



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61924 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 36/00
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ ІЗ СЕДАТИВНОЮ ДІЄЮ

1

(21) u201013221

(22) 08.11.2010

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) ДМИТРИЄВСЬКА ІРИНА ДМИТРІВНА, ДАНИЛОВ СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, ДМИТРИЄВСЬКИЙ ДМИТРО ІВАНОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ

2

(73) КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(57) Лікувально-профілактичний засіб із седативною дією на основі настойки кропиви собачої, який відрізняється тим, що додатково містить як наповнювачі фармацевтично прийнятні моноцукри або дицукри, або декстрини у кількості, необхідній для одержання кінцевого продукту з залишковою вологістю 4-10 %.

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до засобів рослинного походження із седативною дією.

В умовах широкого розповсюдження стресових ситуацій, невротичних і неврозоподібних розладів, які потребують призначення седативних препаратів, та підвищеного попиту на лікарські засоби рослинного походження виникає необхідність вдосконалення їх асортименту.

В неврології та загальній медичній практиці широко застосовуються настойки рослинної лікарської сировини, що чинять заспокійливу дію, в т.ч. настойка собачої кропиви або пустирника (*Tinctura Leonuri*). Ця рослина належить до родини Ясноткові - *Lamiaceae*. Для виготовлення настоек використовуються трава двох близьких видів: собачої кропиви звичайної - *Leonurus cardiaca* L.subsp.villosus (Desf.) Jav. і собачої кропиви п'ятилопатевої - *Leonurus quinquelobatus* Gilib. Настойка собачої кропиви завдяки седативній дії використовується при підвищеній збудливості, неврозах, вегетосудинній дистонії, на початковій стадії гіпертонічної хвороби [1].

Відомий засіб настойка собачої кропиви (1:5) готується на 70 % спирті етиловому [2]. Саме завдяки вмісту спирту вона, як і всі спиртвмісні лікарські засоби, має певні обмеження до використання: в дитячому віці; у вагітних і жінок, що годують; у водіїв та інших осіб, як-от диспетчери, оператори, кому протипоказана пригнічувальна дія етанолу на ЦНС; особи, що відвикають від алкогольної залежності тощо [3, 4]. Крім того, при сумісному використанні із спиртвмісним лікарським

засобом виникає небезпечна можливість потенціювання етанолом пригнічувальної дії низки лікарських препаратів, як-от клонідин (клофелін), нейрорепетики, транквілізатори, можливе збільшення токсичності багатьох протимікробних гіпоглікемічної дії цукрознижувальних препаратів у хворих на цукровий діабет [5].

Задачею корисної моделі є створення нового засобу рослинного походження з достовірною седативною дією, низькою токсичністю, з доступної сировини за простою технологією.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб із седативною дією на основі настойки кропиви собачої у відповідності з корисною моделлю додатково містить як наповнювачі фармацевтично прийнятні моноцукри або дицукри, або декстрини у кількості, необхідній для одержання кінцевого продукту з залишковою вологою 4-10 %.

Заявлений засіб отримують шляхом заміщення рідкого екстрагенту, за допомогою якого були вилучені біологічно активні та супутні речовини з рослинної сировини на суху допоміжну речовину, за яку можуть слугувати сахароза, маніт, сорбіт, глюкоза, фруктоза, лактоза та інші моно-, дицукри або декстрини.

Крім того, одержаний засіб у сухому вигляді вигідно відрізняється за технологічними параметрами: характеризується задовільними сипкими властивостями (та меншою гігроскопічністю), що забезпечує стійкість при зберіганні. Заявлений засіб не містить етанолу, що значно розширює можливості його використання у дитячому віці, у

(13) U
(11) 61924
(19) UA

вагітних і жінок, що годують, та інших категорій осіб.

Заявлений засіб одержують простим, доступним способом. До розрахованої кількості наповнювача додають частинами при перемішуванні (у ступці або іншому пристрої) розраховану кількість настойки собачої кропиви. Перемішування проводять до одержання сухого продукту із залишковою вологою 4-10 %. Зберігають одержаний засіб у герметично закритих флаконах із жовтогогарячого скла.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

До 98,2 г лактози з вологістю 8 % у підігрітій до 60-70 °С фарфоровій ступці додають по 10-15 г, при ретельному перемішуванні, 100 г настойки собачої кропиви із вмістом 1,8 % сухого залишку. Перемішування здійснюють до одержання 100,0 г сухого продукту (при контролі по масі) або (при

контролі за вологовмістом) до одержання сухого продукту із залишковою вологою 8 %.

