



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122863** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 36/71 (2006.01)

A61K 135/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 02964**

(22) Дата подання заявки: **23.03.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **14.01.2021**

(41) Публікація відомостей **25.09.2017, Бюл.№ 18**
про заявку:

(46) Публікація відомостей **13.01.2021, Бюл.№ 2**
про державну
реєстрацію:

(72) Винахідник(и):

**Савельєва Олена Валеріївна (UA),
Владимирова Інна Миколаївна (UA),
Шумова Ганна Сергіївна (UA)**

(73) Володілець (володільці):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,**

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

RU 2 201 759 C2, 10.04.2003

RU 2 113 232 C1, 20.06.1998

EP 1 843 774 B1, 02.07.2014

WO 2009/133998 A1, 05.11.2009

Савельєва, Є. В. Обґрунтування вибору
екстрагенту для одержання екстракту сону
широколистого / Є. В. Савельєва, Г. С.
Шумова, І. М. Владимирова //
Фармацевтична наука та практика :
проблеми, досягнення, перспективи
розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-
конф. з міжнар. участю, м. Харків, 24-25
берез. 2016 р. – Харків : НФаУ, 2016. – С.
137-138. – (Серія «Наука»)

Савельєва О. В., Владимирова І. М. Аналіз
номенклатури седативних та снодійних
препаратів в Україні. Фармацевтичний
часопис. 2015. № 3. С. 40- 43

Савельєва О. В., Шумова Г. С.,

Владимирова І. М. Вивчення

амінокислотного складу трави сону лучного
Pulsatilla pratensis (L.) Mill. Збірник наукових
праць ім. П. Л. Шупика. 2016. Вип. 26. С.
401-406

WO 200025802 A1, 11.05.2000

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ З СЕДАТИВНОЮ ТА СНОДІЙНОЮ ДІЄЮ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до нейротропних засобів рослинного походження.

Задачею винаходу є створення рослинного засобу, який активно усуває явища, пов'язані з порушенням функції нервової системи та сну, має виражені седативні та снодійні властивості,

UA 122863 C2

сприяє усуненню явищ підвищеної дратівливості, перевтомлення, нормалізує сон та пробудження.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини, згідно з винаходом, виконаний у формі рідкого екстракту трави сонну лучного із використанням води як екстрагента, при співвідношенні сировина-екстрагент - 1:10.

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до нейротропних засобів рослинного походження.

До порушень сну належать безліч синдромів, які характеризуються зміною кількості сну, його якості, часового розпорядку, порушенням поведінки, різних фізіологічних станів, пов'язаних зі сном. Виділяють понад 70 синдромів порушень сну. Вважається, що близько чверті населення в тому або іншому ступені страждають від різних розладів сну [1, 2].

Відхилення в тривалості і структурі сну, часі пробудження в період швидкого сну погіршують стан психіки. Такі відхилення часто пов'язані з віковими змінами або різними захворюваннями внутрішніх органів і ендокринних залоз, з неврозами, психозами, атеросклерозом мозкових судин тощо. Ускладнене засипання, поверхневий неспокійний сон з частими пробудженнями або раннє остаточне пробудження примушують прибігати до допомоги снодійних засобів [1, 3].

Седативні засоби на сьогодні представлені трьома основними групами, а саме бромідами (солі натрію і калію), численними моно- і багатокomпонентними засобами рослинного походження, а також засобами комбінованого складу.

Рослинні заспокійливі засоби послаблюють процеси збудження в ЦНС. Подібно до бромідів, фітопрепарати виразно діють на кору великих піскуль, а також на підкіркові центри головного мозку. Ефект рослинних засобів, що є сумарними водними або спиртовими екстрактами з лікарської сировини, обумовлений композицією діючих речовин. Особливе значення належить складним ефірам, ефірним оліям, органічним кислотам і алкалоїдам. Седативні фітопрепарати можуть робити також спазмолітичний ефект на гладком'язові органи [4].

Відомий лікувально-профілактичний засіб [5] у вигляді відвару або настойки з сону лучного (або сон-трави), який застосовується як заспокійливий та знеболюючий засіб в гінекології.

Відомий також гомеопатичний засіб [6], який містить лікарську речовину *Pulsatilla*, приготовлену методом потенціювання, *Actaea racemosa* та *Magnesium phosphoricum*, приготовлені методом гомеопатії при однаковому розведенні лікарських компонентів.

