



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86862** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 31/00**  
**A61K 36/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 09546</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лукич Драган (СУ)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>30.07.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ІМУНІАЛ ЕНТЕРПРАЙЗІС ЛІМІТЕД,</b> Griva Digeni, 115, Trident Centre, P. C. 3101, Limassol, Cyprus (CY)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.01.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Лісна Тетяна Леонідівна, реєстр. №286</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2014, Бюл.№ 1</b>	

**(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ПРЕПАРАТУ СЕДАТИВНОЇ ТА СНОДІЙНОЇ ДІЇ**

**(57) Реферат:**

Тверда лікарська форма препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток містить сухий екстракт пасифлори або його суміш з іншими сухими екстрактами рослинних речовин і допоміжні речовини. Крім того, вона додатково містить ефірні олії та ефіри рослинних олій та їх суміші або стабільні комплекси їх з циклодекстринами і оптимізуючі корегувачі.

**UA 86862 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до лікарських препаратів, що містять органічні активні інгредієнти, а саме до лікарських засобів, які проявляють седативну та снодійну дію, і може бути використаний для лікування соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, неврозів з підвищеною дратливістю, підвищеної збудливості, безсоння, нейроциркуляторної дистонії, ранньої стадії гіпертонічної хвороби, не різко вираженого спазму серцевих судин, спазмів органів травного тракту, пов'язаних з нейровегетативними розладами.

Для лікування зазначеної патології, як правило, застосовують міотропні засоби (спазмолітики), що діють переважно на судини, та нейротропні засоби, які діють на нервову систему - седативні, снодійні, транквілізатори.

Седативні (заспокійливі) засоби поділяються на рослинні та синтетичні. Рослинні засоби седативної дії отримують з валеріани лікарської, кропиви собачої, меліси, глоду, м'яти перцевої, пасифлори. Рослинні засоби є здебільшого комбінованими. Частіш використовують такі типи комбінацій:

1. Сумарні екстракти однієї або декількох лікарських рослин. З екстракту однієї лікарської рослини широко відомі препарати - таблетки екстракту валеріани [Компендіум Лекарственные препараты, Морион 2005, Л206], таблетки екстракту пасифлори 100 мг - Алора [Компендіум Лекарственные препараты, Морион].

Відомо патент JP2005272342 (A) TAKEDACHEMICALINDUSTRIESLTD ± (TAKEDACHEMINDLTD) A61K36/18; A61K36/23; A61K36/25; A61K36/60; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; (IPC1-7): A61K35/78; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24. У цьому патенті пропонується комбінація двох лікарських екстрактів, з яких один може бути вибраний з таких рослин: Valerianafauriei, AngelicaacutilobaandViscumalbum, а другий - з Passifloracaerulea, Humuluslupulus, Uncariarynchophyllaand Daucuscarota.

2. Комбіновані препарати, які містять сумарні екстракти однієї або декількох лікарських рослин з синтетичними лікарськими речовинами.

У Росії зареєстровано препарат, що виробляється фірмою Нутрилайт і містить екстракт пасифлори 200 мг, екстракти глоду та валеріани по 50 мг і вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, та В<sub>12</sub>.

В Україні та в Росії широко відомий препарат фірми Івах Ново-Пасит, одна таблетка якого містить Ново-Пасит екстракт сухий (хміль, звіробій, меліса лікарська, пасифлора, бузина, валеріана лікарська, глід колючий) – 0,1575 г, гвайфенезину – 0,2 г [http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=1854, Компендіум Лекарственные препараты, Морион 2005, Л838].

Гвайфенезин має анксиолітичну дію в даному складі підсилює седативну дію комбінованого екстракту рослинних речовин.

У патенті JP4034524 (B) запропоновано препарат гіпнотичної дії, яка досягається використанням комбінації пасифлори з триптофаном, що здійснює підвищення кількості мелатоніну.

3. Комбіновані препарати, які містять ефірні масла однієї або декількох лікарських рослин або їх комбінації з синтетичними лікарськими речовинами

Зокрема, кореневища та корені валеріани лікарської містять ефірну олію, головним компонентом якої є складний ефір борнеолу та ізовалеріанової кислоти, а також валеріанову кислоту, борнеол, органічні кислоти, дубильні речовини, що проявляють седативну та спазмолітичну дію.

Відомо препарат Валідол, який містить розчин ментолу в ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти і має спазмолітичну дію в під'язикових таблетках при дозі 60 мг, а седативну дію - в капсулах для внутрішнього використання в дозі 100 мг. [Компендіум Лекарственные препараты, Морион 2005, Л209].

