



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91028** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 133/00 (2006.01)
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ВИКОРИСТАННЯ ЛАВАНДОВОЇ ОЛІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ СОМАТИЧНИХ РОЗЛАДІВ ТА ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСУ

1

(21) а200703392
(22) 05.10.2005
(24) 25.06.2010
(86) РСТ/ЕР2005/010732, 05.10.2005
(31) 10 2004 048 716.2
(32) 06.10.2004
(33) DE
(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.
(72) ДІНЕЛЬ АНГЕЛІКА, DE, НЕЛЬДНЕР МІХАЕЛЬ, DE
(73) ДР. ВІЛЬМАР ШВАБЕ Г'МБГ УНД КО. КГ, DE
(56) GB 2355189 A, 18.04.2001
EP 0891777 A, 20.01.1999
(57) 1. Медикамент або дієтичний харчовий продукт у формі для перорального прийому, призначений для профілактики або лікування соматичних розладів і посттравматичного стресу (ПТС), який відрізняється вмістом лавандової олії та необов'язково фармацевтично-прийнятних носіїв.
2. Медикамент або дієтичний харчовий продукт у формі для перорального введення за п.1 у формі капсул.

2

3. Медикамент або дієтичний харчовий продукт у формі для перорального введення у формі капсул за п.2, що складається з наповнювача – лавандової олії і фармацевтично-прийнятних ад'ювантів, а також придатної оболонки, виготовленої із желатину чи похідних целюлози.
4. Застосування лавандової олії для виготовлення медикаменту або дієтичного харчового продукту для профілактики або лікування соматичних розладів і посттравматичного стресу (ПТС), причому лавандова олія вводиться перорально.
5. Застосування за п.4, де лавандова олія вводиться у формі капсул як форми перорального введення.
6. Застосування за п.5, де капсули складаються з наповнювача - лавандової олії і фармацевтично-прийнятних ад'ювантів, а також придатної оболонки, виготовленої із желатину чи похідних целюлози.

Даний винахід стосується профілактичного і терапевтичного використання лавандової олії для лікування неврастенії, соматичних розладів та інших стрес-асоційованих захворювань, а також медикаментів і дієтичних харчових продуктів, що містять лавандову олію, а також препаратів і капсул у формі перорального прийому.

Набута нервозність із симптомами швидкої стомлюваності, фізичної слабкості, головного болю і болю в кінцівках, вегетативної гіперчутливості, емоційної лабільності, дефіциту пам'яті і неспроможності концентруватися, дратівливості, коливання настрою і розладів сну згадується як неврастенія (Roche Lexikon, Medizin, 4th edition 1998).

Наявність множинних, повторних і часто перемінних фізичних симптомів розглядається як соматичні розлади. Симптоми можуть мати відношення щодо кожної частини або системи організму.

Неврастенія і соматичні розлади можуть розвинути внаслідок різних причин, тоді як стрес - частий провокувальний фактор.

Сьогодні, фізичні зміни, що зустрічаються в поєднанні із екзогенними небажаними стимулами і які складаються з ряду фізіологічних реакцій, що направлені підтримувати і стимулювати функції життєзабезпечення, звичайно зведені в термін "стресова реакція" (G.A.Carrasco і інші. (2003), Eur. J. Pharmacol. 463, 235-272). Однак, з однієї сторони фізіологічні системи, що були активізовані стресом, мають захисний і життєзабезпечувальний ефект, але з іншої сторони вони можуть також мати шкідливі результати (B. S. McEwen (1998), New Engl. J. Med. 338, 171-179). Наприклад, відомі стрес-негативні ефекти щодо багатьох захворювань і, що хронічний стрес може також провокувати захворювання (S.Sephton і інші. (2003), Brain

(13) **C2**

(11) **91028**

(19) **UA**

Behav. Immun. 17, 321-328; P.H.Black і інші (2002), J.Psychosom. Res. 52, 1-23). На додаток до захворювань, згаданих вище, захворювання серцево-судинної системи, кістково-м'язової системи, а також розлади імунної системи і посттравматичний стрес (ПТС, posttraumatic stress disease, PTSD) можуть бути згадані як приклади цих стрес-асоційованих захворювань.

В даний час доступні медикаменти для лікування неврастенії, соматичних розладів й інших стрес-асоційованих захворювань включають транквілізатори, такі як різні бензодіазепіни, нейролептики, також як і різні антидепресивні агенти. Однак, ефективність цих медикаментів обмежена. Крім того, вони мають значні побічні ефекти. Наприклад, хронічне використання бензодіазепінів веде до залежності, тоді як нейролептики можуть виявити дуже небажану, так називану ранню або пізню дискінезію. У залежності від використовуваного медикаменту, використання антидепресивних агентів часто веде до вегетативних розладів, таких як ксеростомія, тремор, втома, сексуальні дисфункції аж до аноргазмії.

Тому, об'єктом, що лежить в основі даного винаходу є забезпечення медикамента, що може ефективно використовуватися у профілактиці та/або лікуванні соматичних розладів і інших стрес-асоційованих розладів і, який в основному не має побічних ефектів.

