



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/222 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 36/45 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 13/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015142290, 05.10.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.10.2015Дата регистрации:
17.05.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.10.2015

(43) Дата публикации заявки: 07.04.2017 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 17.05.2017 Бюл. № 14

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Шикова Юлия Витальевна (RU),
Павлов Валентин Николаевич (RU),
Лихоход Виталий Алексеевич (RU),
Симонян Елена Владимировна (RU),
Усманов Артур Маратович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Башкирский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2453308 C1, 20.06.2012. RU
2122421 C1, 27.11.1998. WO 94/03194 A1,
17.02.1994. RU 2353105 C1, 27.04.2009.МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные
средства, Москва, "Новая волна", Издатель
Умеренков, 2012, стр.495-515, Диуретические
средства; Средства, тормозящие
образование мочевых конкрементов и
облегчающие выведение их с мочой.

(54) КАПСУЛЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к фармации, и касается разработки средства для комплексного лечения заболеваний мочевого выделительной системы. Средство выполнено в виде микрогранул, заключенных в желатиновую капсулу. Средство содержит в качестве действующих веществ мебеверина гидрохлорид, экстракт брусники и экстракт клюквы, в качестве вспомогательных веществ

крахмал картофельный и глюкозу, а также гидроксиэтилцеллюлозу, которую используют в виде 0,25%-ного водного раствора в качестве гранулирующей жидкости при получении микрогранул. Средство по изобретению обеспечивает повышенные терапевтический эффект и биодоступность капсул. 1 з.п. ф-лы, 3 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/222 (2006.01)*A61K 31/216* (2006.01)*A61K 36/45* (2006.01)*A61K 47/36* (2006.01)*A61K 47/38* (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61K 9/16* (2006.01)*A61K 9/48* (2006.01)*A61P 13/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2015142290, 05.10.2015**(24) Effective date for property rights:
05.10.2015Registration date:
17.05.2017

Priority:

(22) Date of filing: **05.10.2015**(43) Application published: **07.04.2017** Bull. № 10(45) Date of publication: **17.05.2017** Bull. № 14

Mail address:

**450008, g. Ufa, Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Shikova Yuliya Vitalevna (RU),
Pavlov Valentin Nikolaevich (RU),
Likhoded Vitalij Alekseevich (RU),
Simonyan Elena Vladimirovna (RU),
Usmanov Artur Maratovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Bashkirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)****(54) CAPSULES FOR COMPLEX TREATMENT OF URINARY SYSTEM DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to pharmacy, and concerns the development of tools for complex treatment of urinary system diseases. The means has the form of microgranules, enclosed in a gelatin capsule. The means comprises mebeverine hydrochloride, cowberry extract, cranberry extract, as

active ingredients, potato starch and glucose, as well as hydroxyethylcellulose, applied in the form of 0.25% aqueous solution as granulation liquid for microgranules preparation, as auxiliary substances.

EFFECT: invention provides improved therapeutic effect and bioavailability of capsules.

2 cl, 3 tbl, 3 ex

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, а именно к фармации, и касается разработки медицинских капсул внутреннего применения, содержащих мебеверина гидрохлорид, экстракт брусники и экстракт клюквы, и может быть использовано в комплексном лечении заболеваний мочевыделительной системы.

5 Известно средство для профилактики и лечения мочекаменной болезни, содержащее корневища лапчатки прямостоящей, листья любистка лекарственного, листья розмарина, траву хвоща полевого, ортосифон тычиночный, листья толокнянки, корень марены красильной, траву горца птичьего, цитрусовые биофлавоноиды, кверцетин, хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, калия цитрат, магния цитрат, бета-каротин и пиродоксин
10 при определенном соотношении компонентов [Патент RU №2205655, 2003 г.].

Известен препарат "Уролесан", используемый для лечения мочекаменной болезни, содержащий масла пихтовое, мяты перечной, касторовое и экстракты семян моркови дикой, шишек хмеля и травы душицы обыкновенной при определенном содержании
15 компонентов [М.Д. Машковский. Лекарственные средства. - Т. 1, Харьков: Торсинг" 1997 г., с. 507].