Основними недоліками вищезазначених засобів є помірно виражений характер заспокійливої дії, вузький спектр показань, обумовлений застосуванням їх лише при порушеннях гормонального статусу у жінок (передменструальний синдром, клімактеричний період тощо), особливості застосування гомеопатичних лікарських засобів, пов'язані з низькими дозами діючих речовин, що може знижувати їх терапевтичну дію в порівнянні з фітотерапевтичними засобами.

Задачею винаходу є створення рослинного засобу, який активно усуває явища, пов'язані з порушенням функції нервової системи та сну, має виражені седативні та снодійні властивості, сприяє усуненню явищ підвищеної дратівливості, перевтомлення, нормалізує сон та пробудження.

Поставлена задача вирішується таким чином, що лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини, згідно з винаходом, виконаний у формі рідкого екстракту трави сону лучного із використанням води як екстрагента, при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10.

Сон лучний (*Pulsatilla pratensis* (L.) Mill.) містить протоанемонін, ранункулін, ефірну олію, дубильні речовини, сліди алкалоїдів, біциклічний лактан (анемонін), сапоніни. Рослину застосовують як заспокійливий, снодійний, гіпотензивний, анестезуючий засіб при лікуванні психічних захворювань, а також при підвищеному нервовому збудженні, при запамороченні, мігрені, безсонні, істерії, судомах [7].

У літературі відсутні дані про наявність вираженої седативної та снодійної активностей в екстракційних препаратах трави сону лучного.

Заявлений засіб отримують методом бісмацерації згідно ДФУ з використанням води очищеної як екстрагента [8].

Заявлений засіб отримують простим, доступним способом.

Винахід здійснюють наступним чином. Повітряно-суху траву сону лучного подрібнюють, вміщують в екстрактор та додають воду очищену, при співвідношенні сировина-екстрагент 1:10. Екстракцію здійснюють методом мацерації при температурі 70-80 °C протягом 1,5-2 годин. Процес повторюють двічі до повного вилучення біологічно активних речовин з сировини протягом 1,5-2 годин.

Отриманий рідкий екстракт - це рідина насиченого червоного винного кольору з характерним запахом і специфічним смаком.

Заявлений спосіб ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

5 кг повітряно-сухої сировини трави сону лучного вміщували в екстрактор, заливали 50 л гарячої води з урахуванням поглинання води сировиною. Екстракцію здійснювали методом

мацерації при температурі 70-80 °С протягом 1,5-2 годин. Повторну екстракцію тієї ж самої порції сировини здійснювали за аналогічних умов, при співвідношенні сировина:екстрагент 1:10 до повного вилучення біологічно активних речовин з сировини. Вихід екстракту становить 50 л.

Приклад 2

5 Нейротропну активність рідкого екстракту трави соню лучного вивчали на моделі хронічного нервово-м'язового напруження [9], що відтворювали протягом 5-ти, 15-ти та 30-ти діб, на 36 щурах лінії WAG середньою вагою 210-230 г. Імобілізаційний стрес моделювали шляхом щоденного утримування щурів впродовж 5 год. у пластикових клітках-пеналах. Тварин було розподілено на 6 груп по 6 тварин у кожній групі. Тваринам 1-ї групи - інтактні (умовна норма), та тваринам 2-ї групи перорально внутрішньошлунково через зонд вводили дистильовану воду об'ємом 1,5 мл. Тваринам 3-ї, 4-ї, 5-ї та 6-ї груп перорально внутрішньошлунково через зонд вводили по 0,5 мл, 1,0 мл, 15, мл та 2,0 мл відповідно рідкого екстракту соню лучного кожного дня за годину до експозиції стресу.

15 Тварин всіх груп декапітували під ефірним наркозом через 5 год. після моделювання імобілізаційного стресу, тобто на фоні максимальної експозиції стресу. Для дослідження використовували сироватку крові. Визначали перекисне окиснювання ліпідів (ПОЛ), а саме: рівень первинних продуктів окиснення - дієнових кон'югатів (ДК) та вторинних продуктів - малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометричним методом [10]. Також спектрофотометричним методом визначали стан антиоксидантної системи, а саме: активність каталази та супероксиддисмутази (СОД) [11].

20 З метою виявлення змін показників, що вивчались, їх визначали у контрольних та дослідних тварин після 5-ти, 15-ти та 30-ти діб.

