



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96068 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 35/64 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ КАПСУЛ АНДРОГЕННОЇ ДІЇ

1	2
(21) a201003375	аргінін 68,75-85,00
(22) 23.03.2010	фенольний гідрофобний препа- рат прополісу 10,00-18,75
(24) 26.09.2011	фармацевтично прийнятні до- поміжні речовини решта.
(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.	2. Лікувально-профілактичний засіб за п. 1, який відрізняється тим, що містить компоненти при співвідношенні (г на капсулу):
(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, РОМАСЬ КАТЕРИНА ПЕТРІВНА	аргінін 0,275-0,340
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ- ВЕРСИТЕТ, ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ	фенольний гідрофобний препа- рат прополісу 0,040-0,075
(56) UA C2 83248, 25.06.2008.	фармацевтично прийнятні до- поміжні речовини решта.
Фармацевтична енциклопедія, Київ, "Маріон", 2005, С. 86.	3. Лікувально-профілактичний засіб за п. 1, п. 2, який відрізняється тим, що фармацевтично при- йнятні допоміжні речовини вибрані з переліку: ае- росил, кальцію стеарат, магнію карбонат, лактози моногідрат або їх модифікації або інші речовини аналогічного призначення.
М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Посо- бие для врачей. 14-е издание. Москва, ООО "Но- вая волна", Издатель СБ. Дивов. 2002. Т 2. С. 54- 55; 58.	4. Лікувально-профілактичний засіб за пп. 1-3, який відрізняється тим, що має наступний склад (г на капсулу):
А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, В.П. Черных, И.А. Зупа- нец. Теория и практика производства лекарствен- ных препаратов прополиса. Харьков. "Основа", 1998, С. 175-220.	аргінін 0,316
RU C1 2062585, 27.06.1996.	фенольний гідрофобний препа- рат прополісу 0,050
RU C1 2065276, 20.08.1996.	фармацевтично прийнятні:
RU C1 2065278, 20.08.1996.	аеросил 0,002
RU C1 2066963, 27.06.1996.	кальцію стеарат 0,004
RU C1 2149565, 27.05.2000.	магнію карбонат основний лег- кий 0,008
RU C1 2149566, 27.05.2000.	лактози моногідрат модифікова- ний (Flowlac 100) 0,020.
UA C1 13347, 28.02.1997.	
(57) 1. Лікувально-профілактичний засіб у формі капсул з андрогенною дією з вмістом фенольного гідрофобного препарату прополісу та фармацев- тично прийнятних допоміжних речовин, який від- різняється тим, що додатково містить аргінін при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):	

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів переважно природного походжен- ня у формі капсул з андрогенною дією, і призначе- ний для лікування еректильної дисфункції.

Одним з актуальних завдань фармацевтичної науки є розробка нових лікарських препаратів для лікування порушень репродуктивної функції у чо-

ловіків, оскільки андрогенні захворювання у сучас- них умовах мають тенденцію до зростання. Згідно останнім даним ВООЗ у світі близько 150 млн. чоловіків страждають на еректильну дисфункцію.

У сучасній медичній практиці широко застосо- вуються засоби синтетичного походження з андро- генною дією, зокрема на основі силденафілу: віаг-

(19) UA (11) 96068 (13) C2

ра, дженагра, потенціалі, ерекції [1]. Препарати виконані у формі таблеток і показані при порушенні ерекції.

Проте силденафіл має небажані побічні дії: головний біль, приливи крові, запаморочення, диспепсичні реакції, закладеність носу, порушення зору, що минає.

Відома група андрогенних препаратів у таблетованій формі на основі чоловічого статевого гормону тестостерону або його синтетичних аналогів: андіол, тестобромлеїт [2], местеролон [1].

Проте ці препарати, особливо у великих дозах можуть викликати підвищене статеве збудження, затримку води та солей в організмі, запаморочення, нудоту тощо.

Препарати рослинного та природного походження на відміну від синтетичних мають значно меншу шкідливу побічну дію на організм людини.

Відомий ряд засобів з андрогенною дією, виконаних у формі капсул і таблеток, діючою речовиною яких є йохімбін хлорид: йохімбекс-Гармонія, йохімбін "Шпігель" [1], та ін. Йохімбін - алкалоїд з кори західноафриканського дерева *Corynanthe johimbe*. Зазначені засоби показані при еректильній дисфункції, чоловічому клімаксі.

Проте прийом таких препаратів також викликає ряд побічних ефектів: можливе підвищення артеріального тиску, збільшення частоти серцевих скорочень, порушення сну, виникнення нервозності, пильності тощо.

Існують також засоби рослинного походження з андрогенною дією однокомпонентні - трибестан (таблетки) або багатокомпонентні - тентекс форте (таблетки) [1]. Трибестан містить екстракт якрів сланких, а тентекс форте - гомеопатичний засіб на основі понад 20-ти рослин, у тому числі якрів сланких, з додатковим вмістом мікроелементів та мінералів.

Можливі побічні ефекти зазначених засобів: анорексія, підвищена пильність, шкірний свербіж. До недоліків також можна віднести помірність андрогенної дії.

