



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109151** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)

A61K 36/00

A61K 36/53 (2006.01)

A61K 36/84 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 02390**

(22) Дата подання заявки: **12.03.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.08.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.08.2016, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

**Нежувака Валентина Володимирівна
(UA)**

(73) Власник(и):

**ПРИВАТНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
"ЛІКТРАВИ",
шосе Київське, 21, м. Житомир,
Житомирська обл., 10001 (UA)**

(74) Представник:

Боровик Петро Антонович, реєстр. №166

(54) ФІТОКОМПОЗИЦІЯ З СЕДАТИВНОЮ ТА СПАЗМОЛІТИЧНОЮ ДІЄЮ

(57) Реферат:

Фітокомпозиція з седативною та спазмолітичною дією містить пустирника траву, материнки траву, валеріани кореневища з коренями та буркуну траву у подрібненому вигляді. Додатково містить чебрецю траву, при цьому сумарний вміст ефірної олії у зазначеній композиції повинен бути не менше 0,4 %, а вміст флавоноїдів у перерахунку на лютеолін - не менше 0,3 %.

UA 109151 U

Корисна модель належить до медицини або фармакології, зокрема до створення композиційних засобів лікувальної або профілактичної дії, більш конкретно з седативною та спазмолітичною дією, на основі компонентів рослинного походження, яка може бути застосована для зменшення збудливості центральної нервової системи, зниження підвищеного нервового збудження, нормалізації порушення сну (безсоння), нейроциркуляторної дистонії за гіпертонічним типом, функціональних спазмів травного тракту тощо.

Заявнику відомо багато фітокомпозицій схожої лікувальної або профілактичної дії, серед яких найближчими до запропонованої є наступні.

Відома композиція з седативною та транквілізуючою дією на основі сухого екстракту лікарських трав, вибраних, зокрема, з пустирника та валеріани у вигляді порошку (заявка на винахід на патент РФ № 2012124704/15, опублікована 20.12.2013). Відома композиція містить інші рослинні компоненти, такі як глід, може додатково містити амінокислоти (гліцин), сечогінні засоби (діуретики) або фруктозу та бути застосована у вигляді шипучої або пролонгованої форми. Недоліком відомої композиції є можлива побічна дія, обумовлена застосуванням нерослинних компонентів, що обмежує її застосування для людей з різними видами розладу організму.

Також відома композиція з седативною та спазмолітичною дією, яка містить пустирник та валеріану у вигляді настоянки (заявка на винахід на патент РФ № 2014102081/15, опублікована 10.12.2014). Композиція додатково містить комплекс біологічно активних речовин та димедрол як антигістамінний засіб. Недоліком відомої композиції є також можливість отримання побічної негативної дії на організм людини, яка може бути обумовлена підвищеною чутливістю до димедролу, що обмежує її застосування при тяжких захворюваннях серцево-судинної системи, нирок і печінки, вагітності і лактації, для новонароджених тощо.

Також відома композиція з седативною, гіпотензивною та снодійною дією, яка містить спиртовий розчин екстрактів трав пустирника та буркуну, а також кореневищ з коренями валеріани (заявка на винахід на патент РФ № 2004132119/15, опублікована 10.05.2007). Композиція містить також екстракти трави вересу, звіробою, меліси та коренів цикорію, настоянку ехінацеї та журавлинний сироп. Недоліком описаної композиції є виготовлення у вигляді спиртового екстракту, що обмежує її застосування для широкого кола осіб.

Також відома фітокомпозицію з седативною дією, яка містить суміш трави пустирника та трави материнки, а також шишки хмелю та плодів глоду (заявка на винахід на патент РФ № 2013118614/15, опублікована 27.10.2014). Зазначена композиція має поліпшені органолептичні якості та знижені побічні ефекти, проте може мати відносно зменшену дію зі зниження надмірної збудливості та підвищеного м'язового тону, а також відносно недостатньою спазмолітичною та гіпотензивною дією, обумовленими застосуванням тільки трав пустирника та материнки.