Известен препарат "Фитолизин", используемый для лечения мочекаменной болезни, содержащий экстракты корня петрушки, корневища пырея, травы хвоща полевого, листьев березы, травы горца птичьего и масла мятное, шалфейное, сосновое, апельсиновое и ванилин. Препарат оказывает мочегонное, противовоспалительное и
20 спазмолитическое действие; разрыхление конкрементов происходит медленно [там же, с. 507].

Известен комплексный препарат "Марелин", используемый для лечения мочекаменной болезни, который содержит сухие экстракты марены красильной, травы хвоща полевого, золотарника, магний фосфат, коргликон, келлин и салициламид при определенном
25 содержании ингредиентов и оказывает спазмолитическое и противовоспалительное действие; способствует отхождению конкрементов, состоящих из кальций-оксалатов и кальций-фосфатов [там же, с. 505-506].

Известен урологический (мочегонный) сбор, используемый в виде отвара при мочекаменной болезни, содержащий листья толокнянки, цветки календулы, плоды
30 укропа, корневища и корень элеутерококка и листья мяты перечной при определенном соотношении компонентов; сбор оказывает диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое и противомикробное действие [РЛС России, 9 выпуск, 2002, с. 873].

Известно средство, используемое при мочекаменной болезни в случае наличия конкрементов оксалато-кальциевой природы, которое получают путем экстракции
35 листьев *Eriobotrya japonica* и последующей очистки. Средство эффективно при использовании в течение продолжительного периода времени [патент EP №0652761, 1995].

Известен фитоконцентрат лечебно-профилактического действия, используемый при заболеваниях почек и мочевого пузыря, в т.ч. и при мочекаменной болезни, включающий
40 кверцетин, или дигидрокверцетин, или рутин, или аскорутин, траву горца птичьего, лист березы, столбики с рыльцами кукурузы, траву череды трехраздельной, концентрат мясной, или куриный, или овощной при определенном содержании компонентов [патент RU №2122421, 1998].

Известен препарат "Цистон" (Индия), содержащий *Didymocarpus pedicellata*, *Jaxifraga ligulata*, *Rubiocardifolia*, *Cyperus scariosus*, *Achyranthes aspera*, *Onosma bracteatum*, *Verniniacinerea*, *Shilajeet* и *Nauryahoodbhasma* при определенном содержании
45 компонентов; препарат регулирует кристалло-коллоидный баланс мочи и показан для лечения и профилактики мочекаменной болезни [РЛС России 6 изд., 1999, с. 823].

Известен препарат "Diuress" американской фирмы "VitaLine". В состав препарата, выпускаемого в капсулах, входят: порошок концентрата клюквы (Cranberry concentrate powder) - 200 мг, кукурузные рыльца порошок (Cornsilk powder) - 125 мг, лист одуванчика порошок (Dandelion leaf Powder) - 125 мг, петрушка, порошок семян и листьев (Parsley Seeds & Leaf Powder) - 75 мг, толокнянка лист, порошок (Uva Ursi leaf powder) - 75 мг, арбузные семена, порошок (Watermelon Seeds powder) - 75 мг, лист бучу, порошок (Buchu Leaf powder) - 75 мг, Калия хелат (Potassium chelate) - 50 мг. Антацианозиды из клюквенного экстракта; листья бучу, клюквы и толокнянки, содержащие антимикробный гликозид - арбутин, оказывающий антибиотическое действие; одуванчик, эфирное масло толокнянки, зерна арбуза и кукурузные рыльца, оказывающие диуретическое действие; а также витамин В6 и калий, обеспечивающие нормальный баланс К⁺ и Na⁺ в организме, позволяют препарату работать как калийсберегающий диуретик [Мочекаменная болезнь: опыт применения препарата "Diuress" в лечении и профилактике [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.ortho.ru/6_Paper/2_11_Kidney/VL_Mochekamennay.htm. Дата обращения: 08.04.2015].