Приклад 2

До 97,8 г маніту з вологістю 6,0 % у теплій (40-50 °С) фарфоровій ступці додають по 10,0-12,0 г при енергійному перемішуванні (для випаровування екстрагенту) 100,0 г настойки собачої кропиви із вмістом 2,2 % сухого залишку. Перемішування продовжують до одержання 100,0 г сухого порошку (при контролі по масі), або (при контролі за вологовмістом) із залишковою вологою 6,0 %.

Заявлений засіб - зеленувато-жовтий порошок з характерним запахом.

Результати фітохімічного аналізу настоек собачої кропиви та одержаного на їх основі лікувально-профілактичного засобу з визначенням іридоїдів методом тонкошарової хроматографії та вмісту флавоноїдів відповідно до вимог Європейської Фармакопеї [7, 8] наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Ідентифікація іридоїдів і вміст флавоноїдів у настоянках собачої кропиви та одержаному на їх основі лікувально-профілактичному засобі

№ з/п	Об'єкт дослідження (підприємство-виробник, серія)	Сухий залишок, %	Ідентифікація (іридоїди)	Вміст флавоноїдів (не менше 0,01 %)
1	Настойка (ОКПО "Фармація", м. Дніпропетровськ, сер. 10510)	2,2	визначені регламентовані зони іридоїдів	0,012 %
2	Лікувально-профілактичний засіб на базі маніту та настойки собачої кропиви сер. 10510	-	визначені регламентовані зони іридоїдів	0,014 %
3	Настойка (БАТ "Фітофарм", м. Артемівськ, сер. 81109)	1,8	визначені регламентовані зони іридоїдів	0,015 %
4	Лікувально-профілактичний засіб на базі лактози та настойки собачої кропиви сер. 81109	-	визначені регламентовані зони іридоїдів	0,016 %

Як свідчать дані табл. 1, заявлений лікувально-профілактичний засіб відповідає вимогам щодо наявності іридоїдів і вмісту флавоноїдів, за яким не поступається офіційній настойці собачої кропиви.

Приклад 3

Дослідження седативної дії та впливу на координацію рухів заявленого засобу та препарату порівняння (настойки собачої кропиви виробництва БАТ „Фітофарм”, м. Артемівськ, сер. 81109) проводили на 35 білих мишах самцях масою 20-25 г із використанням тесту "відкритого поля" та стрижня, що обертається. Заявлений засіб розчиняли у воді. Тварин, яких утримували в стандартних умовах віварію, розподілили на 5 груп наступним чином:

Група 1 - контрольні тварини, яким за 30 хв. до визначення поведінкових та емоційних реакцій вводили внутрішньошлунково воду в дозі 5 г/кг щоденно (n=7).

Група 2 - миші, що за 30 хв. до визначення поведінкових та емоційних реакцій отримували внутрішньошлунково офіційну настойку собачої кропиви в дозі 1 г/кг (n=7).

Група 3 - миші, що за 30 хв. до визначення поведінкових та емоційних реакцій отримували внутрішньошлунково офіційну настойку собачої кропиви в дозі 2,5 г/кг (n=7).

Група 4 - миші, що за 30 хв. до визначення поведінкових та емоційних реакцій отримували внутрішньошлунково заявлений засіб у дозі 1 г/кг (n=7).

Група 5 - миші, що за 30 хв. до визначення поведінкових та емоційних реакцій отримували внутрішньошлунково заявлений засіб у дозі 2,5 г/кг (n=7).

Дози офіційної настойки собачої кропиви та заявленого засобу (1 г/кг і 2,5 г/кг кожного засобу) за вмістом біологічно активних речовин рослинного походження є еквівалентними.

Через 30 хв. після введення досліджуваних засобів мишей розміщували до пристрою для вивчення поведінкових та емоційних реакцій за тестом "відкритого поля" [9]. Вивчали рухову активність (кількість перетнутих квадратів), орієнтовно-дослідницьку активність (кількість вертикальних стійок та обстежених отворів), показники емоційності та вегетативного супроводу емоційних реакцій (кількість фекальних боллюсів та уринацій). Після проведення тесту "відкритого поля" у мишей визначали координацію рухів за тестом стрижня, що обертається зі швидкістю 10 об./хв., за критерієм кількості тварин, які втримались / не втримались на стрижні протягом певного часу [10].

Оскільки сутністю седативної (заспокійливої) дії є зменшення емоційної збудливості, у тесті „відкритого поля” значущим критерієм седативного ефекту є зменшення емоційних реакцій у незнайомій обстановці - кількості актів грумінгу та показників вегетативного супроводу емоційних реакцій (фекальних болюсів, уринацій). При цьому важливо, щоб седативний засіб не чинив загальної пригнічувальної дії на ЦНС у вигляді зменшення рухо-

вої активності, уваги та орієнтовно-дослідницьких реакцій, погіршення координації рухів.

