

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038024**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.24

(21) Номер заявки
201892617

(22) Дата подачи заявки
2018.12.12

(51) Int. Cl. *A61K 36/533* (2006.01)
A61K 36/84 (2006.01)
A61K 36/534 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 13/06 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ СЕДАТИВНЫМ, СНОТВОРНЫМ, СПАЗМОЛИТИЧЕСКИМ, УМЕРЕННЫМ ГИПОТЕНЗИВНЫМ И КАРДИОТОНИЧЕСКИМ, ЖЕЛЧЕГОННЫМ, АНТИСЕПТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЯМИ

(43) 2020.06.30

(96) 2018000157 (RU) 2018.12.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОТКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ
ОБЩЕСТВО "ФАРМСТАНДАРТ-
ЛЕКСРЕДСТВА" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Прохода Евгений Федорович, Рыкова
Нина Ивановна, Обухов Александр
Александрович, Волнухин Артем
Витальевич (RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.,
Гавриков К.В., Стукалова В.В. (RU)**

(56) Валемидин® (Valemidin®) РЕГИСТР
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ® РЛС®
15.11.2017. Найдено в сети Интернет 14.02.2019
<URL: https://web.archive.org/web/20171115012747/https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36914.htm> весь
текст

Корвалол Фито капли. 22.03.2018.
Найдено в сети Интернет 14.02.2019
<URL: <https://web.archive.org/web/20180322211408/http://www.korvalol.ru/instruction>> весь текст
EA-B1-021571

(57) Изобретение относится к фармакологии и медицине, в частности к неврологии, психотерапии и психиатрии, и может быть использовано для получения композиции для лечения и/или профилактики заболеваний/состояний, сопровождающихся повышенной нервной возбудимостью, нарушений сна неорганической природы и неврастении. Задачей настоящего изобретения является создание не менее эффективной (по сравнению с прототипом) композиции с улучшенным профилем безопасности, обладающей седативным, снотворным, спазмолитическим, умеренным гипотензивным и кардиотоническим, желчегонным, антисептическим действиями, снижающей частоту и увеличивающей силу сердечных сокращений. Задача решается созданием фармацевтической композиции, обладающей седативным, снотворным, спазмолитическим, умеренным гипотензивным и кардиотоническим, желчегонным, антисептическим действиями, снижающей частоту и увеличивающей силу сердечных сокращений, включающей пустырника травы настойку, этилбромизовалерианат, мяты перечной масло, дифенгидрамин и вспомогательные вещества в весовом соотношении компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин - (200,0-800,0):(15,0-25,0):(1,0-2,0):(0,5-1,5) соответственно, причем пустырника травы настойка представляет собой спиртовую настойку травы пустырника.

B1**038024****038024****B1**

Изобретение относится к фармакологии и медицине, в частности к неврологии, психотерапии и психиатрии, и может быть использовано для получения композиции для лечения и/или профилактики заболеваний/состояний, сопровождающихся повышенной нервной возбудимостью, нарушений сна неорганической природы и неврастении.

Лечение и профилактика пограничных нервно-психических расстройств представляет актуальную проблему клинической медицины. Росту распространенности этих состояний способствуют увеличение темпа жизни, обилие информации, преобладание умственного труда и высокая социальная напряженность. Формируемый перечисленными факторами хронический стресс лежит в основе патогенеза психо-вегетативных нарушений, среди которых одними из наиболее распространенных являются состояния, сопровождающиеся повышенной нервной возбудимостью, нарушения сна и неврастения [1].

В большинстве своем эти расстройства носят функциональный характер и не представляют прямой опасности для жизни и здоровья пациента. Вместе с тем, они могут причинять существенный субъективный дискомфорт и значительно ограничивать профессиональную и социальную активность, делая соматически здорового трудоспособного человека постоянным пациентом медицинских организаций [2].

Лечение невротических состояний, как правило, длительное и включает в себя несколько компонентов - это немедикаментозные мероприятия и лекарственная терапия. Перечень используемых лекарственных препаратов достаточно широк и состоит из представителей разных групп (анксиолитики, антидепрессанты, гипнотики и др.). Существенный удельный вес в этом перечне имеют лекарственные препараты растительного происхождения, большинство из которых может приниматься пациентом в составе комплексной терапии без назначения врача, так называемые безрецептурные лекарственные средства [3, 4]. Широко применяются растительные лекарственные препараты, включающие действующие вещества на основе боярышника, пустырника, валерианы и мяты. Боярышник обладает спазмолитическим, седативным действием, уряжает частоту и увеличивает силу сердечных сокращений. Пустырник обладает седативным действием, уряжает частоту и увеличивает силу сердечных сокращений, проявляет гипотензивные свойства. Валериана оказывает седативное и спазмолитическое действия. Мята перечная обладает успокаивающим, антисептическим, болеутоляющим, спазмолитическим и желчегонным действием, а также оказывает рефлекторный коронарорасширяющий эффект [2, 4].

Из уровня техники (Инструкция по применению лекарственного препарата "Валемидин"®, ООО "Фармамед", ЛСР-000057, опублик. 04.08.2016, [5]) известно о создании препарата на основе боярышника, пустырника, валерианы и мяты с добавлением дифенгидрамина в форме капель спиртовых, что позволило повысить седативный, спазмолитический, снотворный и гипотензивный эффект растительных компонентов за счет дополнительного механизма действия - блокады гистаминовых H₁-рецепторов. Указанный препарат "Валемидин"® является наиболее близким к предлагаемому изобретению и выбран в качестве прототипа.

