

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **020165**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.09.30

(21) Номер заявки
201201253

(22) Дата подачи заявки
2012.10.04

(51) Int. Cl. *A61K 35/413* (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 33/34 (2006.01)
A61K 33/44 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

**(54) ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ОБЛАДАЮЩАЯ ЖЕЛЧЕГОННЫМ
ДЕЙСТВИЕМ (ВАРИАНТЫ)**

(43) 2014.04.30

(96) 2012000222 (RU) 2012.10.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ООО "ЭН.СИ.ФАРМ" (RU)

(72) Изобретатель:
**Челяева Анастасия Геннадьевна,
Лобко Владимир Павлович,
Тихоненко Олег Олегович (RU)**

(74) Представитель:
Баландина Л.А. (RU)

(56) МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства, Пособие для врачей. ООО "Новая волна". Москва, 14-е издание, том 1, с. 501
RU-C2-2335925

ЧЕЛЯЕВА АНАСТАСИЯ ГЕННАДЬЕВНА, Минеральные вещества, [он-лайн], 24.09.2011, [найдено 09.01.2013]. Найдено из Интернет <URL:http://icfond.ru/services/item/minelal-vechestva>

ЛОБКО ВЛАДИМИР ПАВЛОВИЧ и др. Нано-кавитационная технология обогащения вещества изотопом углерода, [он-лайн], 22.09.2011, [найдено 29.12.2012]. Найдено из Интернет <URL:http://icfond.ru/services/item/nano-cavitac>

(57) Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине и может быть использовано при создании и применении твердых лекарственных форм, обладающих желчегонным действием. Задачей настоящего изобретения является создание эффективной твердой лекарственной формы, обладающей желчегонным действием. В описании заявлено два варианта изобретения, у которых задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма содержит высушенную желчь, минеральные вещества, фармацевтически приемлемое углеродосодержащее дополнительное вещество с изотопами углерода ¹³C. Техническими результатами изобретения являются увеличение лечебного эффекта, увеличение скорости наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации желчи при лечении заболеваний печени и желчного пузыря.

020165

B1

020165
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицине и может быть использовано при создании и применении твердых лекарственных форм, обладающих желчегонным действием.

Сведения о предшествующем уровне техники

Важной проблемой современной медицины является создание новых лекарств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, доля которых от всех заболеваний в стране неуклонно растет.

Решение этой проблемы сводится к созданию синтетических препаратов, или к созданию препаратов, включающих экстракты растительного или животного происхождения, в том числе биологически активных добавок. На сегодняшний день в России запатентовано множество подобных препаратов (см. патенты РФ №2445965, опубл. 27.03.2012, №2442595, опубл. 20.02.2012, №2423993, опубл. 10.06.2011, №2287335, опубл. 20.11.2006, №2281008, опубл. 10.08.2006, №2260440, опубл. 20.09.2005 и др.).

Исследования показывают, что одним из направлений решения этой проблемы является создание лекарственных форм на базе желчи.

Так, известно желчегонное средство Аллохол, выполненное в форме таблеток, покрытых оболочкой, содержащих желчь животную, экстракт чеснока сухого, экстракт крапивы, уголь активированный и вспомогательные вещества (Машковский М.Д. Лекарственные средства, т. 1, М. 2000 г.).

В изобретении заявлены два варианта твердой лекарственной формы.

Аналогом каждому варианту твердой лекарственной формы является твердая лекарственная форма, содержащая желчь, описанная в способе получения Аллохола в форме таблеток (патент РФ №2260440, опубл. 20.09.2005). В способе описана технология получения таблеток Аллохол, заключающаяся в смешении компонентов, таких как желчь, продуктов растительного происхождения: экстракта крапивы, чеснока, картофельного крахмала, активированного угля, вкусовых добавок, формировании лекарственной формы путем гранулирования, сушки, опудривания, при этом смешивают сушеный чеснок, листья крапивы, поливинилпирролидон (ПВП) среднемолекулярный и отдельно готовят смесь сухой желчи с размером частиц 0,6-1,0 мм с аэросилом, тальком и поливинилпирролидоном среднемолекулярным, к полученной смеси добавляют сухой гранулят, смесь таблетуют, увлажняют 70%-ным сахарным сиропом, содержащим 0,35-0,40% ПВП среднемолекулярного, образуя оболочку, опудривают порошком магнезии карбоната основного.

Из других источников о таблетках Аллохол известно следующее.

Твердая лекарственная форма Аллохол обладает желчегонным действием, выполненная в виде таблетки (http://vapteke.com.ua/drags/allochol_borschagovsky-cpp.php).

В состав таблетки входят основные (действующие) и вспомогательные вещества.

Основные вещества: желчь сухая (в пересчете на безводное вещество) - 80 мг, чеснок сушеный - 40 мг, листья крапивы - 5 мг, уголь активированный - 25 мг.

Вспомогательные вещества: магнезия оксид, крахмал картофельный, аэросил, кальция стеарат, сахар, повидон, магнезия карбонат основной, титана диоксид, тальк, тропеолин О или тартразин, воск пчелиный, масло вазелиновое.

Таблетки относятся к желчегонным препаратам.

Таблетки применяют при следующих заболеваниях - хронический гепатит, холангит, холецистит, атонический запор.

Таблетка Аллохол улучшает секреторную функцию печеночных клеток, вызывая умеренный холеретический эффект. Стимулирует синтез желчных кислот; увеличивает осмотический градиент между желчью и кровью, что приводит к повышению фильтрации в желчные капилляры воды и электролитов; ускоряет ток желчи по желчным путям, предупреждает распространение восходящей инфекции и уменьшает интенсивность воспалительного процесса; снижает возможность выпадения холестерина в осадок с последующим образованием камней. Процесс холатообразования происходит в основном за счет таурохолевой и дезоксихолевой кислот, входящих в сухую желчь. Увеличение выхода желчи в просвет кишечника способствует рефлекторному увеличению секреторной и двигательной активности пищеварительного тракта, улучшает эмульгирование пищевых жиров и в целом процессы пищеварения. Элементы чеснока, которые входят в состав препарата, способствуют угнетению процессов брожения в кишечнике, уменьшая метеоризм.

Препарат хорошо всасывается в кишечнике, быстро включаясь в гепатодуоденальную циркуляцию.

Аллохол применяют при лечении следующих заболеваний: хронические холециститы, неосложненная желчекаменная болезнь, дискинезия желчного пузыря, постхолицистэктомический синдром, запоры, гипотония кишечника, неосложненный холестероз желчного пузыря.

Недостатком аналога является относительно малая скорость наступления лечебного эффекта.

Кроме того, имеется аналог (патент РФ №2156087, опубл. 20.09.2000). В патенте описана биологически активная добавка (БАД) к пище, включающая калий (4-380 мг/л), магний (1-510 мг/л), железо (1-2100 мг/л), цинк (1-1240 мг/л) и дополнительно 29 различных минеральных веществ и лекарств. В патенте заявлено, что биологически активная добавка обладает различными лечебными свойствами. Описанная в патенте БАД известными технологиями может быть выполнена в виде твердой формы.

Однако в БАД отсутствует желчь и БАД не обладает желчегонным действием.

Известен способ профилактики и лечения патологий, вызванных повышенным и/или пониженным содержанием в организме человека физиологически необходимых макро- и микроэлементов, включающий лабораторный анализ субстратов человека, выявление избытка и/или недостатка макро- и микроэлементов и подбор лекарственных средств (патент РФ №2238749, опубл. 27.10.2004).

Так, при избытке в организме человека никеля отбирают растения

аралия манчжурская (корень) - 20,0 г;

багульник болотный (надземные части) - 20,0 г;

вахта трехлистная (лист) - 40,0 г;

и еще 17 растений, содержащие биологические антагонисты никеля, преимущественно железо, кальций, магний, кобальт, марганец, цинк, медь, с коэффициентом биологического накопления выше 1,0 и способствующие нейтрализации и выведению никеля из организма.

При избытке в организме человека лития отбирают растения

лимонник китайский (лист) - 40,0 г;

береза майская (лист) - 20,0 г;

и еще 11 растений, содержащие биологические антагонисты лития, преимущественно железо, натрий, калий, йод, с коэффициентом биологического накопления выше 1,0 и способствующие нейтрализации и выведению лития из организма.

Известен также способ профилактики и лечения патологий, вызванных повышенным или пониженным содержанием в организме человека физиологически необходимых или потенциально токсичных макро- и микроэлементов (патент РФ №2263511, опубл. 10.11.2005).

В способе при избытке в организме макро- и микроэлементов в качестве лекарственных средств используют фитосборы из лекарственных растений, способствующих нейтрализации и выведению из организма избытка этих макро- или микроэлементов и содержащих максимальную концентрацию антагонистов выявленных избыточных макро- или микроэлементов. Так, при избытке алюминия - растения, содержащие максимальную концентрацию таких его антагонистов, как железо, бор, кремний, фосфор, магний, кальций; при избытке кобальта - его антагонисты: марганец, железо, никель. В фитосбор входят алтей лекарственный (корень), береза бородавчатая (лист), или береза повислая (лист), вахта трехлистная (лист) и другие лекарственные растения.

В вышеописанных двух патентах не исследовано и не указано, какое содержание минеральных веществ в растениях. Ниже будет указано, что количество минеральных веществ в том или ином растении зависит от их содержания в почве и от минерального питания растений и может составить от 0,00001 до 0,7 вес.% сухого растения.

В изобретении авторы осуществляют обогащение твердой лекарственной формы на базе желчи минеральными веществами по содержанию, превышающему на один-два порядка содержание минеральных веществ во всех лекарственных растениях, в том числе описанных в патентах РФ №2263511 и 2238749.

В процессе проведения исследований осуществлена проверка влияния малых концентраций минеральных веществ на достижение технических результатов. Установлено, о чем будет указано ниже, что минеральные вещества в тех концентрациях, в которых они находятся в исследованных растениях и фитосборах, не влияют на достижение указанных в заявке технических результатов.

Авторами проведены исследования по определению содержания минеральных веществ в таблетках Аллохол различных производителей (ОАО Мосхимфармпрепараты им. Семашко Н.А., ЗАО НПЦ "Борщаговский химико-фармацевтический завод").

Минеральные вещества в таблетках содержатся в следующих элементах: чеснок, листья крапивы, магния оксид, аэросил, кальция стеарат, магния карбонат основной, титана диоксид, тальк, тропеолин (тартазин).

Определение концентраций минеральных веществ осуществляли атомно-абсорбционным методом определения содержания натрия, калия, кальция, магния, железа, марганца, меди, цинка, свинца, кадмия, кобальта, никеля, хрома. П.1.3.2.1 источника (Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. - М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004, 240 с.).

Количественный состав минералов в исследованных таблетках приведен в табл. 1. Других минеральных веществ не обнаружено.

