

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000311** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.06

(22) Дата подачи заявки
2019.07.10

(51) Int. Cl. *A61K 9/02* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 35/64 (2015.01)
A61P 13/08 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНОГО КОМПЛЕКСА ИЗ ЛИЧИНОК LYMANTRIA
DISPAR**

(31) а 2018 0055

(32) 2018.07.19

(33) MD

(86) PCT/MD2019/000004

(87) WO 2020/017944 2020.01.23

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
ЧУХРИЙ ЧЕСЛАВ (MD)

(74) Представитель:
Ивашенко О.И. (RU)

(57) Группа изобретений относится к фармацевтической промышленности, а именно к препаратам для лечения предстательной железы. Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar* характеризуется тем, что в качестве активного комплекса используется вся биомасса личинок - 3-го, 4-го возраста. Также описаны способ получения активного комплекса из личинок *Lymantria dispar*; фармацевтический препарат. Заявленная группа изобретений позволяет использовать полный комплекс биологически активных веществ из личинок *Lymantria dispar* за счет использования в качестве сырья всего активного комплекса из биомассы личинок 3-го, 4-го возраста и исключения этапов, которые могут привести к разрушению термочувствительных компонентов активного комплекса.

202000311

A1

A1

202000311

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНОГО КОМПЛЕКСА ИЗ ЛИЧИНОК

LYMANTRIA DISPAR

Изобретение относится к области фармацевтики, а именно к противовоспалительным препаратам, для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, ассоциированной или нет с хроническим простатитом.

Известен энтомологический активный комплекс в вазелиновом масле, полученный из биомассы личинок *Tenebrio molitor*, содержащий 45-80% общего энтомологического экстракта и 55-20% вазелинового масла, эффективный при лечении заболеваний простаты, характеризующийся высокой специфической антиоксидантной активностью: способностью ингибировать перекисное окисление липопротеинов (050% = 16 мг / мл) и способностью ингибировать радикал нитроксида (050% = 20 мг / мл). Для получения активного комплекса применяется сложный технологический процесс, который включает: выращивание насекомых *Tenebrio molitor* в контролируемых условиях на искусственной стандартизированной среде; четырехкратное промывание личинок четырьмя объемами дистиллированной воды; дезинфекцию личинок ультрафиолетовыми лучами; замораживание личинок при -18°C; размораживание личинок путем постепенного повышения температуры до комнатной; гомогенизацию биомассы в гомогенизаторе с ножами из нержавеющей стали, при скорости их вращения 5000 оборотов в минуту до получения частиц размером 9-

12 мкм; экстракцию водорастворимых компонентов из энтомологической биомассы дистиллированной водой; отделение экстракта путем вакуумной фильтрации; концентрирование экстракта путем выпаривания в вакууме до объема 250 мл; экстракцию 70% - ым этиловым спиртом спирторастворимых компонентов; отделение экстракта путем вакуумной фильтрации, концентрирование экстракта путем выпаривания в вакууме при 40°C до остаточного объема 100 мл; объединение двух экстрактов; лиофилизацию всего экстракта; кондиционирование общего экстракта в виде энтомологического активного комплекса в вазелиновом масле следующего состава: общий лиофилизированный энтомологический экстракт - 45 ... 80%; вазелиновое масло - 55 ... 20%. Энтомологическому активному комплексу придают форму фармацевтического продукта - суппозитории, которые содержат 250 мг энтомологического активного комплекса и 1750 мг липидов [1].

Недостаток этого активного комплекса и технологии его получения заключается в том, что технологический процесс включает несколько критических моментов, которые могут поставить под угрозу качество активного комплекса. Это этап концентрирования путем выпариванием в вакууме водного и спиртового экстракта. В обоих случаях происходит существенный нагрев, который приводит к повреждению компонентов энтомологических экстрактов, чувствительных к повышению температуры.