Как видно из табл. 1, качественный состав прототипа предрасполагает к суммированию фармакологических эффектов. С учетом области применения, суммирование спазмолитического и седативного действий может иметь положительное значение. При этом суммирование влияния действующих веществ на деятельность сердечно-сосудистой системы может быть причиной чрезмерного урежения частоты сердечных сокращений и снижения артериального давления. Этот риск усугубляется наличием в составе этилового спирта, объемная доля которого составляет не менее 70%, также обладающего седативным действием, снижающего артериальное давление и уряжающего частоту сердечных сокращений.

Таблица 1. Фармакологические свойства действующих веществ прототипа

Действующее вещество	Фармакологические свойства
Боярышника экстракт	Спазмолитическое действие Седативное действие Увеличение силы сердечных сокращений Снижение частоты сердечных сокращений
Пустырника экстракт	Седативное действие Снижение частоты сердечных сокращений Увеличение силы сердечных сокращений Гипотензивное действие
Валерианы экстракт	Седативное действие Спазмолитическое действие
Мяты экстракт	Спазмолитическое действие Желчегонное действие Антисептическое действие
Дифенгидрамин	Спазмолитическое действие Седативное действие Снотворное действие Гипотензивное действие Снижение частоты сердечных сокращений

Представленные выше, а также другие известные сведения уровня техники свидетельствуют о целесообразности разработки композиции, нивелирующей недостатки и сохраняющей преимущества прототипа.

Задачей настоящего изобретения является создание не менее эффективной (по сравнению с прототипом) композиции с улучшенным профилем безопасности, обладающей седативным, снотворным, спазмолитическим, гипотензивным, желчегонным, антисептическим действиями, снижающей частоту и увеличивающей силу сердечных сокращений. Технический результат - повышение безопасности и сохранение эффективности лечения и профилактики на амбулаторном этапе заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной нервной возбудимостью, нарушений сна неорганической природы, неврастении, а также расширение арсенала безопасных седативных препаратов.

Поставленная задача решается, а технический результат достигается путем создания фармацевтической композиции, обладающей седативным, снотворным, спазмолитическим, гипотензивным, желчегонным, антисептическим действиями, снижающей частоту и увеличивающей силу сердечных сокращений, включающая пустырника травы настойку, этилбромизовалерианат (этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты), мяты перечной масло, дифенгидрамин, а также вспомогательные вещества, причем в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (200,0-800,0):(15,0-25,0):(1,0-2,0):(0,5-1,5) соответственно.

Согласно предпочтительным вариантам реализации указанный технический результат также достигается тем, что

в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (290,0-730,0):(15,0-25,0):(1,0-2,0):(0,5-1,5) соответственно;

в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (200,0-800,0):20,0:1,5:1,0 соответственно;

в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (290,0-730,0):20,0:1,5:1,0 соответственно;

вспомогательные вещества выбирают из группы, включающей спирт этиловый, воду очищенную, лактозы моногидрат, бета-циклодекстрин, крахмал картофельный, магния алюмосиликат, магния стеарат, тальк;

упомянутая композиция имеет следующее содержание компонентов, мас. %:

пустырника травы настойка - 72,00,

этилбромизовалерианат - 20,00,

мяты перечной масло - 1,42,

дифенгидрамин - 1,0,

вода очищенная до 100;

упомянутая композиция обладает улучшенным профилем безопасности;

дифенгидрамин присутствует в форме гидрохлорида;

для получения 1000 мл пустырника травы настойки используют 200 г пустырника травы и достаточное количество 70% этилового спирта;

однократная доза пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина составляет 540,0 мг, 15,0 мг, 1,1 мг и 0,75 мг соответственно;

суточная доза пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина составляет 1620,0 мг, 45,0 мг, 3,3 мг и 2,2 мг соответственно;

упомянутая композиция находится в форме капель для приема внутрь, капсулы, эмульсии или суспензии.

Задача была решена на основе создания композиции, предназначенной для перорального введения, полученной путем экспериментального подбора качественного и количественного состава действующих веществ и содержания этилового спирта (табл.2).

Таблица 2. Качественный и количественный состав действующих веществ разработанной композиции и прототипа в 25 мл раствора

	Разработанная композиция		Прототип*	
Действующее вещество	Качественный состав	Количественный состав	Качественный состав	Количественный состав
Боярышника	-	-	Настойка	420 мг

экстракт			боярышника	
Пустырника экстракт	Пустырника травы настойка	18000,0 мг	Пустырника травы настойка	7400,0 мг
Валерианы экстракт	Этилбромизовалерианат	500,0 мг*	Валерианы настойка	7400 мг*
Мяты экстракт	Мяты перечной масло	35,5 мг**	Мяты перечной настойка	3480 мг**
Дифенгидрамин	Дифенгидрамин	25,0 мг	Дифенгидрамин	25,0 мг
Этиловый спирт	Этиловый спирт	47,5%	Этиловый спирт	70,0%

* Дозировки, сопоставимые в пересчете на валериановую кислоту.

** Дозировки, сопоставимые в пересчете на L-ментол.

Экспериментальным путем неожиданно было установлено существенное улучшение профиля безопасности при сохранении сопоставимого фармакологического действия при исключении из состава прототипа настойки боярышника, увеличении дозы настойки пустырника на 59% и уменьшения объемного веса этилового спирта на 22,5% (если учитывать, что объемная доля этилового спирта в прототипе составляет 70%). Последнее было достигнуто за счет замены настойки валерианы лекарственной корневищ с корнями на этилбромизовалерианат в сопоставимой по валериановой кислоте дозе, а также за счет замены настойки мяты перечной листьев на мяты перечной масло в сопоставимой по L-ментолу дозе. Разработанная авторами настоящего изобретения композиция включает пустырника травы настойку, этилбромизовалерианат, мяты перечной масло и дифенгидрамин и вспомогательные вещества, при следующем весовом соотношении компонентов: пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин (290,0-730,0):(15,0-25,0):(1,0-2,0):(0,5-1,5) соответственно.

