



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49161 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 36/00

A61K 9/08

A61P 9/00

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ СЕДАТИВНО-ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u200909401

(22) 14.09.2009

(24) 26.04.2010

(46) 26.04.2010, Бюл.№ 8, 2010 р.

(72) КОТОВ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ, ГУДЗЕНКО
ОЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ

(73) КОТОВ АНДРІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ

(57) 1. Комбінований лікувально-профілактичний засіб седативно-гіпотензивної дії, що містить траву собачої кропиви, шишки хмелю, плоди глоду, траву меліси та 70% водно-спиртовий розчин, який відрізняється тим, що додатково містить корінь та кореневища валеріани, траву материнки, траву

сухоцвіту багрового при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

трава собачої кропиви	15,0-25,0
шишки хмелю	10,0-20,0
плоди глоду	10,0-20,0
трава меліси	10,0-20,0
корінь та кореневища валеріани	5,0-15,0
трава материнки	5,0-15,0
трава сухоцвіту багрового	10,0-20,0
70% водно-спиртовий розчин	решта.

2. Засіб за п. 1, який відрізняється тим, що його застосовують у формі рідкого екстракту або густого екстракту, або сухого екстракту, або таблеток, або капсул, або гранул, або суспензії, або сиропу.

Корисна модель відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та використання комбінованих лікувально-профілактичних засобів седативно-гіпотензивної дії.

У теперішній час відзначається тенденція до росту рівня розладів нервово-психічного генезу. Такого роду захворювання ініціюють різноманітні соціально-психологічні та біологічні фактори: соціально-економічні проблеми, глобальна інформаційна перенасиченість, хронічне стомлення, екологічна ситуація, погіршення якості життя. Це призводить до підвищеної стомлюваності організму, зниження працездатності, появи дратівливості, тривоги, зниження настрою, втрати звичних інтересів, невмотивованим страхам, порушенням сну аж до розвитку неврозів, субдепресії та депресії, істерії та інших порушень психіки, що відбуваються, як правило, на тлі вегето-судинної дистонії по гіпертонічному типу. У цей же час численними дослідженнями встановлено, що неврогенні захворювання є одним з основних етіологічних факторів у розвитку артеріальної гіпертензії - найпоширенішої патології серцево-судинної системи, що супроводжується підвищенням ризиком розвитку мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця, серцевої

та ниркової недостатності та приводить до інвалідизації та скорочення середньої тривалості життя.

Найбільш оптимальними для лікування невротичних станів і гіпертензії неврогенного генезу є седативні засоби з гіпотензивними властивостями рослинного походження. Підвищений інтерес до цих засобів з боку споживачів обумовлений можливістю самолікування, легкістю їхнього застосування, простотою дозування, мінімумом протипоказань і побічних ефектів.

Незважаючи на велику розмаїтість седативних препаратів основними їх недоліками є невелика чисельність лікарських рослин, що входять до їхнього складу, та/або односпрямованість їхньої дії, що істотно обмежує спектр показань до застосування.

З огляду на велику поширеність психопатологічних станів, їхню значну роль у генезі артеріальної гіпертензії, а також той факт, що основні рослинні седативні засоби, що застосовуються при цих захворюваннях не відрізняються багатогранністю фармакодинаміки, особливий інтерес викликає розробка принципово нового комбінованого седативно-гіпотензивного засобу, що містить траву собачу кропиви, шишки хмелю, плоди глоду, траву меліси, корінь та кореневища валеріани, траву

(13) U

(11) 49161

(19) UA

материнки, траву сухоцвіту багрового. Саме це визначило завдання, що поставлене у корисній моделі.

Багатокомпонентність заявляемого засобу та розмаїтість фармакологічних ефектів лікарських рослин, що входять у його склад, дозволить не тільки здійснювати заспокійливий ефект при невротоподібних станах, але й максимально повно впливати як мінімум на дві патогенетичні ланки гіпертонічної хвороби: зменшувати збудливість ЦНС і реалізувати спазмолітичну дію. Це значно збільшує спектр показань досліджуваного препарату та дає можливість призначати його при підвищеній нервовій збудливості, неврастенії, безсонні, а також при серцево-судинних неврозах і на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби.