Кроме того, авторами проведен минеральный анализ различных растений, в том числе лекарственных, и фитосборов на содержание минеральных веществ.

Исследованы: хмель (шишки), ромашка аптечная (цветки), подорожник блошный (лист), пастушья сумка (надземная часть), одуванчик обыкновенный (корень и лист), алтей лекарственный (корень), береза (лист), хвощ полевой (корень), сельдерея пахучий (травы), календула лекарственная (цветки), полынь горькая (травы) и др.

Исследованные растения содержат минеральные вещества: калий, кальций, магний, железо, марганец, медь, цинк, кобальт и др. Установлено, что содержание по весу калия, кальция, магния в растениях высокое - от 0,0001 до 0,7%. Так кальций содержится 0,01-0,1%, калия - 0,003-0,7%, магния - 0,0001-

0,01%.

Содержание по весу железа, марганца, меди, цинка, кобальта, хрома низкое - от 0,00003 до 0,0001%.
Содержание молибдена - 0,00001%.

В экспериментах также исследовали высушенные листья крапивы и головки чеснока.

В крапиве и чесноке содержание минеральных веществ в миллиграммах на килограмм сухих листьев крапивы и высушенного чеснока (мг/кг)

кальций – 110 – 150;

магний – 120 – 130;

натрий – 25 – 27.

Остальных минералов не обнаружено.

Количество минеральных веществ в том или ином растении зависит от содержания минералов в почве и от минерального питания растений.

Прототипом изобретению является твердая лекарственная форма (<http://icfond.ru/ru/stat/2-articles/30-gelch1>), обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3$ – $625 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0.

Эти признаки прототипа совпадают с признаками обоих вариантов изобретения. Размерность "мг/кг" обозначает содержание элемента (в частности, высушенной желчи или натрия) в миллиграммах на килограмм твердой лекарственной формы (в килограмме твердой лекарственной формы).

Недостатками прототипа являются относительно малая скорость наступления лечебного эффекта, не достаточно большой лечебный эффект, низкая стабильность в течение срока годности.

В изобретении недостатки прототипа устраняются за счет введения в таблетку строго определенного количества дополнительных минеральных веществ. Также рассмотрен вариант частичного замещения изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C .

Сущность изобретения

Дадим определения терминам.

Твёрдыми лекарственными формами являются: таблетки, порошки (в том числе в капсулах), гранулы.

Таблетки - это твердая лекарственная форма (<http://icfond.ru/ru/stat/2-articles/33-gelch>). Таблетки получают путем прессования лекарственных веществ. Таблетки выполняют различной формы, в частности в форме цилиндров, шаров, приплюснутых шаров. Таблетки назначают для приема внутрь. В некоторых случаях таблетки используют для приготовления растворов, в том числе и инъекционных, а также для подкожного имплантирования (эспераль).

Порошки - это твердая лекарственная форма, обладающая свойством сыпучести. В некоторых случаях порошки располагаются в капсулах. Капсулы представляют собой оболочки для дозированных порошкообразных лекарственных средств, применяемых внутрь.

Гранулы - это твердая лекарственная форма в виде крупинки (зернышек) круглой, цилиндрической или другой формы.

Срок годности - период, в течение которого твердая лекарственная форма сохраняет свои свойства в мере, обеспечивающей её использование по назначению.

Экстракт - вытяжка, концентрированное извлечение из лекарственного сырья активного начала. В зависимости от экстрагента различают водный, спиртовой, эфирный и другие экстракты. По степени сгущения после выпаривания - жидкий, густой (не более 20-25% влаги) и сухой (до 5% влаги) экстракт. В заявке рассматривается твердая лекарственная форма с густым или сухим экстрактом лекарственных растений.

Желчь - биологическая жидкость, вырабатываемая печенью. В высушенной желчи может содержаться до 25% влаги (от 0 до 25% влаги).

Крахмал ($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$)_n - полисахариды амилозы и амилопектина, мономером которых является α-глюкоза. Крахмал, синтезируемый разными растениями в хлоропластах, под действием света при фотосинтезе, несколько различается по структуре зёрен, степени полимеризации молекул, строению полимерных цепей и физико-химическим свойствам.

Аэросил - коллоидный диоксид кремния (SiO_2), легкий микронизированный порошок с выраженными адсорбционными свойствами. Техническое название - пирогенная двуокись кремния.

Оксид магния - химическое соединение с формулой MgO , бесцветные кристаллы, нерастворимые в воде.

Стеарат кальция представляет собой смесь кальциевых солей стеариновой и смеси стеариновой и синтетических жирных кислот, получаемую по реакции нейтрализации кислот гидроокисью кальция.

Применяется в качестве пластификатора. Описывается эмпирической формулой $C_{36}H_{70}O_4Ca$.

Карбонат магния - магний углекислый, $MgCO_3$, магниевая соль угольной кислоты.

Оксид титана (диоксид титана, двуокись титана) TiO_2 - амфотерный оксид четырёхвалентного титана.

Тальк - $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ - кристаллическое вещество. Представляет собой рассыпчатый порошок белого (изредка зелёного) цвета.

Тропеолин - красящее вещество. Представляет собой натровую соль $NaSO_3 \cdot C_6H_4N:N.R.$

Тартразин - синтетический азокраситель. Описывается формулой $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$.

Задачей настоящего изобретения является создание эффективной твердой лекарственной формы, обладающей желчегонным действием.

В описании заявлено два варианта изобретения.

У первого варианта изобретения задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполнена в виде таблетки, содержит высушенную желчь, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3 - 625 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0.

От прототипа первый вариант изобретения отличается следующей совокупностью признаков:

калий - 320.0 – 15300.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0.

У второго варианта изобретения задача решается за счет того, что твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполнена в виде таблетки, содержит высушенную желчь, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3 - 625 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0;

и при этом твердая лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое углеродосодержащее дополнительное вещество с изотопами углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (к общему количеству изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

От прототипа второй вариант изобретения отличается следующей совокупностью признаков:

калий - 320.0 – 15300.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0,

и при этом твердая лекарственная форма содержит фармацевтически приемлемое углеродосодержащее дополнительное вещество с изотопами углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (к общему количеству изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

В частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	1550.0	-	105000	;
калий -	320.0	-	15300.0	;
кальций -	725.0	-	41500.0	;
магний -	1350.0	-	63150.0	;
железо -	1.0	-	135.0	;
цинк -	1.0	-	320.0	;
медь -	0.1	-	21.0	;
кобальт -	0.03	-	5.3	;
хром -	0.015	-	6.5	;
молибден -	0.01	-	5.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	1550.0	-	90000	;
калий -	320.0	-	10000.0	;
кальций -	725.0	-	30500.0	;
магний -	1350.0	-	40050.0	;
железо -	1.0	-	105.0	;
цинк -	1.0	-	250.0	;
медь -	0.1	-	15.0	;
кобальт -	0.03	-	4.0	;
хром -	0.015	-	5.5	;
молибден -	0.01	-	4.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	1550.0	-	60000	;
калий -	320.0	-	8000.0	;
кальций -	725.0	-	25000.0	;
магний -	1350.0	-	35000.0	;
железо -	1.0	-	80.0	;
цинк -	1.0	-	150.0	;
медь -	0.1	-	11.0	;
кобальт -	0.03	-	2.0	;
хром -	0.015	-	3.5	;
молибден -	0.01	-	2.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	1550.0	-	41000	;
калий -	320.0	-	6500.0	;
кальций -	725.0	-	21000.0	;
магний -	1350.0	-	32000.0	;
железо -	1.0	-	70.0	;
цинк -	1.0	-	70.0	;
медь -	0.1	-	8.0	;
кобальт -	0.03	-	1.0	;
хром -	0.015	-	1.5	;
молибден -	0.01	-	1.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	15050.0	-	90000	;
калий -	1500.0	-	10000.0	;
кальций -	3555.0	-	30500.0	;
магний -	7000.0	-	40050.0	;
железо -	10.0	-	105.0	;
цинк -	5.0	-	250.0	;
медь -	1.0	-	15.0	;
кобальт -	0.1	-	4.0	;
хром -	0.15	-	5.5	;
молибден -	0.1	-	4.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	25050.0	-	90000	;
калий -	2500.0	-	10000.0	;
кальций -	15955.0	-	30500.0	;
магний -	15000.0	-	40050.0	;
железо -	20.0	-	105.0	;
цинк -	10.0	-	250.0	;
медь -	2.0	-	15.0	;
кобальт -	0.15	-	4.0	;
хром -	0.25	-	5.5	;
молибден -	0.2	-	4.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	30050.0	-	90000	;
калий -	3000.0	-	10000.0	;
кальций -	16000.0	-	30500.0	;
магний -	20000.0	-	40050.0	;
железо -	30.0	-	105.0	;
цинк -	20.0	-	250.0	;
медь -	2.5	-	15.0	;
кобальт -	0.19	-	4.0	;
хром -	0.35	-	5.5	;
молибден -	0.27	-	4.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	15050.0	-	41000	;
калий -	1500.0	-	6500.0	;
кальций -	3555.0	-	21000.0	;
магний -	7000.0	-	32000.0	;
железо -	10.0	-	70.0	;
цинк -	5.0	-	70.0	;
медь -	1.0	-	8.0	;
кобальт -	0.1	-	1.0	;
хром -	0.15	-	1.5	;
молибден -	0.1	-	1.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	25050.0	-	41000	;
калий -	2500.0	-	6500.0	;
кальций -	15955.0	-	21000.0	;
магний -	15000.0	-	32000.0	;
железо -	20.0	-	70.0	;
цинк -	10.0	-	70.0	;
медь -	2.0	-	8.0	;
кобальт -	0.15	-	1.0	;
хром -	0.25	-	1.5	;
молибден -	0.2	-	1.0	.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений, мг/кг

натрий -	30050.0	-	41000	;
калий -	3000.0	-	6500.0	;
кальций -	16000.0	-	21000.0	;
магний -	20000.0	-	32000.0	;
железо -	30.0	-	70.0	;
цинк -	20.0	-	70.0	;
медь -	2.5	-	8.0	;
кобальт -	0.19	-	1.0	;
хром -	0.35	-	1.5	;
молибден -	0.27	-	1.0	.

В частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $25 \cdot 10^3$ - $505 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $25 \cdot 10^3$ - $425 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $25 \cdot 10^3$ - $325 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $25 \cdot 10^3$ - $300 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $70 \cdot 10^3$ - $625 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $150 \cdot 10^3$ - $625 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высу-

шенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $180 \cdot 10^3$ - $625 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $70 \cdot 10^3$ - $325 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $150 \cdot 10^3$ - $325 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $180 \cdot 10^3$ - $325 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $70 \cdot 10^3$ - $300 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $150 \cdot 10^3$ - $300 \cdot 10^3$.