Предпочтительными соотношениями компонентов являются соотношения пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин - (200,0-800,0):20,0:1,5:1,0 соответственно.

Еще более предпочтительными соотношениями компонентов являются (290,0-730,0):20,0:1,5:1,0; особенно предпочтительно соотношение 720,0:20,0:1,5:1,0 соответственно.

Соотношение активных компонентов к вспомогательным веществам может варьироваться в достаточно широких пределах и составлять 0,33:1,0 для жидких лекарственных форм и 7,8:1,0 - для твердых лекарственных форм.

При этом однократная доза действующих веществ пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина составляет 540,0 мг, 15,0 мг, 1,1 мг и 0,75 мг соответственно; суточная доза - 1620,0 мг, 45,0 мг, 3,3 мг и 2,2 мг соответственно.

Лекарственная форма для перорального введения может быть твердой или жидкой представлять собой капсулу, эмульсию или суспензию.

В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы вода очищенная (для жидких лекарственных форм), лактозы моногидрат, бета-циклодекстрин, крахмал картофельный, магния алюмосиликат, магния стеарат, тальк (для твердых лекарственных форм) и другие известные функциональные добавки для той или иной лекарственной формы.

Все компоненты, входящие в состав композиций, разрешены к применению в медицинской практике. Композиции готовятся с использованием приемов и методов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Состав композиции теоретически обоснован; практически показана высокая фармакологическая эффективность.

Композиция заявляемого состава обладает седативным, снотворным, спазмолитическим, умеренным гипотензивным и кардиотоническим, желчегонным, антисептическим действиями.

Заявленную композицию рекомендуется применять:

при повышенной нервной возбудимости;

в качестве седативного средства при нарушении сна, не связанного с органическими нарушениями центральной нервной системы;

при неврастении.

В частном случае реализации изобретения на 1 мл заявляемой композиции в форме капель прихотится:

пустырника травы настойки - 720,0 мг; этилбромизовалерианата - 20,0 мг; масла листьев мяты перечной - 1,42 мг; дифенгидрамина гидрохлорида - 1,00 мг; воды очищенной - до 1,0 мл.

При приготовлении фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению использовались следующие готовые субстанции:

пустырника травы настойка, производитель ЗАО "Ярославская фармацевтическая фабрика" (Россия);

этилбромизовалерианат (этиловый эфир альфа-бромизовалериановой кислоты), производитель ОАО "Фармстандарт-Лексредства" (Россия);

масла листьев мяты перечной, производитель "Бхагат Ароматикс Лтд" (Индия);
дифенгидрамина гидрохлорид, производитель "Бейджинг Тайанг Индастри Ко. Лтд" (Китай); "Суприя Лайфсайенс Лтд" (Индия).

Заявителю из уровня техники неизвестны пероральные лекарственные средства для лечения и/или профилактики заболеваний и состояний, сопровождающихся повышенной нервной возбудимостью, нарушений сна неорганической природы, неврастении на основе композиции пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина.

Заявителем впервые на лабораторных крысах по общепринятым тестам при пероральном приеме было показано достоверное преимущество композиции над прототипом по профилю безопасности (статистическая значимость различий изученных параметров с $p < 0,05$) при сопоставимой эффективности (отсутствие статистически значимых различий изученных параметров - $p > 0,05$). Полученные в эксперименте данные позволяют ожидать достижения аналогичных результатов в клинической практике.

Данное свойство обнаружено заявителем впервые, и по его сведению оно не было раскрыто в предшествующем уровне техники и не вытекает с очевидностью для специалистов из последнего.

Улучшение профиля безопасности может быть связано с двумя факторами - с уменьшением объемной доли этилового спирта и с исключением влияния экстракта боярышника. Тем самым могло быть достигнуто уменьшение суммирующего вклада этих компонентов в снижение артериального давления и урежение частоты сердечных сокращений.

Сохранение сопоставимого фармакологического эффекта можно объяснить увеличением объемного веса пустырника травы настойки в составе композиции.

Такой эффект также может быть следствием других взаимодействий действующих веществ.

Далее приводятся примеры осуществления изобретения, которые, однако, не охватывают все возможные варианты осуществления изобретения и не ограничивают заявленное изобретение.

Примеры осуществления изобретения и реализации назначения

Пример 1. Получение капель на основе пустырника настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина.

В реактор отвешивают необходимое количество настойки пустырника, добавляют при перемешивании предварительно взвешенные этилбромизовалерианат, масло мяты перечной, дифенгидрамин, перемешивают и доводят до необходимого объема водой очищенной. Полученный раствор разливают в стеклянные флаконы-капельницы.

Состав компонентов действующих и вспомогательных веществ по примеру представлен в табл. 3.

Таблица 3. Примеры составов компонентов действующих и вспомогательных веществ на 1 мл

	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5
Пустырника травы настойка, мг	720,0	800,0	290,0	200,0	800,0
Этилбромизовалерианат, мг	20,0	15,0	25,0	20,0	20,0
Мяты перечной листьев масло, мг	1,42	2,00	1,00	1,5	1,5
Дифенгидрамина гидрохлорид, мг	1,0	0,5	1,5	1,0	1,0
Вода очищенная	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл

Пример 2. Оценка профиля безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы.

