



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **105243**(13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/48 (2006.01)**A61K 35/64** (2006.01)**A61K 36/18** (2006.01)**A61K 36/53** (2006.01)**A61P 25/20** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2012 05332****(22)** Дата подання заявки: **28.04.2012****(24)** Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.04.2014****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **11.11.2013, Бюл.№ 21****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.04.2014, Бюл.№ 8****(72)** Винахідник(и):**Шпичак Олег Сергійович (UA),
Тихонов Олександр Іванович (UA)****(73)** Власник(и):**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA),
Шпичак Олег Сергійович,
вул. Світла, 11-а, кв. 76, м. Харків, 61121
(UA)****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

RU 2127068 C1, 10.03.1999

RU 2215536 C2, 10.11.2003

UA 94138 C2, 11.04.2011

UA 89115 C2, 25.12.2009

PL 189216 B1, 29.07.2005 (реферат)

RO 122623 B1, 30.01.2009 (реферат)

WO 2011/098394 A2, 18.08.2011

EP 1275308 A1, 15.01.2003

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ КАПСУЛ ІЗ СЕДАТИВНОЮ ДІЄЮ**(57)** Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до лікувально-профілактичного засобу у формі капсул із седативною дією, що містить мед натуральний порошкоподібний, меліси лікарської траву, хмелю звичайного шишки, лаванди вузьколистої суцвіття та фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини у визначених кількостях.

UA 105243 C2

Винахід належить до фармації та медицини, зокрема до комбінованих засобів природного походження у формі капсул з переважно седативною дією, і може бути використаний у лікувально-профілактичному режимі при перенавантаженнях центральної нервової системи та нервово-м'язового апарату, м'язових судомах, ревматизмі, вегетативних неврозах, нервових

перезбудженнях та депресивних станах, в тому числі й у спортивній медицині для прискорення відновлення функцій організму спортсменів внаслідок перевтоми та перетренувань, а також як додаткове джерело вітамінів, органічних та мінеральних кислот, ефірних олій, алкалоїдів, флавоноїдів, фенольних сполук, антиоксидантів.

Седативні засоби (від лат. *sedatio* - заспокоєння) з давнього часу застосовуються для

лікування нервових захворювань. Порівняно з сучасними транквілізаторами, особливо бензодіазепінового ряду, седативні засоби проявляють менш виражений заспокійливий та антифобічний ефект, не виявляють міорелаксації і атаксії.

Препарати даної групи впливають на функції ЦНС, підсилюючи процеси гальмування або зменшуючи процеси збудження. Як правило вони підсилюють дію снодійних, анальгетиків та інших нейротропних заспокійливих засобів. Снодійної дії не виявляють, але полегшують настання природного сну та поглиблюють його.

Не дивлячись на наявність сучасних транквілізаторів на фармацевтичному ринку, седативні засоби знайшли широке застосування у медичній практиці при різних невротичних станах. Відсутність серйозних побічних явищ та добра переносимість дозволяє їх використання у повсякденній амбулаторній практиці, особливо при лікуванні хворих літнього та старечого віку. Важливим також є свідчення того, що на відміну від класичних транквілізаторів, седативні засоби не представляють небезпеки, пов'язаної з розвитком явищ звикання, психологічної і фізичної залежності.

До седативних засобів належать речовини різної природи, але перш за все препарати рослинного походження (препарати з кореневищ валеріани лікарської, трави кропиви собачої та інших лікарських рослин). Рослинні лікарські засоби та апіпродукти знайшли широке застосування й у сучасній спортивній медицині на всіх етапах підготовки атлетів, як для підвищення адаптації до навантажень, так і для лікування патологічних станів. Вони практично не змінюють нормальних функцій організму, не проявляють побічних ефектів та при цьому не є токсичними і допінговими речовинами.

Актуальною проблемою сучасної медичної практики та спортивної медицини є розширення переліку засобів рослинного (природного) походження седативної дії.

Відомий препарат "Релаксил" [1] у формі капсул з вмістом екстрактів валеріани, м'яти перцевої та меліси. Препарат показаний при легких формах неврастенії та неврозів, що супроводжуються дратівливістю, тривогою, страхом, втомою, порушенням уваги і пам'яті, психологічним виснаженням. Препарат призначають також при легких порушеннях сну, головному болю та мігрені, обумовлених нервовим перенапруженням, легких формах дисменореї, клімактеричному синдромі, функціональних захворюваннях органів травлення, нейроциркулярній дистонії з тахікардією, артеріальній гіпертензії I стадії, постійному психічному напруженні.

Відомий також засіб з переважно седативною дією "Фітосед" ("Седофлор") [1] у формі спиртової настойки плодів глоду, трави кропиви собачої, шишок хмелю, плодів вівса, трави меліси, плодів коріандру, трави буркуну лікарського.