Известен энтомологический препарат, полученный из куколок и личинок последнего возраста *Lymantria dispar*, и способ получения фармацевтической

композиции в виде ректальных и вагинальных суппозиториях для лечения геморроя, аденомы предстательной железы, миомы матки [2]. Согласно указанному источнику, изготовление фармацевтической композиции включает следующие рабочие этапы: сбор куколок и личинок *Lamyantra dispar* со стволов пораженных деревьев дуба и тополя; промывание биологического материала и его ресуспендирование в физиологическом растворе; фильтрация и высушивание биологического материала; при необходимости - заморозка материала в целях хранения до момента дальнейшего использования; измельчение материала до получения частиц размером 9-12 мкм; фильтрация через фильтр Plate Bucket, имеющий 200 отверстий на см ; вакуумное распыление полученного экстракта, при температуре 130-140°C на входе и 85-90 ° С на выходе или лиофилизация в течение 24-30 часов - активная субстанция для производства лекарственной формы; приготовление фармацевтической композиции, состоящей из 1% активной субстанции в форме экстракта *Lymantria dispar*, 82% масла какао, 10% дистиллированной воды, 2,68% геликса, 2% лаурата, 1,3% 2-бромо-нитропропана, 1% полиглицерил-4-цетилизостеарата ПЭГ / ППГ диметикана 10/1 и 0,02% диала; кондиционирование этой формулы путем плавления и гомогенизации полученной смеси при температуре 60°C и заливки в формы для ректальных или вагинальных суппозиториях; упаковка и последующее хранение.

Недостаток этого способа состоит в том, что биологический материал получают путем сбора в природных условиях, таким образом, невозможно контролировать состав активного вещества. Кроме того, сбор биологического

материала в природных условиях не позволяет планировать определенный объем производства, будучи зависимым от условий окружающей среды и численных колебаний вида *Lymantria dispar*.

Известен также противовоспалительный и антиоксидантный энтомологический препарат для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и способ его приготовления [3]. Согласно описанию, противовоспалительный и антиоксидантный энтомологический препарат, полученный из личинок насекомых *Lepidoptera*, род *Lymantria* путем измельчения их в физиологическом растворе до образования однородной массы, фильтрации и удаления воды путем лиофилизации, содержит следующие компоненты: белки - 265,0 ... 292,0 мг / г; липиды - 140,0 мг / г, холестерин - 0,1 мг / г; триглицериды - 90,0 мг / г, амилаза - 5,1 МЕд / г, липаза - 100,0 МЕд / г, антиоксиданты - 16,86 мг / г, незаменимые и полузамещенные аминокислоты - 379,7 мг / г. Антиоксидантное действие препарата проявляется в ингибировании перекисного окисления липидов и определяется водорастворимыми антиоксидантными соединениями [3].

Недостатком этого способа является то, что процедура культивирования насекомых для получения биомассы личинок не указана, активное вещество экстрагируется водой, поэтому препарат содержит только водорастворимые антиоксидантные компоненты. Также не описана технология изготовления конечной лекарственной формы, а отмечается только ;то, что конечная фармацевтическая форма представляет собой ректальные суппозитории.

Наиболее близким решением к заявленным формам изобретения является энтомологический препарат, полученный из биомассы личинок первого возраста *Lymantria dispar*, путем водно-спиртовой экстракции. Личинки выращивают в лабораторных условиях на среде, состоящей из пшеничной муки, кукурузной крупы, сухой растительной массы, сухого молока, сухих дрожжей, глицерина и меда. Собранный биомасса личинок первого возраста *Lymantria dispar* промывается четыре раза 4-мя объемами дистиллированной воды. После этого биомассу диспергируют в течение 15 минут в растворе NaCl, 0,9%. Личинки замораживают. Замороженную биомассу размораживают, постепенно доводя ее до комнатной температуры. Используя ножевую мельницу из нержавеющей стали, биомассу перемешивают со скоростью 5000 оборотов в минуту и измельчают до получения частиц размером 9-12 мкм. Полученную массу подвергают экстракции биологически активных веществ 20% -ным гидроэтанольным раствором. Экстракция занимает 60 минут в условиях постоянной температуры (18-20°C) при постоянном встряхивании на орбитальном шейкере со скоростью вращения 280 об / мин (альтернативно 240-320 оборотов в минуту). Экстракт отделяют от биомассы путем вакуумной фильтрации, после чего следует лиофилизация экстракта [4]. Фармацевтический продукт получают в виде ректальных суппозиториях, содержащих 60% лиофилизированного экстракта.