Исследование проведено на аутбредных крысах-самцах. Вес животных к началу исследования - 250-300 г, количество - 60. Дозировка соответствовала разовой дозе для человека, с использованием коэффициентов пересчета. Разработанную композицию изучали в диапазоне доз по пустырника травы настойке, этилбромизовалерианату, мяты перечной маслу и дифенгидрамину 11,9-48,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 0,09 мг/кг и 0,06 мг/кг соответственно. Для сравнения изучали прототип в дозах по валерианы настойке - 19,0 мг/кг, пустырника настойке - 19,0 мг/кг, боярышника настойке - 1,1 мг/кг, мяты перечной настойке - 8,9 мг/кг, дифенгидрамину - 0,1 мг/кг. Введение разработанной композиции и прототипа проводилось с помощью атравматического зонда однократно. Основными параметрами, позволяющими оценить влияние на деятельность сердечнососудистой системы, были величина систолического артериального давления (САД), величина диастолического артериального давления (ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Как видно из табл. 4-6, на фоне введения разработанной композиции при объемной доле пустырника травы настойки 89,8-97,2% и соотношении действующих веществ пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной маслу:дифенгидрамин в диапазоне (199,0-800,0):20,0:1,5:1,0 отмечалось достоверно менее значимое, по сравнению с прототипом, влияние на снижение САД, ДАД и ЧСС. При объемной доле пустырника травы настойки 97,0% и соотношении действующих веществ 720,0:20,0:1,5:1,0 статистически значимые различия ($p < 0,05$) разработанной композиции и прототипа были получены для степени снижения САД (разница - 7,3%), доли случаев снижения САД ниже физиологической нормы (разница 20,0%), степени снижения ЧСС (разница 4,0%), доли случаев снижения ЧСС ниже физиологической нормы (разница 30,0%). При объемной доле пустырника травы настойки 89,8% и

соотношении действующих веществ 199,0:20,0:1,5:1,0 статистически значимые различия ($p<0,05$) изучаемой композиции и прототипа были получены для степени снижения САД (разница 7,9%), доли случаев снижения САД ниже физиологической нормы (разница 20,0%), степени снижения ДАД (разница 7,1%), доли случаев снижения ДАД ниже физиологической нормы (разница 20,0%), степени снижения ЧСС (разница 5,2%), доли случаев снижения ЧСС ниже физиологической нормы (разница 30,0%). При объемной доле пустырника травы настойки 97,2% и соотношении действующих веществ 800,0:20,0:1,5:1,0 статистически значимые различия ($p<0,05$) разработанной композиции и прототипа были получены для степени снижения ЧСС (разница 2,9%), доли случаев снижения ЧСС ниже физиологической нормы (разница 30,0%).

Таблица 4. Динамика параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 43,2 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 720,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р- значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика САД (%)	-8,4	2,1	-15,7	2,7	<0,05
Доля животных со снижением САД ниже физиологической нормы (%)	0,0	0,0	20,0	24,8	<0,05
Динамика ДАД (%)	-12,7	1,9	-16,3	2,1	>0,05
Доля животных со снижением ДАД ниже физиологической нормы (%)	10,0	18,6	20,0	24,8	>0,05
Динамика ЧСС (%)	-2,1	0,8	-6,1	0,9	<0,05
Доля животных со снижением ЧСС ниже физиологической нормы (%)	0,0	0,0	30,0	28,4	<0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таблица 5. Динамика параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 11,9 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 199,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг\кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика САД (%)	-7,8	1,9	-15,7	2,7	<0,05
Доля животных со снижением САД ниже физиологической нормы (%)	0,0	0,0	20,0	24,8	<0,05
Динамика ДАД (%)	-9,2	1,3	-16,3	2,1	<0,05
Доля животных со снижением ДАД ниже физиологической нормы (%)	0,0	0,0	20,0	24,8	<0,05
Динамика ЧСС (%)	-0,9	0,1	-6,1	0,9	<0,05
Доля животных со снижением ЧСС ниже физиологической нормы (%)	0,0	0,0	30,0	28,4	<0,05
со снижением ЧСС ниже физиологической нормы (%)					

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таблица 6. Динамика параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 48,0 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 800,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р- значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика САД (%)	-10,4	1,9	-15,7	2,7	>0,05
Доля животных со снижением САД ниже физиологической нормы (%)	10,0	18,6	20,0	24,8	>0,05
Динамика ДАД (%)	-13,8	2,3	-16,3	2,1	>0,05
Доля животных со снижением ДАД ниже физиологической нормы (%)	0,0	0,0	20,0	24,8	>0,05
Динамика ЧСС (%)	-3,2	0,9	-6,1	0,9	<0,05
Доля животных со снижением ЧСС ниже физиологической нормы (%)	0,0	0,0	30,0	28,4	<0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Было обнаружено уменьшение отрицательного влияния разработанной композиции на частоту сердечных сокращений и величину артериального давления при снижении объемной доли этилового спирта и пустырника травы настойки и уменьшение выявленного свойства по мере увеличения дозы пустырника травы настойки. Экспериментально было установлено верхнее предельное значения объемного веса пустырника травы настойки - 97,2%, при соотношении действующих веществ пустырника травы настойки:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин - 800,0:20,0:1,5:1,0, при котором выявленное свойство имеет место, а также объемный вес и соотношение действующих веществ, ассоциирующиеся с его утратой - отсутствием достоверных различий с прототипом по всем параметрам - 97,3% и 801,0:20,0:1,5:1,0 (табл. 7).