За прототип прийнято фітокомпозицію на основі збору лікарських рослин, який містить пустирника траву, материнки траву, валеріани кореневища з коренями та буркуну траву у подрібненому вигляді (заявка на винахід на патент РФ № 2000127878/14, опублікована 27.09.2001). Збір також містить інші рослинні компоненти у певному співвідношенні та призначений для лікування неврозів та неврастенії. Застосування описаної фітокомпозиції дозволяє усунути безсоння, неврози, початкові форми гіпертонічної хвороби і тиреотоксикозу, головні болі - мігрені, кардіоневрози, істерію, недовірливість, тривожні стани тощо при зменшенні побічних ефектів, проте може мати відносно недостатню спазмолітичну та гіпотензивну дію.

Також для усіх зазначених вище відомих композицій, у тому числі і на основі рослинної сировини, може бути виявлена недостатня фармакологічна дія та терапевтичний ефект при відсутності збалансованого складу груп біологічно активних речовин (БАР), які містяться у окремих компонентах і обумовлюють загальну дію композиції на організм людини.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки фітокомпозиції з високою седативною та спазмолітичною дією з одночасним розширенням її застосування за рахунок зменшення протипоказань або можливості виникнення побічних ефектів шляхом застосування збору лікарських рослин певного кількісного та якісного складу у подрібненому вигляді. Додатковою задачею є отримання фітокомпозиції зазначених вище якостей зі стабільною фармакологічною дією та терапевтичним ефектом шляхом забезпечення певних параметрів вмісту БАР. Ще одною додатковою задачею є підвищення зручності застосування фітокомпозиції зазначених вище якостей шляхом використання компонентів з певними параметрами або у певній формі.

Поставлена задача вирішується таким чином, що відома фітокомпозиція з седативною та спазмолітичною дією, яка містить пустирника траву, материнки траву, валеріани кореневища з

коренями та буркуну траву у подрібненому вигляді, відповідно до корисної моделі, додатково містить чебрецю траву у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

пустирника трава	20-30
материнки трава	20-30
чебрецю трава	20-30
валеріани кореневища з коренями	13-23

буркуну трава решта,
при цьому сумарний вміст ефірної олії у зазначеній композиції повинен бути не менше 0,4 %, а вміст флавоноїдів у перерахунку на лютеолін - не менше 0,3 %.

5 Причому фітокомпозиція може містити зазначені компоненти у наступному співвідношенні, мас. %:

пустирника трава	25
материнки трава	25
чебрецю трава	25
валеріани кореневища з коренями	17
буркуну трава	8.

При цьому фітокомпозиція може містити пустирника траву з вмістом флавоноїдів у перерахунку на гіперозид не менше 0,2 %.

10 При цьому фітокомпозиція може містити материнки траву з вмістом ефірної олії не менше 0,08 %.

При цьому фітокомпозиція може містити чебрецю траву з вмістом ефірної олії не менше 0,15 %.

При цьому фітокомпозиція може містити валеріани кореневища з коренями з вмістом ефірної олії не менше 0,2%.

15 При цьому фітокомпозиція може містити валеріани кореневища з коренями з вмістом сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеріанову кислоту не менше 0,07 %.

При цьому фітокомпозиція може містити буркуну траву з вмістом кумаринів у перерахунку на кумарин не менше 0,6 %.

20 При цьому фітокомпозиція може містити зазначені вище компоненти з вологістю не більше 14 %.

При цьому зазначені компоненти фітокомпозиції можуть мати ступінь подрібнення у межах від 5 600 до 180 мкм.

При цьому фітокомпозиція може містити зазначені компоненти, розташовані у фільтр-пакеті або в пачці з внутрішнім пакетом.

25 Між сукупністю суттєвих ознак та досягненням технічного результату при їх застосуванні існує наступний причинно-наслідковий зв'язок.