Існують також комбіновані лікарські засоби, що мають як спазмолітичну, так і седативну дію. Вони виробляються у вигляді крапель для орального використання. Це відомі комбіновані препарати "Валокордин", "Корвалол", "Корвалдин", "Нікорвал" [Современные лекарственные средства. Новейший справочник. "Сова", Санкт-Петербург, - 2002, с. 366-367]

Відомо препарат Корвалтаб, що з 2004 р. випускається ТОВ "ФармаСтарт". Склад і технологія виготовлення препарату описані в патентах України 81623 і 65460.

Корвалтаб має такий склад:

Етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти	1,37-8,2
фенобарбітал	1,25-7,5
масло м'яти перцевої	0,16-0,58
мікрокристалічна целюлоза	2-15

допоміжні речовини

решта.

Спосіб отримання.

Для отримання таблеток спочатку змішують етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти з маслом м'яти перцевої, додають до зволоженого порошку  $\beta$ -циклодекстрин, змішують до згущення маси, сушать, гранують, калібрують, опудрюють калібровані через дрібні сита з розміром 0,5-0,8 мм порошками за визначеним складом, суміш таблетують.

Циклодекстрин у цій технології застосовують для стабілізації летючих діючих речовин. Застосування інших механізмів стабілізації, які запропоновані в деяких патентах, не дало суттєвих переваг.

Недолік Корвалтаба - це недостатня седативна і, тим більше, снодійна дія етилового ефіру бромізовалеріанової кислоти та масла м'яти перцевої, тому в складі таблеток фенобарбіталу доза якого недостатня. Але збільшення дози цього компонента, який міститься в переліку наркотичних і снодійних речовин призведе до того, що цей препарат стане під контроль органів нарконагляду. Для цього препарату проблеми смаку, що найменш виражені в патентах ТОВ "ФармаСтарт", запропонована під'язична таблетка з використанням циклодекстрину як стабілізатора. Проте запропонований метод одержання такої таблетки не відповідає розчинності циклодекстрину у воді та спирту, і тому за цим методом промислове виробництво таких таблеток не може бути здійснено.

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є препарат АЛОРА® - таблетки сухого екстракту пасифлори, 100 мг [Комpendіум Лекарственные препараты, Морион 2005, Л206].

20 Загальний недолік прототипу, як і аналогів, полягає в тому що всі вони пропонуються для внутрішнього використання, що значно знижує їх ефективність. А для створення таблеток для розсмоктування або під'язикових, які проявляють свою дію, всмоктуючись крізь слинні протоки, потрібно вирішувати проблеми смаку.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення ефективної твердої лікарської форми препарату шляхом підвищення ефективності дії сухого екстракту пасифлори або його суміші з декількома іншими рослинними екстрактами для легких форм седативного стану, а для важких форм седативного стану і снодійної дії - шляхом підвищення ефективності дії сухого екстракту пасифлори або його комплексу з декількома іншими рослинними екстрактами і ефірів рослинних кислот.

30 Поставлену задачу вирішують тим, що тверда лікарська форма препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток, що містить сухий екстракт пасифлори або його суміш з іншими сухими екстрактами рослинних речовин і допоміжні речовини, згідно з корисною моделлю, додатково містить ефірні олії та ефіри рослинних олій та їх суміші або стабільні комплекси їх з циклодекстринами та оптимізуючі корегувачі.

35 Компоненти мають наступне співвідношенні, мас. %:

сухий екстракт пасифлори  
або його суміш з іншими  
сухими екстрактами  
рослинних речовин

20-50

ефірні олії та ефіри  
рослинних олій та їх суміші  
або стабільні комплекси їх з  
циклодекстринами

14-25

оптимізує корегувачі, що забезпечують швидке всмоктування екстрактів

10-16,5

оптимізує корегувачі, що покращують смак таблетки

3-5,5

оптимізуючі корегувачі, що забезпечують пряме таблетування порошкової суміші

35-45.

Як оптимізуючі корегувачі, що забезпечують швидке всмоктування екстрактів, переважно використовуються амінокислоти - гліцин, триптофан, аргінін, валін або поверхнево-активні речовини - натрію додецил сульфат, поліетиленгліколь, твін 80 та інші.

Як оптимізаторі корегувачі, що покращують смак, переважно використовуються -  
аспартам, сахароза, сахарин натрію, лимонна кислота та інші.