В другом частном случае реализации первого и второго вариантов изобретения содержание желчи в твердой лекарственной форме может быть задано более узкими диапазонами значений: твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, при следующем соотношении компонентов в мг/кг: высушенная желчь - $180 \cdot 10^3$ - $300 \cdot 10^3$.

Более узкие диапазоны значений минеральных веществ и желчи, приведенные выше, могут выбираться для различных групп больных (дети, беременные женщины и др.).

При этом обеспечивается достижение заявленных технических результатов изобретения:

увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации желчи при лечении заболеваний печени и желчного пузыря;

увеличение лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации желчи при лечении заболеваний печени и желчного пузыря.

Целесообразно, для увеличения содержания углерода в таблетке увеличить содержание активированного угля в таблетке и/или использовать фармацевтически приемлемое углеродосодержащее дополнительное вещество или вещества, и/или фармацевтически приемлемый углеродосодержащий наполнитель. В этом случае может быть увеличено количество изотопов углерода ^{13}C в твердой лекарственной форме.

Далее в заявке (для упрощения описания и упорядочения терминов) желчь сухая или высушенная желчь - основное действующее вещество. Все остальные вещества, входящие в твердую лекарственную форму - фармацевтически приемлемые дополнительные вещества.

Фармацевтически приемлемым дополнительным веществом может быть

фармацевтически приемлемый наполнитель;

фармацевтически приемлемый углеродосодержащий наполнитель;

фармацевтически приемлемое углеродосодержащее дополнительное вещество;

углерод, в частности, активированный уголь;

лекарственные растения, в частности, чеснок сушеный, листья крапивы;

оксиды металлов (в частности, магния оксид, титана диоксид);

крахмал картофельный;

аэросил;

кальция стеарат;

сахар;

повидон;

магния карбонат основной;

тальк;

тропеолин О или тартразин;

воск пчелиный;

масло вазелиновое;

минеральные вещества (в частности, натрий, кальций) и др.

Если вещество является фармацевтически не приемлемым веществом для рассматриваемой твердой лекарственной формы, то такое вещество не применяют в лекарственной форме.

В частном случае реализации изобретения твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, может быть выполнена в виде таблетки, содержащей высушенную желчь, фармацевтически приемлемое дополнительное вещество с минеральными веществами или фармацевтически приемлемые дополнительные вещества с минеральными веществами при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3 - 625 \cdot 10^3$;
натрий – 1550.0 – 105000.0;
калий - 320.0 – 15300.0;
кальций – 725.0 – 41500.0;
магний – 1350.0 – 63150.0;
железо – 1.0 – 135.0;
цинк – 1.0 – 320.0;
медь – 0.1 – 21.0;
кобальт – 0.03 – 5.3;
хром – 0.015 – 6.5;
молибден – 0.01 – 5.0.

В качестве фармацевтически приемлемого дополнительного вещества могут использовать сухой экстракт чеснока, сухой экстракт крапивы, активированный уголь.

В частном случае реализации изобретения твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, может быть выполнена в виде таблетки, содержащей высушенную желчь, фармацевтически приемлемые дополнительные вещества с минеральными веществами, при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь - $25 \cdot 10^3 - 625 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное; при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме (или в фармацевтически приемлемых дополнительных веществах), мг/кг

натрий – 1550.0 – 105000.0;
калий - 320.0 – 15300.0;
кальций – 725.0 – 41500.0;
магний – 1350.0 – 63150.0;
железо – 1.0 – 135.0;
цинк – 1.0 – 320.0;
медь – 0.1 – 21.0;
кобальт – 0.03 – 5.3;
хром – 0.015 – 6.5;
молибден – 0.01 – 5.0.

В частном случае реализации изобретения твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, может быть выполнена в виде таблетки, содержащей высушенную желчь, фармацевтически приемлемые дополнительные вещества с минеральными веществами и углеродосодержащим веществом или с углеродосодержащими веществами, при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь - $25 \cdot 10^3 - 625 \cdot 10^3$;

фармацевтически приемлемые дополнительные вещества - остальное;

при этом содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме (или в фармацевтически приемлемых дополнительных веществах), мг/кг

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0;

а общее содержание углерода - $8 \cdot 10^3$ – $62 \cdot 10^3$ мг/кг.

Для поставленной в изобретении задачи основным действующим веществом (или просто основным веществом) является желчь сухая (высушенная) в пересчете на безводное вещество - $25 \cdot 10^3$ – $625 \cdot 10^3$ мг/мг; фармацевтически приемлемым дополнительным веществом может быть чеснок сушеный - $10 \cdot 10^3$ – $325 \cdot 10^3$ мг/мг; листья крапивы - $1,5 \cdot 10^3$ – $62,5 \cdot 10^3$ мг/мг; уголь активированный - $2,5 \cdot 10^3$ – $45 \cdot 10^3$ мг/мг.

Кроме того, фармацевтически приемлемыми дополнительными веществами могут быть магния оксид, крахмал картофельный, аэросил, кальция стеарат, сахар, повидон, магния карбонат основной, титана диоксид, тальк, тропеолин О или тартазин, воск пчелиный, масло вазелиновое.

Минеральные вещества (Fe, Cu, Zn и др.) в твердой лекарственной форме находятся в составе фармацевтически приемлемых оксидов, фармацевтически приемлемых солей, например, сукцинатов, хлоридов, карбонатов или сульфатов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

Фармацевтически приемлемыми дополнительными веществами (в состав которых входят минеральные вещества) могут быть различные фармацевтически приемлемые оксиды, различные фармацевтически приемлемые соли, различные фармацевтически приемлемые комплексные соединения.

В частном случае реализации изобретения твердая лекарственная форма может быть выполнена таким образом, что в качестве фармацевтически приемлемого углеродосодержащего дополнительного вещества используют тропеолин, и/или тартазин, и/или стеарат кальция, и/или карбонат магния.

Размерность мг/кг, относящаяся к элементам твердой лекарственной формы, означает их содержание (в миллиграммах) в килограмме твердой лекарственной формы.

Твердая лекарственная форма, выполненная в виде таблетки, может содержать оболочку. Оболочка может быть выполнена с использованием следующих веществ: опадрай II белый, тальк, титана диоксид, поливиниловый спирт или других фармацевтически приемлемых веществ.

Техническими результатами для всех вариантов изобретения являются увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации желчи при лечении заболеваний печени и желчного пузыря;

увеличение лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации желчи при лечении заболеваний печени и желчного пузыря.

Разработанная твердая лекарственная форма может быть применена при лечении тех же заболеваний, для лечения которых используют препарат Аллохол.

Дополнительным техническим результатом может быть повышение стабильности твердой лекарственной формы с желчью в течение срока годности, что было установлено экспериментально.

В настоящее время, увеличение скорости наступления лечебного эффекта обеспечивают дозировкой средства и временем его воздействия; введением в лекарственную форму вспомогательного ингредиента - ускорителя скорости воздействия (частный случай регулятора скорости воздействия);

упреждающим (профилактическим) применением лекарственного средства.

Приведем примеры.

Известна лекарственная форма (заявка РФ №94015245, опубл. 27.12.1995), в которой в качестве регулятора скорости воздействия используют 5-10% раствор гиалуроновой кислоты.

Известен кардиостимулирующий препарат (патент РФ №2068697, опубл. 10.11.1996), содержащий яд зеленой жабы, хлорбутанодигидрат, хлористый натрий и воду. Для повышения скорости наступления кардиостимулирующего эффекта (при сохранении продолжительности действия), обеспечиваемого указанным ядом, в препарат вводят до 95% этилового спирта. Спирт за счет осмотических явлений вызывает болевые ощущения и местную негативную реакцию, что и ускоряет действие препарата.

Известны биологически активные добавки, которые при их введении совместно с действующим на-

чалом повышают фармакологическую активность лечебных препаратов за счет оптимизации скорости усвоения действующего начала. Так в противоопухолевое средство (авторское свидетельство СССР №1683190, опубл. 20.04.1995) дополнительно вводят поливинилпирролидон и сорбиновую кислоту. Эти компоненты повышают противоопухолевую активность действующего начала.

Известен способ предупреждения развития болезни, использующий экстракт травы алтей лекарственный (патент РФ №2380108, опубл. 27.01.2010).

В изобретении достигается увеличение скорости наступления лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации действующего вещества за счет введения в твердую лекарственную форму минеральных веществ.

Ниже приведем общеизвестные сведения о минеральных веществах.

Минеральные вещества подразделяют на макро- и микроэлементы.

К макроэлементам относятся кальций, фосфор, магний, калий, натрий, хлор и сера.

Микроэлементы: железо, медь, марганец, цинк, кобальт, йод, фтор, хром, молибден, ванадий, никель, стронций, кремний, селен признаны необходимыми для жизнедеятельности человека и животных.

Макроэлементы регулируют водно-солевой обмен, поддерживают осмотическое давление в клетках и межклеточных жидкостях, что необходимо для передвижения между ними питательных и лекарственных веществ. Процессы кроветворения происходят с участием железа, меди, марганца, кальция и других минеральных веществ (элементов). Минеральные вещества (микроэлементы) активируют действие ферментов, гормонов, участвуют во всех видах обмена веществ.

Минеральные вещества в твердой лекарственной форме находятся в составе фармацевтически приемлемых оксидов, фармацевтически приемлемых солей, например, сукцинатов, хлоридов, карбонатов или сульфатов, а также в составе различных фармацевтически приемлемых комплексных соединений.

Минеральные вещества оказывают противомикробный эффект, инактивируя ферменты, необходимые для жизнедеятельности микроорганизмов. Инактивация ферментов происходит путем взаимодействия ионов металлов с сульфгидрильными группами ферментов.

На слизистые оболочки металлы оказывают выраженное местное действие. При рассматриваемых в заявке концентрациях минеральных веществ местное действие этих веществ может быть вяжущим или раздражающим.

Механизм местного действия металлов обусловлен их способностью реагировать с белками тканей. В результате такого взаимодействия белки свертываются и образуют с ионами металлов альбуминаты. При этом, если происходит частичное свертывание белков только в самых поверхностных слоях тканей, наблюдается вяжущий или раздражающий эффект, имеющий обратимый характер.

Проведенные исследования, при разработке настоящей заявки на изобретение, показали, что минеральные вещества, входящие в состав твердой лекарственной формы, усиливают её лечебный эффект, то есть усиливают лечебный эффект от применения действующего вещества.

Для всех вариантов твердых лекарственных форм, рассматриваемых в изобретении, рациональные диапазоны значений содержания минеральных веществ следующие, мг/кг:

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0.

При разработке изобретения установлено, что увеличение скорости наступления лечебного эффекта, увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации основного действующего вещества (желчи) в твердой лекарственной форме обеспечивается введением в твердую лекарственную форму определенных минералов (определенной комбинации минералов) в строго определенном для каждого минерала количестве. В результате проведенных исследований для каждого минерала установлен весовой диапазон в твердой лекарственной форме.