Для статистичної обробки результатів тесту „відкритого поля” використовували критерій t Стюдента за наявності нормального розподілу та непараметричний критерій W Уайта за його відсутності. Дані тесту стрижня, що обертається, облік яких проводився в альтернативній формі, піддавали статистичній обробці за кутовим перетворенням Фішера. Результати наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Вплив настойки собачої кропиви та заявленого засобу на показники поведінкових та емоційних реакцій за тестом „відкритого поля” ($M \pm m$, $n=7$)

Показники (за 3 хв.)	Контроль	Настойка		Заявлений засіб	
		1 г/кг	2,5 г/кг	1 г/кг	2,5 г/кг
Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	49,6 \pm 5,45	58,9 \pm 7,26	62,0 \pm 13,9	57,4 \pm 4,88	56,0 \pm 6,56
Орієнтовно-дослідницька активність:					
- стійки	9,29 \pm 1,82	12,6 \pm 2,37	5,57 \pm 1,95	12,3 \pm 1,81	14,0 \pm 1,95 [#]
- отвори	21,1 \pm 1,54	8,86 \pm 1,54*	17,6 \pm 3,63	18,3 \pm 3,07 [#]	16,6 \pm 2,37
- сума	30,4 \pm 2,51	21,4 \pm 2,37*	23,1 \pm 5,13	29,0 \pm 3,49	30,5 \pm 4,05
Емоційні реакції:					
- грумінг	1,00 \pm 0,28	0,71 \pm 0,55	0,29 \pm 0,27	0,57 \pm 0,27	0,29 \pm 0,13*
- болюси	0,71 \pm 0,42	1,29 \pm 0,42	0,71 \pm 0,27	0,86 \pm 0,28	0,29 \pm 0,13
- уринації	0	0	0	0,14 \pm 0,13	0
- сума	1,71 \pm 0,41	2,00 \pm 0,69	1,00 \pm 0,27	1,57 \pm 0,41	0,57 \pm 0,13*
Сума всіх активностей	81,7 \pm 7,40	82,3 \pm 9,35	86,1 \pm 19,4	88,0 \pm 6,00	87,1 \pm 10,8

Примітки: * - статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$); [#] - статистично значущі відмінності з показником групи, що отримувала настойку у відповідній дозі ($p < 0,05$).

Дані табл. 2 демонструють, що за тестом „відкритого поля” ані офіційна настойка собачої кропиви, ані заявлений засіб у дозах 1 г/кг і 2,5 г/кг не пригнічували рухову активність та загальну суму всіх активностей порівняно з контролем. Проте настойка собачої кропиви в дозі 1 г/кг вірогідно ($p < 0,05$) зменшувала кількість орієнтовно-дослідницьких реакцій (на 30 %) за рахунок кількості обстежених отворів (на 58 %). При дозі 2,5 г/кг спостерігалась тенденція до зниження цих проявів поведінки (в середньому на 24 %, $p > 0,05$) за рахунок вертикальних стійок. На показники емоційності тварин настойка не чинила статистично значущого впливу. При меншій дозі (1 г/кг) навіть мала місце тенденція до зростання кількості фекальних болюсів (на 82 %) і суми всіх показників емоційності (на 17 %). При більшій дозі (2,5 г/кг) спостерігалась лише недостовірною тенденція до зменшення кількості актів грумінгу (на 71 %) та всіх показників емоційності (на 42 %). Результати свідчать про несприятливу невибірково гальмівну дію настойки собачої кропиви в обох дозах на показники вищої нервової діяльності (погіршення орієнтовно-

дослідницької активності) та недостатню вираженість власне заспокійливої дії за впливом на емоційні реакції та їх вегетативний супровід.

На відміну від настойки, заявлений засіб в обох дозах не погіршив орієнтовно-дослідницькі реакції порівняно з контролем (табл. 2). Порівняно з офіційною настоякою заявлений засіб у дозі 1 г/кг достовірно (0,05) збільшував кількість вертикальних стійок, у дозі 2,5 г/кг - кількість обстежених отворів, тобто покращував орієнтовно-дослідницькі реакції. Щодо впливу на показники емоційності тварин, в меншій дозі (1 г/кг) спостерігалась тенденція до зменшення кількості актів грумінгу (на 43 %) та суми всіх показників емоційності (на 8 %). В більшій дозі (2,5 г/кг) заявлений засіб достовірно ($p < 0,05$) знижував кількість актів грумінгу (на 71 %) та суму всіх показників емоційності (на 67 %), а кількість фекальних болюсів мала тенденцію до зменшення (на 59 %). Результати свідчать про селективну седативну дію заявленого засобу.