Відомий збір заспокійливий [2], до складу якого входять кореневища з коренями валеріани, листя м'яти перцевої та бобівника трилистого водяного, шишки хмелю. Збір вживають у вигляді водних відварів або настоїв.

Спільною ознакою для всіх вищенаведених засобів є використання водно-спиртових або водних екстрактів рослин. Кожний з екстрагентів вилучає з сировини певний комплекс біологічно активних речовин (БАР), лишаючи решту БАР у сировині. У разі потреби використання у повному обсязі БАР рослини доцільно застосовувати тонко подрібнену рослинну сировину (нативний порошок). Оптимальною лікарською формою у такому випадку є капсули, які забезпечують необхідне дозування засобу та не містять спирту етилового на відміну від настоек.

Задача винаходу полягає у створенні нового лікувально-профілактичного засобу природного походження, який шляхом вибору оптимальної композиції рослинних компонентів з медом натуральним порошкоподібним забезпечує ефективну переважно седативну дію засобу, придатного до тривалого вживання без звикання та негативної побічної дії.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб у формі капсул з седативною дією, що містить меліси лікарської траву, хмелю звичайного шишки та фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини, у відповідності з винаходом,

додатково містить мед натуральний порошкоподібний і лаванди вузьколистий суцвіття при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

мед	натуральний	26,0-50,00
порошкоподібний		
меліси лікарської трава		16,0-24,0
хмелю звичайного шишки		16,0-24,0
лаванди	вузьколистий	
суцвіття	фармацевтично	16,0-24,0
прийнятні		
допоміжні	формоутворюючі	решта.
речовини		

- 5 Згідно з винаходом рослинні компоненти представлені у вигляді попередньо подрібнених та просіяних нативних порошків.

Винаходом передбачено, що фармацевтично прийнятні допоміжні речовини заявленого засобу можуть бути вибрані з переліку: аеросил або кальцію стеарат, або тальк, або крохмаль, або Plasdon, або їх модифікації, або інші речовини аналогічного призначення.

- 10 Оптимальний варіант заявленого засобу виконаний у формі капсул масою 0,25 г наступного складу (г):

мед	натуральний	0,100
порошкоподібний		
меліси лікарської трава		0,045
хмелю звичайного шишки		0,060
лаванди	вузьколистий	0,040
суцвіття		
аеросил		0,005.

Якісний та кількісний склад компонентів, що входять до заявленого засобу, визначено експериментальним шляхом.

- 15 Вибір меду натурального порошкоподібного, як одного з активних компонентів заявленого засобу, обумовлений його ефективними лікувальними властивостями. Мед проявляє антибактеріальну, бактерицидну, протизапальну, протиалергічну, загальнозміцнюючу, тонізуючу, відновлюючу сили терапевтичну дію [3].

- 20 Лікувальному ефекту меду сприяє склад цукрів, мінеральних речовин, мікроелементів, вітамінів, ферментів та ін. БАР. Важливою умовою результативного лікування медом є вибір його необхідної кількості. Авторами знайдено саме таку дозу меду у складі заявленого засобу, яка забезпечує необхідну фармакологічну дію останнього, доповнюючи і потенціюючи біологічну активність решти рослинних компонентів. Зважаючи на той факт, що мед різного ботанічного походження містить неоднакову кількість БАР, авторами було вибрано субстанцію меду
- 25 натурального порошкоподібного, стандартизовану за якісним складом і кількісним вмістом основних груп БАР (ТУ У 15.8-02010936-001:2007), що гарантує стабільність фармакологічної дії як самого компонента, так і заявленого засобу в цілому.

- 30 Як один з рослинних компонентів заявленого засобу авторами було вибрано траву меліси лікарської (*Herba Melissa officinalis* L.), яка проявляє знеболюючу, гіпотензивну, спазмолітичну, анксиолітичну, антидепресивну, імуномодулюючу дію. Є також відомості про те, що трава меліси також стимулює секрецію шлункового соку, усуваючи аномалії ферментації, проявляє антиалергічну, антиоксидантну, антимікробну та протівірусну дію [4].

- 35 Вибір шишок хмелю звичайного (*Flos Humulus Lupulus* L.), як іншого рослинного компонента заявленого засобу, обумовлений основною його заспокійливою (седативною) дією [4]. Відомо, що цю дію хміль звичайний поєднує з антибактеріальними, антимікробними, транквілізуючими, естрогенними, снодійними властивостями, тобто чинить комплексну позитивну дію на організм людини.

- 40 Третім рослинним компонентом заявленого засобу було вибрано суцвіття лаванди вузьколистий (*Flos Lavandulae angustifolia* Mill.) з основною заспокійливою та спазмолітичною дією [4]. За експериментальними даними лаванда проявляє також холеретичні та діуретичні властивості.