Использование меньшего, чем указано в диапазоне, количества минерального вещества не приводит к достижению технических результатов. Использование большего, чем указано в диапазоне, количества минерального вещества ни только не приводит к достижению технических результатов, но, в ряде случаев, ухудшает лечебный эффект от действия желчи. Установлено, что с повышением концентрации минеральных веществ в твердой лекарственной форме (выше заявленных диапазонов) они подавляют дейст-

вие желчи, т.е. лечебный эффект от желчи исчезает.

Дополнительное увеличение скорости наступления лечебного эффекта, увеличение лечебного эффекта без увеличения концентрации основного действующего вещества в твердой лекарственной форме обеспечивается частичным замещением в твердой лекарственной форме изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C .

Перечень фигур, чертежей и иных материалов

На фиг. 1 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении минерального состава в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 267 г/кг.

На фиг. 2 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении содержания минеральных веществ в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 25 г/кг.

На фиг. 3 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении содержания минеральных веществ в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 267 г/кг.

На фиг. 4 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении содержания минеральных веществ в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 625 г/кг.

На фиг. 5 представлена схема кавитационного реактора для изотопного обогащения различных смесей.

На фиг. 6 представлено поперечное сечение кавитационного реактора.

На фиг. 7 представлена схема установки по изотопному обогащению.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Изобретение иллюстрируется представленными ниже примерами.

Пример 1 - способ введения минеральных веществ в воду.

Пример 2 - способ получения твердой лекарственной формы и проверка на стабильность.

Пример 3 - испытания твердой лекарственной формы на общую токсичность.

Примеры 4-6 иллюстрируют желчегонное действие заявленных твердых лекарственных форм.

Пример 1.

Введение минеральных веществ в раствор (в воду) осуществляли по методике, описанной в (Руководстве по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. - М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004, - 240 с.).

Следует отметить, что существуют и другие способы введения минеральных веществ в раствор.

Растворы готовили из чистых металлов при использовании фармацевтически приемлемых растворителей, обеспечивающих устойчивость растворов при хранении.

Для проведения углубленных исследований, при разработке заявки на изобретение, концентрации металлов в твердой лекарственной форме обеспечивались в следующих диапазонах, мг/кг:

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0.

Кроме того, были проведены исследования на сверхбольшое содержание минеральных веществ в твердой лекарственной форме. Об этих исследованиях будет написано ниже.

Контроль концентраций металлов в растворах осуществляли атомно-абсорбционным методом определения содержания натрия, калия, кальция, магния, железа, марганца, меди, цинка, свинца, кадмия, кобальта, никеля, хрома. П.1.3.2.1 источника (Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. - М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004, - 240 с.).

Пример 2.

Заявленная твердая лекарственная форма (таблетка) изготавливается методом прессования таблетлируемой смеси - основного действующего вещества и фармацевтически приемлемого(ых) дополнительного(ых) вещества(в).

Для придания дополнительных свойств, требуемой формы и массы в таблетку могут вводить фар-

мацевтически приемлемые дополнительные вещества, в частности минеральные вещества, крахмал картофельный, аэросил, сахар, фармацевтически приемлемый наполнитель, в частности тальк, воск пчелиный, масло вазелиновое и др.

Наполнители влияют на скорость высвобождения, скорость и полноту всасывания основного действующего вещества и остальных фармацевтически приемлемых дополнительных веществ.

Для примера, опишем получение одной твердой лекарственной формы с минеральными веществами заданной концентрации, мг/кг

натрий – 1550.0;

калий - 320.0;

кальций – 725.0;

магний – 1350.0;

железо – 1.0;

цинк – 1.0;

медь – 0.1;

кобальт – 0.03;

хром – 0.015;

молибден – 0.01.

В реактор с мешалкой наливают 8 л дистиллированной воды. После чего в реактор загружают высушенную желчь - 250 г, заливают растворы с минеральными веществами при постоянном перемешивании.

После чего в раствор добавляют фармацевтически приемлемые дополнительные вещества: активированный уголь - 190 г, крахмал - 57 г. Полученный раствор доводят до объема 10 л водой, перемешивают и пропускают через фильтр.

После чего осуществляют выпаривание, формование (прессование) и сушку твердой (твердых) лекарственной формы.

Контроль показал качественное выполнение твердой лекарственной формы.

Аналогичным образом были получены другие, описанные в заявке, твердые лекарственные формы с минеральными веществами и высушенной желчью.

Проведенные исследования стабильности (срока хранения) показали, что полученные таким образом твердые лекарственные формы стабильны и сохраняют исходные показатели в течение 3.5-4 лет.

Таким образом, обеспечивается повышение стабильности твердой лекарственной формы в течение срока годности.

Пример 3.

Испытания на общую токсичность проводили путем внутрибрюшинного введения раствора (2 мл), полученного из твердой лекарственной формы на базе высушенной желчи и минеральных веществ, крысам. В твердой лекарственной форме обеспечивалось 75% содержание изотопов углерода ¹³C.

Для проведения исследований концентрации минеральных веществ в твердой лекарственной форме выбраны, мг/кг

натрий – 105000.0;

калий - 15300.0;

кальций – 41500.0;

магний – 63150.0;

железо – 135.0;

цинк – 320.0;

медь – 21.0;

кобальт – 5.3;

хром – 6.5;

молибден – 5.0.

LD₅₀ составляет величину до 3000 мг/кг, что позволяет отнести заявляемые твердые лекарственные формы к нетоксичным веществам.

При длительном применении твердой лекарственной формы на базе высушенной желчи и минеральных веществ у крыс не выявлено изменений со стороны органов и тканей организма.

Пример 4.

Проверка эффективности заявленных твердых лекарственных форм.

Авторами проведены исследования по влиянию таблеток Аллохол на желчеобразование в печени

животных. Желчеобразовательную функцию печени (при введении в желудок Аллохола и без введения Аллохола) исследовали в условиях хронического эксперимента на собаках. При экспериментах измеряли объем желчи в пробах, содержание таурохолевой кислоты, температуру печени. Кроме того, оценивали содержание смесей различных желчных кислот, в частности смеси тауроксенодезоксихолевой и тауродезоксихолевой кислот. Исследования проводили совместно с учеными Института ветеринарной медицины Национальной академии аграрных наук Украины (г. Киев) и по их методикам.

Условия эксперимента были следующими. Количество собак - 25 (из которых 15 собак - контрольная группа, не подверженная действию препарата Аллохол) весом от 13 до 17 кг. Катетер установлен в общем желчном протоке. Конструкция катетера позволяет делать пробы желчи, а вне опыта обеспечивает попадание желчи в двенадцатиперстную кишку. Собак кормили один раз в день в 15 ч дня. Экспериментальные замеры проводили на голодных собаках с 11 ч утра до 15 ч дня. В опытах учитывали количество желчи, отделяемой печенью каждые 30 мин в течение 4 ч эксперимента. Препарат Аллохол вводили в 10 ч утра перорально из расчета 1 таблетка на 3 кг веса животного (или 0.027 г сухой желчи на 1 кг веса животного).

Действия препарата Аллохол на желчеобразование в печени животных удобно оценивать по изменению объема желчи в пробах.

На фиг. 3 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени. Момент времени 0 мин характеризуется тем, что за 1 ч до него животному перорально введен Аллохол. По оси ординат показано содержание желчи в пробе. По оси абсцисс - время.

Кривая 34 (см. фиг. 3) - это изменение объема желчи у контрольной группы животных, не получивших препарат Аллохол.

Кривая 38 - это изменение объема желчи (верхняя грань значений) у животных, получивших препарат Аллохол.

Кривая 40 - это изменение объема желчи (нижняя грань значений) у животных, получивших препарат Аллохол.

Все кривые изменения объема желчи у животных, получивших Аллохол, проходят через область 39 (заштрихованная область между кривыми 38 и 40).

Сравнение кривых 34, 38 и 40 показывает, что Аллохол стимулирует желчеобразование.

В экспериментах также установлено увеличение содержания кислот в желчи, в частности таурохолевой кислоты (график 2 в источнике <http://icfond.ru/ru/stat/2-articles/30-gelch1>).

В экспериментах также оценивали желчегонное действие только сухой (высушенной) желчи (таблетки состояли только из сухой прессованной желчи весом 80 мг). На фиг. 3 кривые влияния сухой желчи на желчеобразование от времени проходят по кривой 34 и через область 39.

В исследованиях уменьшали и увеличивали содержание желчи и минеральных веществ в препарате. Минеральный состав (количественный и качественный) изменяли за счет изменения количества следующих элементов: чеснок, листья крапивы, магния оксид, аэросил, кальция стеарат, повидон, магния карбонат основной, титана диоксид, тальк, тропеолин (тартразин). Вводили тот или иной элемент в таблетку или выводили его из таблетки.

Например, формировали таблетки без кремния и титана. То есть изготавливали таблетки без аэросила, титана диоксида и талька.

В проведенных экспериментах не установлено влияние увеличения (уменьшения) содержания натрия, кальция, магния на динамику желчеобразования. Однако, имеющийся у авторов опыт использования минеральных веществ по повышению эффективности действующего вещества говорит о том, что увеличение количества минеральных веществ в лекарственной форме с высушенной желчью может повлиять на её эффективность.

Учитывая это, авторы провели исследования по увеличению числа минеральных веществ и их количественного состава в твердой лекарственной форме. Целью исследований было добиться существенного повышения желчеобразования.

Дополнительно к уже существующим в Аллохале минеральным веществам (натрий, кальций, магний) в твердую лекарственную форму вводили калий, железо, марганец, цинк, медь, кобальт, хром, молибден.

На фиг. 1 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении минерального состава в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 267 г/кг.

Кривая 53 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;

кальций – 18900.0;

магний – 27600.0;

калий - 4817.0;

железо – 56.0.

Кривая 54 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;
 кальций – 18900.0;
 магний – 27600.0;
 калий - 4817.0;
 железо – 56.0.

Кривая 54 отличается от кривой 53 тем, что кривая 54 отражает влияние использования изотопов ^{13}C на эффективности твердой лекарственной формы. Здесь содержание изотопов ^{13}C составляло 15% от всего углерода (от всех изотопов углерода) в лекарственной форме.

Кривая 55 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;
 кальций – 18900.0;
 магний – 27600.0;
 калий - 4817.0;
 железо – 56.0;
 марганец – 3.2.

Кривая 56 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;
 кальций – 18900.0;
 магний – 27600.0;
 калий - 4817.0;
 железо – 56.0;
 марганец – 3.2;
 цинк – 48.5.