Як оптимізує корегувачі, що забезпечують пряме таблетування порошкової суміші, переважно використовуються маніт, таблетозу, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, натрію кроскармелоза, коповідон.

5 Як ефірні олії та ефіри рослинних олій використано етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти, олію хмелю тощо.

Кількість циклодекстрину становить 14-25 мас. %.

Тверда лікарська форма препарату застосовується під'язичного або розсмоктування екстракту в порожнині рота.

10 Лікарською сировиною для екстракту пасифлори є трава рослини *Passifloraincarnata* L, яку заготовляють під час цвітіння або на початку плодоношення і сушать при температурі 50-60 °С. Трава пасифлори містить індольні алкалоїди (0,04-0,05 %) - гармін, гармол, гарман (пасифлорин). Крім того, в лікарській сировині є ряд флавоноїдів - кверцетин, апігенін, лютеолін, вітексин, а також кумарини, хінони.

15 Сукупність біологічно активних речовин екстракту пасифлори обумовлюють виражену седативну легку протитривожну і снодійну дію препарату. Крім того, пасифлора має протисудомні властивості, сприятливо впливає на настрій при депресії. Гарманолю алкалоїди впливають на гладку мускулатуру, надаючи спазмолітичний ефект, мають гіпотензивну і коронаророзширювальну дію. Японські дослідники нещодавно виділили мальтол, похідне гамма-Пірон, з центральними стимулюючими властивостями. Цей компонент, згідно з  
20 літературними даними, суттєво впливає на седативну активність препарату, але є дуже гідро- і термочутливим, з надто малим терміном напіврозпаду. Тому дуже важлива раціональна технологія виробництва.

Спазмолітична активність пасифлори корисна при головних болях, у тому числі мігрені, при спазмах гладкої мускулатури. Екстракт пасифлори дає позитивні результати при хворобі  
25 Мен'єра, зменшуючи частоту і тривалість запаморочень. Заспокійлива дія пасифлори сприятлива при патологічному клімаксі, коли підвищується артеріальний тиск, турбують "припливи", нервозність, коливання настрою, підвищена стомлюваність, розлади сну. Седативні властивості пасифлори можуть бути використані в лікуванні залежності від психоактивних речовин.

30 У разі використання пасифлори в комбінації з іншими екстрактами її вміст дорівнює здебільшого 20-25 %.

При виборі корегованого за смаком складу таблетки було визначено, що підвищенню ефективності додатково сприяє застосування в складі допоміжних речовин амінокислот, переважно гліцину. Гліцин, здебільшого, має форму кристалів або кристалічного порошку без  
35 кольору та запаху. Температура розплавлення становить 232-236 °С. Ці властивості дають можливість використовувати його як наповнювач при виробництві таблеток. Гліцин - добавка Е640 повністю розчиняється в воді, практично не розчиняється в спирті та ефірі. В природі гліцин є у всіх без виключення живих організмах, в складі молекул білків. У харчовій промисловості гліцин використовується для покращення смаку та запаху. В деяких продуктах Е-  
40 640 додають як носій корисних речовин. Гліцин в наступних складах таблеток має дози, менші, ніж він використовується як лікарська речовина, також менші, ніж він використовується як допоміжна речовина в біодобавках. Він виконує функції коригенту смаку, допоміжної речовини, яка, завдяки своїй кристалічній структурі підвищує рівень кристалічності в системі, що покращує технологічні властивості: плинність, насипну масу, пресованість, розчинність. Такий спосіб його  
45 використання є результатом технологічних можливостей гліцину, який не описано в літературі.

Корисна модель пояснюється прикладами.

Таблиця 1

Назва компоненту	Приклад 1		Приклад 2		Приклад 3	
	Кількість, мг	%	Кількість, мг	%	Кількість, мг	%
Пасифлора	100	31,25	200	42,55	300	48,39
Гліцин	52	16,25	65	13,83	75	12,1
Маніт	44,3	13,84	53	11,28	54,5	10,40
Кросповідон	42	28,76	112	23,83	138	20,65
Лимонна кислота	9	2,81	11	2,34	13	2,1
Аспартам	8	2,50	10	2,13	12	1,94
Кремнію діоксид колоїдний безводний	5	1,56	5	1,07	5	0,80
Магнію стеарат	8	2,50	12	2,55	20	3,22
Масло м'яти	1,7	0,53	2,0	0,42	2,5	0,4
Разом	320	100	470	100	620	100