Так, винахідниками дослідним шляхом було визначено, що застосування зазначеної вище комбінації компонентів у попередньо визначеній їх кількості дозволяє підвищити седативну та спазмолітичну дію та одночасно зменшити можливість виникнення побічних ефектів. Отримані результати клінічних випробувань, які будуть надані нижче, підтверджують досягнення зазначеного результату. При цьому, винахідниками при створенні збору із попередньо визначених зазначених вище компонентів та здійсненні відбору сировини для цього було визначено наступне.

35 Фармакологічна дія і, відповідно, терапевтичний ефект фітокомпозиції обумовлений збалансованим складом груп біологічно активних речовин (БАР), що містяться в окремих його компонентах, а саме:

кореневища з корінням валеріани мають заспокійливу дію та спазмолітичний, коронароділатуючий ефект завдяки вмісту ефірної олії, валепотріатів, флавоноїдів та органічних кислот;

40 трава пустирника виявляє седативну, спазмолітичну, гіпотензивну, кардіотонічну дію за рахунок наявності флавоноїдів, іридоїдів;

трава буркуну сприяє зниженню збудження і м'язового тону завдяки дії кумаринів та виявляє антикоагулюючу дію завдяки наявності кумарину та дикумаролу;

45 трава материнки має седативну дію завдяки присутності ефірної масла, флавоноїдів, іридоїдів;

трава чебрецю проявляє спазмолітичну та гіпотензивну дію за рахунок впливу ефірної олії та флавоноїдів.

Таким чином, зазначений вище хімічний склад у поєднанні з фармакологічною дією кожного компонента фітокомпозиції, визначає основні групи БАР, які проявляють седативну та спазмолітичну дію, а саме, ефірні олії, флавоноїди і кумарини.

Зокрема, ефірні олії мають виражений вплив на діяльність серцево-судинної системи і ЦНС.

Відомо, що вони стимулюють нервову систему, знижують нервову напругу, знімають стресові стани. Зменшують дратівливість, емоційну збудливість, нормалізують сон, усувають нав'язливі стани, підвищують працездатність. Також ефірні олії позитивно впливають на перебіг ішемічної хвороби серця, порушення серцевого ритму, оскільки здатні розширювати коронарні судини, що сприяє поліпшенню постачання м'язів серця киснем і глюкозою. Мають антиаритмічну активність, покращують процеси провідності, знімають аритмії та усувають спазми коронарних, мозкових артерій, жовчовивідних і сечовивідних шляхів, кишечника, сприяють зниженню артеріального тиску.

Також флавоноїди, завдяки своїй молекулярній структурі, а саме наявності фенольних радикалів і карбонільних груп, беруть участь у різноманітних метаболічних процесах організму, що обумовлює їх різнобічну біологічну активність і здатність надавати фармакологічної дії при різних функціональних порушеннях. Відомий досить широкий спектр фармакологічної активності даної групи біологічно активних речовин, у тому числі, достатньою мірою вивчений і доведений механізм впливу флавоноїдів на серцево-судинну і центральну нервову системи, а також шлунково-кишковий тракт.

Кардіотропна дія, що включає в себе три види активності: кардіотонічну, коронарнорозширювальну і протиаритмічну, пов'язана з впливом флавоноїдів на енергетичний обмін міокарда (підвищення утилізації глюкози, коефіцієнта корисної дії використання кисню), збагаченням серця іонами калію. Флавоноїди збільшують амплітуду серцевих скорочень, нормалізують серцевий ритм при бради- і тахікардії, покращують кровопостачання серцевого м'яза.

Спазмолітична і гіпотензивна дія флавоноїдів проявляється у відношенні коронарних, мозкових судин, кишечника, бронхів, жовчовивідних шляхів. Цей ефект має міотропну природу. Флавоноїди ліквідують спазм гладком'язових волокон, що провокується різними ендо- та екзогенними факторами. Флавоноїдам притаманна і седативна дія, що логічно дозволяє зв'язати стабілізацію артеріального тиску зі зменшенням стресогенних впливів на судиноруховий центр. Наявність помірного сечогінного ефекту є також корисним доповненням у досягненні гіпотензивної дії.

