянні з контрольною;

- індекс ефективності (ІЕ) препарату визначали за формулою:

$$20 \quad IE = \frac{\text{кратність захисту} - 1}{\text{кратність захисту}} \times 100$$

Перша схема досліджень містила вивчення активності препарату Альтабор при профілактичному введенні. Результати наведені в табл. 7

25 На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що таблетки Альтабору мають виражену профілактичну дію в дозуванні 0,5 мг/кг per os, більш ефективно захищають мишей від герпетичного менінгоенцефаліту, ніж Віролекс.

Таблиця 7

Захисна дія препарату Альтабор при профілактичному введенні препарату мишам, яких інфіковано вірусом герпесу

Препарат	К-сть мишей	З них загинуло		КЗ	ІЕ
		Всього	%		
Альтабор	9	3	33,5	3,0	66,5
Віролекс	10	7	70,0	1,4	28,0
Плацебо	10	10	100,0	-	-

30 В наступній серії дослідів препарати Альтабор та Віролекс вводили мишам через 24 години після зараження їх вірусом герпесу - лікувальна схема (табл. 8).

Таблиця 8

Захисна дія препарату Альтабор при лікувальній схемі введення мишам, які заражені вірусом герпесу

Препарат	К-сть мишей	З них загинуло		КЗ	ІЕ
		всього	%		
Альтабор	10	4	40,0	2,5	60,0
Віролекс	12	7	58,3	1,7	41,1

Продовження таблиці 8

Препарат	К-сть мишей	З них загинуло		КЗ	ІЕ
		всього	%		
Плацебо	10	10	100	-	-

З приведених даних можна зробити висновок, що таблетована форма фармацевтичної композиції Альтабор проявляє виражену лікувальну дію в досліджуваній дозі, тому що ІЕ - склало 60,0, що є показником ефективної антигерпетичної активності *in vivo* на моделі герпетичного менінгоенцефаліту. Таблетована форма фармацевтичної композиції Альтабор має більш виражену антивірусну дію в порівнянні з Віролексом.

Таким чином заявлено фармацевтичну композицію "Альтабор" у формі таблеток, які проявляють виражену протівірусну активність і можуть бути застосовані для профілактики та лікування герпесу, викликаного вірусом простого герпесу 1-го типу, грипу А, гострих респіраторних вірусних інфекцій у тому числі у разі приєднання вторинної бактеріальної інфекції. Причому таблетки Альтабору за деякими видами активності перевершують дію такого відомого препарату, як Віролекс, який найчастіше використовують у медичній практиці.

Всі компоненти заявленої фармацевтичної композиції "Альтабор" є нетоксичними, доступними, дозволеними до медичного застосування.

Заявлена фармацевтична композиція "Альтабор" у формі таблеток може бути виготовлена в умовах фармацевтичного підприємства за стандартною технологічною схемою на типовому обладнанні.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція у формі таблеток для лікування вірусних захворювань, що містить активну речовину рослинного походження та допоміжні речовини, **яка відрізняється тим, що** як активну речовину рослинного походження вибрано екстракт суплідь вільхи сірої та/або клейкої, як допоміжні речовини вибрані сорбітол, пектин цитрусовий, кислота лимонна моногідрат, ароматизатор порошковий, тальк, магнію стеарат та сахарин натрію, при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

екстракт суплідь вільхи сірої та/або клейкої, у перерахунку на танінову кислоту та суху речовину	3,80-4,20
сорбітол	73,50-81,10
пектин цитрусовий	14,25-15,75
кислота лимонна моногідрат	1,425-1,575
ароматизатор порошковий	0,1425-0,1575
тальк	0,95-1,05
магнію стеарат	0,95-1,05
сахарин натрію	0,0475-0,0525.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, **яка відрізняється тим, що** екстракт суплідь вільхи сірої та/або клейкої взято у кількості 0,04 г на 1 г таблеток.

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