Недостаток активного комплекса заключается в том, что он состоит только из компонентов биомассы, которые можно экстрагировать 20% -ным

гидроэтанольным раствором, и, следовательно, в нем отсутствуют большинство жирорастворимых компонентов.

Недостаток способа получения активного комплекса заключается в том, что в качестве сырья для экстракции используется биомасса личинок первого возраста, которые характеризуются небольшими размерами и массой, что предполагает увеличение себестоимости конечной технологии; проводится однократная экстракция гидроэтанолом продолжительностью 60 минут, в результате чего остаются неиспользованными некоторые активные компоненты биомассы.

Недостаток полученного фармацевтического продукта заключается в том, что предлагается единая форма - суппозитории ректальные, что существенно ограничивает его применение. Кроме того, фармацевтическая композиция содержит неоправданно большое количество лиофилизированного экстракта из личинок, что существенно повышает стоимость конечного продукта.

Задача, решаемая настоящим изобретением, состоит в разработке нового энтомологического активного комплекса, нового способа его получения, который обеспечивает качество и эффективность продукта, благодаря последовательности всех технологических этапов: выращивание насекомых, получение активного комплекса и получение различных форм фармацевтических препаратов, включающих обоснованное количество активного вещества, обладающего противовоспалительным действием, эффективного для лечения заболеваний предстательной железы.

Сущность изобретения состоит в том, что предлагается активный комплекс из личинок *Lymantria dispar*, отличающийся тем, что в качестве активного комплекса используется вся биомасса личинок, при этом используются личинки - 3-го, 4-го возраста.

Также заявлен способ получения активного комплекса из личинок *Lymantria dispar*, который включает:

- Выращивание *Lymantria dispar* в искусственных условиях на стандартной среде следующего состава (на 1 кг среды):

Пшеничная мука 80-95 г.

Кукурузная мука 82-87 г

Сухая растительная масса 110-120 г

Сухое обезжиренное молоко 2, 5-3, 5 г

Пчелиный мед 17-19 г

Глицерин 10-12 г

Пинобанксин 0,01-0,02 г

Пиноцембрин 0,01-0,02 г

Очищенная вода 696,5 - 663,5 мл

- Замораживание личинок при - 18°C ;
- Промывание личинок;
- Первичное измельчение личинок - получение активного комплекса;
- Лиофилизация активного комплекса.
- Измельчение активного комплекса при крайне низкой температуре (- 55°C);

- Гомогенизация активного комплекса (соединение фракций);
- Упаковка активного комплекса;
- Хранение активного комплекса в условиях морозильной камеры (-18°C).

Также заявлены фармацевтические препараты:

- в виде ректальных суппозиториях на основе энтомологического активного комплекса со следующим составом (для суппозитория с массой до 3 г):

Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar* 0,15 г

Насыщенные жиры 1,85-2,85 г

- в виде капсул следующего состава:

Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar* 0,15 г

Вспомогательные вещества 0,15-0,35 г

- в виде таблеток следующего состава:

Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar* 0,15 г

Вспомогательные вещества 0,15-0,35 г

В качестве вспомогательных веществ для пероральных форм могут использоваться следующие вещества:

- разбавляющие эксципиенты: картофельный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, безводный коллоидный диоксид кремния, моногидрат лактозы, карбонат кальция, сорбит и / или другие вещества со схожими свойствами;

- дезинтегрирующие эксципиенты: кросповидон А, стеарат магния, картофельный крахмал, кроскармеллоза и / или другие вещества со схожими свойствами;
- антиоксиданты: аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, тетрауксусная кислота, бисульфат натрия, лимонная кислота, винная кислота;
- консерванты: метил / этилпарабен, пропилпарабен, бензойная кислота, сорбиновая кислота;
- Вспомогательные вещества, используемые для образования пленки: частично гидролизованный поливиниловый спирт; диоксид титана; Macropol / Peg 4000; тальк и / или другие вещества со схожими свойствами.