Таблица 7. Динамика параметров деятельности сердечно-сосудистой системы у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 48,1 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 801,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р- значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика САД (%)	-11,0	1,8	-15,7	2,7	>0,05
Доля животных со снижением САД ниже физиологической нормы (%)	10,0	18,6	20,0	24,8	>0,05
Динамика ДАД (%)	-13,6	2,1	-16,3	2,1	>0,05
Доля животных со снижением ДАД ниже физиологической нормы (%)	10,0	18,6	20,0	24,8	>0,05
Динамика ЧСС (%)	-3,3	1,2	-6,1	0,9	>0,05
Доля животных со снижением ЧСС ниже физиологической нормы (%)	10,0	18,6	30,0	28,4	>0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таким образом, у здоровых крыс исключение из композиции настойки боярышника и уменьшение доли этилового спирта на 22,5%, при объемной доле пустырника травы настойки 89,8-97,2% и соотношении пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной листьев масла и дифенгидрамина - (199,0-800,0):20,0:1,5:1,0, обеспечивает достоверное уменьшение степени снижения САД, ДАД, ЧСС и доли случаев снижения значений параметров ниже физиологической нормы. Достоверность различий была наиболее выраженной при объемной доле пустырника травы настойки 89,8% и соотношении действующих веществ 199,0:20,0:1,5:1,0, что выражалось в уменьшении степени снижения САД - на 7,9%, доли случаев снижения САД ниже физиологической нормы - на 20,0%, степени снижения ДАД - на 7,1%, доли случаев снижения ДАД ниже физиологической нормы - на 20,0%, степени снижения ЧСС - на 5,2%, доли случаев снижения ЧСС ниже физиологической нормы - на 30,0%. При объемной доле пустырника травы настойки 97,3% и соотношении действующих веществ пустырника травы настойки:этилбромизовалерианат:мяты перечной масла:дифенгидрамин, равном 801,0:20,0:1,5:1,0, улучшение профиля безопасности разработанной композиции в отношении сердечно-сосудистой системы утрачивалось - значения параметров сравнения разработанной композиции и прототипа статистически значимых различий не имели.

Пример 3. Влияние на параметры активности у крыс.

Исследование проведено на аутбредных крысах-самцах. Вес животных к началу исследования: 250-300 г, количество: 60. Разработанную композицию изучали в диапазоне доз по пустырника травы настойке, этилбромизовалерианату, мяты перечной масла и дифенгидрамину 11,9-48,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 0,09 мг/кг и 0,06 мг/кг соответственно. Для сравнения изучали прототип в дозах по валерианы настойке - 19,0 мг/кг, пустырника настойке - 19,0 мг/кг, боярышника настойке - 1,1 мг/кг, мяты перечной настойке - 8,9 мг/кг, дифенгидрамину 0,1 мг/кг. Введение разработанной композиции и прототипа проводилось с помощью атравматического зонда однократно. Основными параметрами, позволяющими оценить влияние на активности, были общая активность, количество стереотипных движений, общая дистанция, пройденная животным и время отдыха.

Как видно из таблиц 8-10, на фоне введения изучаемой композиции с объемной долей пустырника травы настойки 89,9-97,3% и соотношением пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0 отмечалось сопоставимое с прототипом влияние на параметры активности, что выражалось в отсутствии статистически значимых различий ($p>0,05$) значений параметров сравнения.

Таблица 8. Динамика параметров активности у крыс
(относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 43,2 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 720,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика общей активности (%)	-41,3	12,8	-54,6	13,0	>0,05
Динамика стереотипных движений (%)	-38,1	12,2	-37,9	12,9	>0,05
Динамика общей дистанции (%)	-36,2	15,9	-39,2	14,0	>0,05
Динамика времени отдыха (%)	58,0	21,2	69,1	23,7	>0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таблица 9. Динамика параметров активности у крыс
(относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 12,0 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 200,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика общей активности (%)	-22,1	11,1	-54,6	13,0	>0,05
Динамика стереотипных движений (%)	-11,0	9,9	-37,9	12,9	>0,05
Динамика общей дистанции (%)	-22,7	12,1	-39,2	14,0	>0,05
Динамика времени отдыха (%)	34,1	12,8	69,1	23,7	>0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таблица 10. Динамика параметров активности у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 48,1 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 801,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика общей активности (%)	-49,8	13,0	-54,6	13,0	>0,05
Динамика стереотипных движений (%)	-40,9	12,8	-37,9	12,9	>0,05
Динамика общей дистанции (%)	-39,9	16,5	-39,2	14,0	>0,05
Динамика времени отдыха (%)	67,0	20,3	69,1	23,7	>0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Было установлено, что влияние разработанной композиции на активность зависит от соотношения действующих веществ. Так, уменьшение объемной доли пустырника травы настойки до 89,8% и соотношение действующих веществ пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масла:дифенгидрамин, равное 199,0:20,0:1,5:1,0, ведет к снижению влияния разработанной композиции на активность и появлению статистически значимых различий ($p < 0,05$) с прототипом по динамике общей активности (разница 34,6%) (табл. 11). Экспериментально были установлены предельные значения удельного объема настойки пустырника - 89,9-97,3% и ее соотношения с другими действующими веществами - (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0, при которых имеет место сопоставимое с прототипом влияние на активность.

Таблица 11. Динамика параметров активности у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 11,9 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 199,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
	М	SD	М	SD	
Динамика общей активности (%)	-20,0	10,0	-54,6	13,0	<0,05
Динамика стереотипных движений (%)	-10,9	9,1	-37,9	12,9	>0,05
Динамика общей дистанции (%)	-20,1	12,8	-39,2	14,0	>0,05
Динамика времени отдыха (%)	32,2	11,3	69,1	23,7	>0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таким образом, у здоровых крыс сопоставимое с прототипом влияние изучаемой композиции на параметры активности достигалось увеличением объемной доли настойки пустырника до 89,9-97,3%, при ее соотношении с другими действующими веществами (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0, что выражалось в отсутствии статистически значимых различий ($p>0,05$). Увеличение доли настойки пустырника не сопровождалось утратой данного свойства, в то время как снижение приводило к уменьшению его выраженности. При уменьшении доли настойки пустырника до 89,8% и ее соотношении с другими действующими веществами 199,0:20,0:1,5:1,0, сопоставимое с прототипом влияние разработанной композиции на активность утрачивалось - разница величин динамики общей активности достигала статистической значимости ($p<0,05$).