Кривая 57 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;
 кальций – 18900.0;
 магний – 27600.0;
 калий - 4817.0;
 железо – 56.0;
 марганец – 3.2;
 цинк – 48.5;
 медь – 5.0.

Кривая 58 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;
 кальций – 18900.0;
 магний – 27600.0;
 калий - 4817.0;
 железо – 56.0;
 марганец – 3.2;
 цинк – 48.5;
 медь – 5.0;
 кобальт – 0.31.

Кривая 59 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;
кальций – 18900.0;
магний – 27600.0;
калий - 4817.0;
железо – 56.0;
марганец – 3.2;
цинк – 48.5;
медь – 5.0;
кобальт – 0.31;
хром – 0.7;
молибден – 0.44.

Кривая 60 характеризуется содержанием высушенной желчи (267 г/кг) и содержанием минеральных веществ, мг/кг

натрий – 36187.0;
кальций – 18900.0;
магний – 27600.0;
калий - 4817.0;
железо – 56.0;
марганец – 3.2;
цинк – 48.5;
медь – 5.0;
кобальт – 0.31;
хром – 0.7;
молибден – 0.44.

Кривая 59 отличается от кривой 60 тем, что кривая 60 отражает влияние использования изотопов ^{13}C на эффективности твердой лекарственной формы. Здесь содержание изотопов ^{13}C составляло 15% от всего углерода (от всех изотопов углерода) в лекарственной форме.

Анализ вышеприведенных результатов исследований (кривых 38, 53-60) позволил сделать вывод о целесообразности проведения углубленных исследований по использованию минеральных веществ и изотопов ^{13}C для повышения желчегонного действия твердых лекарственных форм на базе высушенной желчи.

Ниже приведем результаты углубленных исследований по использованию минеральных веществ и изотопов ^{13}C для повышения желчегонного действия твердых лекарственных форм.

Исследуемые фармацевтические составы приведены в табл. 2-10.

При проведении работ руководствовались рекомендациями, приведенными в источнике (Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под редакцией Хабриева Р.У. - М.: Минздрав РФ, 2005).

Ниже опишем желчегонное действие заявленных твердых лекарственных форм с содержанием желчи, равным 25 г/кг.

На фиг. 2 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении содержания минеральных веществ в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 25 г/кг.

В экспериментах установлено, что заявленные твердые лекарственные формы на базе высушенной желчи и минеральных веществ имеют явно выраженный желчегонный эффект. Результаты экспериментов приведены на фиг. 2.

Условия эксперимента были аналогичны условиям эксперимента с Аллохолом

1) 15 собак весом от 13 до 17 кг - контрольная группа, не подверженная действию заявленных твердых лекарственных форм;

2) желчеобразовательную (желчегонную) функцию печени (при введении в желудок заявленных твердых лекарственных форм) исследовали в условиях хронического эксперимента на собаках. Исследования проводили на 6-10 собаках весом от 13 до 17 кг для каждой из лекарственных форм (№1-72), то есть для каждой лекарственной формы было проведено 6-10 экспериментов.

Кривая 34 (см. фиг. 2) - это изменение объема желчи у контрольной группы (15 собак) животных, не получивших желчегонного препарата (таблетки).

карственной формы №18. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Пример 5.

Опишем желчегонное действие заявленных твердых лекарственных форм с содержанием желчи, равным 267 г/кг.

На фиг. 3 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении содержания минеральных веществ в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 267 г/кг.

В экспериментах установлено, что заявленные твердые лекарственные формы на базе высушенной желчи и минеральных веществ имеют явно выраженный желчегонный эффект. Результаты экспериментов приведены на фиг. 3.

Кривая 34 (см. фиг. 3) - это изменение объема желчи у контрольной группы (15 собак) животных, не получивших желчегонного препарата (таблетки).

Кривая 38 - это изменение объема желчи (верхняя грань значений) у животных (6-10 собак), получивших желчегонный препарат - 0.027 г сухой желчи на 1 кг веса животного.

Кривая 40 - это изменение объема желчи (нижняя грань значений) у животных, получивших желчегонный препарат - 0.027 г сухой желчи на 1 кг веса животного.

Все кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонный препарат, проходят через область 39 (заштрихованная область между кривыми 38 и 40).

По кривой 34 и через область 47 (вблизи нижней границы области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №26 (см. табл. 5).

По кривой 34 и через область 48 (вблизи нижней границы области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №28.

По кривой 34 и через область 49 (вблизи нижней границы области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №29.

Кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №25, проходят существенно ниже области 47. Твердая лекарственная форма №25 по своему действию практически не превосходит действие сухой желчи. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №30 по своему действию практически не превосходит действие твердой лекарственной формы №29. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №31 по своему действию равна действию твердой лекарственной формы №26. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №32 по своему действию уступает (на 10-15%) действию твердой лекарственной формы №26. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

По кривой 34 и через область 47 проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №34 (см. табл. 6).

По кривой 34 и через область 48 проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №36.

По кривой 34 и через область 49 проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №37.

Кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №33, проходят существенно ниже области 47. Твердая лекарственная форма №33 по своему действию практически не превосходит действие сухой желчи. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №38 по своему действию практически не превосходит действие твердой лекарственной формы №37. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №39 по своему действию равна действию твердой лекарственной формы №34. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №40 по своему действию уступает (на 10-15%) действию твердой лекарственной формы №34. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

По кривой 34 и через область 47 (вблизи верхней границы области и по верхней границе области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №42 (см. табл. 7).

По кривой 34 и через область 48 (вблизи верхней границы области и по верхней границе области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №44.

По кривой 34 и через область 49 (вблизи верхней границы области и по верхней границе области)

проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №45.

Кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №41, проходят существенно ниже области 47. Твердая лекарственная форма №41 по своему действию практически не превосходит действие сухой желчи. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №46 по своему действию практически не превосходит действие твердой лекарственной формы №45. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №47 по своему действию равна действию твердой лекарственной формы №42. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №48 по своему действию уступает (на 10-15%) действию твердой лекарственной формы №42. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Пример 6.

Опишем желчегонное действие заявленных твердых лекарственных форм с содержанием желчи, равным 625 г/кг.

На фиг. 4 представлена зависимость изменения объема желчи в пробах от времени при изменении содержания минеральных веществ в твердых лекарственных формах с содержанием желчи, равным 625 г/кг.

В экспериментах установлено, что заявленные твердые лекарственные формы на базе высушенной желчи и минеральных веществ имеют явно выраженный желчегонный эффект. Результаты экспериментов приведены на фиг. 4.

Кривая 34 (см. фиг. 4) - это изменение объема желчи у контрольной группы животных, не получивших желчегонный препарат.

Кривая 41 - это изменение объема желчи (верхняя грань значений) у животных (6-10 собак), получивших желчегонный препарат - 0.063 г сухой желчи на 1 кг веса животного.

Кривая 43 - это изменение объема желчи (нижняя грань значений) у животных, получивших желчегонный препарат - 0.063 г сухой желчи на 1 кг веса животного.

Все кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонный препарат, проходят через область 42 (заштрихованная область между кривыми 41 и 43).

По кривой 34 и через область 50 (вблизи нижней границы области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №50 (см. табл. 8).

По кривой 34 и через область 51 (вблизи нижней границы области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №52.

По кривой 34 и через область 52 (вблизи нижней границы области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №53.

Кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №49, проходят существенно ниже области 50. Твердая лекарственная форма №49 по своему действию практически не превосходит действие сухой желчи. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №54 по своему действию практически не превосходит действие твердой лекарственной формы №53. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №55 по своему действию равна действию твердой лекарственной формы №50. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №56 по своему действию уступает (на 10-15%) действию твердой лекарственной формы №50. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

По кривой 34 и через область 50 проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №58 (см. табл. 9).

По кривой 34 и через область 51 проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №60.

По кривой 34 и через область 52 проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №61.

Кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №57, проходят ниже области 50. Твердая лекарственная форма №57 по своему действию практически не превосходит действие сухой желчи. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №62 по своему действию практически не превосходит действие твердой лекарственной формы №61. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №63 по своему действию равна действию твердой лекарственной формы №58. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №64 по своему действию уступает (на 10-15%) действию твердой лекарственной формы №58. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

По кривой 34 и через область 50 (вблизи верхней границы области и по верхней границе области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №66 (см. табл. 10).

По кривой 34 и через область 51 (вблизи верхней границы области и по верхней границе области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №68.

По кривой 34 и через область 52 (вблизи верхней границы области и по верхней границе области) проходят кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №69.

Кривые изменения объема желчи у животных, получивших желчегонные твердые лекарственные формы №65, проходят ниже области 50. Твердая лекарственная форма №65 по своему действию практически не превосходит действие сухой желчи. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №70 по своему действию практически не превосходит действие твердой лекарственной формы №69. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №71 по своему действию равна действию твердой лекарственной формы №66. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №72 по своему действию уступает (на 10-15%) действию твердой лекарственной формы №66. Поэтому эту твердую лекарственную форму использовать на практике не целесообразно.

Твердая лекарственная форма №3 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №2 и 4.

Твердая лекарственная форма №11 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №10 и 12.

Твердая лекарственная форма №19 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №18 и 20.

Твердая лекарственная форма №27 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №26 и 28.

Твердая лекарственная форма №35 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №34 и 36.

Твердая лекарственная форма №43 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №42 и 44.

Твердая лекарственная форма №51 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №50 и 52.

Твердая лекарственная форма №59 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №58 и 60.

Твердая лекарственная форма №67 по своему желчегонному действию занимает промежуточное положение между твердыми лекарственными формами №66 и 68.

Эксперименты показали, что частичная замена в твердой лекарственной форме изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C может увеличить лечебный эффект от применения высушенной желчи с минеральными веществами в ряде лекарственных форм на 5% и более.

Многочисленными экспериментами доказано, что если лекарственная форма обладает желчегонным действием, то можно, с большой долей вероятности, утверждать, что лекарственная форма может быть успешно применена при лечении заболеваний печени и желчного пузыря.

Таким образом, на практике целесообразно использовать твердые лекарственные формы №2-5, 10-13, 18-21, 26-29, 34-37, 42-45, 50-53, 58-61, 66-69. Совместный анализ графиков на фиг. 1-4 позволяет сделать вывод о том, что применение заявленных твердых лекарственных форм обеспечивает увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации высушенной желчи, что может быть использовано при лечении заболеваний печени и желчного пузыря.

Также подтверждено увеличение лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации высушенной желчи, что может быть использовано при лечении заболеваний печени и желчного пузыря.

Таким образом, описано применение и подтверждены технические результаты при использовании твердых лекарственных форм №1 и 2, которые могут быть описаны следующим образом.

Твердая лекарственная форма №1.

Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3$ – $625 \cdot 10^3$;
 натрий – 1550.0 – 105000.0;
 калий - 320.0 – 15300.0;
 кальций – 725.0 – 41500.0;
 магний – 1350.0 – 63150.0;
 железо – 1.0 – 135.0;
 цинк – 1.0 – 320.0;
 медь – 0.1 – 21.0;
 кобальт – 0.03 – 5.3;
 хром – 0.015 – 6.5;
 молибден – 0.01 – 5.0.

Твердая лекарственная форма №2.

Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3$ – $625 \cdot 10^3$;
 натрий – 1550.0 – 105000.0;
 калий - 320.0 – 15300.0;
 кальций – 725.0 – 41500.0;
 магний – 1350.0 – 63150.0;
 железо – 1.0 – 135.0;
 цинк – 1.0 – 320.0;
 медь – 0.1 – 21.0;
 кобальт – 0.03 – 5.3;
 хром – 0.015 – 6.5;
 молибден – 0.01 – 5.0,

при этом твердая лекарственная форма содержит изотопы углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (к общему количеству изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.

Проведены также исследования твердой лекарственной формы №1 с расширенным содержанием минеральных веществ.

Установлено, что дополнительно к вышеуказанным минеральным веществам в твердой лекарственной форме №1 может быть добавлен марганец, мг/кг: марганец - 0,3-35,0.

При этом общее содержание всех компонентов, входящих в твердую лекарственную форму, составляет величину 1000 г/кг.

Проведены исследования твердой лекарственной формы №2 с расширенным содержанием минеральных веществ.

Установлено, что дополнительно к вышеуказанным минеральным веществам в твердой лекарственной форме №2 может быть добавлен марганец, мг/кг: марганец - 0,3-35,0.

При этом общее содержание всех компонентов, входящих в твердую лекарственную форму, составляет величину 1000 г/кг.

В настоящее время в мире изотопы углерода ^{13}C широко применяются в биохимии и медицине для диагностики. В заявке представлены результаты собственных исследований по влиянию изотопов углерода ^{13}C на эффективность действия твердых лекарственных форм на базе высушенной желчи.

Также установлено повышение стабильности заявленных твердых лекарственных форм в течение срока годности за счет замены (от 0,3 до 75%) изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C . Установлено, что изотопы углерода ^{13}C в лекарственной форме замедляют происходящие в лекарственной форме реакции, формируют более прочные ковалентные связи, чем изотопы углерода ^{12}C .

Изотопы углерода ^{13}C повышают сопротивляемость молекул к окислительному воздействию радикалов.

Изотопы углерода ^{13}C не токсичны. Проведенные эксперименты показывают, что кормление мышей, крыс и морских свинок пищей, обогащенной на 75% углеродом ^{13}C , не приводит к побочным эффектам и ухудшению их здоровья.

В процессе экспериментальной проверки заявленных твердых лекарственных форм, обогащенных изотопами углерода ^{13}C , установлено, что они обладают повышенной стабильностью, они не токсичны и, кроме того, обладают повышенным отхаркивающим, местным обволакивающим и противовоспалительным действием по сравнению с твердой лекарственной формой, в которой отсутствуют изотопы углерода ^{13}C .

Способы производства стабильного высокообогащенного нерадиоактивного изотопа ^{13}C широко применяются в российской и мировой промышленности. Хорошо отработаны способы получения изотопа ^{13}C методом газовой диффузии через пористые перегородки, диффузии в потоке пара, термодиффузии, а также методом дистилляции, изотопного обмена, центрифугирования, электролиза, генной инженерии и др. Краткая характеристика этих методов приведена в источнике (Разделение изотопов. Физическая энциклопедия, http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_physics/1071/ИЗОТОПОВ).

В Московской государственной академии тонкой химической технологии им. Ломоносова М.В. отработывают современные нанотехнологии получения и включения атомов стабильных изотопов углерода ^{13}C в молекулы различной структуры. В академии получают молекулы изотопномеченных соединений с различными уровнями изотопного обогащения - от долей процентов до ста процентов изотопов в веществе. Работы ведутся в интересах медицинской диагностики. В источнике (Нанотехнология и включение атомов дейтерия ^2H , углерода ^{13}C , азота ^{15}N и кислорода ^{18}O в молекулы аминокислот и белков. http://samlib.ru/o/oleg_w_m/cdocumentsandsettingsolegmosinmoidokumentynanotehnologiiawkljuchenieatomo wdejteriiia2hrtf.shtml) приведено 165 ссылок на иностранные источники информации по изотопному обогащению различных веществ.

В свою очередь, авторы активно участвовали в работах по изотопному обогащению углеводов, а также реагентов для получения различных лекарственных препаратов. Обогащение реагентов изотопом углерода ^{13}C (замещение изотопов углерода ^{12}C на изотопы углерода ^{13}C) осуществляли в кавитационном реакторе конструкции профессора Кормилицына В.И. (Московский Энергетический Институт - технический университет).

Реактор был изготовлен по методике, приведенной в источнике (Ганиев Р.Ф., Кормилицын В.И., Украинский Л.И. Волновая технология приготовления альтернативных видов топлив и эффективность их сжигания. - М.: Научно-издательский центр "Регулярная и хаотическая динамика", 2008.-116 с.). Скорость течения в реакторе, по длине канала, изменялась от 10 до 50 м/с.

На фиг. 5 представлена схема кавитационного реактора для изотопного обогащения различных смесей, в частности реагентов для получения твердых лекарственных форм на базе высушенной желчи, обогащенных изотопом углерода ^{13}C . Реактор расположен в установке, которая содержит насос БНК-6×1, обеспечивающий максимальный расход 90 м³/ч, напор 125 м при мощности электродвигателя 75 кВт, частоте оборотов ротора электродвигателя и колеса насоса 2950 об/мин. Дополнительно установка содержит емкости для реагентов и измерительные приборы.

Схема установка представлена на фиг. 7.

Кавитационный реактор 1 (см. фиг. 5) выполнен в виде плоского сопла Лаваля с телами кавитации 2-9 в канале 10.

На фиг. 6 представлено поперечное сечение кавитационного реактора. Канал реактора в области тел кавитации разделяется на несколько каналов. Например, тела кавитации 5 и 6 разделяют канал на более мелкие каналы 13, 14 и 15. Снаружи канал ограничивают стенки 16 и 17, а также две крышки 11 и 12.

На фиг. 5 стрелками 18 показано направление движения реагента на входе в реактор, стрелкой 19 показано направление движения реагента на выходе из реактора.

В стенке 16 выполнены каналы 24 и 25 для подачи в зоны кавитации двуокиси углерода и азота.

Установка работает следующим образом.

Углеводородный реагент из емкости 28 с помощью насоса 26 прокачивается через реактор 27 и поступает обратно в емкость 28. Падение давления на реакторе контролируется манометрами 29 и 30. Температура реагента контролируется по термометру 31. Подогрев реагента в емкости осуществляют нагревателем 32.

При работе реактора углеводородный реагент движется по каналу кавитатора в направлении 18. При обтекании тел кавитации поток разделяется на несколько потоков. За телами кавитации возникают области кавитации. В частности, за телами (если смотреть по направлению движения реагента) кавитации 2, 3 и 4 располагаются зоны кавитации 20, 21, 22 и 23. При входе в область кавитации реагент "закипает", возникают кавитационные пузырьки, при выходе из области кавитации кавитационные пузырьки схлопываются. При этом в области (в месте) схлопывания кавитационного пузырька наблюдается повышение давления до нескольких тысяч атмосфер и повышение температуры до тысячи градусов Цельсия. Через каналы 24 и 25 в поток подается двуокись углерода таким образом, чтобы газ попал в зоны кавитации.

Парогазовая смесь, полученная в реакторе, совместно с жидким реагентом поступает в емкость 28. Далее парогазовая смесь по трубопроводу 33 поступает в сепаратор с пористой перегородкой, где парогазовые смеси с ^{13}C и ^{12}C разделяются.

В экспериментах реактор работал от нескольких часов до нескольких суток. Установлена прямая зависимость степени обогащения парогазовой смеси и реагента изотопом ^{13}C от времени работы кавитационного реактора.

Контроль количества изотопов углерода ^{13}C осуществлялся масс-спектроскопией высокого разрешения.

В результате экспериментов было достигнуто обогащение реагента изотопом углерода ^{13}C от 0,3 до 75%.

Таким образом, были получены растворы (реагенты), а из растворов были получены твердые лекарственные формы на базе высушенной желчи с содержанием изотопов углерода ^{13}C от 0,3 до 75% от всего углерода в твердой лекарственной форме.

В заявленных твердых лекарственных формах действующим веществом является высушенная желчь. Содержание высушенной желчи от $25 \cdot 10^3$ до $625 \cdot 10^3$ мг/кг. Значения, близкие к левой границе - для детей и беременных женщин. Значения, близкие к правой границе - для взрослых людей и животных.

В процессе исследований была создана твердая лекарственная форма, выполненная в виде таблетки с возможностью разделения на части.

В формализованном виде таблетка, которая может быть разделена на части, описывается следующим образом.

Твердая лекарственная форма, выполненная в виде таблетки, содержит действующее вещество и фармацевтически приемлемое дополнительное вещество, и таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9-1.0;$$

$$L = |G1 - G2| / G = 0-0.1,$$

где K - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две основные части, а также могут получать более чем две части, однако при этом две из полученных частей наибольшие по размеру;

L - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две части, вес которых может различаться не более чем на 10%;

G1 - вес первой части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G2 - вес второй части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G - вес твердой лекарственной формы до её разделения.

Кроме того, проведены работы по созданию твердой лекарственной формы с возможностью разделения её на части и получению двух частей с различными показателями. Так, определенный показатель (например, содержание активированного угля, содержание минерального вещества, содержание желчи и др.) в первой части твердой лекарственной формы отличается от соответствующего показателя во второй части твердой лекарственной формы.

Другой пример.

Изготовлена твердая лекарственная форма с возможностью разделения на части и получения двух частей, для которых содержание высушенной желчи в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания высушенной желчи во второй части твердой лекарственной формы на 10%.

Твердую лекарственную форму, выполненную с возможностью разделения на части с различными показателями, называют гибридной твердой лекарственной формой. Твердую лекарственную форму, выполненную с возможностью разделения, например, на две части, изготавливали прессованием двух заранее изготовленных полутаблеток.

Такое исполнение твердой лекарственной формы расширяет возможности использования лекарственной формы.

В табл. 11 и 12 представлены некоторые апробированные на практике гибридные твердые лекарственные формы.

Гибридные твердые лекарственные формы могут быть описаны различным образом. Ниже приведем несколько формализованных описаний этих лекарственных форм.

1. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9-1.0;$$

$$L = |G1 - G2| / G = 0-0.1,$$

где K - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две основные части, а также могут получать более чем две части, однако при этом две из полученных частей наибольшие по размеру;

L - показатель, говорящий о том, что при разделении получают две части, вес которых может различаться не более чем на 10%;

G1 - вес первой части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G2 - вес второй части твердой лекарственной формы после разделения твердой лекарственной формы;

G - вес твердой лекарственной формы до её разделения,

и содержание высушенной желчи в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания высушенной желчи во второй части твердой лекарственной формы.

2. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

и содержание высушенной желчи в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания высушенной желчи во второй части твердой лекарственной формы и содержание компонентов в первой части твердой лекарственной формы, мг/кг

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0;

и содержание компонентов во второй части твердой лекарственной формы, мг/кг

высушенная желчь – $625 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0.

3. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

и содержание высушенной желчи в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания высушенной желчи во второй части твердой лекарственной формы и содержание компонентов в первой части твердой лекарственной формы, мг/кг

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3$ - $325 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0,

и содержание компонентов во второй части твердой лекарственной формы, мг/кг

высушенная желчь – $325.01 \cdot 10^3$ - $625 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий - 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0.

4. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и таблетка выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = |G1 - G2| / G = 0 \div 0.1,$$

и содержание компонентов в первой части твердой лекарственной формы, мг/кг

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3$ - $625 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0;

калий - 320.0;

кальций – 725.0;

магний – 1350.0;

железо – 1.0;

цинк – 1.0;

медь – 0.1;

кобальт – 0.03;

хром – 0.015;

молибден – 0.01,

и содержание компонентов во второй части твердой лекарственной формы, мг/кг

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3 - 625 \cdot 10^3$;

натрий –105000.0;

калий - 15300.0;

кальций –41500.0;

магний –63150.0;

железо –135.0;

цинк – 320.0;

медь –21.0;

кобальт – 5.3;

хром –6.5;

молибден –5.0.

5. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

при этом содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы выбирают таким образом, чтобы оно отличалось от содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы.

6. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральное вещество или минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит натрий, и содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит калий, и содержание калия в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания калия во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит кальций, и содержание кальция в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания кальция во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит магний, и содержание магния в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания магния во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит железо, и содержание железа в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания железа во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит марганец, и содержание марганца в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания марганца во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит цинк, и содержание цинка в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания цинка во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит медь, и содержание меди в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания меди во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит кобальт, и содержание кобальта в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания кобальта во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит хром, и содержание хрома в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания хрома во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит молибден, и содержание молибдена в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания молибдена во второй части твердой лекарственной формы.

7. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, фармацевтически приемлемое углеродосодержащее дополнительное вещество или фармацевтически приемлемые углеродосодержащие дополнительные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

при этом содержание изотопов углерода ^{13}C в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания изотопов углерода ^{13}C во второй части твердой лекарственной формы.

8. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, фармацевтически приемлемое углеродосодержащее дополнительное вещество или фармацевтически приемлемые углеродосодержащие дополнительные вещества, минеральное вещество или минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит натрий, и содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит калий, и содержание калия в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания калия во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит кальций, и содержание кальция в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания кальция во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит магний, и содержание магния в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания магния во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит железо, и содержание железа в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания железа во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит марганец, и содержание марганца в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания марганца во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит цинк, и содержание цинка в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания цинка во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит медь, и содержание меди в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания меди во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит кобальт, и содержание кобальта в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания кобальта во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит хром, и содержание хрома в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания хрома во второй части твердой лекарственной формы;

и/или твердая лекарственная форма содержит молибден, и содержание молибдена в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания молибдена во второй части твердой лекарственной формы;

и содержание изотопов углерода ^{13}C в первой части твердой лекарственной формы отличается от содержания изотопов углерода ^{13}C во второй части твердой лекарственной формы.

9. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит натрий, и содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит калий, и содержание калия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания калия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит кальций, и содержание кальция в первой части твердой лекарственной формы больше содержания кальция во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит магний, и содержание магния в первой части твердой лекарственной формы больше содержания магния во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит железо, и содержание железа в первой части твердой лекарственной формы больше содержания железа во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит марганец, и содержание марганца в первой части твердой лекарственной формы больше содержания марганца во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит цинк, и содержание цинка в первой части твердой лекарственной формы больше содержания цинка во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит медь, и содержание меди в первой части твердой лекарственной формы больше содержания меди во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или содержание кобальта в первой части твердой лекарственной формы больше содержания кобальта во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит хром, и содержание хрома в первой части твердой лекарственной формы больше содержания хрома во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит молибден, и содержание молибдена в первой части твердой лекарственной формы больше содержания молибдена во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз.

10. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, фармацевтически приемлемое(ые) углеродосодержащее(ие) дополнительное(ые) вещество(а), минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = |G1 - G2| / G = 0 \div 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит натрий, и содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит калий, и содержание калия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания калия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит кальций, и содержание кальция в первой части твердой лекарственной формы больше содержания кальция во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит магний, и содержание магния в первой части твердой лекарственной формы больше содержания магния во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит железо, и содержание железа в первой части твердой лекарственной формы больше содержания железа во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит марганец, и содержание марганца в первой части твердой лекарственной формы больше содержания марганца во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит цинк, и содержание цинка в первой части твердой лекарственной формы больше содержания цинка во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит медь, и содержание меди в первой части твердой лекарственной формы больше содержания меди во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или содержание кобальта в первой части твердой лекарственной формы больше содержания кобальта во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит хром, и содержание хрома в первой части твердой лекарственной формы больше содержания хрома во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит молибден, и содержание молибдена в первой части твердой лекарственной формы больше содержания молибдена во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и содержание изотопов углерода ^{13}C в первой части твердой лекарственной формы больше содержания изотопов углерода ^{13}C во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз.

11. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, фармацевтически приемлемое(ые) углеродосодержащее(ие) дополнительное(ые) вещество(а), минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \pm 1.0;$$

$$L = |G1 - G2| / G = 0 \pm 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит натрий, и содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит калий, и содержание калия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания калия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит кальций, и содержание кальция в первой части твердой лекарственной формы больше содержания кальция во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит магний, и содержание магния в первой части твердой лекарственной формы больше содержания магния во второй части твердой лекарственной формы в 1.001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит железо, и содержание железа в первой части твердой лекарственной формы больше содержания железа во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит марганец, и содержание марганца в первой части твердой лекарственной формы больше содержания марганца во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит цинк, и содержание цинка в первой части твердой лекарственной формы больше содержания цинка во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит медь, и содержание меди в первой части твердой лекарственной формы больше содержания меди во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или содержание кобальта в первой части твердой лекарственной формы больше содержания кобальта во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит хром, и содержание хрома в первой части твердой лекарственной формы больше содержания хрома во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и/или твердая лекарственная форма содержит молибден, и содержание молибдена в первой части твердой лекарственной формы больше содержания молибдена во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и содержание изотопов углерода ^{13}C в первой части твердой лекарственной формы меньше содержания изотопов углерода ^{13}C во второй части твердой лекарственной формы в 1.001-10 раз.

12. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \pm 1.0;$$

$$L = |G1 - G2| / G = 0 \pm 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит натрий, и содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и твердая лекарственная форма содержит калий, и содержание калия в первой части твердой лекарственной формы меньше содержания калия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз.

13. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \pm 1.0;$$

$$L = |G1 - G2| / G = 0 \pm 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит натрий, и содержание натрия в первой части твердой лекарственной формы больше содержания натрия во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и твердая лекарственная форма содержит кальций, и содержание кальция в первой части твердой лекарственной формы меньше содержания кальция во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз.

14. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выпол-

нена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит железо, и содержание железа в первой части твердой лекарственной формы больше содержания железа во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и твердая лекарственная форма содержит цинк, и содержание цинка в первой части твердой лекарственной формы меньше содержания цинка во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз.

15. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества, и твердая лекарственная форма выполнена с возможностью разделения на части с получением двух частей, для которых выполняются условия

$$K = (G1 + G2) / G = 0.9 \div 1.0;$$

$$L = | G1 - G2 | / G = 0 \div 0.1,$$

при этом твердая лекарственная форма содержит кобальт, и содержание кобальта в первой части твердой лекарственной формы больше содержания кобальта во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз;

и твердая лекарственная форма содержит молибден, и содержание молибдена в первой части твердой лекарственной формы меньше содержания молибдена во второй части твердой лекарственной формы в 1,001-10 раз.

Таким образом, при реализации заявленных твердых лекарственных форм обеспечивается:

увеличение скорости наступления лечебного эффекта (уменьшение времени наступления лечебного эффекта) при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации желчи при лечении заболеваний печени и желчного пузыря;

увеличение лечебного эффекта при сохранении продолжительности действия без увеличения концентрации желчи при лечении заболеваний печени и желчного пузыря.

Таблица 1. Минеральный состав таблеток Аллохол различных производителей

Минеральные вещества	Содержание минеральных веществ (в миллиграммах) в килограмме твердой лекарственной формы (мг/кг)
натрий, мг/кг	41256.0*)
кальций, мг/кг	21340.0
магний, мг/кг	31680.0
кремний, мг/кг	159.0
титан, мг/кг	27.0

*) среднее значение после исследований таблеток Аллохол из 26 различных упаковок.
Разброс значений составил от 0,1 до 4%.

Таблица 2. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью и минеральными веществами

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 25 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	1 ^{*)}	2	3	4	5	6	7	8
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

*) нумерация твердых лекарственных форм сквозная.