Результати досліджень наведено в таблиці 1.

25 Стан ПОЛ визначали за кількістю продуктів пероксидації: ДК та ТБК-АП, які у інтактних тварин складали $14 \pm 0,64$ ммоль/л і $4,65 \pm 0,1$ ммоль/л відповідно. З даних табл. 1 видно, що за умов імобілізаційного стресу на етапі 5-ти діб ці показники значно підвищуються.

30 Рівень ДК досягав $30,72 \pm 1,06$ ммоль/л, що вдвічі більше за норму, ТБК-АП досягав $6,94 \pm 0,1$ ммоль/л, що 1,5 рази перевищувало контроль. На етапі 15-ти діб рівень ДК складав $34,85 \pm 0,85$ ммоль/л, що 2,5 рази більше за норму, ТБК-АП на рівні $7,15 \pm 0,1$ ммоль/л, що в двічі більше за контроль. На етапі 30-ти діб рівень ДК досягав $37,85 \pm 0,12$ ммоль/л, що втричі більше за норму, ТБК-АП складав $7,56 \pm 0,78$ ммоль/л, що в двічі більше за контроль.

Таблиця 1

Седативна та снодійна активність рідкого екстракту соню лучного

Показник	Термін дослід-ду	Інтактні тварини, n=6	Імобіліза-ційний стрес, n=6	Імобіліза-ційний стрес + 0,5 мл екстракту соню лучного, n=6	Імобіліза-ційний стрес + 1 мл екстракту соню лучного, n=6	Імобіліза-ційний стрес + 1,5 мл екстракту соню лучного, n=6	Імобіліза-ційний стрес + 2 мл екстракту соню лучного, n=6
1	2	3	4	5	6	7	8
ДК, ммоль/л	5 діб	$14,16 \pm 0,64$	$30,72 \pm 1,06^*$	$29,25 \pm 0,16^*$	$27,56 \pm 0,19^*$	$25,22 \pm 0,34^*$	$24,21 \pm 0,34^*$
	15 діб		$34,85 \pm 0,85^*$	$28,08 \pm 0,12^*$	$26,12 \pm 0,45^*$	$25,04 \pm 0,89^*$	$26,32 \pm 0,39^*$
	30 діб		$37,85 \pm 0,12^*$	$21,76 \pm 0,54^{*,**}$	$22,14 \pm 0,44^{*,**}$	$21,01 \pm 0,1^{*,**}$	$20,2 \pm 0,12^{*,**}$
МДА, мкмоль/л	5 діб	$4,65 \pm 0,10$	$6,94 \pm 0,16^*$	$5,89 \pm 0,17^*$	$5,67 \pm 0,34^*$	$5,47 \pm 0,32^*$	$5,43 \pm 0,45^*$
	15 діб		$7,15 \pm 0,45^*$	$6,91 \pm 0,25^*$	$6,44 \pm 0,21^*$	$6,12 \pm 0,21^*$	$6,07 \pm 0,56^*$
	30 діб		$7,56 \pm 0,78^*$	$5,21 \pm 0,21^{**}$	$5,14 \pm 0,06^{**}$	$4,98 \pm 0,03^{**}$	$4,17 \pm 0,67^{**}$
СОД, у.о	5 діб	$3,59 \pm 0,11$	$6,93 \pm 0,49^*$	$3,56 \pm 0,08^{**}$	$2,98 \pm 0,35^{**}$	$2,54 \pm 0,12^{*,**}$	$2,3 \pm 0,19^{*,**}$
	15 діб		$6,98 \pm 0,23^*$	$2,94 \pm 0,3^{*,**}$	$2,15 \pm 0,23^{**}$	$2,13 \pm 0,42^{*,**}$	$2,21 \pm 0,31^{*,**}$
	30 діб		$7,13 \pm 0,89^*$	$2,12 \pm 0,15^{*,**}$	$2,09 \pm 0,2^{*,**}$	$2,11 \pm 0,19^{*,**}$	$2,03 \pm 0,09^{*,**}$
Ката-лаза, у.о.	5 діб	$5,10 \pm 0,13$	$5,88 \pm 0,26^*$	$3,99 \pm 0,12^{*,**}$	$3,59 \pm 0,07^{*,**}$	$3,87 \pm 0,12^{*,**}$	$3,43 \pm 0,31^{*,**}$
	15 діб		$6,03 \pm 0,21^*$	$4,02 \pm 0,22^{*,**}$	$3,23 \pm 0,05^{*,**}$	$3,12 \pm 0,11^{*,**}$	$3,34 \pm 0,07^{*,**}$
	30 діб		$6,23 \pm 0,03^*$	$3,56 \pm 0,01^{*,**}$	$3,45 \pm 0,05^{*,**}$	$3,13 \pm 0,12^{*,**}$	$3,02 \pm 0,23^{*,**}$