Пример 4. Влияние на параметры тревожности у крыс.

Исследование проведено на аутбредных крысах-самцах. Вес животных к началу исследования 250-300 г, количество - 60. Разработанную композицию изучали в диапазоне доз по пустырника травы настойке, этилбромизовалерианату, мяты перечной маслу и дифенгидрамину 11,9-48,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 0,09 мг/кг и 0,06 мг/кг соответственно. Для сравнения изучали прототип в дозах по валерианы настойке - 19,0 мг/кг, пустырника настойке - 19,0 мг/кг, боярышника настойке - 1,1 мг/кг, мяты перечной настойке - 8,9 мг/кг, дифенгидрамину - 0,1 мг/кг. Введение разработанной композиции и прототипа проводилось с помощью атравматического зонда однократно. Основными параметрами, позволяющими оценить влияние на тревожность, были время нахождения в закрытых и открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, количества стоек у стенки закрытого рукава и свешиваний у края открытого рукава приподнятого крестообразного лабиринта.

Как видно из табл. 12-14, на фоне введения изучаемой композиции с объемной долей пустырника травы настойки 89,9-97,3% и соотношением пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина 200,0-801,0:20,0:1,5:1,0 отмечалось сопоставимое с прототипом влияние на параметры тревожности, что выражалось в отсутствии статистически значимых ($p>0,05$) различий.

Таблица 12. Динамика параметров тревожности у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения		Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 43,2 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 720,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
Динамика времени нахождения в	Закрытый рукав	М	SD	М	SD	
		-0,9	0,2	-0,6	0,2	>0,05

закрытых и открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (%)	Открытый рукав	4,5	0,8	3,7	0,2	>0,05
Динамика количества стоек у стенки закрытого рукава и свешиваний у края открытого рукава приподнятого крестообразного лабиринта (%)	Закрытый рукав	-71,6	22,4	-87,4	23,7	>0,05
	Открытый рукав	-76,8	21,0	-81,0	24,0	>0,05

М-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таблица 13. Динамика параметров тревожности у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения		Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 12,0 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 200,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
		М	SD	М	SD	
Динамика времени нахождения в закрытых и открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта	Закрытый рукав	-0,7	0,2	-0,6	0,2	>0,05
	Открытый рукав	4,1	0,4	3,7	0,2	>0,05

(%)						
Динамика количества стоек у стенки закрытого рукава и свешиваний у края открытого рукава приподнятого крестообразного лабиринта (%)	Закрытый рукав	-64,6	20,3	-87,4	23,7	>0,05
	Открытый рукав	-70,0	19,8	-81,0	24,0	>0,05

M-среднее значение, *SD*-стандартное отклонение

Таблица 14. Динамика параметров тревожности у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения		Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 48,1 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 801,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
		M	SD	M	SD	
Динамика времени нахождения в закрытых и открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (%)	Закрытый рукав	-1,1	0,3	-0,6	0,2	>0,05
	Открытый рукав	5,6	0,9	3,9	0,2	>0,05
Динамика количества стоек у стенки закрытого рукава и свешиваний у края открытого рукава приподнятого крестообразного лабиринта (%)	Закрытый рукав	-81,2	24,1	-87,4	23,7	>0,05
	Открытый рукав	-82,1	23,3	-81,0	24,0	>0,05

M-среднее значение, *SD*-стандартное отклонение

Было установлено, что уменьшение объемной доли пустырника травы настойки сопровождается

снижением влияния разработанной композиции на тревожность. При снижении объемной доли пустырника травы настойки до 89,8% и соотношение действующих веществ пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин, равном 199,0:20,0:1,5:1,0, влияние разработанной композиции на тревожность по динамике времени нахождения в закрытых и открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта было статистически значимо ($p < 0,05$) менее выраженным, по сравнению с прототипом (см. табл. 15). Экспериментально были установлены предельные значения удельного веса пустырника травы настойки - 89,9-97,3% и ее соотношения с другими действующими веществами - (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0, при которых имеет место сопоставимое с прототипом влияние на тревожность.

Таблица 15. Динамика параметров тревожности у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения		Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 11,9 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 199,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
		M	SD	M	SD	
Динамика времени нахождения в закрытых и открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (%)	Закрытый рукав	-0,4	0,1	-0,8	0,2	<0,05
	Открытый рукав	2,1	0,2	3,7	0,2	<0,05
Динамика количества стоек у стенки закрытого рукава и свешиваний у края открытого рукава приподнятого крестообразного лабиринта (%)	Закрытый рукав	-53,2	25,1	-87,4	23,7	>0,05
	Открытый рукав	-54,9	22,1	-81,0	24,0	>0,05

M-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таким образом, у здоровых крыс сопоставимое с прототипом влияние разработанной композиции на тревожность проявлялось при объемном весе пустырника травы настойки 89,9-97,3%, при ее соотношении с другими действующими веществами пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин, равном (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0, что выражалось в отсутствии статистически значимых различий значений параметров сравнения. При объемном весе пустырника травы настойки 89,8% и ее соотношении с другими действующими веществами 199,0:20,0:1,5:1,0 сопоставимость с прототипом по влиянию на тревожность утрачивалась, что проявлялось в достижении разницы между значениями сравниваемых параметров статистической значимости.

Пример 5. Влияние на моторную координацию и сопротивление усталости у крыс.

