

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 118107

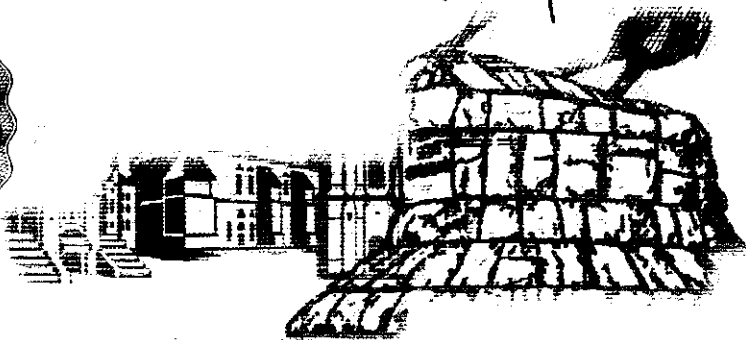
КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ
ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.07.2017.

Директор департаменту інтелектуальної
власності Міністерства економічного
розвитку і торгівлі України

В.О. Жалдак



(19) UA

(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2017 00427

(22) Дата подання заявки: 16.01.2017

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2017

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.07.2017, Бюл. № 14

(72) Винахідники:

Алмакаєва Людмила

Григорівна, UA,

Бєгунова Наталія Власівна,

UA,

Назарова Олена Сергіївна,

UA,

Алмакаєв Максим

Сергійович, UA,

Штриголь Сергій Юрійович,

UA,

Дейко Роман Данилович, UA

(73) Власники:

НАЦІОНАЛЬНИЙ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ

УНІВЕРСИТЕТ,

вул. Пушкінська, 53, м. Харків,

61002, UA,

Алмакаєва Людмила

Григорівна,

вул. Аерофлотська, б. 11, кв.

44, м. Харків, 61031, UA

(54) Назва корисної моделі:

КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ

(57) Формула корисної моделі:

Комбінований лікарський засіб у формі інфузійного розчину, що містить хлориди натрію та калію, сіль магнію, розчинник, біологічно активну речовину, який відрізняється тим, що він додатково містить кальцію хлорид, натрію лактат, як розчинник містить воду для ін'єкцій, як біологічно активну речовину використовують діаргініну сукцинат, а як сіль магнію - магнію сульфат або сукцинат, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію хлорид	0,32-0,45
калію хлорид	0,025-0,040
кальцію хлорид	0,032-0,045
натрію лактат	0,25-0,31
діаргініну сукцинат	1,90-2,40
магнію сульфат або сукцинат	0,010-0,020
вода для ін'єкцій	решта.

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Оригіналом цього документа є електронний документ з відповідними реквізитами, у тому числі з накладеним електронним цифровим підписом уповноваженої особи Міністерства економічного розвитку і торгівлі України та сформованою позначкою часу.

Ідентифікатор електронного документа 2476010817.

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Зайти до ІДС «Стан діловодства за заявками на винаходи та корисні моделі», яка розташована на сторінці <http://base.uipv.org/searchInvStat/>.
2. Виконати пошук за номером заявки.
3. У розділі «Документи Укрпатенту» поруч з реєстраційним номером документа натиснути кнопку «Завантажити оригінал» та ввести ідентифікатор електронного документа.

Ідентичний за документарною інформацією та реквізитами паперовий примірник цього документа містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Уповноважена особа Укрпатенту



І.Є. Матусевич

25.07.2017



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118107** (13) **U**
(51) МПК**A61K 9/08** (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2017 00427**
(22) Дата подання заявки: **16.01.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.07.2017**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.07.2017, Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):
Алмакаєва Людмила Григорівна (UA),
Бегунова Наталія Власівна (UA),
Назарова Олена Сергіївна (UA),
Алмакаєв Максим Сергійович (UA),
Штриголь Сергій Юрійович (UA),
Дейко Роман Данилович (UA)
(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA),
Алмакаєва Людмила Григорівна,
вул. Аерофлотська, б. 11, кв. 44, м. Харків,
61031 (UA)
(74) Представник:
Лерантович Еліна Томашівна, реєстр.
№285