Примітка: * - $P < 0,05$ в порівнянні з показниками інтактних тварин;

** - $P < 0,05$ в порівнянні з показниками групи тварин при моделюванні імобілізаційного стресу.

Дані табл. 1 свідчать, що на етапі 5-ти та 15-ти діб рідкий екстракт сону лучного в дозі 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл не знижують рівень ДК та ТБК-АП статистично вірогідно відносно іммобілізаційного стресу.

Зниження рівня даних показників спостерігається лише на етапі 30-ти діб статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та приближують до контролю при введенні рідкого екстракту сону лучного у всіх досліджуваних дозах. Так рівень ДК за умов іммобілізаційного стресу в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл складав $21,76 \pm 0,54$ ммоль/л, $22,14 \pm 0,44$ ммоль/л, $21,01 \pm 0,1$ ммоль/л та $20,2 \pm 0,12$ ммоль/л відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу ($37,85 \pm 0,12$ ммоль/л) ($P < 0,05$).

Рівень ТБК-АП за умов іммобілізаційного стресу в досліджуваних дозах складав $5,21 \pm 0,21$ ммоль/л (в дозі 0,5 мл), $5,14 \pm 0,06$ ммоль/л (в дозі 1,0 мл), $4,98 \pm 0,03$ ммоль/л (в дозі 1,5 мл) та $4,17 \pm 0,67$ ммоль/л (в дозі 2,0 мл), що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу ($7,56 \pm 0,78$ ммоль/л) ($P < 0,05$).

Таким чином, аналізуючи значення показників ПОЛ, можна зробити висновок, що показники ТБК-АП та ДК корегуються статистично достовірно відносно іммобілізаційного стресу лише на етапі 30-ти діб. Встановлено, серед більш широкий вплив на процеси ПОЛ у крові має екстракт сону лучного в дозі 1,5 мл та 2 мл.

Стан антиоксидантної системи визначали за кількістю продуктів каталази та СОД, які у інтактних щурів складають $5,10 \pm 0,13$ у.о. та $3,59 \pm 0,11$ у.о. Відповідно до даних табл. 1 видно, що за умов іммобілізаційного стресу ці показники значно підвищуються. Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 5-ти діб досягав значення $5,88 \pm 0,26$ у.о. що вірогідно достовірно перевищує норму ($P < 0,05$), СОД досягав $6,93 \pm 0,49$ у.о., що 2 рази перевищувало контроль. На етапі 15-ти діб рівень каталази був $6,03 \pm 0,21$ у.о., що 1,5 рази перевищувало норму, а показники СОД досягали рівня $6,98 \pm 0,23$ у.о., що в двічі більше за контроль. На етапі 30-ти діб рівень каталази складав $6,23 \pm 0,03$ у.о., що 2 рази перевищувало норму, СОД був на рівні $7,13 \pm 0,89$ у.о., що в 2,5 рази більше за значення контролю.

З даних табл. 1 видно, що на етапі 5-ти діб екстракт сону лучного впливав на рівень каталази та СОД у сироватці крові щурів статистично вірогідно достовірно знижуючи ці показники відносно іммобілізаційного стресу. Так, рівень СОД за умов іммобілізаційного стресу в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2,0 мл дорівнював $3,56 \pm 0,08$ у.о., $2,98 \pm 0,35$ у.о., $2,54 \pm 0,12$ у.о. та $2,3 \pm 0,19$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу ($6,93 \pm 0,149$ у.о., $P < 0,05$). Рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в досліджуваних дозах складав $3,99 \pm 0,12$ у.о., $3,59 \pm 0,07$ у.о., $3,87 \pm 0,12$ у.о. та $3,43 \pm 0,31$ у.о., що вірогідно достовірно відносно групи тварин, що піддавалися іммобілізаційному стресу ($5,88 \pm 0,26$ у.о., $P < 0,05$).