Відомий лікувально-профілактичний фіточай седативної дії у формі гранул, що містить екстракти коріння і кореневища валеріани, листя м'яти перцевої, листя бобівника трилистого, шишки хмелю у співвідношенні (0,6-2,5):(1,0-3,0):(1,0-3,0):(0,8-2,0).

Патент України №49152, кл. А61К35/78, А61Р25/20. Опубл. 15. 12. 2003, бюл. "Промислова власність", 2003, №12.

Відомий засіб, що містить спиртову настойку собачої кропиви 32,0-50,0мл, спиртову настойку шишок хмелю 5,0-8,0мл, м'ятну олію 0,10-0,17г, зопіклон 0,067-0,083, гліцерин 4,5-5,5г, лимонну кислоту 0,25-0,35г, спирт етиловий 96% 32,0-35,0мл, вода очищена до 100мл. Засіб володіє снотворною і седативною дією.

Патент України №67600, кл. А61К31/495, А61К35/78, А61Р25/20. Опубл. 15. 06. 2004, бюл. "Промислова власність", 2004, №6.

Відомий лікарський засіб, що містить настоянки валеріани 32-34%, глоду 32-34%, собачої кропиви 16-17%, м'яти 16-17%, димедрол 0,1-0,2%. Препарат має седативну, спазмолітичну, протизапальну активність. Засіб застосовують при функціональних розладах серцево-судинної системи, початкових проявах стенокардії, початковій формі артеріальної гіпертензії, екстрасистолії, безсонні, підвищеній дратівливості, неврозах.

Патент Российской Федерации №2959684, кл. А61К36/84, А61К36/734, А61К36/533, А61К36/534, А61К31/138, А61Р25/20. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения, полезные модели" от 27.03.2007.

Відомий лікарський засіб Валокордин, 1мл якого містить фенобарбіталу 0,0184г, α -бромізовалеріановокислого етилового ефіру 0,0184г та допоміжні речовини: олія м'яти, олія хмелю, етанол. Засіб застосовують при серцевих болях на нервовому ґрунті; неврозах з підвищеною дратівливістю і психосоматичнозумовленою тривозі, відчутті страху і підвищеній нервозності; порушенні засинання; вегетативному стані збудження.

Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997.-С. 86.

Відомий комбінований препарат Валокормід, що містить настойки валеріани та настойки конвалії по 10мл, настойки беладонни 5мл, натрію броміду 4г, ментолу 0,25г, води дистильованої до 30мл. Засіб застосовують при серцево-судинних неврозах, що супроводжуються брадикардією.

Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997.-С. 85.

Відомий комбінований препарат Валоседан, що містить екстракту валеріани 0,3г, настойки хмелю 0,15г, настойки глоду 0,133г, настойки ревеню 0,83г, барбіталу натрію 0,2г, спирту етилового 20мл, води дистильованої до 100мл. Засіб застосовують при неврозах і невротоподібних станах.

Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997.-С. 85.

Відомий лікарський засіб Тривалумен у формі капсул. 1 капсула містить 356мг екстракту сухого кореневищ з коренями валеріани, листя м'яти перцевої, листя бобівника трилистого, суплідь хмелю та допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат. Показаннями до застосування препарату є безсоння внаслідок нервової та розумової перенапруги; нейроциркуляторна дистонія з тахікардією, кардіалгією та артеріальною гіпертензією; знижений апетит. Компендиум 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.:Морион, 2006. - Т. 2. - С. Л1406.