Исследование проведено на аутбредных крысах-самцах. Вес животных к началу исследования 250-300 г, количество - 60. Разработанную композицию изучали в диапазоне доз по пустырника травы настойке, этилбромизовалерианату, мяты перечной маслу и дифенгидрамину 11,9-48,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 0,09

мг/кг и 0,06 мг/кг соответственно. Для сравнения изучали прототип в дозах по валерианы настойке - 19,0 мг/кг, пустырника настойке - 19,0 мг/кг, боярышника настойке - 1,1 мг/кг, мяты перечной настойке - 8,9 мг/кг, дифенгидрамину 0,1 мг/кг. Введение разработанной композиции и прототипа проводилось с помощью атравматического зонда однократно. Основными параметрами, позволяющими оценить влияние на моторную координацию и сопротивление усталости были количество свешиваний у края открытого рукава лабиринта и время до падения с вращающегося стержня.

Как видно из таблиц 16-18, на фоне введения разработанной композиции с объемной долей пустырника травы настойки 89,9-97,3% и соотношением пустырника травы настойки, этилбромизовалерианата, мяты перечной масла и дифенгидрамина (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0 отмечалось сопоставимое с прототипом влияние на параметры моторной координации и сопротивления усталости, что выражалось в отсутствии статистической значимости ($p>0,05$) значений параметров сравнения.

Таблица 16. Динамика моторной координации и сопротивления усталости у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 43,2 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 720,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойки в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		p-значение (t - критерий)
	M	SD	M	SD	
Динамика количества свешиваний у края открытого рукава лабиринта (%)	67,7	18,7	66,1	19,4	>0,05
Динамика времени до падения с вращающегося стержня (%)	-49,4	19,2	-57,2	22,8	>0,05

M-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таблица 17. Динамика моторной координации и сопротивления усталости у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 12,0 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 200,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
	M	SD	M	SD	
Динамика количества свешиваний у края открытого рукава лабиринта (%)	57,9	19,2	66,1	19,4	>0,05
Динамика времени до падения с вращающегося стержня (%)	-40,8	19,4	-57,2	22,8	>0,05

M-среднее значение, SD-стандартное отклонение

Таблица 18. Динамика моторной координации и сопротивления усталости у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 48,1 мг/кг, этилбромизовалерианата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 801,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р-значение (t - критерий)
	M	SD	M	SD	
Динамика количества свешиваний у края открытого рукава лабиринта (%)	69,2	17,3	66,1	19,4	>0,05
Динамика времени до падения с вращающегося стержня (%)	-57,9	20,4	-57,2	22,8	>0,05

M-среднее значение SD-стандартное отклонение

Было установлено, что уменьшение объемной доли пустырника травы настойки сопровождается снижением влияния разработанной композиции на моторную координацию и сопротивление усталости. При снижении объемной доли пустырника травы настойки до 89,8% и соотношении действующих веществ пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин, равном 199,0:20,0:1,5:1,0, влияние разработанной композиции на моторную координацию и сопротивление усталости становится статистически значимо ($p < 0,05$) менее выраженным по сравнению с прототипом (табл. 19). Экспериментально были установлены предельные значения удельного веса пустырника травы настойки - 89,9-97,3% - и ее соотношения с другими действующими веществами - (200,0-

801,0):20,0:1,5:1,0, при которых имеет место сопоставимое с прототипом влияние на моторную координацию и сопротивление усталости.

Таблица 19. Динамика моторной координации и сопротивления усталости у крыс (относительно исходных значений)

Параметры сравнения	Композиция по изобретению пустырника травы настойки в дозе 11,9 мг/кг, этилбромизовалериан ата в дозе 1,2 мг/кг, мяты перечной листьев масла в дозе 0,09 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг (соотношение 199,0:20,0:1,5:1,0)		Комбинация фармацевтических субстанций валерианы настойки в дозе 19,0 мг/кг, пустырника настойки в дозе 19,0 мг/кг, боярышника настойки в дозе 1,1 мг/кг, мяты перечной настойка в дозе 8,9 мг/кг и дифенгидрамина гидрохлорида в дозе 0,06 мг/кг		р- значение (t - критерий)
	M	SD	M	SD	
Динамика количества свешиваний у края открытого рукава лабиринта (%)	12,1	7,2	66,1	19,4	<0,05
Динамика времени до падения с	-9,9	6,2	-57,2	22,8	<0,05
вращающегося стержня (%)					

M-среднее значение SD-стандартное отклонение

Таким образом, у здоровых крыс сопоставимое с прототипом влияние разработанной композиции на моторную координацию и сопротивление усталости проявлялось при объемном весе пустырника травы настойки 89,9-97,3%, при ее соотношении с другими действующими веществами пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин, равном (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0, что выражалось в отсутствии статистически значимых различий значений параметров сравнения. При объемном весе пустырника травы настойки 89,8% и ее соотношении с другими действующими веществами 199,0:20,0:1,5:1,0 сопоставимость с прототипом по влиянию на моторную координацию и сопротивление усталости утрачивалось, что проявлялось в достижении разницы между значениями сравниваемых параметров статистической значимости.

Пример 6. Субхроническая токсичность.

Материалы и методы.

Эксперименты по изучению субхронической токсичности проводили на половозрелых крысах линии "Wistar" обоего пола. Животные были рандомизированы по массе тела и полу. При изучении субхронической токсичности патентуемую композицию применяли в двух дозах - 0,2 и 2 мл/кг, что примерно соответствует однократной и десятикратной максимальной суточной терапевтической дозе в пересчете на человека. Препарат вводился внутрижелудочно. В качестве контроля использовали данные, полученные на животных при внутрижелудочном введении соответствующего объема 1% крахмального раствора.

Результаты.