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ**(57) Реферат:**

Комбінований лікарський засіб у формі інфузійного розчину містить хлориди натрію та калію, сіль магнію, розчинник, біологічно активну речовину. При цьому він додатково містить кальцію хлорид, натрію лактат, як розчинник містить воду для ін'єкцій, як біологічно активну речовину використовують діаргініну сукцинат, а як сіль магнію - магнію сульфат або сукцинат, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію хлорид	0,32-0,45
калію хлорид	0,025-0,040
кальцію хлорид	0,032-0,045
натрію лактат	0,25-0,31
діаргініну сукцинат	1,90-2,40
магнію сульфат або сукцинат	0,010-0,0201
вода для ін'єкцій	решта.

UA 118107 U

Корисна модель належить до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до розробки, створення та застосування комбінованих лікарських засобів у формі багатокомпонентних інфузійних розчинів для ефективного лікування широкого спектра захворювань організму людини.

5 Інфузійний сольовий розчин, що заявляється, призначений для лікування захворювань і станів, пов'язаних з гіпоксією, інтоксикацією, шоками різної етіології.

Відомий засіб для лікування гіперінтоксикації (пат. UA № 40222, A61K33/06, A61P39/00, 16.07.2001), який містить ентеросорбент Ентеросгель, магнію сульфат та воду і має здатність активно адсорбувати білірубін та холестерин. До недоліків слід віднести недостатньо широкий спектр речовин, які піддаються дезінтоксикації.

10 Відомий плазмозамінний розчин для лікування шоку "Мафусол" (А.С. № 1630043, A61K31/19, A61K35/16, 28.02.1994), що містить хлориди натрію, калію, магнію та додатково фумарат натрію. Розчин має детоксикуючу дію за рахунок нормалізації водно-електролітного балансу та слабого антигіпоксичного ефекту. Даний інфузійний розчин не нормалізує детоксикуючу функцію печінки. Крім того, відомо, що фумарат натрію є токсичним і його добова норма не повинна перевищувати 6 мг/кг ваги.

Відомий збалансований інфузійний розчин (пат. RU № 2549448, A61K9/08, 27.04.2015 / пат. UA 111116, A61K 9/08, 25.03.2016, бюл. № 6), що містить хлориди натрію, калію і магнію, розчинник і як біологічно активний компонент містить натрій L-аргініну сукцинат. Засіб забезпечує підвищену детоксикуючу активність, низьку токсичність та широкий спектр клінічного застосування.

Відомий інфузійний розчин "Реамберин" (ЕА патент № 000879, пріоритет від 02.12.1998 р, А 61K 31/194), який є комплексним лікарським препаратом і містить хлориди натрію, калію і магнію, N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-іл)-N-метиламонію натрію сукцинат і розчинник.

25 Однак ефективність цього препарату знижується при лікуванні захворювань, що супроводжуються значним ураженням печінки.

Найбільш близьким до розчину, що заявляється, є комбінований лікарський засіб (пат. UA № 103424, A61P 39/00, 10.12.2015, бюл. № 23) що містить натрію хлорид, калію хлорид, сіль магнію, діючу речовину та воду для ін'єкцій. Як діючу речовину використовують аргініну сукцинат або трометамолу сукцинат, а як сіль магнію - магнію сульфат або магнію сукцинат, або магнію глутамінат.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення комбінованого лікарського засобу у формі інфузійного розчину з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би забезпечив відповідність іонного складу та теоретичну осмолярність таким показникам для плазми крові, тобто збалансованість розчину, підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, виключив наявність негативних побічних ефектів, посилив ефект детоксикуючої дії та може бути використаний при лікуванні захворювань і станів, пов'язаних з гіпоксією, інтоксикацією, шоками різної етіології.

40 Поставлена задача вирішується тим, що у комбінованому лікарському засобі у формі інфузійного розчину, що містить хлориди натрію і калію, сіль магнію, біологічно активні речовини і розчинник, згідно з корисною моделлю, він додатково містить кальцію хлорид, натрію лактат, як розчинник воду для ін'єкцій, як біологічно активну речовину використовують діаргініну сукцинат, як сіль магнію - магнію сульфат або сукцинат, при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію хлорид	0,32-0,45
калію хлорид	0,025-0,040
кальцію хлорид	0,032-0,045
натрію лактат	0,25-0,31
діаргініну сукцинат	1,90-2,40
магнію сульфат або сукцинат	0,010-0,020
вода для ін'єкцій	решта.