Фармацевтические препараты могут также включать фармацевтические растительные экстракты: *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Xanthium strumarium* и т. д. и / или другие вещества с антиоксидантным и противовоспалительным эффектом или с аналогичным и / или дополнительным действием, которые не влияют на действие компонентов активного комплекса.

Технический результат изобретения по сравнению с самым близким решением состоит в том, что способ получения активного комплекса позволяет использовать общий биохимический состав личинок лимантрии 3-го, 4-го возраста, а процесс измельчения биомассы личинок после лиофилизации проводится при крайне низкой температуре (-55°C), что обеспечивает сохранение биохимического состава сырья и получение продукта с очень высокой степенью однородности.

Технический результат изобретения достигается благодаря использованию полного комплекса биологически активных веществ биомассы личинок лимантрии 3-го, 4-го возраста и исключению этапов, которые могут привести к разрушению термочувствительных компонентов активного комплекса.

Вариант осуществления изобретения:

Выращивание насекомых вида *Lymantria dispar* включает следующие этапы:

1. Создание условий для прохождения жизненного цикла насекомых в искусственных условиях. Насекомые выращивают в помещениях площадью 15-20 м². Стены окрашены специальной смолой, которая обеспечивает возможность дезинфекции дезинфицирующими растворами. По периметру комнаты стоят полки с темными ящиками Rubbermaid. Температура поддерживается на уровне 27°C, а влажность составляет 75%. Также обеспечивается фотопериодизм.

2. Выращивание насекомых. 300-500 взрослых особей помещают в ящик Rubbermaid и кормят исключительно пшеничными отрубями высокого качества. С началом вылупления личинки первого возраста собирают и помещают в ящики Rubbermaid с питательной средой, которая имеет следующий состав:

Пшеничная мука 91,45 г

Кукурузная мука 85,55 г

Сухая растительная масса 117,99 г

Сухое обезжиренное молоко 2,95 г

Пчелиный мед 17,70 г

Глицерин 11,80 г

Пинобанксин 0,015 г

Пиноцембрин 0,015 г

Очищенная вода 627,57 мл

Личинки выращивают в течение 21 дня с момента вылупления, с последовательными переносами на свежую питательную среду.

3. Получение активного энтомологического комплекса из личинок *Lymantria dispar* 3-го, 4-го возраста. Личинки собирают с помощью пинцета и переносят в специальные контейнеры для замораживания. Личинки замораживают при -18°C . В таком виде сырье можно хранить в течение 24 месяцев и использовать по мере необходимости.

Перед использованием личинки дважды промывают четырьмя объемами 0,9% физиологического раствора и еще два раза 4 объемами очищенной воды. Эта процедура позволяет удалить волоски внешних оболочек личинок.

В дальнейшем, биомасса подвергается измельчению в измельчителе, оснащенном ножами из нержавеющей стали, до получения частиц, размеры которых не превышают 2 мм. Полученный активный комплекс подвергают процессу лиофилизации.

Последний этап заключается в измельчении активного комплекса в криогенной мельнице при чрезвычайно низкой температуре, что обеспечивает получение дисперсных частиц размером до 200 мкм.

Активный комплекс, полученный описанным выше способом, герметично упаковывают в алюминиевые пакеты и хранят до использования (до 24 месяцев) в условиях морозильной камеры ($t = -18 \pm 3^{\circ} \text{C}$).

4. Приготовление фармацевтического препарата в виде ректальных суппозиториях. Одной из форм лекарственного препарата на основе энтомологического активного комплекса для лечения заболеваний предстательной железы является суппозитории ректальные. В качестве основы для суппозиториях используют полусинтетические глицериды Suppocire. Количественное соотношение в составе суппозиториях глицеридов и активного комплекса составляет 0,15 г активного комплекса и 1,85 г Suppocire.

Основу суппозиториях расплавляют на водяной бане при $32-34^{\circ}\text{C}$, после чего в нее вводят энтомологический активный комплекс, путем постепенного добавления и непрерывного перемешивания. Полученная масса для суппозиториях упаковывается надлежащим образом.