Відомий лікарський засіб Флорисед, що містить сухий екстракт трави собачої кропиви, шишок хмелю звичайного, листя м'яти перцевої, кореневищ з корінням валеріани, кореня солодки 84,5-92%, наповнювач 5-15%, ковзна речовина 0,5-3%. Засіб забезпечує седативну дію. Патент України №73884, кл. А61К35/78, А61Р25/20. Опубл. 15.09.2005, бюл. "Промислова власність", 2005, №9.

Відомий лікарський засіб Седавіт, що містить: кореневище та корені валеріани 33,84-41,36%, листя м'яти перцевої 33,84-41,36%, плоди глоду 33,84-41,36%, трава звіробою 16,92-20,68%, шишки хмелю 33,84-41,36%, піридоксину гідрохлорид 0,54-0,66%, нікотинамід 2,7-3,3%, сорбіт 90,0-110,0%, спирт етиловий 233,0-285,0%, вода - решта. Засіб забезпечує седативну дію.

Патент України №12228, кл. А61К35/78. Опубл. 16. 01. 2006, бюл. "Промислова власність", 2006, №1.

Відомий лікарський засіб, що містить 6-8 частин 70% спиртового екстракту трави собачої кропиви, трави буркуну, кореневищ з корінням валеріани, трави меліси, трави вересу, трави звіробою, коріння цикорію, настоянки м'яти 0,100-0,150 частин, екстракту хмелю рідкого 0,2-0,6 частин, екстракту глоду рідкого 0,5-1,5 частин, настоянки ехінацеї 0,5-1,5 частин і журавлинного сиропу 3-5 частин. Засіб застосовують для профілактики і лікування нервових захворювань і захворювань серцево-судинної системи.

Патент Российской Федерации №2298413, кл. А61К36/734, А61К36/533, А61К36/48, А61К36/53, А61К36/38, А61К36/28, А61К36/534, А61К36/185, А61К36/45, А61К36/84, А61Р25/00. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения, полезные модели" от 10. 05. 2007.

Відомий лікарський засіб Кардіофіт, що містить квітки глоду 0,6-0,8%, квітки бузини чорної 0,6-0,8%, листя м'яти перцевої 0,6-0,8%, листя кропиви 0,3-0,5%, листя омели білої 0,5-0,6%, трава горицвіту весняного 0,6-0,8%, трава буркуну

Приклад 3

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 1 з таким співвідношенням компонентів, мас. %:

трава собачої кропиви	25,0
шишки хмелю	10,0
плоди глоду	10,0
трава меліси	10,0
корінь та кореневища валеріани	15,0
трава материнки	15,0
трава сухоцвіту багрового	10,0
70% водно-спиртовий розчин	решта

Кількісний вміст діючих речовин рослинної сировини у заявляемому засобі обумовлений необхідним рівнем їх специфічної активності. При кіль-

кості речовин менше заявляємих значень цей рівень не є достатнім. Застосування діючих речовин рослинної сировини більше заявляємих значень не призводить до значного підвищення рівня специфічної активності, може викликати негативні побічні ефекти, які характерні при передозуванні препаратами валеріани та меліси (сонливість, відчуття приголомшення та пригнічення загального стану, зниження працездатності), також призводить до порушень фармацевтичних та технологічних властивостей лікарської форми.

Був вивчений вміст екстрактивних речовин у витягу в залежності від концентрації водно-спиртової суміші та часу екстракції (таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст екстрактивних речовин у витягу в залежності від концентрації водно-спиртової суміші та часу екстракції

Екстрагент (етиловий спирт)	Час екстракції, год	Екстрактивні речовини	
		У витягу, %	У перерахунку на сировину, %
40%	24	2,17	21,7
	36	2,21	22,1
	48	2,22	22,2
50%	24	2,165	21,65
	36	2,17	21,7
	48	2,172	21,72
60%	24	2,056	20,56
	36	2,098	20,98
	48	2,105	21,05
70%	24	1,985	19,85
	36	2,05	20,5
	48	2,055	20,55

Аналізуючи одержані дані можна зробити висновок, що оптимальним терміном здійснення екстракції є 24-32 години.

