



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53340** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 31/194** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)  
**A61P 43/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГРАНУЛ З АДАПТОГЕННОЮ ДІЄЮ

1	2
(21) u201001150 (22) 04.02.2010 (24) 11.10.2010 (46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р. (72) ЦОКАЛО ІННА ЄВГЕНІВНА, ЗАЙЦЕВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ДРОГОВОЗ СВІТЛАНА МЕФОДІЇВНА, ЩОКІНА КАТЕРИНА ГЕННАДІЇВНА (73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ (57) 1. Фармацевтична композиція у формі гранул з адаптогенною дією з вмістом сухого екстракту ехінацеї пурпурової та бурштинової кислоти, яка <b>відрізняється</b> тим, що додатково містить кальцію дифосфат та фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас. %): ехінацея пурпурова (сухий екстракт) 20,0-30,0	бурштинова кислота 7,5-17,5 кальцію дифосфат 15,0 допоміжні формоутворюючі речовини решта. 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка <b>відрізняється</b> тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на одностовий пакет): ехінацея пурпурова (сухий екстракт) 0,2 бурштинова кислота 0,1 кальцію дифосфат 0,12 допоміжні формоутворюючі речовини до 0,8. 3. Фармацевтична композиція за п. 1, п. 2, яка <b>відрізняється</b> тим, що допоміжні формоутворюючі речовини вибрані з переліку: натрію кроскармело-за, лактози моногідрат, полівінілпіролідон або плаздон К-25, аеросил або Siloid AL 1 FP, магнію стеарат.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, зокрема до засобів з адаптогенною дією, і може бути використана для профілактики та лікування порушень, обумовлених стресом, а саме, синдрому хронічної втоми, зниження імунітету, зменшення фізичної та психічної працездатності, передчасного старіння, а також для підвищення резистентності організму до несприятливих умов навколишнього середовища.

Профілактика та лікування наслідків стресу є однією з актуальних медичних та соціальних проблем. Характерними складовими існування людства у третьому тисячолітті є складні соціально-економічні умови, прискорення темпу життя, надвеликі обсяги інформації, постійна психоемоційна напруга та невпевненість у майбутньому. Вплив цього комплексу негативних факторів на організм людини здійснюється, як правило, протягом тривалого часу, що часто призводить до стресу. На тлі стресу спостерігається підвищена втомлюва-

ність, зниження працездатності, дратівливість, порушення сну, пригнічений настрій, втрата життєвих інтересів, немотивовані страхи, депресія. Окрім того, стрес є пусковим механізмом цілого ряду патологічних реакцій в організмі та сприяє виникненню більшості захворювань.

Адаптогенні засоби застосовуються для ліквідації наслідків стресу, а також з профілактичною метою у людей, яким з різних причин необхідно пристосуватися до складних умов навколишнього середовища. Такі засоби підвищують захисні сили та опірність інфекціям, прискорюють поновлення функціональних резервів організму.

Сьогодні лікарі та хворі віддають перевагу препаратам на основі продуктів природного походження, що характеризуються практичною відсутністю побічних ефектів та високою спорідненістю до організму людини.

У сучасній фармації та медицині широко застосовується ехінацея пурпурова (Echinacea

(13) **U**

(11) **53340**

(19) **UA**

purpurea). Препарати ехінацеї чинять лікувальну дію при різних патологічних станах за рахунок підвищення природних захисних сил організму. Доведено стимулюючу дію ехінацеї на імунну систему. Така дія проявляється не лише у дорослих, але й у дітей та осіб похилого віку [1].

Відомі чисельні препарати на основі ехінацеї: імунал та ехінацея-Ратіофарм у формі гранул з вмістом висушеного соку ехінацеї, імуногран-Здоров'я у формі капсул з екстрактом ехінацеї тощо [1].

Проте існує можливість розширення спектру фармакологічної дії ехінацеї пурпурової за рахунок її введення до складу комплексних комбінованих препаратів.