45 Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у створенні комбінованого лікарського засобу у формі інфузійного розчину з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би забезпечив відповідність іонного складу та теоретичну осмолярність таким показникам для плазми крові, тобто збалансованість розчину, підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, виключив наявність негативних побічних ефектів, посилив ефект детоксикуючої дії та може бути використаний при лікуванні захворювань і станів, пов'язаних з гіпоксією, інтоксикацією, шоками різної етіології.

Враховуючи багатофакторну етіологію і патогенез критичних станів організму людини, зважаючи на основні патологічні процеси, що виникають при цьому, а саме, гіпоксію,

інтоксикацію, імуносупресію, на ліквідацію яких і спрямована дія інфузійного засобу, що заявляється, доцільно для підвищення ефективності і розширення спектра специфічної активності застосовувати аргінін у вигляді органічної солі з бурштиновою кислотою та іони магнію у вигляді сульфату або сукцинату.

- 5 Препарати натрію хлориду нормалізують водно-сольовий баланс і ліквідують дефіцит рідини в організмі людини, який розвивається при дегідратації або через акумуляцію позаклітинної рідини у вогнищах великих опіків і травм, при операціях на органах черевної порожнини, перитоніті. Виявляє також дезінтоксикаційний ефект внаслідок короточасного підвищення об'єму рідини, зниження концентрації токсичних продуктів у крові, активації діурезу.
- 10 Швидко виводиться із судинної системи. Препарат утримується у судинному руслі короткий час, після чого переходить до інтерстиціального та внутрішньоклітинного секторів. Дуже швидко солі та рідина виводяться нирками, підвищуючи діурез. Показаннями для застосування є: дегідратація, гіпонатріємія, гіпохлоремія, інтоксикації різної етіології, тяжкий перебіг післяопераційного періоду, великі опіки, шок, тривала діарея, нестримне блювання, гострі масивні крововтрати, тривалі гарячкові стани, неможливість перорального введення необхідної добової норми води та електролітів, приготування розчинів лікарських засобів для зовнішнього та парентерального застосування.

- 15 Калій є основним внутрішньоклітинним катіоном більшості тканин організму; іони калію необхідні для багатьох життєво важливих фізіологічних процесів, беруть участь у регуляції функції збудження, скоротливості, проведення та автоматизму міокарда; необхідні для підтримки внутрішньоклітинного тиску, проведення та синаптичної передачі нервового імпульсу, підтримки концентрації калію у м'язі серця, скелетних м'язах і гладеньком'язових клітин, для підтримки нормальної функції нирок; калій сприяє підвищенню вмісту ацетилхоліну і збудженню симпатичного відділу ЦНС, має помірну діуретичну дію; збільшення рівня калію, знижує ризик розвитку токсичної дії серцевих глікозидів на серце; відіграє важливу роль у розвитку та корекції порушень кислотно-лужної рівноваги. Показаннями для застосування калію хлориду є: гіпокаліємія, зумовлена застосуванням салуретиків, нестримним блюванням, профузним проносом, хірургічним втручанням; інтоксикація препаратами наперстянки; аритмії різного походження (пов'язані в основному з електролітними порушеннями та гіпокаліємією).

- 25 Кальцію хлорид вводять як антидот при отруєннях щавлевою кислотою та її солями, розчинними солями фтористої кислоти, солями магнію.

Відсутність іонів кальцію при введенні великих об'ємів підсилює гемодилуційну коагулопатію.

- Відомо, що препарати магнію також є антигіпоксантами, належать до речовин, які підвищують витривалість до гіпоксії. Результати експериментальних досліджень свідчать, що сульфат магнію, який найчастіше використовується для внутрішньовенного введення, є достатньо ефективним засобом. Застосування органічних солей магнію (наприклад, сукцинату) підвищує його біодоступність і розширює спектр фармакологічної дії за рахунок фармакологічної дії самої кислоти бурштинової.

