

(19) **KG** (11) **1385** (13) **C1** (46) **30.09.2011**ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ(51) *A61K 35/00* (2011.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ****к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя**

(21) 20110002.1

(22) 19.01.2011

(46) 30.09.2011, Бюл. №9

(76) Бегалиев Ш.С. (KZ), Нугербекова К.М. (KZ)

(56) Машковский М. А. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1993. – С. 155

(54) **Лекарственный препарат "RENESSANS"**

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к получению йодсодержащих лекарственных препаратов.

Задачей изобретения является разработка оптимального состава лекарственного препарата с улучшенными фармакологическими свойствами.

Поставленная задача решается в лекарственном препарате, включающем йод, йодид калия и очищенную воду и дополнительно содержащем крахмал, кислоту аскорбиновую, глюкозу и хлорид натрия при следующем соотношении компонентов (мас. %):

Йод	0,8-1,2
Йодид калия	1,4-1,8
Крахмал	15,0-18,0
Кислота аскорбиновая	1,0-1,4
Глюкоза	2,3-2,7
Хлорид натрия	0,9-1,3
Вода очищенная	остальное.

Лекарственный препарат "RENESSANS" нетоксичен, обладает антимикробным и иммунокорректирующим эффектом. 1 н. п. ф., 3 табл.

(21) 20110002.1

(22) 19.01.2011

(46) 30.09.2011, Bull. №9

(76) Begaliev Sh.S. (KZ), Nugerbekova K.M. (KZ)

(56) Mashkovsky M.A., Medicinal agents. - Moscow: Medicine, 1993. - P. 155

(54) **Medicinal preparation "RENESSANS"**

(57) The invention relates to the pharmaceutical industry, namely, to production of iodine-containing drugs.

Problem of the invention is to provide the optimal composition of the medicinal preparation with the improved pharmacological properties.

The stated problem is solved in a medicinal preparation, which includes iodine, potassium iodide, and purified water and additionally containing starch, ascorbic acid, glucose and sodium chloride in the following ratio (weight.%):

(19) **KG** (11) **1385** (13) **C1** (46) **30.09.2011**

Iodine	0.8-1.2
Potassium iodide	1.4-1.8
Starch	15,0-18,0
Ascorbic acid	1.0-1.4
Glucose	2.3-2.7
Sodium chloride	0.9-1.3
Purified water	the rest.

The medicinal preparation "RENESSANS" is non-toxic, possesses the antimicrobial and immune corrigent effect. 1 independ. claim, 3 tables.

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к получению йод-содержащих лекарственных препаратов.

Препараты йода в настоящее время занимают важное место среди современных антисептиков. Возбудители многих инфекций чувствительны к йодсодержащим препаратам. Также данные лекарственные препараты проявляют фунгицидное, цитотоксическое, антипротозойное действия, обладают активностью в отношении некоторых спор.

Известен лекарственный препарат – раствор Люголя, включающий йод, иодид калия и воду. (Машковский М.А. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1993. – С. 155).

Основным недостатком данного лекарственного препарата является то, что его можно применять только наружно, т. е. смазывать больное место.

Задачей изобретения является разработка оптимального состава лекарственного препарата с улучшенными фармакологическими свойствами.

Поставленная задача решается в лекарственном препарате, включающем йод, иодид калия и очищенную воду и дополнительно содержащем крахмал, кислоту аскорбиновую, глюкозу и хлорид натрия при следующем соотношении компонентов (мас. %):

Йод	0,8-1,2
Иодид калия	1,4-1,8
Крахмал	15,0-18,0
Кислота аскорбиновая	1,0-1,4
Глюкоза	2,3-2,7
Хлорид натрия	0,9-1,3
Вода очищенная	остальное.

Введение в состав лекарственного препарата иодида калия позволяет добиться образования физико-химической системы, позволяющей длительное время сохранять главный действующий агент от дезактивации, что позволяет обеспечивать его циркуляцию в организме в активном состоянии.

Способ приготовления лекарственного препарата показан на следующем примере.

10 г кристаллического йода измельчают и 16 г иодида калия растворяют в небольшом количестве очищенной воды. К 150 г крахмала добавляют очищенную воду для приготовления суспензии. Готовят растворы хлористого натрия (9,0 г) и аскорбиновой кислоты (10,0 г), все перемешивают и доводят до одного литра очищенной водой. Приготовленный лекарственный препарат имеет вид сиропообразной жидкости, цвета от черного до темно-синего с запахом, характерным препаратам йода.

Для исследования безопасности применения лекарственный препарат вводился животным внутрибрюшинно в различных дозах в неразведенном виде и с разведением в физиологическом растворе. При подборе дозы руководствовались рекомендациями о максимально допустимых количествах жидкости для введения в брюшную полость, которая для крыс составляет 5 мл. Выбор дозы препарата для инъекций был определен согласно классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. Препарат вводился ежедневно однократно внутрибрюшинно.