Відомою речовиною з адаптогенними властивостями є бурштинова кислота - найважливіший субстрат і продукт енергетичного циклу трикарбонних кислот, універсальний проміжний метаболіт, що утворюється у процесі окислення і взаємоперетворення вуглеводів, білків і жирів у живій клітині. У клітинах вона відіграє роль енергетичного субстрату і одного з субстратів глюконеогенезу. Бурштинова кислота є природною нетоксичною і не накопичувальною сполукою. Бурштинова кислота та її солі стимулюють і нормалізують енергетичний і пластичний обмін, проявляють адаптогенну активність, чинять антиоксидантну, антистресорну і нейротропну дію, підсилюють біохімічні і фізіологічні відновлюючі процеси у різних органах у умовах патології, усувають метаболічний ацидоз.

Відома фармацевтична композиція адаптогенної дії у формі капсул з вмістом бурштинової кислоти, квіtkового пилку та наповнювача [2].

Відома також фармацевтична композиція на основі продуктів бджільництва у формі гранул, що містять бурштинову кислоту, мед натуральний порошкоподібний, обніжжя бджолине та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини [3].

Обидві зазначені композиції завдяки широкому спектру фармакологічної дії компонентів, що входять до їх складу, є ефективними адаптогенними засобами. Проте вони протипоказані особам з індивідуальною непереносимістю продуктів бджільництва.

Найближчою до заявленого засобу за складом є біологічно активна добавка (БАД) «Эхинацея янтарная», яка містить екстракт ехінацеї пурпурової та бурштинову кислоту [4]. БАД рекомендована як загальнозміцнюючий засіб, що сприяє покращенню функціонального стану організму, підвищенню резистентності у період застудних захворювань та грипу, прискорює процес видужання.

Проте БАД має помірнішу терапевтичну дію, ніж лікарський засіб.

Завданням корисної моделі є створення нової фармацевтичної композиції у формі гранул, в якій шляхом поєднання в одній лікарській формі екстракту ехінацеї пурпурової з бурштиновою кислотою та кальцію дифосфатом досягається розширення спектру фармакологічної дії та виникає ефект взаємного потенціювання дії всіх компонентів, в результаті чого одержують новий ефективний засіб природного походження, нетоксичний,

без побічних ефектів, придатний до тривалого вживання.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що фармацевтична композиція у формі гранул з адаптогенною дією з вмістом сухого екстракту ехінацеї пурпурової та бурштинової кислоти у відповідності з корисною моделлю додатково містить кальцію дифосфат і фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	20,0-30,0
бурштинова кислота	7,5-17,5
кальцію дифосфат	15,0
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

Оптимальним варіантом заявленого засобу є фармацевтична композиція, виконана у формі гранул, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на односторонній пакет):

ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	0,2
бурштинова кислота	0,1
кальцію дифосфат	0,12
допоміжні формоутворюючі речовини	до 0,8.

Корисною моделлю передбачено, що допоміжні формоутворюючі речовини вибрані з переліку: натрію кроскармелоза, лактози моногідрат, полівінілпіролідон або плаздон K-25, аеросил або Siloid AL 1 FP, магнію стеарат.

Згідно з корисною моделлю до складу нової фармацевтичної композиції поряд з ехінацеєю пурпуровою та бурштиновою кислотою додатково введений кальцію дифосфат. Цей компонент є джерелом таких важливих для організму людини мікроелементів, як кальцій та фосфор, чинить загальнозміцнюючу і тонізуючу дію при гіпотрофії, перевтомі, виснаженні нервової системи, підсилює анаболічні процеси [5]. Кальцію дифосфат розширює спектр активності заявленого засобу, а бурштинова кислота, у свою чергу, сприяє засвоєнню кальцію.

Якісний і кількісний склад заявленої фармацевтичної композиції визначений експериментальним шляхом.

Заявлений інтервал значень кількісного вмісту кожного з компонентів засобу є необхідними і достатніми для одержання ефективного засобу з адаптогенною дією у формі гранул. Зазначені інтервали визначалися, виходячи з необхідного рівня фармакологічної активності, технологічності одержання, вимог до фізико-хімічних та органолептичних властивостей лікарської форми.

Найбільш зручним з точки зору дозування, зберігання, терміну придатності є засоби, виконані у твердій лікарській формі. Заявлена фармацевтична композиція виконана у формі гранул.