Також відомо, що різнобічна дія флавоноїдів на організм і ступінь цього впливу знаходяться в прямій залежності від їх комбінації з іншими групами діючих речовин, а саме, ефірними оліями, хромонами, кумаринами та іншими БАР.

Виходячи із зазначеного вище, для отримання фітокомпозиції із стабільним фармакологічним ефектом та терапевтичного дією седативного та спазмолітичного характеру такі БАР, як ефірна олія і флавоноїди, повинні бути основними біологічними маркерами для кількісного і якісного підтвердження доброякісності лікарського засобу. У тому числі і в порівнянні з показниками якості вихідних компонентів, так як при контролі вихідної сировини трави материнки, трави чебрецю, кореневищ з корінням валеріани необхідно кількісно визначати вміст ефірної олії, для трави материнки і трави пустирника здійснювати контроль за вмістом флавоноїдів, для трави буркуну - вміст кумаринів. Тобто використання компонентів з вмістом визначених вище БАР для попередньо визначеного кількісного та якісного складу дозволяє отримати фітокомпозицію із стабільними фармакологічними якостями та терапевтичною дією.

При цьому, методи визначення цих показників можуть бути відомими у фармацевтичній галузі і широко застосовуваними для рутинних аналізів фітокомпозицій, наприклад, тонкошарова хроматографія і спектрофотометрія.

Зокрема, вміст ефірних олій у фітокомпозиції може бути визначений якісно при визначенні ліпофільних сполук шляхом тонкошарової хроматографії та кількісно шляхом перегонки з водяною парою.

Флавоноїди підтверджуються якісно (тонкошарова хроматографія - гідрофільні сполуки) і кількісно (спектрофотометричне визначення). Зокрема, в електронних спектрах флавоноїди мають смугу поглинання при 250-280 нм, характерну, в тому числі, і для кумарину.

Окремо за допомогою методу тонкошарової хроматографії може бути визначений додатково вміст БАР (іридоїди) для трави пустирника.

Група основних діючих речовин - кумаринів - для трави буркуну підтверджується якісно шляхом тонкошарової хроматографії (ТШХ) з використанням як розчину порівняння розчин кумарину Р.

У таблиці 1 представлений відомий винахідникам перелік методів аналізу кількісного та якісного складу фітокомпозиції.

Таблиця 1

Методи визначення кількісного та якісного складу БАР для заявленої фітокомпозиції

п/п	Компонент	Метод визначення якісного складу (метод ТШХ)		Метод визначення кількісного складу	
1	Материнки трава	Гідрофільні сполуки	Ліпофільні сполуки	Визначення вмісту ефірної олії	Визначення вмісту флавоноїдів у перерахунку на лютеолін
2	Чебрецю трава				
3	Валеріани кореневища з коренями	-			
4	Пустирника трава	Визначення пустинника (іридоїди)	-		
5	Буркуну трава	Визначення буркуна (кумарини)			

5 Далі наведені приклади реалізації фітокомпозиції з седативною та спазмолітичною дією, а саме склад композиції, приклад її виготовлення, застосування та дані клінічних випробувань. Наведені приклади не обмежують прав відповідно до формули заявленої корисної моделі, а тільки пояснюють її суть.

10 Фітокомпозицію готують з рослинної сировини, що зібрана та перероблена за відомими технологіями шляхом механічного змішування попередньо подрібнених інгредієнтів у вигляді збалансованої суміші: пустирника трава (20-30 %), материнки трава (20-30 %), чебрецю трава (20-30 %), валеріани кореневищ з коренями (13-23 %), буркуну трава (решта). При приготуванні фітокомпозиції вміст інгредієнтів вибирають згідно із зазначеними вище інтервалами у мас. % до отримання сумарного вмісту усіх інгредієнтів до 100 %. З урахуванням цього вміст буркуну

15 трави може складати у межах 5-10 %. Фітокомпозиція являє собою рівномірну суміш подрібненої лікарської рослинної сировини з розміром часток 5600-250 мкм для фасування в пачки або 2000-180 мкм для фасування у фільтр-пакети.