Таблица 3. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и отношением количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 25 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	9	10	11	12	13	14	15	16
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 4. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и отношением количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 25 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	17	18	19	20	21	22	23	24
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 5. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью и минеральными веществами

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 267 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	25	26	27	28	29	30	31	32
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 6. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и отношением количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 267 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	33	34	35	36	37	38	39	40
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 7. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и отношением количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 267 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	41	42	43	44	45	46	47	48
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 8. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью и минеральными веществами

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 625 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	49	50	51	52	53	54	55	56
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 9. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и отношением количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину 0,003

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 625 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	57	58	59	60	61	62	63	64
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 10. Твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и отношением количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода (изотопов углерода) в твердой лекарственной форме составляет величину 0,75

Минеральные вещества мг/кг	Порядковый номер твердой лекарственной формы с 625 граммами высушенной желчи и минеральными веществами, мг/кг							
	65	66	67	68	69	70	71	72
натрий	1050	1550	10000	36187	105000	120000	130100	140000
калий	120	320	1200	4817	15300	17050	19030	20000
кальций	550	725	2300	18900	41500	52500	61350	67000
магний	970	1350	10050	27600	63150	75000	83340	95000
железо	0.3	1	10	56	135	195	231	310
марганец								
цинк	0.35	1	5	48.5	320	380	571	670
медь	0.035	0.1	1	5.0	21	42	65.1	75
кобальт	0.01	0.03	0.1	0.31	5.3	9.5	11.25	14
хром	0.008	0.015	0.5	0.7	6.5	9.7	11.59	15
молибден	0.007	0.01	0.1	0.44	5	8.5	14.45	19

Таблица 11. Гибридная (с возможностью разделения на две части) твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C равным

Компоненты твердой лекарственной формы, мг/кг	Порядковый номер гибридной твердой лекарственной формы							
	Г1		Г2		Г3		Г4	
	Г1-1	Г1-2	Г2-1	Г2-2	Г3-1	Г3-2	Г4-1	Г4-2
высушенная желчь	25 10^3	25 10^3	625 10^3	625 10^3	25 10^3	625 10^3	25 10^3	35 10^3
натрий	1550	105000	1550	105000	1550	105000	1550	100000
калий	320	15300	320	15300	320	15300	320	15000
кальций	725	41500	725	41500	725	41500	725	40500
магний	1350	63150	1350	63150	1350	63150	1350	62050
железо	1	135	1	135	1	135	1	125
марганец								
цинк	1	320	1	320	1	320	1	320
медь	0.1	21	0.1	21	0.1	21	0.1	20
кобальт	0.03	5.3	0.03	5.3	0.03	5.3	0.03	5.0
хром	0.015	6.5	0.015	6.5	0.015	6.5	0.015	6.0
молибден	0.01	5	0.01	5	0.01	5	0.01	5.9
^{13}C , %	75	75	50	75	75	75	75	10

Примечание.

Г1 - порядковый номер гибридной твердой лекарственной формы.

Г1-1 - порядковый номер первой части гибридной твердой лекарственной формы.

Г1-2 - порядковый номер второй части гибридной твердой лекарственной формы.

Таблица 12. Гибридная (с возможностью разделения на две части) твердая лекарственная форма с высушенной желчью, минеральными веществами и изотопами углерода ^{13}C равным

Компоненты твердой лекарственной формы, мг/кг	Порядковый номер гибридной твердой лекарственной формы							
	Г5		Г6		Г7		Г8	
	Г5-1	Г5-2	Г6-1	Г6-2	Г7-1	Г7-2	Г8-1	Г8-2
высушенная желчь	$25 \cdot 10^3$	$25 \cdot 10^3$	$625 \cdot 10^3$	$625 \cdot 10^3$	$625 \cdot 10^3$	$625 \cdot 10^3$	$85 \cdot 10^3$	$35 \cdot 10^3$
натрий	1550	1555	104200	105000	1550	1650	1550	100000
калий	320	330	15000	15300	320	360	320	15000
кальций	725	735	41000	41500	725	825	725	40500
магний	1350	1370	63100	63150	1350	1550	1350	62050
железо	1	10.6	130	135	1	1.9	1	125
марганец								
цинк	1	1.8	300	320	1	1.9	1	320
медь	0.1	0.9	20	21	0.1	0.18	0.1	20
кобальт	0.03	0.3	5.0	5.3	0.03	0.3	0.03	5.0
хром	0.015	0.15	6.0	6.5	0.015	0.15	0.015	6.0
молибден	0.01	0.1	4.5	5	0.01	0.1	0.01	5.9
^{13}C , %	75	70	55	75	55	75	15	10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3$ – $625 \cdot 10^3$;

натрий – 1550.0 – 105000.0;

калий – 320.0 – 15300.0;

кальций – 725.0 – 41500.0;

магний – 1350.0 – 63150.0;

железо – 1.0 – 135.0;

цинк – 1.0 – 320.0;

медь – 0.1 – 21.0;

кобальт – 0.03 – 5.3;

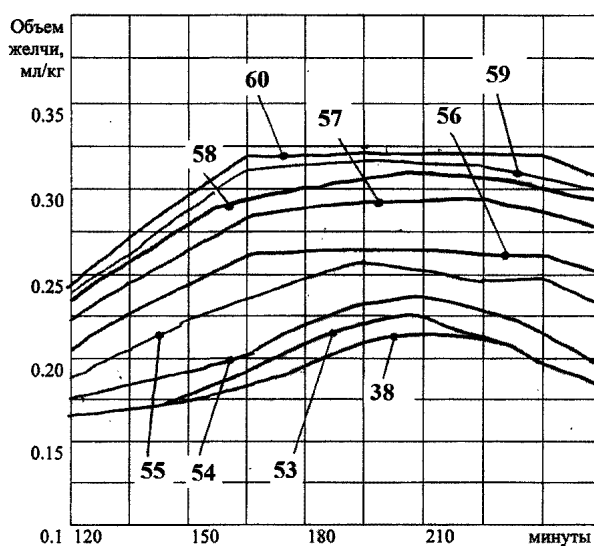
хром – 0.015 – 6.5;

молибден – 0.01 – 5.0.

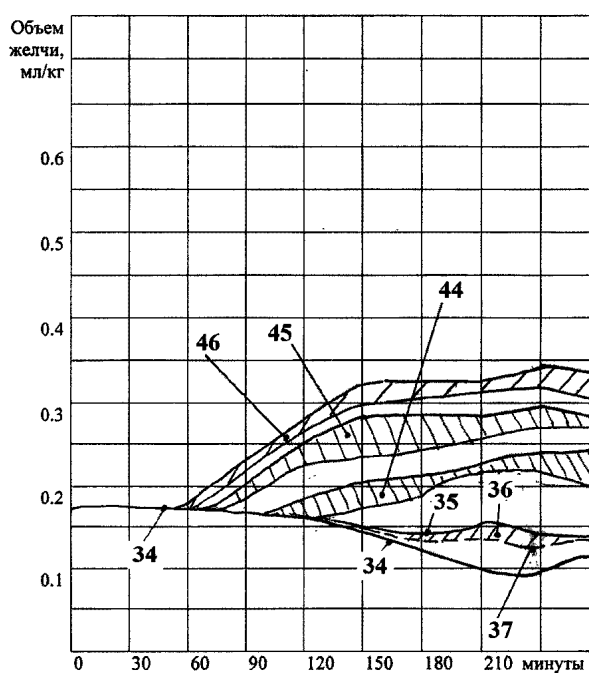
2. Твердая лекарственная форма, обладающая желчегонным действием, выполненная в виде таблетки, содержащая высушенную желчь, минеральные вещества при следующем соотношении компонентов в мг/кг:

высушенная желчь – $25 \cdot 10^3 - 625 \cdot 10^3$;
 натрий – $1550.0 - 105000.0$;
 калий – $320.0 - 15300.0$;
 кальций – $725.0 - 41500.0$;
 магний – $1350.0 - 63150.0$;
 железо – $1.0 - 135.0$;
 цинк – $1.0 - 320.0$;
 медь – $0.1 - 21.0$;
 кобальт – $0.03 - 5.3$;
 хром – $0.015 - 6.5$;
 молибден – $0.01 - 5.0$,

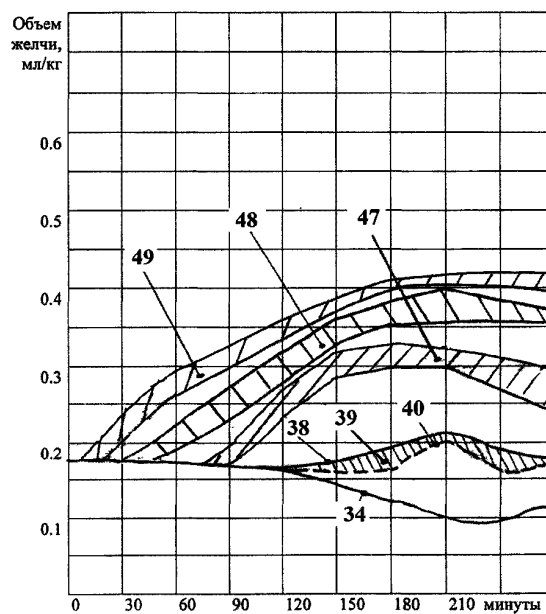
и при этом твердая лекарственная форма содержит изотопы углерода ^{13}C , и отношение количества изотопов углерода ^{13}C к общему количеству углерода в твердой лекарственной форме составляет величину от 0,003 до 0,75.



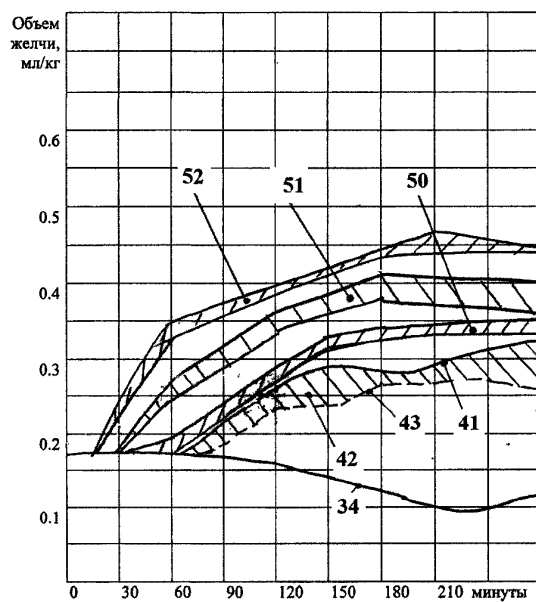
Фиг. 1



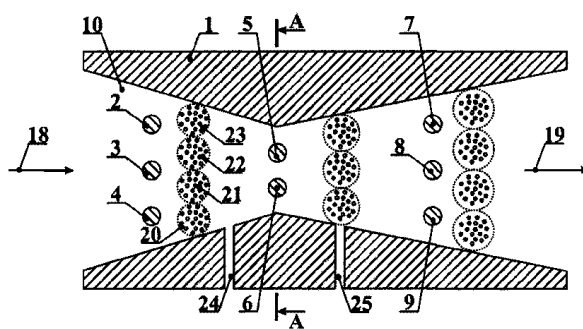
Фиг. 2



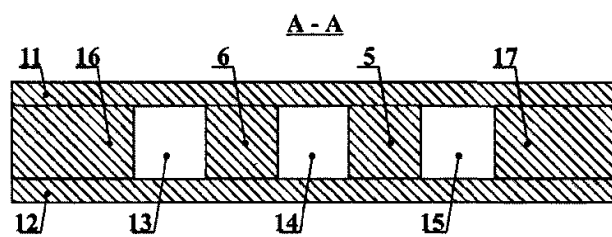
Фиг. 3



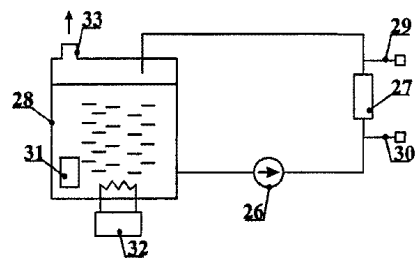
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2