Известно лечебное средство «Дюспаталин» (компания SolvayPharma), представляющее собой капсулы пролонгированного действия, которые содержат микросферы мебеверина, покрытые двумя слоями. Внешний слой кислотоустойчив, а внутренний состоит из препарата пролонгированного действия. Такое строение позволяет мебеверину высвобождаться на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая ободочную кишку, что очень важно в лечении симптомов синдрома раздраженного кишечника. «Дюспаталин» (мебеверин) содержит на одну капсулу: в качестве действующего вещества 200 мг мебеверина гидрохлорида, в качестве вспомогательных веществ: магния стеарат, метилметакрилата и этилакрилата сополимер (2:1), тальк, гипромеллозу, метакриловой кислоты и этакрилата сополимер (1:1), триацетин, а твердая желатиновая капсула содержит: желатин, титана диоксид (E171); состав чернил: шеллак (E904), железа оксид черный (E172), лецитин соевый (E 322), пеногаситель [Дюспаталин капсулы [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://health.mail.ru/drug/duspatalin/#composition>. Дата обращения: 08.04.2015].

Наиболее близким аналогом изобретения является биологически активная добавка к пище «Монурель ПревиЦист», содержащая в 1 таблетке: клюквы плодов сухой экстракт в мальтодекстрине 120 мг; кислоты аскорбиновую 60 мг и вспомогательные вещества: МКЦ; дикальция фосфат; глицерилбехенат; кроскармеллоза натрия; поливинилполипирролидон; гидроксипропилметилцеллюлозу; магния стеарат; диоксид кремния; краситель диоксид титана (E171); шеллак; стеариновую кислоту; моно- и диглицериды жирных кислот (E472); поливинилпирролидон; красители: Понсо 4R (E124) и индигокармин (E132). Ягоды клюквы содержат высокую концентрацию проантоцианидинов (ПАЦ). Это природные вещества, вызывающие повреждение бактериальной оболочки, препятствуют размножению бактерий на эпителии мочевыводящих путей. Одна таблетка Монурель ПревиЦист содержит 36 мг ПАЦ, что является достаточной суточной дозировкой для получения эффекта, и 60 мг витамина С, повышающего защитные свойства организма [Монурель ПревиЦист: описание и цена [Электронный ресурс] Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/baa_tn_id_46045.htm. Дата обращения: 08.04.2015].

Задачей изобретения является расширение арсенала дозированных лекарственных средств отечественного производства в форме капсул, обладающих выраженным мочегонным, спазмолитическим, антибактериальным действием, удобных для применения больными самостоятельно.

Технический результат - повышение терапевтического эффекта и биодоступности, увеличение пролонгированного действия.

Указанный технический результат достигается тем, что средство для комплексного лечения заболеваний мочевыделительной системы выполнено в виде микрогранул, заключенных в желатиновую капсулу, содержит в качестве действующих веществ мебеверина гидрохлорид, экстракт клюквы, экстракт брусники, в качестве вспомогательных веществ крахмал картофельный и глюкозу, при этом в качестве гранулирующей жидкости при получении микрогранул используют 0,25% водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы, взятый в количестве 0,1 г на 1 капсулу, при следующем соотношении компонентов, на 1 капсулу:

Мебеверина	
гидрохлорид	0,1 г
Экстракт клюквы	0,12 г
Экстракт брусники	0,12 г
Глюкоза	0,1 г
Крахмал картофельный	0,1 г
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,25 мг

При этом используют капсулы номер 0, имеющие диаметр 7,65 мм, длину 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, полученные при следующем соотношении компонентов, г на 1 капсулу:

желатин	0,0423
глицерин	0,0184
титана двуокись	0,00025
вода очищенная	0,0351

Изобретение иллюстрируется следующими материалами: в таблице 1 показана кинетика растворимости микрогранул с увлажняющей жидкостью - водным раствором ГЭЦ 0,25% с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом брусники и экстрактом клюквы в модельной системе (рН 5,5-6,0); в таблице 2 - изучение процессов перекисного окисления липидов в условиях хронического поражения печени; в таблице 3 показано определение диуретической активности животных, получавших различные лекарственные средства.

