



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53341 (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 ТАБЛЕТОК З АДАПТОГЕННОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) u201001151

(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 таблеток з адаптогенною дією з вмістом сухого екстракту ехінацеї пурпурової та бурштинової кислоти, яка **відрізняється** тим, що додатково містить кальцію дифосфат і фармацевтично прийнятні допоміжні формуючі речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас.%):

ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	30,7-40,7
-------------------------------------	-----------

бурштинова кислота	12,85-22,85
кальцію дифосфат	5,0-25,0

допоміжні формуючі речовини

решта.

2. Фармацевтична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі таблеток, вкритих вологозахисною оболонкою, та містить компоненти при наступному співвідношенні компонентів (г):

ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	0,2
бурштинова кислота	0,1
кальцію дифосфат	0,0738

допоміжні формуючі речовини

решта.

3. Фармацевтична композиція за п.1, п.2, яка **відрізняється** тим, що допоміжні формуючі речовини вибрані з переліку: натрію кроскармеллоза, целюлоза мікрокристалічна, колідон ЦЛ, 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 втомлюваність, 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 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].

(13) U

(11) 53341

(19) UA

Відомі чисельні препарати на основі ехінацеї: імунал та ехінацея-Ратіофарм у формі таблеток 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 трикарбонових 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 антитоксичну, антистресорну і нейротропну дію, підсилюють біохімічні і фізіологічні відновлюючі процеси у різних органах в умовах патології, усувають метаболічний ацидоз.

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

Відома також фармацевтична композиція на основі продуктів бджільництва у формі таблеток, що містять бурштинову кислоту, мед натуральний порошкоподібний, обніжжа 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 таблеток, в якій шляхом поєднання в одній лікарській формі екстракту ехінацеї пурпурової з бурштиною 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 таблеток 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)	30,7-40,7
бурштинова кислота	12,85-22,85
кальцію дифосфат	5,0-25,0
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

Оптимальним варіантом заявленого засобу є фармацевтична композиція, виконана у формі таблеток, вкритих вологозахисною оболонкою, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на таблетку):

ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	0,2
бурштинова кислота	0,1
кальцію дифосфат	0,0738
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

Корисною моделлю передбачено, що допоміжні формоутворюючі речовини вибрані з переліку: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, колідон ЦЛ, 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 бурштиною 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]. Кальцій 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 таблеток. Зазначенні 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 таблеток. Зважаючи на гігроскопічність активних компонентів засобу, особливо бурштинової кислоти та кальцію дифосфату, з метою захисту від зовнішніх факторів (вологи, кисню тощо) такі таблетки доцільно вкривати вологозахисною оболонкою.

Допоміжні формоутворюючі речовини можуть бути вибрані з переліку будь-яких фармацевтичноприйнятних речовин з властивостями наповнювачів, ковзних та розпушуючих речовин, вологорегуляторів тощо. Проте найбільш доцільним є використання речовин з наведеного вище переліку.

Теж саме стосується речовин вологозахисної оболонки, які мають забезпечити якісне покриття таблеток. Найбільш доцільним є використання

оболонки наступного складу: Opadry II 85 F white, барвник жовтий хіноліновий Е 104.

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, целюлозу мікрокристалічну, колідон ЦЛ, аеросил. Одержану масу зволожують водним розчином полівінілпіролідону або плазidon K-25 і піддають вологій грануляції. Гранули сушать, опудрюють сумішшю магнію стеарату з аеросил ом і пресують у таблетки, які вкривають вологозахисною оболонкою.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

До складу заявленого засобу у формі таблеток, вкритої вологозахисною плівковою оболонкою, можуть бути введені фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини наступного переліку: целюлоза мікрокристалічна - формоутворювач (для підвищення стійкості таблеток до роздавлювання), суміш дезінтегрантів: натрію кроскармелоза та Колідон ЦЛ у співвідношенні 1:2 (для покращення розпадання таблеток), плазidon

K-25 або полівінілпіролідон (в якості зв'язуючої речовини), аеросил або Siloid AL 1 FP (вологоадсорбент) і магнію стеарат, що виконує функцію антифрикційної речовини, а саме протиприлипаючи та змащуючу дію.

Для захисту таблеток від факторів зовнішнього середовища, зокрема атмосферної вологи, на таблетки наносять плівкове вологозахисне покриття на основі Opadry II 85 F white з барвником хіноліновим жовтим Е 104.

Фармацевтична композиція у формі таблеток задовольняє загальному складу (мас. %):

ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	30,7-40,7
бурштинова кислота	12,85-22,85
кальцію дифосфат	5-25
натрію кроскармелоза	2-8
целюлоза мікрокристалічна	5-15
колідон ЦЛ	5-15
плазidon K-25 або полівінілпіролідон	1-3
аеросил або Siloid AL 1 FP	1-5
магнію стеарат	0,5-1,0.