Проведено фітохімічне дослідження одержаних зразків (таблиця 2). Об'єктами такого дослідження були: екстрактивні речовини, етилацетатна і хлороформна фракції витягів, ефірні масла, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди. Дані групи речовин прямо або опосередковано відповідають за біологічну властивість заявляємого засобу.

Ідентифікацію компонентів ефірної олії проводили методом тонкошарової хроматографії наступним чином.

Випробовуваний розчин. Залишок у колбі, отриманий при кількісному визначенні ефірної олії, розчиняють у 0,5мл хлороформу Р

Розчин порівняння. 0,005г тімолу Р і 0,005г холестерину Р розчиняють у 2,0мл хлороформу.

На лінію старту хроматографічної пластинки "Сорбфіл" ПТСХ-АФ-А-УФ розміром або "Silica gel 60" F₂₅₄ (Merck) 6х10см наносять у вигляді смуги розміром 10х3мм 5мкл випробовуваного розчину і 5мкл розчину порівняння. Пластинку висушують на повітрі протягом 10хв, поміщають у камеру із сумішшю розчинників толуол Р - етилацетат Р - кислота оцтова льодяна Р (97:3:0,5) і хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників пройде близько 8см від лінії старту, пластинку ви-

ймають з камери, сушать на повітрі у витяжній шафі протягом 15хв, обприскують розчином анісового альдегіду Р, обережно нагрівають у сушильній шафі при температурі від 100°C до 105°C близько 2хв і переглядають при денному світлі.

На хроматограмі розчину порівняння у нижній половині пластинки мають виявлятися зона синє фіолетового кольору (холестерин), у верхній половині пластинки - зона рожевого кольору (тімол).

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: зона синє фіолетового кольору вище зони холестерину на хроматограмі розчину порівняння (компоненти ефірної олії валеріани, хмелю, материнки), зона рожево фіолетового кольору на рівні або декілька нижче зони тімолу на хроматограмі розчину порівняння (компоненти ефірної олії меліси, материнки), не менше двох зон від синього до фіолетового кольору вище зони тімолу на хроматограмі розчину порівняння (компоненти ефірної олії валеріани, хмелю, материнки).

Допускається наявність інших зон різної величини і забарвлення.

Ідентифікацію флавоноїдів, гідроксикоричних кислот проводили методом тонкошарової хроматографії наступним чином.

Випробовуваний розчин. 10мл препарату поміщають у ділільну лійку місткістю 50мл, додають

10мл хлороформу Р й екстрагують протягом 1хв. Після повного поділу шарів хлороформний витяг відкидають. У ділильну лійку додають 15мл етилацетату Р і екстрагують протягом 1хв. Після розділу шарів нижній (водний) шар відокремлюють і видаляють. Верхній шар переносять у колбу і упарюють на водяній бані и відганяють етилацетат під вакуумом при залишковому тиску 12-16кПа. До залишку додають 1мл метанолу Р і перемішують.

Розчин порівняння 1. 0,005г рутину Р і 0,005г гіперозиду Р розчиняють у 20мл 96% спирту Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 25,0мл.

Розчин порівняння 2. 0,2г подрібненої трави меліси до розміру часток, що проходять крізь сито з отворами діаметром 2мм поміщають у колбу місткістю 25мл, додають 10мл спирту Р і нагрівають на водяній бані протягом 5хв. Вміст колби охолоджують до кімнатної температури, фільтрують у колбу місткістю 10мл крізь лійку зі складчастим паперовим фільтром. На лінію старту двох хроматографічних пластинок "Сорбфіл" ПТСХ-АФ-А-УФ або "Silica gel 60" F₂₅₄ (Merck) розміром 6х10см наносять у вигляді смуги розміром 10х3мм по 10мкл випробовуваного розчину.