Вплив досліджуваних засобів на координацію рухів наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Вплив настойки собачої кропиви та заявленого засобу на координацію рухів і м'язовий тонус у мишей за тестом стрижня, що обертається ($M \pm m$, $n=7$)

Проміжок часу	Кількість тварин, що втрималися на стрижні (абс. / %)				
	Контроль	Настойка		Заявлений засіб	
		1 г/кг	2,5 г/кг	1 г/кг	2,5 г/кг
До 30 с	1/14,3 %	3/42,9 %	4/57,1 %*	1/14,3 %	1/14,3 % [#]
Від 30 с до 1 хв.	2/28,6 %	0	1/14,3 %	2/28,6 % [#]	1/14,3 %
Від 1 до 5 хв.	1/14,3 %	3/42,9 %	2/28,6 %	1/14,3 %	3/42,9 %
Понад 5 хв.	3/42,9 %	1/14,3 %	0	3/42,9 %	2/28,6 % [#]

Примітки: * - статистично значущі відмінності з контролем ($p < 0,05$); [#] - статистично значущі відмінності з показником групи, що отримувала настойку у відповідній дозі ($p < 0,05$).

За використання настойки собачої кропиви в дозі 1 г/кг спостерігалась тенденція до збільшення в 3 рази кількості мишей, які впали зі стрижня протягом перших 30 с, а кількість тварин, що втрималися понад 5 хв., навпаки, зменшилася в 3 рази порівняно з контролем. В дозі 2,5 г/кг настойка достовірно (в 4 рази, $p < 0,05$) збільшила кількість мишей, які втрималися на стрижні лише до 30 с.

На противагу настойці собачої кропиви, заявлений засіб в обох дозах не чинив несприятливого впливу на координацію рухів. Як видно з табл. 2, порівняно з настойкою заявлений засіб у відповідній дозі статистично значуще ($p < 0,05$) покращив досліджуваний показник: в дозі 1 г/кг на 28,6 % збільшив кількість тварин, що втрималися на стрижні від 30 с до 1 хв., а в дозі 2,5 г/кг на 42,8 % зменшив кількість мишей, що впали зі стрижня до 30 с, і на 28,6 % збільшив кількість тварин, які втрималися понад 5 хв. Ці результати підтверджують, що седативна дія заявленого засобу, яку виявлено за тестом „відкритого поля“, є вибірковою, оскільки не супроводжується загальним пригніченням ЦНС та погіршенням координації рухів.

Таким чином, заявлений засіб має переваги перед препаратом порівняння (офіційною настойкою собачої кропиви), а саме більш виражену та вибірково седативну дію в еквівалентній дозі за критерієм зменшення емоційної збудливості без пригнічення уваги, орієнтовно-дослідницької діяльності та погіршення координації рухів.

Наведені результати дають підставу вважати, що клінічне використання заявленого засобу дозволить отримати вибірково седативний вплив на ЦНС без загальнопригнічувальної дії, характерної настойці собачої кропиви, та розширити контингент пацієнтів за рахунок таких категорій, яким протипоказані спиртвмісні лікарські препарати: діти раннього віку; вагітні; жінки, що годують; особи, що займаються діяльністю, яка потребує високої концентрації уваги та ін. Додатковою перевагою заявленого засобу є можливість його

використання у вигляді зручних для пацієнтів різних вікових категорій лікарських форм: гранул, таблеток, драже, рідких лікарських форм.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2008. - Т. II. - с. 205.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т.-14-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2000. - Т. I. - с. 90.

3. Фармацевтическая опека: атлас / И.А. Зупанец, В.П. Черных, В.Ф. Москаленко и др.; Под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черных. - К.: Фармацевт Практик, 2004. - с. 166.

4. Довідник лікарських засобів / За ред. В.Т. Чумака. - К.: МОРИОН, 2007, - Т. II. - с. 405-407.

5. Клиническая фармакология: национальное руководство / Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукуца, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. - с. 177-180.

6. Технологія ліків промислового виробництва / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; За ред. В.І. Чуєшова. - Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. - с. 84-92.

7. Федосеева Л.В., Попов Д.М. Количественное определение иридоидов в сырье пустырника // Фармация.-1997. - №4. - с. 18-21.

8. European Pharmacopoeia. - 5 ed. - Sup.5, 6. - Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2005.

9. Комісаров І.В., Тихонов В.Н. Экспериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, що пропонуються як транквілізатори та нейролептики. - В кн. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - с. 349-354.

10. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1973. - с. 43.