Изучение субхронической (30-дневной) токсичности на крысах обоего пола линии "Wistar" показало, что в однократной (0,2 мл/кг) и десятикратной (2,0 мл/кг) максимальной суточной терапевтической дозах в пересчете на человека патентуемая комбинация не оказывает заметного и необратимого общетоксического действия на организм лабораторных животных, не оказывает местно-раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт после многократного введения.

Пример 7. Исследование алергизирующих свойств.

Материалы и методы.

Эксперименты по изучению алергизирующих свойств патентуемой композиции проводились на половозрелых морских свинках альбиносах обоего пола, массой 300±30 г и мышам обоего пола, массой 20±2 г. Композиция вводилась внутрижелудочно с помощью специально изготовленного атравматичного зонда из расчета 0,1 мл взвеси на 10 г массы тела животных. В качестве контроля использовались данные, полученные на животных при внутрижелудочном введении соответствующего объема воды для инъекций.

Результаты.

Доклиническое изучение алергизирующего действия патентуемой композиции включало изучение реакции общей анафилаксии и активной кожной анафилаксии у морских свинок, гиперчувствительности замедленного типа у мышей. Исследуемую композицию испытывали в эффективной терапевтической дозе (0,18 мл/кг) и в дозе, в 10 раз ее превышающей (1,8 мл/кг). На основании проведенных исследований сделано заключение о том, что патентуемая композиция в испытанном диапазоне доз не обладает алергизирующими свойствами.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования позволили установить, что улучшение профиля безопасности прототипа при сохранении седативного действия может быть достигнуто путем исключения из состава настойки боярышника, снижения объемной доли этилового спирта на 22,5% и увеличении объемной доли настойки пустырника на 59%. Разработанная композиция обладает улучшенным (по сравнению с прототипом) профилем безопасности при объемной доле этилового спирта 47,5%, объемной доле пустырника травы настойки 89,8-97,2% и соотношении действующих компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин, равном (199,0-800,0):20,0:1,5:1,0. Разработанная композиция обладает сопоставимой, по сравнению с прототипом, эффективностью при объемной доле этилового спирта 47,5%, объемной доле пустырника травы настойки 89,9-97,3% и соотношении действующих компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин, равном (200,0-801,0):20,0:1,5:1,0. Разработанная композиция обладает улучшенным по сравнению с прототипом, профилем безопасности и сопоставимой с ним эффективностью при объемной доле этилового спирта 47,5%, объемной доле пустырника травы настойки 89,9-97,2% и соотношении действующих компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин, равном (200,0-800,0):20,0:1,5:1,0. Предпочтительным соотношением действующих компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин является (290,0-730,0):20,0:1,5:1,0, особенно предпочтительным - 720,0:20,0:1,5:1,0. Изучение безопасности разработанной композиции продемонстрировало отсутствие общетоксического и алергизирующего действий.

Список литературы.

1. Якупова Я.Г. «Комплексное лечение соматоформных расстройств у работников железнодорожного транспорта с применением иглорефлексотерапии» // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 2010, №10. URL: http://www.rae.ru/upfs/pdf/2010/10/2010_10_67.pdf.
2. Дворецкий Л.И. «Соматоформные расстройства в практике терапевта» // *ПМЖ*, 2002, №19. URL: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Somatoformnye_rasstroystva_v_praktike_terapevta/.
3. Goldberg D.P., Lecrubier Y. "Prevalence of major psychiatric disorders in primary health care 1995. Form and frequency of mental disorders across centres". In: Ustun T.B., Sartorius N. (eds.) "Mental illness in general health care: an international study". – Chichester: John Wiley & Sons on behalf of WHO, 1995: 323-334.
4. Дикевич Е.А., Иванова Д.М. "Применение препаратов растительного происхождения при лечении соматоформных расстройств" // *ПМЖ*, 2008, №26, стр. 1801. URL: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Primenenie_preparatov_rastitelnogo_proishozhdeniya_pri_lechenii_somatoformnyh_rasstroystv/.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Валемидин»®, Государственный реестр лекарственных средств, ЛСР-000057, URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9cc8830f-0a1f-40c8-83c8-7b5f932a79ad&t=.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, обладающая седативным, снотворным, спазмолитическим, умеренным гипотензивным и кардиотоническим, желчегонным, антисептическим действиями, снижающая частоту и увеличивающая силу сердечных сокращений, включающая пустырника травы настойку, этилбромизовалерианат, мяты перечной масло, дифенгидрамин и вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настой-

ка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (200,0-800,0):(15,0-25,0):(1,0-2,0): (0,5-1,5) соответственно,

причем пустырника травы настойка представляет собой спиртовую настойку травы пустырника.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (290,0-730,0):(15,0-25,0):(1,0-2,0):(0,5-1,5) соответственно.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (200,0-800,0):20,0:1,5:1,0 соответственно.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в упомянутой композиции весовое соотношение компонентов пустырника травы настойка:этилбромизовалерианат:мяты перечной масло:дифенгидрамин составляет (290,0-730,0):20,0:1,5:1,0 соответственно.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что вспомогательные вещества выбирают из группы, включающей спирт этиловый, воду очищенную, лактозы моногидрат, бета-циклодекстрин, крахмал картофельный, магния алюмосиликат, магния стеарат, тальк.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция имеет следующее содержание компонентов (на 1 мл):

пустырника травы настойка - 720,0 мг;

этилбромизовалерианат - 20,00 мг;

мяты перечной масло - 1,42 мг;

дифенгидрамин - 1,0 мг;

вода очищенная - остальное.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что дифенгидрамин присутствует в форме гидрохлорида.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что для получения 1000 мл пустырника травы настойки используют 200 г пустырника травы и достаточное количество 70% этилового спирта.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что упомянутая композиция находится в форме капель для приема внутрь, капсулы, эмульсии или суспензии.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