20 Виготовлена таким чином фітокомпозиція може містити зазначені компоненти у наступному співвідношенні, мас. %:

пустирника трава	25
материнки трава	25
чебрецю трава	25
валеріани кореневища з коренями	17
буркуну трава	8.

Формою випуску фітокомпозиції може бути збір по 1,5 г у фільтр-пакеті, по 20 фільтр-пакетів у пачці або у пачці з внутрішнім пакетом, або збір по 50 г, 60 г у пачках з внутрішнім пакетом.

25 Як було зазначено вище, фітокомпозиція згідно з корисною моделлю рекомендована до застосування як седативного і спазмолітичного засобу окремо, для профілактики, або у складі комплексної терапії. Показаннями до такого застосування можуть бути, зокрема підвищена нервова збудливість, порушення сну (безсоння), рання стадія артеріальної гіпертензії, нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом, функціональні спазми шлунково-кишкового тракту тощо. Фітокомпозиція має седативну (заспокійливу), спазмолітичну дію, зменшує збудливість центральної нервової системи.

30 Застосовувати фітокомпозицію можуть наступним чином. 1 столову ложку фітокомпозиції поміщають у скляний або емальований посуд, заливають 200 мл окропу, настоюють на водяній бані 15 хвилин, охолоджують при кімнатній температурі 45 хвилин. Водну витяжку проціджують, сировину віджимають. Об'єм настою доводять кип'яченою водою до 200 мл.

35 Або: 2 фільтр-пакети поміщають у скляний або емальований посуд, заливають 200 мл окропу, закривають і настоюють 15 хв. Після фільтр-пакети віджимають. Об'єм настою доводять кип'яченою водою до 200 мл.

Приймають у теплому вигляді по 1/3 склянки 4 рази на добу за 20-30 хв до їжі. Курс лікування можуть здійснювати 10-14 днів з перервою між курсами лікування протягом 10 днів.

З метою вивчення ефективності та безпеки застосування фітокомпозиції були проведені клінічні дослідження за участю пацієнтів з різними неврологічними розладами.

Зокрема, було проведене дослідження ефективності застосування фітокомпозиції заявленого складу у пацієнтів з кардіологічною патологією, що протікає з вираженими функціональними і астеноневротичними розладами без важких порушень органів, що не вимагає постійного прийому лікарських засобів, таких як гіпотензивні та антиаритмічні. Лікування фітокомпозицією проводилося протягом 30 днів: 2 курси по 10 днів з десятиденною перервою. У дослідженні взяли участь 50 чоловік, з них 20 пацієнтів увійшли в контрольну групу.

У пацієнтів було діагностовано такі стани: нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом, симпатикотонія, суправентрикулярна екстрасистолія; транзиторна артеріальна гіпертонія, що супроводжується симпатоадреналовими кризами; астено-невротичний синдром, що протікає з вираженими функціональними розладами серцево-судинної системи (тахікардія, екстрасистолія, кардіалгія); м'яка артеріальна гіпертонія, що супроводжується антено-невротичними розладами.

Оцінка результатів проводилася по частоті характерних симптомів у пацієнтів з кардіологічною патологією і ступеня виявлення цих симптомів. При цьому в 1 бал оцінювалися виражені порушення, в 2 бали оцінювалися помірно виражені порушення, в 3 бали оцінювався позитивний результат лікування. Під вираженими змінами мали на увазі постійну тахікардію, більше 90 в хвилину, і часту суправентрикулярну екстрасистолію, помірно виражену непостійну тахікардію або нормальну ЧСС, суб'єктивно сприйняту пацієнтом як серцебиття, і рідкісну екстрасистолію без гемодинамічних порушень. Пацієнти з найбільш вираженими симптомами захворювання отримували меншу кількість балів, а пацієнти з помірними - більшу. Ефективність лікування оцінювалася різницею між сумою балів, отриманих при оцінці результатів лікування, і сумою балів, що оцінюють виявлення змін до лікування. Отримані результати наведені в таблицях 1-2. Для досліджень було взято фітокомпозицію відповідно до наведеного вище складу у фільтр-пакетах.