На першу пластинку наносять 10мкл розчину порівняння 1. Пластинку висушують на повітрі протягом 10хв, поміщають у камеру із сумішшю розчинників етилацетат Р - кислота мурашина безводна Р - кислота оцтова льодяна Р - вода Р (14:1:1:1) і хроматографують висхідним способом.

На другу пластинку наносять 10мкл розчину порівняння 2. Пластинку висушують на повітрі протягом 10хв, поміщають у камеру із сумішшю розчинників толуол Р - етилацетат Р - кислота оцтова льодяна Р (5:4:1) і хроматографують висхідним способом.

Коли фронт розчинників пройде близько 8см від лінії старту, пластинки виймають з камери, висушують у сушильній шафі при температурі від 100°C до 105°C протягом 2хв, обприскують реактивом алюмінію хлориду Р, нагрівають при температурі від 100°C до 105°C протягом 5хв і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365нм.

На хроматограмі розчину порівняння 1 у нижній половині пластинки мають виявлятися в порядку збільшення значення R_f дві зони жовтого кольору (рутин, гіперозид).

На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися: зона жовтого кольору нижче зони рутину, дві слабо розділені зони жовто-блакитного і жовтого кольору вище зони рутину на хроматограмі розчину порівняння, дві слабо розділені зони жовтого і жовто-блакитного кольору на рівні або декілька вище зони гіперозиду, зона жовтого кольору вище зони гіперозиду на хроматограмі розчину порівняння.

Допускається наявність інших зон різної величини і забарвлення.

На хроматограмі розчину порівняння 2 у нижній половині пластинки мають виявлятися інтенсивна зона блакитного кольору (розмаринова кислота). У денному світлі вона виявляється як основна зона сірого кольору.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися: інтенсивна зона блакитного кольору майже на рівні зони розмаринової кислоти на хроматограмі розчину порівняння (розмаринова кислота). Нижче її виявляється зона блакитного кольору слабо розділена із зоною жовтого кольору на старті (хлорогенова кислота).

Допускається наявність інших зон різної величини і забарвлення.

Кількісне визначення ефірної олії проводили наступним чином. 50мл препарату поміщають в круглодонну колбу місткістю 500мл, додають 250мл води Р, 4,0г кислоти сірчаної Р і перемішують. Вміст колби переганяють до об'єму близько 50мл. У якості приймача використовують ділильну лійку місткістю 500мл. У ділильну лійку додають 25мл хлороформу Р, 5,0г натрію хлориду Р і екстрагують протягом 3хв. Хлороформний (нижній) шар фільтрують у попередньо зважену круглодонну колбу місткістю 150мл крізь лійку зі складчастим фільтром, заповненим 10г натрію сульфату безводного Р. Процедуру витягу хлороформом повторюють ще двічі, порціями по 15мл, витяжки об'єднують. Колбу з витяжкою поміщають на водяну баню, нагріту до температури (65±5) °С и відганяють хлороформ під вакуумом при залишковому тиску 12-16кПа. Колбу з залишком поміщають у екскатор з фосфором(V) оксидом Р, витримують протягом 1год і зважують. Вміст суми ефірної олії (X) у відсотках розраховують за формулою:

$$X = \frac{(m_1 - m_0) \cdot 100}{V}$$

де m₁ - маса колби з ефірною олією, в грамах;

m₀ - маса порожньої колби, в грамах.

Вміст ефірної олії у препараті має бути не менше 0,05%.

Кількісне визначення флавоноїдів проводили методом абсорбційної спектрофотометрії наступним чином.