- 40 Препаратами вибору для інфузійної терапії захворювань і станів, пов'язаних з гіпоксією, інтоксикацією, шоками різної етіології мають бути розчини, що містять електроліти в відповідних плазмі концентраціях, а також містять адекватну кількість донаторів резервної лужності (бікарбонат або його попередники). Відсутність носіїв резервної лужності веде до посилення метаболічного ацидозу.

- 45 Введення до складу електролітного розчину безпосередньо бікарбонату (у вигляді натрієвої солі) неможливо, так як призводить до утворення осаду карбонату кальцію. Однак, відоме використання лактату як носія резервної лужності в розчинах, що використовують при ацидозах, в тому числі метаболічних. Лактат, який введено до складу препарату, внаслідок метаболічних процесів перетворюється на аніони бікарбонату, що збільшує буферну ємність крові та компенсує ацидоз шляхом зміни реакції крові у лужний бік.

- Відомий широкий спектр фармакологічної дії аргініну, що обумовлює його ефективне застосування при таких станах і захворюваннях: імунodefіцит, гіпертонія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, захворювання печінки, імпотенція, зниження ерекційної функції і лібідо, безпліддя внаслідок олігоспермії, низький рівень психофізіологічної активності і витривалості, затримка у рості і розвитку, цукровий діабет; травми, переломи, реабілітація після операцій.

- 55 Діаргініну сукцинат - кардіо- і ендотеліпротективний метаболічний засіб з адаптогенними властивостями. Знижує ішемію міокарда, поліпшує коронарний кровообіг, нормалізує функціональний стан ендотелію коронарних і периферійних судин, має антигіпоксичні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні і антирадикальні властивості. Аргінін як донор оксиду

- азоту посилює ендотелійзалежну вазодилатацію, а також регулює рівень артеріального тиску і підтримує осмолярність рідких середовищ організму і об'єму крові. Діаргініну сукцинат спроможний активувати процеси енергозабезпечення серцевого м'яза, відновлювати енергетичний потенціал у клітинах. Адаптогенно-актопротекторний ефект обумовлений субстратною індукцією клітинного метаболізму. Аргінін і його сукцинат активують ферментативні процеси циклу Кребса, стимулює утилізацію жирних кислот і глюкози клітинами при фізичному навантаженні, спричиняє позитивний ефект на аеробні процеси енергозабезпечення клітини, зменшує молочнокислий ацидоз. Завдяки цим ефектам засіб прискорює процес адаптації в умовах гіпоксії, підвищує працездатність, знижує гостру втому.
- Антирадикальні властивості аргініну роблять більш ефективною антигіпоксичну дію засобу, яка основана на захисті мембран клітин організму від вільнорадикальних частинок, що виникають у процесі інтоксикації, внаслідок чого посилюється і гепатопротекторна активність.
- У цій корисній моделі вперше показано, що нові хімічні солі (магнію сукцинат та аргініну сукцинат) одержані безпосередньо в реакторі для приготування інфузійного розчину при розрахованих співвідношеннях та температурних режимах без їх виділення в сухому вигляді та можуть бути використані як біологічно активні компоненти антигіпоксичного, детоксикуючого, протишокового інфузійного розчину.
- Зокрема, авторами встановлено, що введення діаргініну сукцинату до складу інфузійного розчину підвищує його антигіпоксичні та детоксикуючі властивості та розширює спектр дії препарату, знижує токсичність порівняно з найближчим аналогом.
- Склад, що заявляється, і співвідношення компонентів визначені на основі скринінгу літературних даних та експериментальних досліджень і забезпечують оптимальне співвідношення електролітів та органічних іонів, взаємне посилення їх активності (синергізм), ізотонічність та ізоосмолярність розчину, терапевтичну ефективність лікарського засобу, стабільність при збереженні, відповідність вимогам діючої фармакопеї.
- Кількісний вміст речовин у засобі, що заявляється, обумовлений необхідним рівнем їх специфічної активності або наближений до їх вмісту в плазмі крові та забезпечує ізоосмолярність та ізотонічність.
- При кількості речовин менше значень, що заявляються, рівень специфічної активності не є достатнім. При збільшенні - приведе до збільшення осмолярності та порушення збалансованості, що буде викликати небажані побічні ефекти.
- Введення до складу інфузійного розчину, що заявляється, катіонів натрію, калію, кальцію, магнію та хлорид-іонів пропонується шляхом додавання натрію хлориду в концентраціях 3,2-4,5 г/л, натрію лактату в концентраціях 2,5-3,1 г/л, калію хлориду 0,25-0,40 г/л, кальцію хлориду 0,32-0,45 г/л, магнію сульфату або магнію сукцинату в концентраціях 0,10-0,15 г/л, що забезпечують фізіологічно прийнятний вміст іонів.
- Перевагою засобу, що заявляється, є розробка його для парентерального застосування, внаслідок чого досягається можливість використовувати препарат для надання ургентної допомоги.
- Лікарський засіб отримують наступним чином.
- У воді для ін'єкцій при температурі від 40 °C до 100 °C розчиняють розраховану кількість кислоти бурштинової і аргініну, потім додають магнію сульфат (або розраховану кількість кислоти бурштинової і магнію оксиду) та калію хлорид, натрію хлорид, натрію лактат, кальцію хлорид, доводять рН розчину до 7,2-7,4 аргініном або 1М розчином натрію гідроксиду. Перемішують 15-20 хв до повного розчинення, охолоджують до 20 °C, фільтрують через мембранні фільтри з розміром пор 0,8-0,2 мкм, заповнюють одержаним розчином пляшки по 100, 200 та 400 мл, укупорюють пробками і алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином стерилізують при температурі 120 °C протягом 15 хв.
- Технологічний процес отримання лікарського засобу, що заявляється, може бути здійснений на типовому обладнанні для випуску інфузійних розчинів в пляшках, яким оснащена більшість підприємств фармацевтичної галузі.
- Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.
- Варіанти складів засобу наведені у прикладах.
- Приклад 1
- Засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:
- | | |
|----------------|-------|
| натрію хлорид | 0,42 |
| калію хлорид | 0,025 |
| кальцію хлорид | 0,032 |
| натрію лактат | 0,25 |
| магнію сульфат | 0,010 |