В период эксперимента крысы были разделены на контрольные и опытные группы. Опытных было четыре группы, различные по дозам и срокам введения препарата.

Препарат вводился животным внутрибрюшинно с разведением в физиологическом растворе хлорида натрия, а также в неразведенном виде.

Животным первой группы ежедневно внутрибрюшинно вводились по 0,06 мл препарата + 3,0 мл физиологического раствора, что превышает рекомендуемую лечебную дозу в 1,7 раза. Крысы забивались через 5, 10 и 15 дней после начала эксперимента.

Животным второй группы однократно вводили по 0,66 мл препарата + 3,0 мл физиологического раствора, что превышает рекомендуемую лечебную дозу в 11 раз, забой животных производили через 5 дней после начала введения.

Животным третьей группы однократно вводили по 2 мл препарата + 3,0 мл физиологического раствора, что превышает рекомендуемую лечебную дозу в 33 раза и забивали животных через 10 дней после начала эксперимента.

Животным четвертой группы однократно вводили 5 мл чистого препарата без разведения, что превышает рекомендуемую лечебную дозу в 83 раза, и забивали животных через 15 суток после начала эксперимента.

Основные данные результатов анализа морфологического состава крови и лейкоцитарной формулы приводятся в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, изучаемый препарат не вызвал статистически достоверных изменений со стороны форменных элементов крови экспериментальных животных, по сравнению с контрольными крысами, следовательно, исследуемый препарат не оказывал токсического воздействия на систему крови. Результаты гистологического исследования органов животных контрольной и опытной групп показали, что препарат «RENESSANS» не вызвал изменений гистологической структуры внутренних органов экспериментальных животных, что также указывает на нетоксичность препарата.

Исследование антимикробного действия препарата проводилось в опытах *in vitro* методом двукратных серийных разведений на жидких питательных средах.

Растворы йодистого крахмала и йодамилозы готовились действием рассчитанного количества полийодида калия на 0,2-1 % растворы полисахаридов. Концентрация молекулярного йода в растворах варьировала от 0,27 до 1 %, концентрация йодполисахарида составляла около 1 %. Для изучения антибактериального действия препаратов исходные растворы разводились физиологическим раствором хлорида натрия. К каждому разведению йодполисахарида прибавлялась взвесь бактерий на физиологическом растворе в количестве 5 млн. клеток, приготовленная на суточной агаровой культуре испытуемого штамма. После 15-минутной экспозиции из каждого разведения препарата производился высеив на мясопептонный агар в чашки Петри.

Результаты учитывались через сутки по отсутствию роста бактерий, что указывало на полную бактерицидную активность раствора йодвысокополимера.

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Были проведены исследования по изучению противоязвенной эффективности препарата «RENESSANS» на 10 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в течение двух недель. Так, при монотерапии препаратом «RENESSANS» заживление язв наблюдалось в 9 случаях независимо от их локализации (4 – язвы желудка: медиогастральные и антральные, и 5 язв двенадцатиперстной кишки). Только в одном случае прием препарата привел к усилению боли (язва двенадцатиперстной кишки) и потребовалось назначение инъекции противовоспалительного препарата. У всех 9 больных при контрольной эзофагогастроскопии установлено полное заживление язв, при этом купирование боли наблюдалось на 1-2 день приема препарата. Во всех случаях не было обнаружено зависимости заживляющего эффекта препарата от размеров язв, возраста и пола больных. Полученные данные показывают высокую противоязвенную эффективность препарата «RENESSANS» и связаны с его репаративными свойствами.

У 13 волонтеров, получавших препарат в течение 27 дней, дважды была проведена оценка иммунного статуса (перед назначением и после 27 дней приема). Исследования были проведены на базе лаборатории иммунологии Медицинского центра «Сункар», имеющей официальную лицензию Алматинского городского управления здравоохранения на выполнение клинико-иммунологических исследований.

Оценка иммунного статуса включала: определение в периферической (венозной) крови общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, лейкоформулы, относительного и абсолютного содержания основных субпопуляций лимфоцитов (общих Т-лимфоцитов, их хелперных и супрессорных субпопуляций, В-лимфоцитов, натуральных киллеров), неспецифической функциональной активности Т-лимфоцитов, уровня основных классов сывороточных иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов, фагоцитарную и функционально-метаболическую активность нейтрофильных лейкоцитов. Основные субпопуляции лимфоцитов идентифицировали с

помощью коммерческих наборов моноклональных антител к кластерам СВ3+, СВ4+, СВ8+, СВ16+, СВ72+ (российского производства) методом непрямой иммуно-флюоресценции на микроскопе «Люам И-3»; неспецифическую функциональную активность Т-лимфоцитов изучали с помощью прямой реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) при стимуляции клеток ФГА-Р; концентрацию основных классов сывороточных иммуноглобулинов (М, G, А) определяли традиционным методом иммунодиффузии в агаре с использованием коммерческих наборов моноспецифических антииммуноглобулиновых сывороток; концентрацию общего IgE – иммуноферментным методом: циркулирующих иммунных комплексов – с помощью реакции преципитации в ПЭГ-6000, с последующей спектрофотометрией осадков; фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов изучали в реакции фагоцитоза с частицами латекса и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), при этом осуществлялась параллельная постановка как спонтанного, так и стимулированного пирогеалом, вариантов обоих тестов (табл. 3).