Приготування вихідного розчину. 15,0мл препарату поміщають у круглодонну колбу зі шліфом місткістю 100мл та вміст колби випарюють до майже сухого залишку при пониженому тиску. До вмісту колби додають 1,0мл розчину гексаметилентетраміну, 20мл ацетону Р та 2,0мл хлористоводневої кислоти Р1. Кип'ятять розчин зі зворотним холодильником на киплячій водяній бані протягом 30хв, періодично перемішуючи до розчинення препарату і після охолодження до кімнатної температури фільтрують крізь фільтрувальний папір у мірну колбу місткістю 50мл. Круглодонну колбу обполіскують 2 порціями по 10мл ацетону Р, промивну рідину кожен раз фільтрують крізь той самий паперовий фільтр у ту ж саму мірну колбу місткістю 50мл, доводять об'єм розчину ацетоном Р до позначки і перемішують.

20,0мл одержаного розчину поміщають у ділильну лійку, додають 20мл води Р й екстрагують однією порцією 15мл, а потім трьома порціями, по 10мл кожна, етилацетату Р. Об'єднані етилацетатні екстракти поміщають у ділильну лійку, промивають двома порціями, по 50мл кожна, води Р, фільтрують над 10г натрію сульфату безводного Р

у мірну колбу місткістю 50мл і доводять об'єм розчину етилацетатом Р до 50,0мл (вихідний розчин). Приготування випробовуваного розчину. 10,0мл вихідного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25мл, додають 1,0мл алюмінію хлориду реактиву Р, доводять до позначки 5% розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі і перемішують. Вимірюють не раніше ніж через 30хв оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 425нм в кюветі з товщиною шару 10мм, використовуючи як компенсаційний розчин, що складається з 10,0мл вихідного розчину, поміщеного у мірну колбу місткістю 25мл, та доведений до позначки 5% розчином оцтової кислоти льодяної у метанолі. Вміст суми флавоноїдів (Х) у відсотках, у перерахунку на гіперозид, розраховують за формулою:

$$X = \frac{D \times 1 \times 50 \times 50 \times 25 \times 100}{500 \times 100 \times 15 \times 20 \times 10} = \frac{D \times 20,83}{500}$$

де D - оптична густина випробовуваного розчину;

500 - питомий показник поглинання гіперозиду за довжини хвилі 425нм; міст суми флавоноїдів у

перерахунку на гіперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$) має бути не менше 0,01%.

Кількісне визначення гідроксикоричних кислот проводили методом абсорбційної спектрофотометрії наступним чином.

Випробовуваний розчин. 2,0мл препарату розчиняють у 20% спирті Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 50,0мл. 2,0мл одержаного розчину доводять 20% спиртом Р до об'єму 25,0мл. Вимірюють оптичну густину одержаного розчину за довжини хвилі 328нм, використовуючи як компенсаційний розчин 20% спирт Р.

Вміст суми гідроксикоричних кислот (X_1) у препараті, в перерахунку на кислоту хлорогенову, у відсотках, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{D \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{520 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 100} = 0,6 \cdot D$$

D - оптична густина випробовуваного розчину;

m - маса наважки препарату, у грамах;

520 - питомий показник поглинання кислоти хлорогенової Р за довжини хвилі 328нм.

Вміст суми гідроксикоричних кислот у препараті, в перерахунку на кислоту хлорогенову, у відсотках, має бути не менше 0,25

Таблиця 2

Фітохімічний аналіз витягу в залежності від концентрації водно-спиртової суміші

Об'єкти вивчення	Екстрагент (етиловий спирт)			
	40%	50%	60%	70%
Екстрактивні речовини у витягу, %	2,21	2,17	2,1	2,05
Екстрактивні речовини в перерахунку на сировину, %	22,1	21,7	21,0	20,05
Етилацетатна фракція, %	1,452	1,448	1,438	1,416
Етилацетатна фракція в перерахунку на екстрактивні речовини, %	65,7	66,73	68,47	69,07
Хлороформна фракція, %	0,33	0,42	0,53	0,58
Хлороформна фракція в перерахунку на екстрактивні речовини, %	14,93	19,35	25,24	28,29
Ефірне масло	0,022	0,029	0,0305	0,043
Ефірне масло в перерахунку на сировину, %	0,22	0,29	0,305	0,43
Ефірне масло в перерахунку на екстрактивні речовини, %	0,099	0,134	0,145	0,21
Флавоноїди	0,092	0,134	0,162	0,22
Гідроксикоричні кислоти	0,41	0,62	0,77	1,07

З таблиці 2 видно, що за вмістом досліджуваних речовин безперечна перевага належить витягу на 70% спирті.