- діаргініну сукцинат (кислоти бурштинової 0,608 та аргініну 1,419) 1,90
 вода для ін'єкцій решта.
- У воді для ін'єкцій при температурі 65 °С розчиняють розраховану кількість кислоти бурштинової і аргініну, потім додають магнію сульфат, калію хлорид, натрію хлорид, натрію лактат, кальцію хлорид, доводять рН розчину до 7,2-7,4 аргініном або 1М розчином натрію гідроксиду. Перемішують 15-20 хв до повного розчинення, охолоджують до 20 °С, фільтрують
- 5 через мембранні фільтри з розміром пор 0,8-0,2 мкм, заповнюють одержаним розчином пляшки по 100, 200 та 400 мл, укупорюють пробками і алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином стерилізують при температурі 120 °С протягом 15 хв.

Приклад 2

Засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

натрію хлорид	0,28
калію хлорид	0,040
кальцію хлорид	0,045
натрію лактат	0,31
магнію сульфат	0,020
	2,40

діаргініну сукцинат (кислоти бурштинової 0,608 та аргініну 1,792)

вода для ін'єкцій решта.

- 10 У воді для ін'єкцій при температурі 55 °С розчиняють розраховану кількість кислоти бурштинової і аргініну, потім додають магнію сульфат, калію хлорид, натрію хлорид, натрію лактат, кальцію хлорид, доводять рН розчину до 7,2-7,4 аргініном або 1М розчином натрію гідроксиду. Перемішують 15-20 хв до повного розчинення, охолоджують до 20 °С, фільтрують
- 15 через мембранні фільтри з розміром пор 0,8-0,2 мкм, заповнюють одержаним розчином пляшки по 100, 200 та 400 мл, укупорюють пробками і алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином стерилізують при температурі 120 °С протягом 15 хв.

Приклад 3

Засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

натрію хлорид	0,40
калію хлорид	0,025
кальцію хлорид	0,032
натрію лактат	0,25
	0,010
магнію сукцинат	(кислоти бурштинової 0,0084 та магнію оксиду 0,0029)
	2,00

діаргініну сукцинат (кислоти бурштинової 0,506 та аргініну 1,494 г)

вода для ін'єкцій решта.