Все компоненты, входящие в состав капсул, разрешены для медицинского применения.

Мебеверина гидрохлорид П-8-242 №009143 17.02.97.

Экстракт брусники ТУ 9199-075-13179897-04.

Экстракт клюквы ТУ 9168-004-31474708-2007.

Крахмал картофельный (ГОСТ 7699).

Глюкоза кристаллическая (ГОСТ 975).

Вода очищенная (ФС 42-2619-97).

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что капсулы обладают высокой фармацевтической доступностью и целым рядом преимуществ: они имеют красивый внешний вид, полное растворение капсульной оболочки отмечено на 2-3 минуте и полное высвобождение действующих веществ из микрогранул к 3-4 минуте. Оболочка капсул непроницаема для летучих жидкостей, газа, кислорода воздуха (что очень важно для сохранности легко окисляющихся средств). Капсулы - мягкая, дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, весьма перспективна для применения в урологии.

Отмечена противомикробная активность капсул с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом клюквы и экстрактом брусники, особенно на грамотрицательные

микроорганизмы (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*). Средство обладает спазмолитическим эффектом, благодаря чему облегчается состояние пациента при дизурических явлениях. Экстракт клюквы препятствует попаданию патогенных бактерий в мочевой пузырь человека. Натуральный экстракт клюквы разрушает клетку бактерии *E. coli*, как только она попадает в организм, и повреждает синтез фибрий, а экстракт брусники содержит большое количество витамина С, повышает защитные свойства организма в целом, снижает раздражение слизистой оболочки мочевыделительной системы, обладает вяжущим и мочегонным действием, влияет на кристалло-коллоидные соотношения камней, вызывая их разрушение и растворение. Экстракт брусники, так же как и экстракт клюквы, обладает антимикробной активностью. Мебеверина гидрохлорид - миотропный спазмолитик, обладающий избирательным действием на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта: снимает спазм и гиперактивность гладкой мускулатуры во время почечной колики. Особенностью средства является то, что гладкомышечные сокращения подавляются не полностью, благодаря чему сохраняется нормальная перистальтика после подавления гипермоторики. Применение капсул с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом клюквы и экстрактом брусники не сопровождается развитием рефлекторной гипотонии кишечника.

Комплексная терапия заболеваний мочевыделительной системы с применением средства в капсулах с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом клюквы и экстрактом брусники помогает обезопасить мочеполовую систему от попадания и размножения патогенных бактерий, средство оказывает противовоспалительное и мочегонное действие при заболеваниях почек. В составе средства содержатся растительные экстракты брусники и клюквы, которые и обуславливают его действие. Мочегонное и противовоспалительное действие связано с повышением кровоснабжения почек и мочевыводящих путей. За счет имеющихся в составе компонентов происходит уменьшение содержания в моче кальция, щавелевой кислоты, гидроксипролина, благодаря чему снижается вероятность конкрементообразования в мочевыделительной системе. Капсулы с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом клюквы и экстрактом брусники вызывают микродробление мочевых конкрементов за счет воздействия на муцин, скрепляющий мелкие частицы камней, песка и кристаллов, а также способствуют их выведению из организма. Под действием капсул наблюдается дезинтеграция конкрементов, что приводит к их деминерализации и размягчению.

Таким образом, изобретение обеспечивает получение дозированного средства, обладающего диуретическим, спазмолитическим и антибактериальным действием, удобного и гигиеничного в использовании. Средство обладает также противовоспалительным, камнеразрыхляющим, мембраностабилизирующим и капилляроукрепляющим действиями.

Рекомендуется в качестве вспомогательного средства при комплексной терапии заболеваний мочевыводящих путей.

Способ применения и дозы.

Принимать по одной капсуле два раза в день после опорожнения мочевого пузыря. Капсулу необходимо запить стаканом воды.

Для усиления эффекта антибактериальной терапии при лечении инфекций мочевого пузыря принимать по 1 капсуле в день в течение 10-14 дней. Помимо проявления известных свойств каждый компонент заявляемого состава в совокупности усиливает свое воздействие, что объясняется, очевидно, эффектом их синергизма.