Таблиця 2

Назва компонента	Приклад 4		Приклад 5		Приклад 6	
	Кількість, мг	%	Кількість, мг	%	Кількість, мг	%
Пасифлора	100	29,85	200	37,73	300	41,67
Екстракт пустирника сухий	15	4,48	30	5,66	50	6,94
Екстракт глоду сухий	-	-	30	5,66	50	6,94
Гліцин	52	15,52	65	12,26	75	10,42
Маніт	44,3	13,22	53	10,0	54,5	7,57
Кросповідон	92	27,46	112	21,13	138	19,16
Лимонна кислота	9	2,69	11	2,07	13	1,81
Аспартам	8	2,39	10	1,89	12	1,67
Кремнію діоксид колоїдний безводний	5	1,5	5	0,94	5	0,69
Магнію стеарат	8	2,38	12	2,26	20	2,78
Масло м'яти	1,7	0,51	2,0	0,4	2,5	0,35
Разом	335	100	530	100	720	100

Ці таблетки готують методом прямого змішування компонентів і подальшого пресування з вагою, вказаною у таблиці 1; 2; 3 та 4.

Таблетки можуть бути використані для перорального застосування у випадках, коли потребується досягти незначної седативної дії, яка б не перешкоджала виконувати денні обов'язки та потреби людини.

У зв'язку з тим, що чутливість людини до дії ліків різна, пропонується три варіанти доз таблеток для перорального застосування. До складу таблеток, згідно з корисною моделлю, входять речовини, які забезпечують їх під'язичну дію та можливість розсмоктувати таблетки в порожнині роту. Препарати цього складу можуть бути використані також при внутрішньому застосуванні. Це забезпечить снодійну дію для людей з легким порушенням сну. При такому використанні вони повинні забезпечити повне розсмоктування та повний прийом таблеток за 15 хвилин і відсутність остатнього присмаку за 2 години.

До складу таблеток можуть бути включені ефіри валеріанової кислоти. Частіш за все використовуються етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти та розчин ментолу в ментоловому ефірі альфа-бромізовалеріанової кислоти. Дози альфа-бромізовалеріанової кислоти та його значна летучість не дозволяють виготовити в стабілізованій формі таблетки, тому що за розмірами та вагою такі таблетки не можуть бути виготовлені на обладнанні фармацевтичних підприємств. Для таблеток з етиловим ефіром альфа-бромізовалеріанової кислоти розроблена технологія за патентами UA 81623 і UA 65460, які прийняті в цій корисній

моделі за аналоги. Так як в цих патентах масло м'яти використовується в стабілізованій формі в цьому винаході теж використано такий метод введення.

Таблиця 3

Назва компоненту	Приклад 7		Приклад 8	
	Кількість, мг	%	Кількість, мг	%
Пасифлора	200	32,79	300	42,86
Гліцин	70	11,48	80	11,43
Маніт	57	9,34	50	7,14
Кросповідон	112	18,36	143	20,43
Лимонна кислота	11	1,8	12	1,71
Аспартам	10	1,64	12	1,72
Кремнію діоксид колоїдний безводний	5	0,82	5	0,71
Магнію стеарат	15	2,46	18	2,57
Комплекс	130	21,31	80	11,43
В т.ч. ефір	16,4	3,08	10,09	2,19
Масло м'яти	1,16	0,19	0,71	0,15
Циклодекстрин	112,44	18,43	69,2	14,99
Разом	610	100	700	100

Таблиця 4

Назва компоненту	Приклад 9		Приклад 10	
	Кількість, мг	%	Кількість, мг	%
Пасифлора	200	28,57	250	33,33
Екстракт пустирника сухий	15	2,14	50	6,67
Екстракт глоду сухий	40	5,71	50	6,67
Гліцин	100	14,29	80	10,67
Маніт	57	8,14	60	8
Кросповідон	112	16	130	17,33
Лимонна кислота	11	1,57	13	1,73
Аспартам	10	1,43	12	1,6
Кремнію діоксид колоїдний безводний	5	0,71	5	0,67
Магнію стеарат	20	2,86	20	2,67
Комплекс	130	18,58	80	10,66
В т.ч. ефір	16,4	3,08	10,09	2,19
Масло м'яти	1,16	0,22	0,71	0,15
Циклодекстрин	112,44	21,08	69,2	14,99
Разом	700	100	750	100

5

Час розсмоктування таблетки у Прикладах 1-6 становить 8 хвилин, у Прикладах 7-8-9 хвилин, у Прикладах 9-10-12 хвилин.