Подібна картина також спостерігалась при введенні екстракту сону лучного протягом 15-ти та 30-ти діб. Так, рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу на етапі 15-ти діб в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл складав $4,02 \pm 0,22$ у.о., $3,23 \pm 0,05$ у.о., $3,12 \pm 0,11$ у.о. та $3,34 \pm 0,07$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу ($6,03 \pm 0,21$ у.о., $P < 0,05$). Рівень СОД при цьому складав $2,94 \pm 0,3$ у.о., $2,15 \pm 0,23$ у.о., $2,13 \pm 0,42$ у.о. та $2,21 \pm 0,31$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу ($6,98 \pm 0,23$ у.о. та контролю $3,59 \pm 0,11$ у.о. ($P < 0,05$)).

На етапі 30-ти діб рівень каталази за умов іммобілізаційного стресу в дозах 0,5 мл, 1 мл, 1,5 мл та 2 мл складав $3,56 \pm 0,01$ у.о., $3,45 \pm 0,05$ у.о., $3,13 \pm 0,12$ у.о. та $3,02 \pm 0,23$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно групи тварин, які піддавалися іммобілізаційному стресу ($6,23 \pm 0,03$ у.о., $P < 0,05$). СОД був на рівні $2,12 \pm 0,15$ у.о., $2,09 \pm 0,2$ у.о., $2,11 \pm 0,19$ у.о. та $2,03 \pm 0,09$ у.о. відповідно, що вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу ($7,13 \pm 0,89$ у.о., $P < 0,05$) та контролю ($3,59 \pm 0,11$ у.о., $P < 0,05$).

Враховуючи результати дослідження показників ПОЛ (ДК та ТБК-АП) в умовах хронічного іммобілізаційного стресу, можна зробити висновок, що ці показники на рівні 5-ти та 15-ти діб не корегуються статистично достовірно відносно контролю. Лише на етапі 30-ти діб екстракт сону лучного знижував рівень ДК та ТБК-АП статистично вірогідно достовірно відносно іммобілізаційного стресу та приближав до контролю в дозах 1,5 мл та 2,0 мл.

Аналізуючи поведінкові реакції щурів та результати рівня досліджуваних біохімічних показників протягом всього періоду експерименту на етапі 5-ти, 15-ти та 30-діб, встановлено, що при введенні рідкого екстракту сону лучного спостерігається яскраво виражена седативна і снодійна дії.

Таким чином, заявлено новий лікувально-профілактичний засіб з вираженою седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини. Засіб практично позбавлений негативної побічної

дії, є нетоксичним, безпечним. Заявлений засіб одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

1. Полуэктов М. Г. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара / М.Г. Полуэктов, И.М. Русакова, Я.И. Левитин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - Вып. 109 (4). - С. 59-62.
2. Левитин Я.И. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. - М.: Медпрактика - М., 2005. - 115 с.
3. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в практике невролога / М.Г. Полуэктов // Неврология, психиатрия, психосоматика. - 2012. - № 4. - С. 18-24.
4. Компендиум. Лекарственные препараты on-line: специализированное медицинское интернет-издание для врачей, провизоров, фармацевтов, студентов медицинских и фармацевтических вузов [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://compendium.com.ua>.
5. Понов А. П. Лесные целебные растения. - М.: Лесная промышленность, 1973. - С. 155-156.
6. Пат. 2113232 RU, МПК А61К35/78. Седативное лекарственное средство "Феминальгин" 03.04.1996; опубл. 20.06.1998, Бюл. № 20.
7. Юзепчук С.В. Род 528. Прострел - Pulsatilla // Флора СССР. В 30 т. / Гл. ред. акад. В.Л. Комаров; Ред. тома Б.К. Шишкин. - М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1937. - Т. VII. - С. 301-302.
8. Державна Фармакопея України / Держ. п-во "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид., 1 допов. - Х.: РІРЕГ, 2004. - 494 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией чл.-корр. РАМН, профессора Р.У. Хабриева. - 2-изд., перераб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - С. 257-258.
10. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы) / под ред. профессора А.И. Карпищенко // Санкт-Петербург: "Интермедика". - 1997. - С. 48-52.
11. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. - 1990. - № 2. - С. 88-91.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Лікувально-профілактичний засіб з седативною та снодійною дією на основі рослинної сировини, який **відрізняється** тим, що виконаний у формі рідкого екстракту трави сону лучного із використанням води як екстрагента, при співвідношенні сировина-екстрагент - 1:10.