У ході експерименту було вивчено різні варіанти заявленої композиції у формі таблеток, які наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти складу заявленої фармацевтичної композиції

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3		Варіант 4	
	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %	г	мас. %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ехінацеї пурпурової (сухий екстракт)	0,195	30,0	0,200	40,0	0,154	32,0	0,137	38,0
Бурштинова кислота	0,091	14,0	0,110	22,0	0,077	16,0	0,068	19,0
Кальцію дифосфат	0,085	13,0	0,030	6,0	0,096	20,0	0,086	24,0
Натрію кроскармелоза	0,052	8,0	0,010	2,0	0,029	6,0	0,014	4,0
Целюлоза мікрокристалічна	0,097	15,0	0,065	13,0	0,048	10,0	0,018	5,0
Колідон ЦЛ	0,097	15,0	0,060	12,0	0,038	8,0	0,018	5,0
Плазidon K-25 (полівінілпіролідон)	0,007	1,0	0,015	3,0	0,012	2,5	0,007	2,0
Аеросил	0,019	3,0	0,005	1,0	0,024	5,0	0,008	2,0
Магнію стеарат	0,007	1,0	0,005	1,0	0,002	0,5	0,004	1,0
Маса таблетки-ядра	0,650	100,0	0,500	100,0	0,48	100,0	0,360	100,0

Композиція за варіантом 1 відповідає заявленим інтервалам кількісного вмісту компонентів і є ефективною за всіма фармакологічними та технологічними властивостями.

Таблетки, отримані за варіантом 2, не відповідають вимогам Державної Фармакопеї України за тестом «Розпадання» через низький вміст розпушувача натрію кроскармелози.

Композиція за варіантом 3 нетехнологічна, оскільки має низький показник плинності (сипкості) при об'ємному автоматизованому дозуванні матриці таблетковою масою, бо велика кількість аеросилу призводить до значного збільшення об'ємної поверхні часток, що проявляється у погіршенні плинності таблеткової маси. Отримані таблетки не відповідають показнику «Однорідність маси».

Композиція за варіантом 4 нетехнологічна, бо отримані таблетки-ядра мають низьку стійкість до роздавлювання і не забезпечують необхідної міц-

ності та стиранності при нанесенні на них плівкового покриття.

Оптимальною є таблетка наступного складу:

	г	мас. %
ехінацея пурпурова (сухий екстракт)	0,20	35,7
бурштинова кислота	0,10	17,85
кальцію дифосфат	0,0738	13,18
натрію кроскармелоза	0,027	4,82
целюлоза мікрокристалічна	0,054	9,64
колідон ЦЛ	0,054	9,64
плазidon K-25 або полівінілпіролідон	0,015	2,68
аеросил або Siloid AL 1 FP	0,0108	1,93
магнію стеарат	0,0054	0,96
маса таблетки без оболонки	0,540	96,4
Opadry II 85 F white	0,01986	
барвник (жовтий хіноліновий Е 104)	0,00014	

маса оболонки 0,02000 3,6
маса таблетки, вкритої оболонкою 0,560 100,0

Приклад 2.

Засіб у формі таблеток, вкритих вологозахисною оболонкою, зі складом, аналогічним наведеному у прикладі 1, одержують наступним чином.

Просіюють крізь сито з розміром отворів 0,5мм компоненти лікарської форми: ехінацеї пурпурової сухий екстракт, бурштинову кислоту, кальцію дифосфат, натрію кроскармелозу, целюлозу мікрокристалічну та Колідон ЦЛ. Аеросил та магнію стеарат просіюють крізь сито з розміром отворів 0,2мм.

Для приготування 15% зволожувача 2,8кг полівінілпіролідон або плаздон К-25 розчиняють у 15,9л води очищеної, суміш перемішують до повного розчинення ПВП та проціджують крізь сітку з розміром отворів 0,2мм.

Для приготування грануляту змішують 37,0кг екстракту ехінацеї, 18,5кг бурштинової кислоти, 5кг натрій кроскармелози, 13,7кг кальцію дифосфату, 10кг целюлози мікрокристалічної, 10кг Колідона ЦЛ, 1кг аеросилу 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 2мм. Гранули сушать до залишкового вологовмісту $(2,5 \pm 0,5)\%$ після чого повторно пропускають крізь сітку 2мм. Отриману масу опудрюють сумішшю: 1кг аеросила та 1кг магнію стеарата. Одержують 100кг маси для таблетування, яку пресують у таблетки масою 0,54г двоопуклої форми діаметром 12мм. Таблетки-ядра покривають вологозахисною оболонкою, для чого готують суспензію готової композиції Opadry II 85 F white у воді з необхідною кількістю барвника хінолінового жовтого Е 104 та наносять

оболонку шляхом розпилювання її у дражировальному котлі до отримання таблетки масою 0,56г. Таблетки, вкриті оболонкою, мають округлу двоопуклу форму, рівну, гладку поверхню лимонного кольору.

Приклад 3.

Вивчення адаптогенної дії заявленої фармацевтичної композиції проводили у співставленні з препаратом порівняння БАД «Эхинацея янтарная» за загальноновживаним 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 200мг/кг та бурштинова кислота у дозі 100мг/кг, n=6.

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

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

Для визначення адаптогенної активності використано режим профілактичного введення досліджуваних засобів. Заявлений засіб вводили внутрішньошлунково протягом 14 днів. Засіб порівняння також вводили внутрішньошлунково 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 2.

Таблиця 2

Вплив заявленої фармацевтичної композиції на поведінку щурів у тесті відкритого поля

Показники	Інтактний контроль, (n=6)	Заявлений засіб		«Эхинацея янтарная» (2:1)
		Композиція №1 (n=6)	Композиція №2 (n=6)	150мг/кг (n=6)
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±0,1 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 ($p \leq 0,05$)

Аналіз результатів дослідів 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 200мг/кг та бурштинової кислоти у дозі 100мг/кг у клінічних умовах здатне підвищувати резистентність організму до стресу та інших складних умов навколишнього середовища.

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі таблеток 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.