Таблиця 1

Частота і ступінь виявлення симптомів захворювання до і після лікування у 30 пацієнтів з кардіологічною патологією, які приймали фітокомпозицію

Симптоми захворювання	До лікування (кількість осіб, бали)		Після лікування
	Пацієнти з вираженими змінами	Пацієнти з помірно вираженими змінами	Пацієнти з позитивним результатом лікування
Синусова тахікардія	9 (9)	18 (36)	24 (72)
Екстрасистолія	6 (6)	14 (28)	18 (54)
Порушення сну	7 (7)	14 (28)	18 (54)
Дратівливість	12 (12)	21 (42)	19 (57)
Стомлюваність	8 (8)	16 (32)	18 (54)
Пітливість	10 (10)	16 (32)	18 (54)
Артеріальна гіпертонія	12 (12)	9 (18)	16 (48)
Запаморочення	6 (6)	11 (22)	16 (48)
Головний біль	7 (7)	3 (6)	8 (24)
Зміни на дні ока	3 (3)	4 (8)	4 (12)
ЕКГ	4 (4)	10 (20)	11 (33)
Загалом	84 бали	272 бали	510 бали

Симптоми захворювання	Фітокомпозиція у фільтр-пакетах
Синусова тахікардія	+ +++
Екстрасистолія	+
Порушення сну	+
Дратівливість	++
Стомлюваність	+
Пітливість	+
Артеріальна гіпертонія	++
Запаморочення	+
Головний біль	****
Зміни на дні ока	-
ЕКГ	+

Таким чином, клінічними дослідженнями доведено ефективність застосування фітокомпозиції для лікування кардіологічної патології, що супроводжується астеноневротичними розладами. При цьому не виявлено впливу на ЕХО-ЕГ та стан дна ока при застосуванні фітокомпозиції, хоча у ряду пацієнтів відзначалося зникнення ангіоспазму судин дна ока. На електрокардіограмі відзначено нормалізацію частоти ритму, зменшення кількості екстрасистол. На підставі отриманих результатів, фітокомпозиція може бути рекомендованою для лікування кардіологічних пацієнтів в складі комплексної терапії. При цьому фітокомпозиція виявилась найбільш ефективною для купірування синусової тахікардії, дратівливості, і досить ефективною при суправентрикулярній екстрасистолії та порушеннях сну.

15

1. Фітокомпозиція з седативною та спазмолітичною дією, яка містить пустирника траву, 20 материнки траву, валеріани кореневища з коренями та буркуну траву у подрібненому вигляді, яка **відрізняється** тим, що додатково містить чебрецю траву, у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

при цьому сумарний вміст ефірної олії у зазначеній композиції повинен бути не менше 0,4 %, а вміст флавоноїдів у перерахунку на лютеолін - не менше 0,3 %.

бүркүнү трава 8.

6

4. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить материнки траву з вмістом ефірної олії не менше 0,08 %.
5. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить чабрецю траву з вмістом ефірної олії не менше 0,15 %.
- 5 6. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить валеріани кореневища з коренями з вмістом ефірної олії не менше 0,2 %.
7. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить валеріани кореневища з коренями з вмістом сесквітерпенових кислот у перерахунку на валеріанову кислоту не менше 0,07 %.
8. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить буркуну траву з вмістом кумаринів у перерахунку на кумарин не менше 0,6 %.
- 10 9. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить зазначені компоненти з вологістю не більше 14 %.
- 10 10. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що ступінь подрібнення компонентів складає від 5 600 до 180 мкм.
- 15 11. Фітокомпозиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить зазначені компоненти, розташовані у фільтр-пакеті або в пачці з внутрішнім пакетом.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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