- 20 У воді для ін'єкцій при температурі 80 °С розчиняють розраховану кількість кислоти бурштинової і аргініну, потім додають розраховану кількість кислоти бурштинової і магнію оксиду, після розчинення додають калію хлорид, натрію хлорид, натрію лактат, кальцію хлорид, доводять рН розчину до 7,2-7,4 аргініном або 1М розчином натрію гідроксиду. Перемішують 15-20 хв до повного розчинення, охолоджують до 20 °С, фільтрують через мембранні фільтри з розміром пор 0,8-0,2 мкм, заповнюють одержаним розчином пляшки по 100, 200 та 400 мл,
- 25 укупорюють пробками і алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином стерилізують при температурі 120 °С протягом 15 хв.

Приклад 4

Засіб, що заявляється, має таке співвідношення компонентів, мас. %:

натрію хлорид	0,32
калію хлорид	0,03
кальцію хлорид	0,040
натрію лактат	0,30
магнію сукцинат	0,015
	(кислоти бурштинової

- 0,0126
та магнію оксиду 0,0043)
2,30
діаргініну (кислоти бурштинової 0,582
сукцинат та аргініну 1,718)
вода для ін'єкцій решта.
- У воді для ін'єкцій при температурі 80 °С розчиняють розраховану кількість кислоти бурштинової і аргініну, потім додають розраховану кількість кислоти бурштинової і магнію оксиду, після розчинення додають калію хлорид, натрію хлорид, натрію лактат, кальцію хлорид, доводять рН розчину до 7,2-7,4 аргініном або 1М розчином натрію гідроксиду. Перемішують 15-20 хв до повного розчинення, охолоджують до 20 °С, фільтрують через мембранні фільтри з розміром пор 0,8-0,2 мкм, заповнюють одержаним розчином пляшки по 100, 200 та 400 мл, укупорюють пробками і алюмінієвими ковпачками. Пляшки з розчином стерилізують при температурі 120 °С протягом 15 хв.
- Приклад 5
- 10 Дослідження антигіпоксичної дії препарату, що заявляється.
Моделювали нормобаричну гіпоксичну гіпоксію з гіперкапнією у мишей (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. докт. мед. наук А.Н. Миронова. - Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с). За 25-30 хв до її відтворення внутрішньочеревинно вводили препарат порівняння реамберин у дозах 5, або 10, або 20, або 30 мл/кг та досліджували фармакологічні препарати у еквівалентних реамберину дозах (у перерахунку на сукцинат-іон). Реєстрували час життя мишей у гермокамері. Результати наведено в табл.1.

Таблиця 1

Вплив препаратів, що заявляються, на час життя мишей у гермокамері
за нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією

Група	n	Доза, мл/кг	Час життя мишей у гермокамері, хв	Зміни відносно контролю, %
Контроль	6	-	23,12±1,02	-
Реамберин	7	5	31,01±2,91*	+34,1
	7	10	32,50±1,77*	+40,6
	7	20	28,90±2,34*	+25,0
	7	30	26,75±1,17	+15,7
Препарат (склад 1)	6	1,125	25,96±2,57	+12,3
	6	2,25	20,94±0,46	-9,4
	6	3,375	19,56±1,23	-15,4
Препарат (склад 2)	6	1,125	22,34±0,20	-3,4
	6	2,25	27,10±2,03	+17,2
	6	3,375	28,96±2,03*	+25,3
Препарат (склад 3)	6	1,10	31,01±4,02	+34,1
	6	2,20	29,38±4,20	+27,1
	6	3,30	25,90±1,67	+12,0
Препарат (склад 4)	6	1,02	30,95±3,99	+33,9
	6	2,04	28,51±2,47	+23,3
	6	3,06	32,74±3,27*	+41,6

Примітка. * - статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) з групою контролю.