Вибрані в результаті тривалого пошуку рослинні компоненти задовольняють таким умовам: мають ефективну сумарну фармакологічну дію; створюють ефект взаємного потенціювання;

сполучаються між собою на хімічному та біологічному рівнях;
у вигляді нативних порошків забезпечують ефективну біологічну активність.

Дослідним шляхом визначено, що оптимальним для заявленого засобу є вміст вибраних рослинних компонентів приблизно у рівних частинах.

5 Допоміжні речовини у складі заявленого засобу відіграють роль ковзних агентів, запобігаючи злипанню порошкоподібної суміші активних компонентів.

їх мінімальний вміст у засобі запобігає будь-якій хімічній взаємодії з рештою компонентів і дозволяє максимально підвищити вміст і біологічно активну дію таких компонентів. Допоміжні речовини можуть бути представлені будь-якими сполуками, що відповідають поставленій задачі, зокрема аеросилом, який широко використовують у фармацевтичному виробництві.

10 Окремі компоненти заявленого засобу відомі та дозволені до використання у медичній практиці, проте їх якісна та кількісна сукупність є новою, не відомою з джерел інформації.

Заявлений засіб одержують наступним чином. Лікарську рослинну сировину (ЛРС) попередньо подрібнюють на роторному млині або на валковій дробарці з горизонтально розташованими парними вальцями діаметром 160 мм, просіюють крізь сито з отворами 0,43 мм, відважують необхідну кількість подрібненої трави меліси лікарської, до якої послідовно додають шишки хмелю звичайного та суцвіття лаванди вузьколистої. Суміш ретельно змішують, додають наважку меду натурального порошкоподібного, необхідну кількість аеросилу і знову перемішують до однорідності. Одержаною капсульною масою заповнюють желатинові капсули.

20 Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для приготування заявленого засобу відважили 100,0 г меду натурального порошкоподібного, 45,0 г трави меліси лікарської, 60,0 г шишок хмелю звичайного, 40,0 г суцвіття лаванди вузьколистої та 5,0 г аеросилу (кількісний вміст компонентів наведений без збільшення на технологічні втрати). До попередньо подрібненої та просіяної трави меліси лікарської послідовно додали шишки хмелю звичайного та суцвіття лаванди вузьколистої, суміш з рослинної сировини перемішували, додали суміш меду натурального порошкоподібного з аеросилом, ретельно перемішували масу до однорідного стану. Готову масу розфасовували у желатинові капсули № 0. В результаті одержали 1000 капсул масою по 0,25 г наступного складу (г):

30

мед	натуральний	0,100
порошкоподібний		
меліси лікарської трава		0,045
хмелю звичайного шишки		0,060
лаванди	вузьколистої	0,040
суцвіття		
аеросил		0,005.

Приклад 2. Вивчення седативної дії заявленого засобу під умовною назвою "Апісед" проводили за допомогою метода відкритого поля з використанням білих щурів масою 180-200 г. [5]. Седативну дію оцінювали за здатністю капсул "Апісед" при профілактичному внутрішньошлунковому введенні протягом 2-х тижнів у дозах 20 мг/кг та 60 мг/кг змінювати рухову активність, орієнтовно-дослідницьку та емоційну реактивність у тварин дослідної групи у порівнянні з контрольною. Результати експерименту наведені у таблиці 1.

35

Таблиця 1

Вивчення седативної дії капсул "Апісед"

Показники		Інтактний контроль	Капсули "Anised"	
			20 мг/кг	60 мг/кг
Рухова активність				
Кількість перетинів		11,83±2,09	8,83±2,86	5,17±0,79*
Орієнтовно-дослідницька реакція				
Кількість стійок		3,33±0,84	2,17±0,75	1,00±0,52*
Кількість заглядань у нірки		4,50±0,76	5,50±1,15	5,83±0,95
Сума активностей		7,83±0,81	7,67±0,94	6,83±0,72
Емоційна реактивність				
Кількість дефекацій		1,67±0,84	1,17±0,98	0,83±0,54
Кількість уринацій		1,17±0,75	0,17±0,17	0,33±0,21
Кількість умивань		1,00±0,52	0,17±0,17	0,67±0,33
Сума активностей		3,84±0,71	1,51±0,52*	1,83±0,36*
Інтегральний показник				
Сума всіх активностей		23,50±3,81	18,01±4,06	13,83±1,22*
Седативна дія, %		-	23,4	41,2

* - Відхилення показника достовірно відносно групи інтактного контролю ($P \leq 0,05$)

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що заявлені капсули "Апісед" проявляють виражену седативну дію у дозі 60 мг/кг. У цій дозі препарат знижує відносно групи інтактного контролю достовірно рухову активність у 2,3 рази, тенденційно орієнтовно-дослідницьку реакцію в 1,2 рази та достовірно емоційну реактивність у 2,1 рази. Вищевикладене дозволяє зробити висновок про те, що капсули "Апісед", знижуючи рухову активність та пригнічуючи психоемоційний стан організму, майже не змінюють здатності концентрувати увагу та орієнтовні здатності. Таким чином, капсули "Апісед" проявляють значущу на рівні 41,2 % седативну дію у дозі 60 мг/кг.