У процесі досліджень були одержані результати, які свідчать про взаємне потенціювання специфічної активності кожної з активних речовин заявляемого комбінованого засобу.

У доклінічних дослідженнях заявляемого засобу Карфісед було проведено вивчення специфічної фармакологічної активності, гострої токсичності. Як препарат порівняння використовували настійку Фітосед.

Вплив заявляемого засобу та засобу порівняння на збудливість нервової системи вивчали у „відкритому полі" у щурів. Кожна група використовувалася у якості власного контролю. Рухову акти-

вність піддослідних тварин контрольної групи приймали за 100%. Встановлено, що як Карфісед, так і Фітосед знижують рухливість тварин по горизонтальній поверхні на 29%. Таким чином, вплив препаратів на вивчаємий показник ізоефективний.

Седативна дія препаратів Карфісед та Фітосед досліджувалася також по їх здатності впливати на латентний період та тривалість гексеналового сну. Тварини першої групи служили контролем і отримували екстрагент настійок - спирт етиловий 70% у дозі 1,5мл/кг. Тварини другої групи внутрішньочеревино отримували гексенал в дозі 75мг/кг. Щури третьої та четвертої груп отримували гексенал у такій же дозі, але після попереднього введення Карфіседу та Фітоседу відповідно в дозі 1,5мл/кг. Курс лікування становив 5 діб. Останнє

введення препаратів здійснювали за 60 хвилин до

ін'єкції наркотичного засобу (таблиця 3)

Таблиця 3

Вплив засобу Карфідсед і засобу Фітосед
на час настання та тривалість гексеналового сну (n=6)

Умови дослідження	Початок сну, с	Тривалість сну, с
Контроль (спирт етиловий)	Сон відсутній	Сон відсутній
Гексенал	261,7±17,4 *	1781,0447,9*
Гексенал + Фітосед	116,7±5,8* **	3196,7±210,7* **
Гексенал + Карфідсед	117,8±6,7*	3193,5±191,5 *

Примітка: * - $p < 0,05$, вірогідність змін відносно тварин контрольної групи;

** - $p < 0,05$, вірогідність змін відносно тварин, які отримували гексенал;

*** - $p < 0,05$, вірогідність змін відносно тварин, які отримували Фітосед.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що Карфідсед у однаковій мірі з препаратом порівняння Фітосед, сприяє зниженню стану знепоєння піддослідних тварин, про що свідчать показники зменшення латентного періоду та сумарного часу гексеналового сну.

В іншій серії експерименту оцінювалася ціла низка різних показників стану тварин, які характеризують діяльність центральної нервової системи, - зокрема, рухову активність, збудливість, зоосоці-

альні відносини в групі тварин та ін. Тваринам внутрішньоочеревинно вводили розчин гексеналу в дозі, яка не викликала глибокого сну, а лише сприяла тимчасовій загальмованості рухової діяльності тварин, зниженню реакції на больове подразнення. Ця доза становила 35мг/кг. На цьому тлі тваринам вводили досліджувані препарати і встановлювали процент тварин, у яких спостерігалось настання сну (таблиця Таблиця 4).