- 20 Як видно з таблиці 1, препарат, що заявляється, виявляє антигіпоксичні властивості на моделі нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією у мишей, підвищуючи час їх життя у гермокамері. Цей показник зростає статистично значущо ($p < 0,05$ порівняно з показником групи контролю) на тлі препарату складу 2 у дозі 3,375 мл/кг на 29 %, а на тлі препарату складу 4 у дозі 3,06 мл/кг - на 41,6 %.
- 25 Приклад 6
Дослідження нейропротекторної дії препарату, що заявляється.

- 5 Моделювали гостру церебральну ішемію шляхом незворотної білатеральної каротидної оклюзії у щурів (Керівництво, 2012 р., Wang-Fisher Ya., 2009). Формували 5 груп тварин: 1 - псевдооперовані (ПО, n=7), 2 - контрольна патологія (КП, n=7), 3 - група реамберину у дозі 10 мл/кг (n=7), 4 - група препарату складу 2 у дозі 3,375 мл/кг (n=7), 5 - група препарату складу 4 у дозі 3,06 мл/кг (n=7). Препарати вводили внутрішньочеревинно, уперше - після виходу тварин із наркозу після оперативного втручання, надалі - один раз на добу протягом 4 днів. Реєстрували виживаність тварин протягом гострого періоду церебральної ішемії (перші 96 годин), що наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив препарату, що заявляється, на виживаність тварин із церебральною ішемією протягом 96 год після моделювання патології

Група	Вживаність, %			
	24 год	48 год	72 год	96 год
Псевдооперовані, n=7	100	100	100	100
Контрольна патологія, n=7	42,9*	28,6*	14,3*	14,3*
Реамберин, 10 мл/кг, n=7	42,9*	28,6*	14,3*	14,3*
Препарат (доза), 3,375 мл/кг, n=7	42,9*	0 [^]	0*	0*
Препарат (доза), 3,06 мл/кг, n=7	57,1*	42,9*	42,9*	42,9*

- 10 Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): * - з групою контролю (ПО), ^ - з групою реамберину.

Як видно з таблиці 2, найбільшу виживаність щурів з церебральною ішемією забезпечує препарат у дозі 3,06 мл/кг, перевершуючи за цим показником препарат порівняння реамберин.

- 15 Коефіцієнт маси мозку щурів розраховували як співвідношення маси мозку і маси тіла, виражене у % (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив препарату, що заявляється, на коефіцієнт маси мозку щурів з гострою церебральною ішемією

Експериментальна група, n	Коефіцієнт маси мозку, %
Псевдооперовані, n=6	0,93±0,05
Контрольна патологія, n=6	1,49±0,09*
Реамберин (10 мл/кг в/о), n=6	1,22±0,08* [^]
Препарат (доза) (3,06 мл/кг в/о), n=6	0,88±0,009 [^] @

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): * - відносно групи псевдооперованих, ^ - проти групи КП, @ - відносно групи реамберину.

- 20 Із таблиці 3 видно, що препарат складу 4 статистично значущо зменшує коефіцієнт маси мозку щурів із моделлю церебральної ішемії, що вказує на зменшення його набряку. Таким чином, захисні властивості препарату, що заявляється, за церебральної ішемії у щурів виявляються комплексною нейропротекторною дією, яка полягає у підвищенні виживаності щурів та зменшенні набряку їх мозку.

Препарат чинить регулюючу дію на водно-сольовий обмін і активує енергетичний обмін, нормалізує кислотно-лужний стан не лише за рахунок пасивної нейтралізації недоокиснених продуктів в крові, а й нормалізації метаболічних процесів в клітинах.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Комбінований лікарський засіб у формі інфузійного розчину, що містить хлориди натрію та калію, сіль магнію, розчинник, біологічно активну речовину, який відрізняється тим, що він додатково містить кальцію хлорид, натрію лактат, як розчинник містить воду для ін'єкцій, як біологічно активну речовину використовують діаргініну сукцинат, а як сіль магнію - магнію сульфат або сукцинат, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію хлорид	0,32-0,45
калію хлорид	0,025-0,040
кальцію хлорид	0,032-0,045
натрію лактат	0,25-0,31
діаргініну сукцинат	1,90-2,40
магнію сульфат або сукцинат	0,010-0,020
вода для ін'єкцій	решта.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601