Спосіб виготовлення препарату здійснюють наступним чином.

10 Спочатку змішують етиловий ефір  $\alpha$ -бромізовалеріанової кислоти з маслом м'яти перцевої, додають зволожений порошок  $\beta$ -циклодекстрину, змішують до згущення маси, сушать, гранулюють, калібрують, опудрюють порошками, каліброваними крізь дрібні сита з розміром 0,5-0,8 мм, висушують і таблетують.

15 На добровольцях вивчався ефект стимулювання сну на прикладах 4 і 5. Таблетки вживались під'язично перед відходом до сну. Показано, що максимальний проміжок засипання становить 25 хв., включаючи час всмоктування таблеток. Статистично значної різниці між кількістю пасифлори і кількістю комплексу ефіру не встановлено, незважаючи на значну різницю в концентрації екстракту.

20 Таблетки виготовляють методом прямого пресування композиції діючих речовин і композиції допоміжних речовин. Необхідність використання методу прямого пресування зумовлено тим, що до складу компонентів, які забезпечують седативну і снотворну дії, входять речовини, що

інактивуються під дією вологи і температури, основних факторів, які необхідні для отримання таблеток методом вологої грануляції. Друга перевага застосування методу прямого пресування для отримання таблеток за винаходом, що заявляється, полягає в тому, що при зволоженні змінюється колір субстанції і таблетки, її час розсмоктування стає довшим. Але виконання технології прямого пресування ускладнюється тим, що таблетки містять більш 50 % допоміжних речовин білого кольору, що може призвести до значної плямистості поверхні. Зменшення цього недоліку досягається тим, що застосовують порошки допоміжних речовин розміром 20-100 мкм, переважно 30-60 мкм, кристали сухого екстракту пасифлори сформовані наповнювачем, мають круглу форму і розміри від 2 до 50 мкм. Суміш порошків запропонованого розміру перемішують, потім калібрують, перемішуються і таблетують таблетки відповідною вагою. Окремим процесом є виготовлення таблеток за прикладом 5. Комплекс летючих компонентів з  $\beta$ -циклодекстрином готують як гранули. При повному подрібненні цього комплексу порошок має малу насипну щільність, що затрудняє виготовлення таблеток заданої ваги.

Дослідження показали для досягнення необхідної мінімальної плямистості достатньо послідовно калібрувати комплекс через калібрувальні сита до 0,5 мм.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Тверда лікарська форма препарату седативної та снодійної дії у формі таблеток, що містить сухий екстракт пасифлори або його суміш з іншими сухими екстрактами рослинних речовин і допоміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що додатково містить ефірні олії та ефіри рослинних олій та їх суміші або стабільні комплекси їх з циклодекстринами і оптимізуючі корегувачі.

2. Тверда лікарська форма препарату за п. 1, яка **відрізняється** тим, що компоненти мають наступне співвідношення, мас. %:

сухий екстракт пасифлори або  
його суміш з іншими сухими  
екстрактами рослинних речовин  
ефірні олії та ефіри рослинних  
олій та їх суміші або стабільні  
комплекси їх з циклодекстринами  
оптимізуючі корегувачі, що  
забезпечують швидке  
всмоктування екстрактів  
оптимізуючі корегувачі, що  
покращують смак таблетки  
оптимізуючі корегувачі, що  
забезпечують пряме  
таблетування порошкової суміші

3. Тверда лікарська форма препарату за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що як оптимізуючі корегувачі, що забезпечують швидке всмоктування екстрактів, переважно використовуються амінокислоти - гліцин, триптофан, аргінін, валін або поверхнево-активні речовини - натрію додецил сульфат, поліетиленгліколь, твін 80 та інші.

4. Тверда лікарська форма препарату за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що як оптимізуючі корегувачі, що покращують смак таблетки, переважно використовуються -аспартам, сахароза, сахарин натрію, лимонна кислота та інші.

5. Тверда лікарська форма препарату за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що як оптимізуючі корегувачі, що забезпечують пряме таблетування порошкової суміші, переважно використовуються маніт, таблетоза, целюлоза мікрोकристалічна, кросповідон, натрію кроскармелоза, коповідон.

6. Тверда лікарська форма препарату за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що як ефірні олії та ефіри рослинних олій використано етиловий ефір альфа-бромізовалеріанової кислоти, олію м'яти, олію хмелю тощо.

7. Тверда лікарська форма препарату за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кількість циклодекстрину становить 14-25 мас. %.



---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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