Таблиця 4

Вплив підпорогових ненаркотичних доз гексеналу
на фармакологічну дію засобів Карфідсед та Фітосед (n=6)

Симптоми	Групи тварин			
	Гексенал	Етиловий спирт +гексенал	Карфідсед +гексенал	Фітосед +гексенал
Збудження	2/6	2/6	0/6	0/6
Агресивність	0/6	1/6	0/6	0/6
Хитка хода	1/6	2/6	4/6	5/6
Атаксія	2/6	2/6	5/6	4/6
Нетипові способи пересування	3/6	2/6	5/6	5/6
Прострація	2/6	2/6	4/6	4/6
Тремор	0/6	0/6	0/6	0/6
Фасцикуляція	0/6	1/6	0/6	0/6
Втрата больового рефлексу	1/6	1/6	5/6	4/6
Бокове положення	0/6	1/6	3/6	3/6

Примітка: відношення кількості тварин з позитивним ефектом до їх загальної кількості в групі

Аналізуючи дані таблиці очевидно, що Карфідсед здійснює виражену заспокійливу дію на ЦНС, що проявляється зниженням рухової активності тварин, появою хиткої ходи та нетипових способів пересування (повзання на череві), зниженням больової чутливості у відповідь на тактильне та механічне подразнення. За ступенем вираженості вказаних проявів Карфідсед ізоефективний препарату порівняння.

Засіб Карфідсед як і засіб порівняння Фітосед за ступенем токсичності та характером перебігу симптомів передозування при пероральному введенні є нешкідливим в умовах короткочасного надходження в організм тварин і може бути віднесе-

на до IV класу токсичності „Малотоксичні речовини”.

Результати клінічних досліджень повністю підтвердили і доповнили експериментальні дані доклінічних досліджень. Встановлено, що Карфідсед при призначенні хворим вегето-судинною дистонією за гіпертонічним типом по 1 чайній ложці три рази на день протягом 3-х тижнів проявляє м'яку седативну і гіпотензивну дію. Терапевтичні ефекти засобу Карфідсед включають: зниження індексу тривоги за шкалою Тейлора (перехід з високого рівня тривоги у середній), зниження вегетативного індексу Кердо, що виявляє нормалізуючий вплив на емоційний стан і вегетативну нервову систему,

а також відновлення психоемоційного і психовегетативного стану, зменшення дратівливості і порушення сну, сприяє відновленню активності і працездатності, знижує артеріальний тиск у хворих вегето-судинною дистонією за гіпертонічним типом.

Карфісед по спектру і кількісній вираженості клінічної ефективності і переносимості, в основному, відповідає препарату Фітосед і за деякими показниками перевершує його (таблиця 5)

Таблиця 5

Вплив 3-тижневої терапії препаратами
Карфісед і Фітосед на оцінку вегетативного індексу Кердо-ВІК

Етапи дослідження	Карфісед	Фітосед
До лікування	2,20±0,40	2,05±0,37
Після лікування	0,20±0,04 *	0,64±0,12

Примітка: * - $p < 0,05$ вірогідність змін відносно групи, яка отримувала лікування препаратом Фітосед.

З таблиці 5 видно, що середні показники вегетативного індексу Кердо-ВІК на початку дослідження по групах істотно не розрізнялися, що свідчить про переважання симпатикотонії у хворих вегето-судинною дистонією за гіпертонічним типом. Після завершення тритижневої терапії порівнюваними препаратами вираженість вегетативного індексу Кердо-ВІК (визначає інтенсивність вегетативних розладів) знизилася у хворих обох груп. По впливу на досліджуваний показник Карфісед перевершує дію препарату Фітосед.

Карфісед добре переноситься хворими і впродовж тритижневого курсу лікування ні у кого з включених у дослідження пацієнтів не викликав яких-небудь очікуваних або несподіваних побічних

ефектів, а також не виявляв негативного впливу на показники клінічного стану і лабораторних досліджень крові і сечі.

Таким чином, доклінічні дослідження підтвердили, що заявляємий лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, внаслідок чого досягається комплексний вплив на центральну нервову та серцево-судинну системи, високий комплаєнс хворих, що цілком підтверджує виконання поставленого у корисній моделі завдання - створення високоефективного комбінованого лікувально-профілактичного засобу седативно-гіпотензивної дії.