Пример 1. Капсула белого цвета (номер 0, диаметр 7,65 мм, длина 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, масса 0,096 г) получена при следующем соотношении компонентов,

г: желатина - 0,0423; глицерина - 0,0184; титана двуокиси - 0,00025; воды очищенной - 0,0351. Состав микрогранулированной лекарственной формы в одной капсуле, г: мебеверина гидрохлорид 0,1; экстракт клюквы 0,12; экстракт брусники 0,12; крахмал картофельный 0,1; глюкоза 0,1; водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы 0,25% - 0,1.

- 5 Рассчитанное количество действующих веществ (мебеверина гидрохлорид, экстракт клюквы, экстракт брусники) смешивают и растирают в ступке с рассчитанным количеством вспомогательных веществ (крахмал, глюкоза). Полученную смесь равномерно увлажняют заранее приготовленным водным раствором гидроксиэтилцеллюлозы 0,25% и протирают сквозь сито с d 0,5 мм. Полученный гранулят
- 10 высушивают при температуре 50-60°C в сушильном шкафу. Для наполнения используют капсулу белого цвета (номер 0, диаметр 7,65 мм, длина 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, масса 0,096 г). Подготовленные капсулы для перорального применения наполняют готовыми микрогранулами, после чего качество капсул с микрогранулами оценивают по внешнему виду, однородности, растворимости. Полученные капсулы правильной
- 15 формы, твердые и однородные. Проведено изучение кинетики растворимости микрогранул с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом брусники и экстрактом клюквы в модельной системе (рН 5,5-6,0) - таблица 1, растворимость микрогранул 0,30 минут; в таблице 2 - изучение процессов перекисного окисления липидов в условиях хронического поражения печени. При поражении печени активность
- 20 супероксиддисмутазы (СОД) ингибируется, однако введение четыреххлористого углерода совместно с исследуемыми веществами снижает активность СОД (примерно на 52% по сравнению с интактными животными). На фоне лечебного введения экспериментальным животным изучаемых препаратов наблюдалась общая тенденция к восстановлению активности СОД. Одним из наиболее вероятных механизмов,
- 25 позволяющих объяснить биохимические изменения в крови подопытных животных, является активация процессов ПОЛ, что подтвердилось исследованиями. Согласно полученным данным, при интоксикации CCl_4 , наблюдалось накопление диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных диенов на 10,5 и 34,5%, соответственно. На фоне введения исследуемых веществ, их концентрация незначительно уменьшается.
- 30 При токсическом поражении печени наблюдается количество продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид) на 23% по сравнению с интактными животными; в таблице 3 показано определение диуретической активности, суточное количество мочи увеличивалось, что свидетельствует о мягком диуретическом эффекте - $7,26 \pm 0,71$ мл мочи, сутки. Введение действующих веществ в
- 35 заявляемый состав способствует незначительному увеличению диуреза (на 16-23%) по сравнению с контрольной группой.

- Пример 2. Капсула белого цвета (номер 0, диаметр 7,65 мм, длина 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, масса 0,096 г) получена при следующем соотношении компонентов, г: желатина - 0,0423; глицерина - 0,0184; титана двуокиси - 0,00025; воды очищенной -
- 40 0,0351. Состав микрогранулированной лекарственной формы в одной капсуле, г: мебеверина гидрохлорид 0,1; экстракт клюквы 0,12; экстракт брусники 0,12; крахмал картофельный 0,1; тальк 0,1; водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы 0,25% - 0,1.

- Рассчитанное количество действующих веществ (мебеверина гидрохлорид, экстракт клюквы, экстракт брусники) смешивают и растирают в ступке с рассчитанным
- 45 количеством вспомогательных веществ (крахмал, тальк). Полученную смесь равномерно увлажняют заранее приготовленным водным раствором гидроксиэтилцеллюлозы 0,25% и протирают сквозь сито с d 0,5 мм. Полученный гранулят высушивают при температуре 50-60°C в сушильном шкафу. Для наполнения используют капсулу белого цвета (номер

0, диаметр 7,65 мм, длина 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, масса 0,096 г).