Приклад 3. Для підтвердження здатності заявленого засобу у формі капсул "Апісед" чинити седативний ефект та пригнічувальну дію на стан ЦНС використовували тест потенціювання дії барбітуратів (етамінал-натрію у дозі 30 мг/кг внутрішньоочеревинно) у білих щурів масою 180-200 г [6]. Здатність капсул "Апісед" при профілактичному внутрішньошлунковому введенні протягом 2-х тижнів у дозі 60 мг/кг чинити седативну активність та пригнічувальну дію на ЦНС оцінювали за здатністю змінювати тривалість медикаментозного сну у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив капсул "Апісед" на тривалість медикаментозного сну

№ п/п	Умови досліджу	Тривалість сну, хвилини	Седативна дія, %
1.	Контрольна патологія	148,40±11,30	-
2.	Капсули "Апісед", 60 мг/кг	196,20±9,26*	32,2

* - Відхилення показника достовірно по відношенню до групи інтактного контролю ($P < 0,05$)

Результати експерименту свідчать про те, що капсули "Апісед" достовірно у порівнянні з групою контрольної патології подовжують тривалість медикаментозного сну у 1,32 рази, що свідчить про їх здатність пригнічувати діяльність ЦНС на 32 %. Така активність нового препарату в даному тесті свідчить про здатність заявлених капсул чинити не тільки седативний, але й слабкий снодійний та анксиолітичний ефект, що важливо для лікування фізичного та психологічного перезбудження організму та невротичних станів.

Приклад 4. Гостру токсичність заявлених капсул "Апісед" вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів на білих мишах масою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні препарату у декількох дозах у діапазоні від 500 мг/кг до 5000 мг/кг з метою знаходження середньосмертельної дози (LD_{50}). Для заявленого засобу LD_{50} знаходиться за межами 5000 мг/кг. Згідно з загальноприйнятою класифікацією токсичності речовин капсули "Апісед" належать до V класу практично нетоксичних речовин ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Таким чином, заявлено новий препарат седативної дії рослинного (природного) походження - капсули "Апісед", що проявляють виражену седативну дію та є практично нетоксичними. Заявлений засіб може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування та профілактики патологічних станів, що супроводжуються фізичним і психологічним

перезбудженням організму та невротичними розладами, а також у спортивній медицині для лікування синдрому гострої та хронічної втоми та прискорення відновлення функцій організму спортсменів внаслідок перевтоми та перетренувань.

Заявлений засіб є простим за складом, містить доступні компоненти та одержується за простою, економічно доцільною технологією на стандартному обладнанні хіміко-

фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

1. Компендиум. Лекарственные препараты 2008. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев, "Морион", 2008 - Т II. - С. Л-1203, Л-1257, Л-1522.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 1. - 14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая волна": Издатель С.Б. Дивов, 2002. - С. 88.

3. Тихонов А.И., Тихонова С.А., Ярных Т.Г., Шпичак О.С. и др. Мед натуральный в медицине и фармации. - Харьков: Оригинал, 2010. - С. 131-137.

4. Современная фитотерапия / Под ред. В. Петкова. София, 1988. - Медицина и физкультура. - С. 349-350; С. 352-353; С. 350.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією: членкор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с

6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - Москва, 2000. - С. 16-31.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Лікувально-профілактичний засіб у формі капсул із седативною дією, що містить меліси лікарської траву, хмелю звичайного шишки та фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини, який **відрізняється** тим, що додатково містить мед натуральний порошкоподібний і лаванди вузьколистої суцвіття при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

мед натуральний	26,0-50,00
порошкоподібний	
меліси лікарської трава	16,0-24,0
хмелю звичайного шишки	16,0-24,0
лаванди вузьколистої суцвіття	16,0-24,0
фармацевтично прийнятні	
допоміжні формоутворюючі речовини	решта.

2. Лікувально-профілактичний засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що рослинні компоненти представлені у вигляді нативних порошків, а фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини вибрані з переліку: аеросил або тальк, або крохмаль, або кальцію стеарат, або Plasdon, або інші речовини аналогічного призначення.

3. Лікувально-профілактичний засіб за п. 1, п. 2, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі капсул масою 0,25 г наступного складу (г):

мед натуральний порошкоподібний	0,100
меліси лікарської трава	0,045
хмелю звичайного шишки	0,060
лаванди вузьколистої суцвіття	0,040
аеросил	0,005.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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