Цей об'єкт вирішений використанням лавандової олії.

Справжня лаванда (*Lavendula angustifolia* MILL.) росте як напівчагарник з висотою приблизно 60см. Природний діапазон поширюється від Канарських Островів через усю Середземноморську область до Індійського півострова. Детально описані як інгредієнти ефірні олії в надземних частинах (насамперед монотерпени), також як і кофейна кислота і її депсиди в листях. Ефірні олії, одержані із лаванди традиційно використовуються у косметичних виробках, але також і для терапевтичних цілей, наприклад в ароматерапії. Наприклад, антибактеріальні, протигрибкові, спазмолітичні, седативні і антидепресивні ефекти описані для лавандової олії (Н. М. А. Cavanagh і інші, (2002), *Phytother. Res.* 16, 301-308).

У Німеччині препарати з квітів лаванди у формі настоїв, екстрактів, а також як добавка до ванни, що показані при дисфорії, інсомнії, функціональних захворюваннях органів черевної порожнини, метеоризмі і в бальнеологічній терапії затверджені для застосування комісією Е колишнього Федерального Органу Охорони Здоров'я Німеччини.

Тепер було несподівано виявлено, що пероральне застосування лавандової олії у пацієнтів, страждаючих від неврастенії, соматичних розладів та/або посттравматичного стресу веде до значного поліпшення при різних симптомах захворювань. Крім того, стрес-індуковані поведінкові зміни значно інгібувалися пероральним прийомом лавандової олії у експериментах на тваринах Таким чином, відповідно до представленого винаходу, пероральний прийом лавандової олії може використовуватися для терапії неврастенії, соматичних розладів і стрес-асоційованих захворювань. Такі ефекти

не були описані для лавандової олії дотепер, і не могли очікуватися внаслідок фармакологічних і клінічних ефектів, що були відомі раніше для лавандової олії.

Ефективність лавандової олії була перевірена на пацієнтах, страждаючих від неврастенії та/або пост-травматичного стресу (ПТС, PTSD) та/або соматичних і розладів. Після шести тижнів терапії з лавандовою олією 80мг у добу, основні симптоми неврастенії, пост-травматичного стресу PTSD і соматичних розладів були поліпшені. Якість пацієнта життя показала значне покращення (пор. Приклад 1).

Стрес-редуквальні ефекти лавандової олії були перевірені на пацюках, на так називаній моделі стресу "примусового плавання" (R.D.Porsolt і інші. (1978), *Eur. J. Pharmacol.* 47, 379-391). Стрессова реакція, експериментально виявлена цим тестом у пацюків - визнаний спосіб тестування стрес-індукованої поведінки. Принцип тестової використовуваної системи полягає в тому, що пацюки поміщені в заповнений водою скляний циліндр, який вони не можуть залишити самостійно, виявляються у стані нерухомості після короткого періоду плавання (іммобілізаційний період). Ця нерухомість інтерпретується як реакція на упізнання безнадійності місця розташування (порів. Приклад 2).

Лавандова олія може бути одержана способами, відомими per se, переважно перегонкою з водяною парою свіжозібраних квітів лаванди.

Лавандова олія може застосовуватися у формі заповнених капсул із желатину, похідних целюлози або інших матеріалів, що підходять для інкапсулювання або у вигляді розчину, переважно перорально.

Для одержання капсул, олію змішують з придатними фармацевтичними ад'ювантами, такими як середньоланцюгові тригліцериди, рослинні олії (наприклад, соняшникова олія, соєва олія, олія зародків пшениці і т.п.) і заповнюють капсули. Додаткові ад'юванти, такі як стабілізатори доволіно додають до суміші.

Дозування - в межах від 10мг до 2г, переважно 20-500мг і особливо переважно, 50-100мг лавандової олії на день.

Приклади

Приклад 1: Ефективність лавандової олії у людей

50 пацієнтів, що страждають від неврастенії та/або пост-травматичного стресу (ПТС, PTSD) та/або соматичних розладів, були проліковані протягом шести тижнів лавандовою олією 80мг у день відповідно до європейської фармакопеї, видання 4 (*Lavendelol WS* ® 1265) Покращення патології було обміряно і задокументовано використовуючи наступний визнаний тестовий спосіб перелік симптомів (Symptom Checklist, SCL 90), реєстр особливостей тривожного стану (State-Trait-Anxiety Inventory, STAI, A M Sesti (2000), QoL бюлетень (QoL Newsletter 25, 10-16), шкала депресії (D-S) Maslach Burnout Inventory (MBI), 36 форма переліку короткого огляду (36 Item Short Form Survey (SF-36), контроль стану і щоденник сну Крім того, пацієнти були госпіталізовані і оглянуті лікарем на наявність

симптомів (дослідження третьою особою), або пацієнти заповнили визначені анкетні опитування (самодослідження) Зміни у патології до і після шести тижнів терапії були перевірені, використовуючи Wilcoxon Signed Rank Test і були суттєво поліпшені для переважної частини симптомів

