

Винахід відноситься до медицини, зокрема до фармацевтики і може бути використаний в хіміко-фармацевтичній промисловості при одержанні рідкої форми лікарського препарату, що володіє снотворною і седативною дією, з використанням рослинної сировини і зопіклону.

Відомий спосіб одержання твердої лікарської форми седативної і гіпнотичної дії, що включає змішання порошку зопіклону, крохмалю картопляного, кальцію фосфату двоосновного двуводного і молочного цукру. Отриману суміш воложать сумішшю розчину полівінілпіролідону і цукрового сиропу. Потім здійснюють вологе гранулювання отриманої суміші, сушіння гранулята, сухе гранулювання й обпудрювання гранул сумішшю крохмалю картопляного зі стеаратом магнію. Отриману таблетну масу таблетують на пресі у двоопуклі таблетки масою 0,17г. Для одержання твердої лікарської форми седативної дії використовуваний в якості активної діючої речовини зопіклон та цільові добавки вводять при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

зопіклон	3,0-6,0
полівінілпіролідон	1,5-3,0
кальцію фосфат двоосновний двуводний	6,0-25,0
крохмаль картопляний	5,0-16,0
цукор рафінад	1,0-7,0
стеарат магнію	0,1-1,0
цукор молочний	інше.

Одна таблетка лікарського препарату містить 0,0075мг (4,41мас.%) зопіклону в якості активної діючої речовини [див. опис винаходу до патенту Російської Федерації №2167658, МПК А61К31/4985, дата публікації 27.05.2001].

У об'єкта, що заявляється, і аналога збігаються такі суттєві ознаки:

- змішування використовуваного в якості активної діючої речовини зопіклону з компонентами лікарського препарату.

Аналіз технічних властивостей аналога, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при його використанні перешкоджають такі причини. Зопіклон - засіб, що при визначеній концентрації в крові проявляє снотворну дію і збільшує загальну тривалість сну. При використанні аналога задану концентрацію активної речовини в крові після прийому твердої лікарської форми забезпечують за рахунок підвищення дози зопіклону, виділюваного з таблетки, що розпадається. Для досягнення необхідної для засипання дози зопіклону в крові, зопіклон при виготовленні відомої твердої лікарської форми вводять у відносно великих кількостях, забезпечуючи його вміст в одній таблетці в кількості 7,5мг, що в деяких випадках може приводити і до іншої терапевтичної дії. Відомо, що із рідких лікарських форм активні речовини засвоюються швидше, ніж з таблеток, що розпадаються, і для досягнення заданої концентрації зопіклону в крові його разову дозу в рідкій лікарській формі можна було б зменшити. Однак змішування порошку зопіклону з загальноприйнятими компонентами рідких лікарських препаратів, такими розчинниками як вода і спирт, не забезпечує одержання рідкої форми лікарського препарату снотворної і седативної дії в зв'язку з тим, що зопіклон у цих розчинниках практично не розчиняється. Крім того, при використанні аналога не використовується рослинна сировина, що володіє седативно-снотворною і анксиолітичною дією.

Найбільш близьким по сукупності ознак до винаходу, що заявляється, є обраний, як прототип, спосіб одержання рідкої форми лікарського засобу, що володіє седативною й адаптогенною активністю, що включає готування спиртової настойки рослинної сировини. Для одержання цього лікарського засобу готують 40% спиртову настойку надземної частини і/або коренів Патринії скабіозолісної. Вміст активного інгредієнта в ефективній дозі складає не менш 20мг [див. опис винаходу до патенту Російської Федерації №2171681, МПК А61К35/78, дата публікації 10.08.2001].

У об'єкта, що заявляється, і прототипу збігаються такі суттєві ознаки: способи включають готування спиртової настойки рослинної сировини.

Аналіз технічних властивостей прототипу, обумовлених його ознаками, показує, що одержанню очікуваного технічного результату при використанні прототипу перешкоджають такі причини. Відомий спосіб одержання рідкої лікарської форми не забезпечує одержання рідкої лікарської форми препарату снотворної і седативної дії на спільній основі рослинної сировини і зопіклону. Змішування порошку зопіклону з 40% спиртовим розчином не забезпечує одержання рідкої форми лікарського препарату снотворної і седативної дії в зв'язку з тим, що зопіклон практично не розчиняється в цьому розчиннику. Крім того, рослина Патринія скабіозолісна росте тільки в південно-східній частині Східного Сибіру, у південних районах Далекого Сходу, що обмежує використання цієї рослинної сировини в Україні.

В основу винаходу поставлено задачу створити такий спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату снотворної і седативної дії, у якому удосконалення шляхом введення нових компонентів при заданому їхньому співвідношенні і зміні послідовності операцій, дозволило б при використанні винаходу забезпечити досягнення технічного результату, що полягає в забезпеченні одержання нової рідкої лікарської форми препарату снотворної і седативної дії на основі зопіклону і рослинної сировини.

Винахід, що заявляється, характеризується наступними суттєвими ознаками, що виражені визначеними поняттями, достатніми для їхньої ідентифікації, спрямовані на рішення поставленої задачі і достатні для досягнення очікуваного технічного результату у всіх випадках, на яких поширюється обсяг правової охорони.

Спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату снотворної і седативної дії, що заявляється, характеризується тим, що попередньо наготовлюють спиртову настойку пустирника і спиртову настойку шишок хмелю. Отримані настойки змішують між собою й у цей розчин додають м'ятну олію. Окремо наготовлюють розчин зопіклону в спиртоводному розчині лимонної кислоти. Потім отримані розчини змішують, додають при перемішуванні гліцерин і воду очищену. При цьому компоненти використовують у такій кількості:

спиртова настойка пустирника	32,0-50,0мл
спиртова настойка шишок хмелю	5,0-8,0мл
м'ятна олія	0,10-0,17г
зопіклон	0,067-0,083г

гліцерин	4,5-5,5г
лимонна кислота	0,25-0,35г
спирт етиловий 96%	32,0-35,0мл
вода очищена	до 100мл

При використанні винаходу очікується досягнення технічного результату, що полягає в забезпеченні одержання нової рідкої лікарської форми препарату снотворної і седативної дії на основі зопіклону і рослинної сировини.

Між викладеними у формулі винаходу істотними ознаками винаходу і технічним результатом, що досягається, існує такий причинно-наслідковий зв'язок. Проведені дослідження показали наступне. Зопіклон є ефективним снотворним засобом із групи циклопіронів, володіє снотворним, седативним, транквілізуючим, міорелаксуючим і противосудорожним ефектами. Зопіклон є небензодіазепіновим лігандом Гамк-хлоридного рецепторного комплексу. Його дія обумовлена активацією Гамк-ергічних механізмів синоптичної передачі в головному мозку. Змішування порошку зопіклону саме зі спиртоводним розчином лимонної кислоти забезпечує одержання розчину зопіклону і, отже, одержання рідкої форми лікарського препарату на основі зопіклону. Відомо, що спиртова настоянка шишок хмелю, спиртова настоянка пустирника і м'ятна олія володіють седативно-снотворним і анксиолітичною дією, обумовленою посиленням процесів гальмування і зниження збудливості центральної нервової системи. Ці компоненти зменшують прояву тривоги і психічної напруги, розслаблюють гладку мускулатуру і полегшують настання природного сну. Уведення зазначеного комплексу лікарських рослин до складу лікарського препарату, що містить зопіклон, підсилює приховані можливості зопіклону і забезпечує досягнення необхідного терапевтичного ефекту при порівняно низькій разовій дозі зопіклону. При цьому такий лікарський препарат виявляє загально зміцнювальну, вегетостабілізуючу, антиаритмічну і спазмолітичну дію. Уведення в лікарський препарат гліцерину і спирту етилового сприяє підвищенню стабільності препарату і збільшенню терміну його придатності.

Зазначені співвідношення використовуваних компонентів визначені експериментально і забезпечують комплексний прояв фармакологічних властивостей зопіклону і рослинної сировини протягом всього терміну придатності лікарського препарату.

У конкретному прикладі Спосіб одержання рідкої форми лікарського препарату снотворної і седативної дії, що заявляється, реалізується так.

Для одержання рідкої форми лікарського препарату снотворної і седативної дії як сировину використовують такі компоненти:

- шишки хмелю (ДСТ 21946-76);
- пустирника трава (Leonurus L.) (ГФХІ, вип.2, с.327);
- спирт етиловий 96% (ДСТ 5962-67; ГФС 42У-001-97);
- м'ятна олія (ТУ 10.044285-89);
- зопіклон (Європейська Ф.01 /2002: 1060);
- гліцерин (ДФУ, І вид., с.353);
- лимонна кислота (ДФУ, І вид., с.395);
- вода очищена (ФС 42-2619-89).

Сировину використовують у виробництві при одержанні аналітичного паспорта, що підтверджує її якість.

Для готування спиртових настоек з рослинної сировини використовують 20кг трави пустирника, 20кг шишок хмелю і відповідно по 100л спирту етилового 70%, що наготовлюють зі спирту етилового 96%.

У реактор ємністю 150л завантажують попередньо приготовлені 43,5л спиртової настоянки пустирника і 6,5л спиртової настоянки шишок хмелю, і після перемішування в цей розчин додають 0,14кг м'ятної олії. Потім окремо наготовлюють розчин зопіклону в спиртоводному розчині лимонної кислоти. Для цього наготовлюють, наприклад, 76% спиртоводний розчин у кількості 44,5л, у якому розчиняють 0,3кг лимонної кислоти і потім при ретельному перемішуванні розчиняють 0,075кг зопіклону. Отримані розчини змішують у першому реакторі, додають при перемішуванні 5кг гліцерину і потім воду очищену до 100л. Отриманий розчин фільтрують і розливають по 100мл у флакони для медичних препаратів. Жидка форма отриманого лікарського препарату снотворної і седативної дії являє собою прозору рідину для перорального застосування бурого кольору зі специфічним запахом. У 100мл розчину лікарського препарату міститься:

спиртова настоянка пустирника	43,5мл
спиртова настоянка шишок хмелю	6,5мл
м'ятна олія	0,14г
зопіклон	0,075г
гліцерин	5,0г
лимонна кислота	0,3г
спирт етиловий 96%	33,8мл
вода очищена	до 100мл

Проведені доклінічні фармакологічні і токсикологічні дослідження показали, що нова рідка форма лікарського препарату для перорального застосування володіє седативно-гіпнотичною, антиагресивною і міорелаксуючою активністю і навіть при тривалому впливі не викликає токсичних ефектів. Ефективна разова доза отриманого розчину-лікарського препарату снотворної і седативної дії, що містить у комплексі рослинну сировину і зопіклон, складає 4мл. В ефективній разовій дозі цього лікарського препарату снотворної і седативної дії міститься усього 3мг зопіклону, що в 2,5 рази менше його разової дози у відомому таблетковому препараті, що містить тільки зопіклон у якості активної діючої речовини.

Так при використанні винаходу досягається технічний результат, що полягає в забезпеченні одержання нової рідкої форми лікарського препарату снотворної і седативної дії на основі зопіклону і рослинної сировини.