В качестве первичной упаковки для суппозиториях используются блистеры, которые изготовлены из альвеолярной термоформованной поливинилхлоридной фольги ПВХ 100 белая / ПЭ 30. После проведенного исследования стабильности было установлено, что материалы и выбранный способ упаковки обеспечивают стабильность лекарственного средства в течение 24 месяцев.

Пример тестирования *in vivo* фармацевтического продукта в форме ректальных суппозиториях

Противовоспалительное действие активного комплекса, включенного в фармацевтический продукт в форме ректальных суппозиториев в условиях экспериментально смоделированного асептического простатита, было исследовано на белых крысах линии Wistar.

В исследование были включены 120 белых крыс-самцов линии Вистар с начальным весом $200 \pm 2,1$ г. Животные были случайным образом распределены на 6 групп по 10 животных в каждой. В опытах были применены две дозы препарата - 12,6 мг / кг (эквивалент рекомендуемой дозы для человека) и 37,8 мг / кг. Исследование проводилось путем сравнения действия препарата с эталонным препаратом Витапрост. Доза препарата сравнения составляла 4,2 мг / кг (рекомендуемый эквивалент дозы для человека) и 12,6 мг / кг.

Острое асептическое воспаление простаты было индуцировано у 50 крыс. 10 Крыс не подвергались хирургическому вмешательству и составили контрольную группу № 1 без изменений. Четыре группы, по 10 крыс в каждой, получали в течение 7 дней заявленный фармацевтический препарат в двух дозах или препарат сравнения Vitaprost в двух дозах. Вторая контрольная группа из 10 крыс с асептическим острым простатитом, получала плацебо.

Хронический небактериальный простатит был смоделирован путем интраоперационной перевязки правой доли простаты. Лечение было начато через 30 дней после моделирования простатита и длилось 15 дней (контрольные и экспериментальные группы были аналогичны предыдущему описанию).

Противовоспалительное действие определяли путем изучения количественных показателей острого воспаления: поверхности эпителиальных клеток в строме предстательной железы, поверхности и уровня васкуляризации, количества ацинусов с отслоенным эпителием, на 100 последовательных краевых срезах.

Полученные результаты представлены в следующих таблицах:

Таблица 1

Действие заявляемого препарата, ректальных суппозиторий, по сравнению с препаратом Витапрост на структуру простаты при лечении острого асептического простатита

(n = 10)

Параметры	Группа 1 здоровые	Группа 2 Плацебо	Заявляемый препарат		Vitaпрост	
			12,6 мг/кг	37,8 мг/кг	4,2 мг/кг	12,6 мг/кг
Площадь эпителиальных клеток	20,8±1,2	8,3±0,9*	12,4±1,3*	16±1,2#	13±1,3*	17±0,9#
Площадь кровеносных сосудов	0,3±0,04	1,2±0,2*	0,7±0,08	0,5±0,05	0,6±0,2	0,5±0,04
Количество ацинусов с отслоенным эпителием на 100 срезах	3,2±0,09	15±1,2*	11,3±0,9*	9,4±0,7*#	11,2±0,8*	8,5±0,6*#

достоверная разница по сравнению со здоровыми крысами ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney, # - достоверная разница по сравнению с контрольной группой, плацебо ($p < 0,05$))

Таблица 2

Действие заявляемого препарата, ректальных суппозиторий, по сравнению с действием препарата Витапрост на структуру простаты при лечении хронического асептического простатита (n=10)

Параметры	Группа 1 здоровые	Группа 2 Плацебо	Заявляемый препарат		Vitarprost	
			12,6 мг/кг	37,8 мг/кг	4,2 мг/кг	12,6 мг/кг
Площадь эпителиальных клеток	20,5±1,4	7,4±0,9*	12,3±1,2*	17,6±1,6#	11,8*±0,9	18,9±1,2#
Площадь сосудистых скоплений	0,3±0,03	1,1±0,2*	0,6±0,2#	0,5±0,1#	0,5±0,09#	0,5±0,04#
Количество ацинусов с отслоенным эпителием на 100 срезах	3,3±0,7	50,5±1,4*	35,2±1,6* #	20,4±1,2* #	34,1±1,5* #	25,2±1,6*#
Площадь коллагеновых волокон	1,5±0,4	15,4±0,5*	13,6±0,7*	10,2±0,9* #	14,3±0,2*	11,1±0,5* #