Таким образом, лекарственный препарат «RENESSANS» можно использовать как для внутреннего применения, так и для инъекций. Установлено, что антимикробное действие не только сопоставимо с действием водных растворов йода, но и в ряде случаев превосходит их. Результаты оценки иммунного статуса в процессе апробации лекарственного препарата показали наличие иммунокорректирующего эффекта.

Таблица 1

Морфологический состав крови экспериментальных животных

Показатели	Контроль		Серии эксперимента			
	Чистый	с NaCl	I	II	III	IV
Эритроциты $10^9/\text{л}$	5,8±0,1	6,3±0,1	5,9±0,1	6,1±0,1	6,1±0,1	6,2±0,1
Нв г/л	116±2	118±2,5	105±3,0	117±3,0	114±3,0	115±3,0
Цв. показ.	0,9±0,01	0,9±0,01	0,85±0,01	0,90±0,01	0,90±0,01	0,92±0,01
Сегментояд. нейтрофилы $10^9/\text{л}$	33±1,5	32±1,4	29±2,0	31±2,0	33±2,0	32±2,0
Лимфоциты $10^9/\text{л}$	54±1,2	60,5±1,2	54±1,0	58±1,5	55±2,0	58±2,0
Моноциты $10^9/\text{л}$	2±0,1	2,5±0,1	2,7±0,2	4,3±0,1	2,5±0,2	3,0±0,1
Лейкоциты $10^9/\text{л}$	9,2±0,6	8,6±0,8	8,5±1,0	9,9±1,0	8,9±1,5	10±2
1 СОЭ (мм/ч)	1,6±0,01	2±0,01	1,3±0,002	2,0±0,07	2,5±0,05	2,0±0,01

Таблица 2

Антибактериальный спектр йодполисахаридов

Тест-микроб	Концентрация йода, при которой наблюдается полное отсутствие роста микробов, мкг/мл		
	Иодкрахмал	Иодамилоза	«RENESSANS»

Staph. aureus 209-p	3-10	3-5,4	2-3,6
Bac. subtilis 6633 ATCC	5-10	3,7	1,4-2,7
Esch, coli 25922 ATCC	10	2,4	1,6
Proteus vulgaris 6896 ATCC	10-20	6,7	4,6
Ps. aeruginosa 27853 ATCC	10	5,8	2,7
Microsporum canis 3/84	20	6,5	3,4
Trichophyton gypsum 5/85	10	10	10
Candida albicans 1755	10	10	10

Таблица 3

Среднегрупповые значения изученных иммунологических параметров в процессе исследования

Иммунологические	Период исследования		Р
	До начала	По окончании	
CD3+(%)	49,2±1,7	51,6±1,1	>0,05
CD4+(%)	33,5±0,7	35,6±0,7	>0,05
CD8+(%)	21,6±1,3	22,7±0,8	>0,05
CD16+(%)	14,1±1,5	15,9±1,2	>0,05
CD72+(%)	16,5±1,5	17,1±1,3	>0,05
CD4+/CD8+	1,62±0,11	1,58±0,11	>0,05
ИТМЛ	0,63±0,03	0,61±0,13	>0,05
Ig M(г/л)	0,63±0,08	0,98±0,07	>0,05
IgG (г/л)	9,19±0,83	9,66±0,66	>0,05
IgA (г/л)	1,48±0,20	1,57±0,29	>0,05
IgE (МЕ/мл)	73,07±2,26	60,15±5,49	>0,05
ЦЖ (усл. ед)	11,07±1,22	10,08±0,83	>0,05
НСТ спонт. (%)	18,13±0,92	20,08±2,06	>0,05
НСТ стим. (%)	40,1±1,25	35,0±3,7	>0,05
ИСнст	2,24±0,06	2,26±0,07	>0,05
ФА спонт. (%)	18,4±0,36	19,0±0,76	>0,05
ФА стим. (%)	38,5±1,51	40,6±1,1	>0,05
ИСфа	2,24±0,1	2,16±0,07	>0,05

Формула изобретения

Лекарственный препарат "RENESSANS", включающий йод, иодид калия и очищенную воду, отличающийся тем, что дополнительно содержит крахмал, кислоту аскорбиновую, глюкозу и хлорид натрия при следующем соотношении компонентов (мас. %):

Йод	0,8-1,2
Иодид калия	1,4-1,8
Крахмал	15,0-18,0
Кислота аскорбиновая	1,0-1,4
Глюкоза	2,3-2,7
Хлорид натрия	0,9-1,3
Вода очищенная	остальное.

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба ИС КР, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03