Подготовленные капсулы для перорального применения наполняют готовыми микрогранулами, после чего качество капсул с микрогранулами оценивают по внешнему виду, однородности, растворимости. Полученные капсулы правильной формы, твердые и однородные. Проведено изучение кинетики растворимости микрогранул с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом брусники и экстрактом клюквы в модельной системе (рН 5,5-6,0) - таблица 1, установлено, что микрогранулы растворяются через 4,17 минут.

Пример 3. Капсула белого цвета (номер 0, диаметр 7,65 мм, длина 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, масса 0,096 г) получена при следующем соотношении компонентов, г: желатина - 0,0423; глицерина - 0,0184; титана двуокиси - 0,00025; воды очищенной - 0,0351. Состав микрогранулированной лекарственной формы в одной капсуле, г: мебеверина гидрохлорид 0,1; экстракт клюквы 0,12; экстракт брусники 0,12; крахмал картофельный 0,1; желатин 0,1; водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы 0,25% - 0,1.

Рассчитанное количество действующих веществ (мебеверина гидрохлорид, экстракт клюквы, экстракт брусники) смешивают и растирают в ступке с рассчитанным количеством вспомогательных веществ (крахмал, желатин). Полученную смесь равномерно увлажняют заранее приготовленным водным раствором гидроксиэтилцеллюлозы 0,25% и протирают сквозь сито с d 0,5 мм. Полученный гранулят высушивают при температуре 50-60°C в сушильном шкафу. Для наполнения используют капсулу белого цвета (номер 0, диаметр 7,65 мм, длина 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, масса 0,096 г). Подготовленные капсулы для перорального применения наполняют готовыми микрогранулами, после чего качество капсул с микрогранулами оценивают по внешнему виду, однородности, растворимости. Полученные капсулы правильной формы, твердые и однородные. Проведено изучение кинетики растворимости микрогранул с мебеверина гидрохлоридом, экстрактом брусники и экстрактом клюквы в модельной системе (рН 5,5-6,0) - таблица 1, установлено, что микрогранулы растворяются через 3,04 минут.

Из приведенных примеров видно, что оптимальным с точки зрения биодоступности и терапевтического эффекта является состав, описанный в примере 1.

После проведения полномасштабных клинических испытаний и разработки методик контроля качества капсул планируется оформление фармакопейной статьи.

Таблица 1

**Определение растворимости микрогранул при получении с
гранулирующей жидкостью ГЭЦ 0,25%**

№ п/п	Наполнители	Соотношение наполнителей	Т раств. в воде, мин.
1	Глюкоза+крахмал	3:1	1,21
2	Глюкоза+крахмал	5:1	1,42
3	Глюкоза+крахмал	1:1	0,30
4	Глюкоза+крахмал	1:3	1,38
5	Глюкоза+крахмал	1:5	2,28
6	Глюкоза+крахмал	1:2	3,05
7	Глюкоза+крахмал	4:1	2,34
8	Глюкоза+крахмал	1:4	3,34
9	Глюкоза+крахмал	2:1	2,02
10	Тальк+крахмал	1:4	6,16
11	Тальк+крахмал	2:1	5,32
12	Тальк+крахмал	4:1	5,37
13	Тальк+крахмал	5:1	4,02
14	Тальк+крахмал	1:1	4,17
15	Тальк+крахмал	3:1	4,28
16	Тальк+крахмал	1:5	2,32
17	Тальк+крахмал	1:2	2,04
18	Тальк+крахмал	1:3	2,45
19	Желатин+крахмал	1:2	2,08
20	Желатин+крахмал	1:3	2,10
21	Желатин+крахмал	1:5	1,32
22	Желатин+крахмал	2:1	3,18
23	Желатин+крахмал	4:1	4,43
24	Желатин+крахмал	1:4	3,58
25	Желатин+крахмал	1:1	3,04
26	Желатин+крахмал	3:1	3,45
27	Желатин+крахмал	5:1	3,38