Допоміжні формоутворюючі речовини можуть бути вибрані з переліку будь-яких фармацевтично прийнятних речовин, які забезпечують необхідні властивості вибраної лікарської форми згідно Державної фармакопеї України. Проте найбільш доцільним є використання речовин з наведеного вище переліку.

Заявлена фармацевтична композиція є новою, не відомою з джерел інформації.

Корисну модель здійснюють наступним чином. Змішують у необхідних кількостях заздалегідь просіяні сухий екстракт ехінацеї пурпурової, бурштинову кислоту, кальцію дифосфат, натрію кроскармелозу. Одержану масу зволожують водним розчином полівінілпіролідону або плазdonу K-25 і піддають вологій грануляції. Гранули сушать, додають лактози моногідрат, опудрюють сумішшю магнію стеарату з аеросилом. Одержані гранули фасують у одноразові пакети по 0,8 г.

Корисна модель ілюструється прикладами.

#### Приклад 1.

Варіант заявленого засобу у формі гранул може містити наступні допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, плазdon K-25 або полівінілпіролідон, аеросил або Siloid AL 1 FP, магнію стеарат та додатково лактози моногідрат, що не підлягає вологому гранулюванню, і має наступний склад: г (мас. %)

ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	0,200 (25,00)
бурштинова кислота	0,100 (12,50)
кальцію дифосфат	0,120 (15,00)
натрію кроскармелоза	0,040 (5,00)
лактози моногідрат	0,304 (38,00)
плазdon K-25 або полівінілпіролідон	0,020 (2,50)
аеросил або Siloid AL 1 FP	0,008 (1,00)
магнію стеарат	0,008 (1,00)
маса одноступового пакета	0,800 (100)

#### Приклад 2.

Заявлений засіб зі складом, аналогічним наведеному у прикладі 1, одержують наступним чином. Просівають крізь сито з розміром отворів 0,5 мм компоненти лікарської форми: ехінацеї пурпурової сухий екстракт, бурштинову кислоту, кальцію дифосфат, лактози моногідрат, натрію кроскармелозу. Аеросил та магнію стеарат просівають крізь сито з розміром отворів 0,2 мм. Для приготування 20% зволожувача, 2,5 кг полівінілпіролідону (ПВП) або плазdonу K-25 розчиняють у 10 л води очищеної і перемішують до повного розчинення ПВП та проціджують крізь сітку з розміром отворів 0,2 мм. Для приготування грануляту змішують 25 кг сухого екстракту ехінацеї пурпурової, 12,5 кг бурштинової кислоти, 5 кг натрій кроскармелози, 15 кг кальцію дифосфату та ретельно перемішують у змішувачі.

Отриману суміш зволожують приготованим зволожувачем, який додають окремими порціями, та ретельно перемішують до отримання однорідної маси. Вологу масу протирають крізь сітку гранулятора з розміром отворів 3 мм. Гранули сушать до залишкового вологовмісту  $(2,5 \pm 5)\%$ , після чого вдруге пропускають крізь сітку з діаметром отворів 3 мм. До отриманої маси додають 38 кг лактози моногідрату, ретельно перемішують та опудрюють сумішшю: 1 кг аеросилу та 1 кг магнію стеарату. Отримують 100 кг гранул. Гранули фасують у одноступові пакети масою 0,8 г з вологонепроникного матеріалу, наприклад «Цефлен». Кількість отриманих пакетів складає 125 тис. шт.

#### Приклад 3.

Вивчення адаптогенної дії заявленої фармацевтичної композиції проводили у співставленні з препаратом порівняння БАД «Эхинацея янтарная» за загальнозживанням тестом відкритого поля на білих щурах масою 200-230 г [6].

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль,  $n=6$ .

2. Композиція №1: сухий екстракт ехінацеї у дозі 200 мг/кг та бурштинова кислота у дозі 100 мг/кг,  $n=6$ .

3. Композиція №2: сухий екстракт ехінацеї у дозі 100 мг/кг та бурштинова кислота у дозі 50 мг/кг,  $n=6$ .

4. Засіб порівняння «Эхинацея янтарная»: у дозі ехінацеї 100 мг/кг, бурштинової кислоти 50 мг/кг,  $n=6$ .