достоверная разница по сравнению со здоровыми крысами ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney, # - достоверная разница по сравнению с контрольной группой, плацебо ($p < 0,05$))

У крыс, получавших заявленный комплекс, микроскопическая картина простаты показало уменьшение выраженности воспалительного процесса как при остром асептическом, так и при хроническом небактериальном простатите, которое проявлялось в восстановлении площади эпителиальных клеток в области стромы предстательной железы, уменьшении площади сосудистых скоплений и числа ацинусов с дескваматированным эпителием.

Заявленный комплекс показал очевидный противовоспалительный эффект в рамках экспериментальной модели острого асептического или хронического

небактериального простатита, индуцированного у белых крыс линии Вистар, сходный с таковым для препарата сравнения Витапрост и значительно выше по сравнению с плацебо $p < 0,05$.

Формула изобретения.

Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar*, характеризующийся тем, что в качестве активного комплекса используется вся биомасса личинок, при этом используются личинки - 3-го, 4-го возраста.

Способ получения активного комплекса из личинок *Lymantria dispar*, который включает:

- Выращивание *Lymantria dispar* в искусственных условиях на стандартной среде следующего состава (на 1 кг среды):

Пшеничная мука 80-95 г

Кукурузная мука 82-87 г

Сухая растительная масса 1 10-120 г

Сухое обезжиренное молоко 2, 5-3, 5 г

Пчелиный мед 17-19 г

Глицерин 10-12 г

Пинобанксин 0,01-0,02 г

Пиноцембрин 0,01-0,02 г

Очищенная вода 696,5 - 663,5 мл

- Замораживание личинок при -18°C;
- Промывание личинок;
- Первичное измельчение личинок - получение активного комплекса;
- Лиофилизация активного комплекса.

- Измельчение активного комплекса при крайне низкой температуре (-55°C);

- Гомогенизация активного комплекса (соединение фракций);

- Упаковка активного комплекса;

- Храните комплекс в условиях морозильной камеры (-18°C).

Фармацевтические препараты:

- в виде ректальных суппозиториях на основе энтомологического препарата со следующим составом (для суппозитория с массой до 3 г):

Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar* 0, 15 г

Насыщенные жиры 1,85-2,85 г

- в виде капсул следующего состава:

Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar* 0,15 г

Вспомогательные вещества 0,15-0,35 г

- в виде таблеток следующего состава:

Активный комплекс из личинок *Lymantria dispar* 0, 15 г

Вспомогательные вещества 0,15-0,35 г

В качестве вспомогательных веществ для пероральных форм могут использоваться следующие вещества:

- разбавляющие эксципиенты: картофельный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, безводный коллоидный диоксид кремния, моногидрат лактозы, карбонат кальция, сорбит и / или другие вещества со схожими свойствами;

- дезинтегрирующие эксципиенты: кросповидон А, стеарат магния, картофельный крахмал, кроскармеллоза и / или другие вещества со схожими свойствами;
- антиоксиданты: аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, тетрауксусная кислота, бисульфат натрия, лимонная кислота, винная кислота;
- консерванты: метил / этилпарабен, пропилпарабен, бензойная кислота, сорбиновая кислота;
- Эксципиенты, используемые для образования пленки: частично гидролизированный поливиниловый спирт; диоксид титана; Macropol / Peg 4000; тальк и / или другие вещества со схожими свойствами.

Фармацевтические препараты могут также включать фармацевтические растительные экстракты: *Serenoa repens*, *Cucurbita pepo*, *Pygeum africanum*, *Urtica dioica*, *Xanthium strumarium* и т. д. и / или другие вещества с антиоксидантным и противовоспалительным эффектом или с аналогичным и / или дополнительным действием, которые не влияют на действие компонентов активного комплекса.