Таблица 2

**Изучение процессов перекисного окисления липидов в условиях
хронического поражения печени**

	Масса печени, г	МДА, ммоль/л	СОД, АЕД/мг	Диеновые конъюгаты (гептановая фаза/изопроп анольная фаза), е.о.п.	Кетодиены и сопряженные триены (гептановая фаза/изопропанольная фаза), е.о.п.
Интактные животные	6,83±0,27	6,45±0,572	1,403±0,186	0,515±0,0017/ 0,492±0,035	0,084±0,009/0,092±0,0 088
Контроль с токсическим поражением печени	10,45±0,51	7,92±0,634	0,673 ±0,144	0,577±0,023/ 0,532±0,042	0,111±0,016/ 0,121±0,013
Животные, получавшие мебеверина гидрохлорид	9,15±0,72	6,98±0,4	0,935±0,127	0,559±0,017/ 0,513±0,051	0,108±0,013/ 0,114±0,021
Животные, получавшие мебеверина гидрохлорид и экстракт брусники (без грануляции)	9,02±0,51	6,83±0,25	0,985±0,096	0,548±0,016/ 0,507±0,021	0,101±0,0087/ 0,108±0,079
Животные, получавшие папаверина гидрохлорид	9,35±0,19	7,13±0,292	0,871±0,114	0,553±0,016/ 0,517±0,037	0,106±0,0093/ 0,110±0,0086
Животные, получавшие папаверина гидрохлорид и экстракт брусники (микрогранулы)	9,23±0,62	6,862±0,14	0,914±0,121	0,553±0,021/ 0,515±0,026	0,104±0,0097/ 0,108±0,0084
Животные, получавшие экстракт брусники	9,19±0,24	7,08±0,306	0,899±0,163	0,558±0,0011/ 0,511±0,0103	0,104±0,0083/ 0,108±0,012
Состав по примеру 1	9,21±0,19	7,12±0,296	0,902±0,173	0,557±0,0014/ 0,509±0,0102	0,105±0,0076/ 0,103±0,009

Таблица 3

Определение диуретической активности

5	Группа животных	количество мл мочи, сутки
	Интактные животные	6,21±0,76
	Контроль с введением натрия хлорида изотонического	6,57±0,94
10	Контроль с введением фуросемида	21,34±1,23
	Животные, получавшие мебеверина гидрохлорид	6,34±0,38
	Животные, получавшие мебеверина гидрохлорид и экстракт брусники (без грануляции)	7,18±0,82
15	Животные, получавшие папаверина гидрохлорид	6,26±0,46
	Животные, получавшие папаверина гидрохлорид и экстракт брусники (микрогранулы)	7,34±0,96
20	Животные, получавшие экстракт брусники	7,09±0,68
	Животные, получавшие состав по примеру 1	7,26±0,71

(57) Формула изобретения

1. Средство для комплексного лечения заболеваний мочевыделительной системы, выполненное в виде микрогранул, заключенных в желатиновую капсулу, содержащее в качестве действующих веществ мебеверина гидрохлорид, экстракт клюквы, экстракт брусники, в качестве вспомогательных веществ крахмал картофельный и глюкозу, при этом в качестве гранулирующей жидкости при получении микрогранул используют 0,25% водный раствор гидроксиэтилцеллюлозы, взятый в количестве 0,1 г на 1 капсулу, при следующем соотношении компонентов, на 1 капсулу:

35	Мебеверина гидрохлорид	0,1 г
	Экстракт клюквы	0,12 г
	Экстракт брусники	0,12 г
	Глюкоза	0,1 г
	Крахмал картофельный	0,1 г
40	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,25 мг

2. Средство по п. 1, отличающееся тем, что используют капсулы номер 0, имеющие диаметр 7,65 мм, длину 21,7 мм, объем наполнения 0,68 мл, полученные при следующем соотношении компонентов, г на 1 капсулу:

45	Желатин	0,0423
	Глицерин	0,0184
	Титана двуокись	0,00025
	Вода очищенная	0,0351