Після шеститижневої терапії Lavendelol WS ® 1265 80мг у день, дисфорія покращилася в 29 (61,7%) пацієнтів і тривога в 21 (44,7%) пацієнтів (контроль стану, імовірність помилки $p < 0,001$ для обох симптомів; тут і в наступному: Wilcoxon Signed Rank Test). Обидва стани - тривога (покращення $4,5 \pm 10,7$ балів, $p = 0,005$) і характер тривоги (покращення $7,4 \pm 8,9$ балів, $p < 0,001$) були поліпшені. Покращення інсомні продемонстровано в 24 (51,5%) пацієнтів (контроль стану, імовірність помилки $p < 0,001$) і по важливим записам у щоденнику сну показано значне покращення протягом фази лікування. Частота пробудження поліпшилась в 1 тиждень від $1,9 \pm 0,7$ до $0,2 \pm 0,6$ рази ($p = 0,004$), тривалість пробудження зменшилась від $35,6 \pm 28,0$ до $12,8 \pm 24,3$ хвилини ($p < 0,001$), загальна тривалість сну продовжилась протягом терапії в перший тиждень від $379,6 \pm 59,1$ до $16,6 \pm 43,0$ хвилин ($p = 0,024$) і ефективність сну поліпшилась в перший тиждень від $77,4 \pm 10,2\%$ до $3,9 \pm 8,1\%$ ($p = 0,001$). Крім того, спостерігали незначне покращення ранкового настрою, також як і ранкової втоми і незначного збільшення продуктивності (ранковий настрій: $3,0 \pm 0,5$ на 1 тижні, покращення на $0,2 \pm 0,6$ балів; ранкова втома: $3,4 \pm 0,7$ на 1 тижні, покращення на $0,3 \pm 0,8$ балів; продуктивність: $3,0 \pm 0,7$ на 1 тижні, покращення на $0,2 \pm 0,6$ балів). Депресивний настрій у 27 пацієнтів (57,4 %) покращився після шеститижневої терапії з Lavendelol WS ® 1265 (контроль стану, $p < 0,001$) і бали за шкалою депресії (D-S) знизились на $5,5 \pm 7,0$ ($p < 0,001$). Уся субмножина SCL-90-R і, як результат, загальний індекс серйозності, позитивні загальні симптоми і позитивний дистрес-індекс були зменшені до шостого тижня (покращення $0,4 \pm 0,3$ (GSI), $14 \pm 12,4$ (PST) і $0,4 \pm 0,4$ (PSDI) бали, $p < 0,001$ для усіх трьох загальних показників. Показник фізичного здоров'я і показник психічного здоров'я SF-36 значно збільшився після шеститижневого лікування $9,8 \pm 15,7$ і $20,8 \pm 22,3$ балів ($p < 0,001$ для обох показників), відповідно. Таким чином, результати дослідження демонструють значне покращення патології у випадку неврастениї, соматичних розладів та інших стрес-асоційованих захворювань при вживанні лавандової олії.

Приклад 2: Ефективність лавандової олії у щурів

Щоб перевірити стрес-редуквальні ефекти лавандової олії, пацюки були оброблені протягом дев'яти днів різними високими дозами лавандової олії відповідно до Європейської Фармакопеї, видання 4 (WS ® 1265) один раз у день. Для цілей порівняння деяких тварин обробляли трициклічним антидепресантом - іміпраміном, використовуваним у терапії стресу або контрольним розчином без активного інгредієнта. У сьомий день лікування, тварини були поміщені в заповнений водою скляний циліндр на 15 хвилин з ціллю ознайомлення. У заключний день лікування, тварини були поміщені в градуйований циліндр знову на 5 хвилин, і період інерності (іммобілізаційний період) визначали як міру стресової реакції. Пероральне застосування лавандової олії протягом дев'яти днів у дозі 10-100мг/кг вело до значного редукування іммобілізаційного періоду.

субстанція	доза мг/кг перорально	іммобілізаційний період, сек.	інгібування %
контроль		146 ± 11	0
лавандова олія	1	149 ± 8	0
лавандова олія	3	136 ± 12	7
лавандова олія	10	$116 \pm 13^*$	21
лавандова олія	30	$83 \pm 5^*$	43
лавандова олія	100	$80 \pm 17^*$	45
іміпрамін	30	$48 \pm 6^*$	67

* імовірність помилки $p < 0,05$ проти контролю

Приклад 3: Капсули

800г лавандової олії, яка необхідна для виготовлення приблизно 10,000 капсул, змішували з 1200г середньоланцюгових тригліцеридів у сильно герметизованому інертному контейнері (наприклад змішувальна посудина із нержавіючої сталі) і змішували протягом 15 хвилин. Гомогенною рідкою сумішшю наповнювали желатинові капсули в кількості 200мг на капсулу, використовуючи прийнятний інкапсулювальний апарат. У випадку твердих капсул (наприклад, желатинових капсул або похідних целюлози), капсули герметизували за допомогою муфти після наповнення. У випадку м'яких желатинових капсул, капсули заповнювали і герметизували в одній операції.