Для визначення адаптогенної активності використано режим профілактичного введення досліджуваних засобів. Заявлений засіб вводили внутрішньо-шлунково протягом 14 днів. Засіб порівняння також вводили внутрішньо-шлунково протягом 14 днів. Контрольні тварини отримували відповідну кількість очищеної води.

Для оцінки спектру адаптогенної активності заявленої фармацевтичної композиції вивчали поведінку тварин у тесті відкритого поля, що дозволяло оцінити локомоторну активність, дослідницьку активність, вегетативне супроводження емоційних реакцій під впливом досліджуваного засобу. Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявленої фармацевтичної композиції на поведінку щурів у тесті відкритого поля

Показники	Інтактний контроль, (n=6)	Заявлений засіб		«Эхинацея янтарная» 150 мг/кг(n=6)
		Композиція №1 (n=6)	Композиція №2 (n=6)	
1	2	3	4	5
Кількість: - перетнутих квадратів - вертикальних вставань	37,2±2,3 11,3±1,5	21,8±2,2* 4,8±1,3*	28,8±3,2* 6,2±2,1*	26,5±3,5* 9,0±1,1
Кількість обстежених отворів: - вертикальних - горизонтальних	7,5±1,5 8,7±1,9	4,2±1,4 5,3±0,5	6,8±1,4 9,8±2,1	5,0±1,0 8,5±1,9
Емоційні та вегетативні реакції: - грумінг - болюси - уринації - сума показників	1,3±0,3 0,3±0,1 0,7±0,1 2,3±0,5	0,6±0,2 0,1±,1 0,1±0,1 0,8±0,4*	2,1±0,4 0 0,3±0,1 2,4±0,5	2,5±0,6 0,8±0,3 0,3±0,1 3,2±1,0
Сума всіх активностей	67,0±2,9	36,0±3,4*	54,0±4,9	52,6±3,7

Примітка: \* - достовірно по відношенню до інтактного контролю (p &lt; 0,05).

Аналіз результатів дослідження свідчить, що стрес змінює горизонтальну активність, збільшує вертикальну активність, посилює вегетативні реакції піддослідних тварин. З даних таблиці 1 видно, що композиція № 1 на відміну від композиції № 2 та засобу порівняння достовірно знижує вираженість емоційних та вегетативних реакцій, сприяє зменшенню тривожності експериментальних тварин (кількість перетнутих квадратів та вертикальних вставань) і при цьому не пригнічує їх дослідницької поведінки (кількість обстежених отворів). За сумою всіх активностей композиція № 1 достовірно відрізняється від інтактного контролю, що підтверджує її адаптогенну дію.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що композиція № 1 чинить адаптогенну дію, за якою переважає засіб порівняння та композицію № 2. Це дозволяє вважати, що застосування заявленого засобу з вмістом сухого екстракту ехінацеї у дозі 200 мг/кг та бурштинової кислоти у дозі 100 мг/кг у клінічних умовах здатне підвищувати резистентність організму до стресу та інших складних умов навколишнього середовища.

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі гранул з вираженою адаптогенною дією. Композиція містить природні речови-

ни, є практично нетоксичною, має достатній термін зберігання, придатна для тривалого вживання.

Заявлена фармацевтична композиція дозволить розширити асортимент адаптогенних засобів для забезпечення індивідуального підходу до лікування порушень, обумовлених стресом.

Джерела інформації

1. Компендиум 2004 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2004. - С. С-319; С. Л-393; С. Л-1180; С. Л-399.

2. Пат. 62577, Україна. МПК (2006) А61К9/48, А61К36/185. Заявл. 11.04.2003. Опубл. 15.03.2006, Бюл. № 3.

3. Пат. 89115, Україна. МПК (2009) А61К9/20, А61К35/64, А61К31/194, А61Р39/00. Заявл. 29.04.2008; Опубл. 25.12.2009, Бюл. № 24.

4. Деримедведь Л.В., Тимченко В.А. БАДы на основе янтарной кислоты. Фармакологический анализ // Провизор. - 2002. - № 13. - С. 39-41.

5. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Пособие для врачей. - М.: ООО «Новая волна», Издатель С.Б. Дивов, 2002. - Т. 2. - С. 157.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001.- С. 466.