Таким чином, існуючі засоби з андрогенною дією або мають виражену андрогенну активність, проявляючи при цьому небажаний побічний ефект, або проявляють помірну андрогенну дію при меншій шкідливості для організму. Актуальним питанням є створення препаратів з ефективною андрогенною дією, безпечних для здоров'я людини.

Крім того, у теперішній час ООО "Здоров'я" випускається новий препарат "Апіпрост" [3] у формі капсул з вмістом 60 мг фенольного гідрофобного препарату прополісу та 100 мг пилку квіткового (реєстраційне посвідчення № UA/8194/01/01), призначений для лікування та профілактики простатитів. Допоміжні речовини цього препарату: кремнію діоксид колоїдний безводний та мікрокристалічна целюлоза.

Препарат "Апіпрост" має мінімальний побічний ефект (можлива нудота) і протипоказаний для осіб з алергічною реакцією на продукти бджільництва. Проте препарат не має вираженої андрогенної дії.

Задача винаходу полягає у створенні нового засобу з андрогенною дією, який завдяки поєднанню в одній лікарській формі компонентів природно-

го походження, зокрема фенольного гідрофобного препарату прополісу з аргініном, у заданому співвідношенні забезпечує ефективну андрогенну дію при практичній безпечності засобу для організму.

Поставлена задача вирішується таким чином, що засіб у формі капсул з андрогенною дією, який містить фенольний гідрофобний препарат прополісу та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, згідно з винаходом додатково містить аргінін при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

аргінін	68,75-85,00
фенольний гідрофобний препарат прополісу	10,00-18,75
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	решта.

У відповідності з винаходом одна капсула заявленого засобу містить компоненти при співвідношенні (г):

аргінін	0,275-0,340
фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,040-0,075
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	решта.

Винаходом передбачено, що фармацевтично прийнятні допоміжні речовини заявленого засобу можуть бути вибрані з переліку: аеросил, кальцію стеарат, магнію карбонат, лактози моногідрат або їх модифікації, або інші речовини аналогічного призначення.

У відповідності з винаходом оптимальний варіант заявленого засобу має наступний склад (г на одну капсулу):

аргінін	0,316
фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,050
фармацевтично прийнятні:	
аеросил	0,002
кальцію стеарат	0,004
магнію карбонат основний легкий	0,008
лактози моногідрат модифікований (Flowlac100)	0,020

Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), як одна з діючих речовин заявленого засобу, є стандартизованою лікарською субстанцією з широким спектром фармакологічної дії [4].

За рахунок вмісту понад 50 % фенольних сполук ФГПП має широкий спектр фармакологічної дії, а саме: антимікробної, протизапальної, противірусної, гепатопротекторної, капіляророзміцнюючої, протипухлинної, репаративної, антиоксидантної та адаптогенної.

Іншою діючою речовиною заявленого засобу є природна амінокислота аргінін [5] - α -аміно-4-гуанідиновалеріанова кислота. Аргінін вперше був виділений з білків паростків люпину. Це дрібнокристалічна речовина білого кольору, розчинна у воді, погано розчинна у спирті, нерозчинна в ефірі. Аргінін виявляють у складі багатьох організмів у вільному стані та у складі білків. Він міститься у білках рослинного і тваринного походження. За рахунок здатності утворювати оксид азоту (NO) у процесі окислення в організмі, аргінін володіє широким спектром регуляторного впливу на метаболічні процеси. Ця амінокислота бере участь у спе-

рматогенезі, дещо покращує еректильну функцію, збільшує швидкість загоювання ран, переломів кісток, позитивно впливає на редукцію артритів та інших патологій сполучної тканини, збільшує секрецію гормонів підшлункової залози та аденогіпофізу. Аргінін використовують для синтезу пептидів і в суміші з іншими амінокислотами для парентерального живлення.

Співвідношення та вміст компонентів заявленого засобу визначено експериментальним шляхом.

Вибір допоміжних речовин заявленого засобу здійснювали з переліку доступних нешкідливих речовин, що традиційно використовуються у фармацевтичному виробництві, за технологічними критеріями плинності, насипної густини, здатності до усадки, вологопоглинання. Такими речовинами для заявленого засобу виявився аеросил, кальцію стеарат, магнію карбонат, лактози моногідрат та їх модифікації. Їх ефективне кількісне співвідношення наведено у оптимальному варіанті заявленого засобу у формі капсул.

При заданому виборі допоміжних речовин капсульна суміш має необхідну плинність для проведення капсулювання на автоматах промислового виробництва та задовільні показники вологопоглинання.

Всі компоненти заявленого засобу відомі та дозволені до використання у фармацевтичному виробництві. Проте їх сполучення в одній лікарській формі у заданому кількісному співвідношенні є новим, не відомим з джерел інформації.

Кожна з діючих речовин засобу (аргінін та ФГПП) окремо не має ефективною андрогенної дії. Проте при їх поєднанні у заданій кількості спостерігається неочевидний ефект потенціювання взаємної дії, а засіб в цілому набуває вираженої андрогенної активності.

Попередні дослідження, проведені авторами у дослідах на тваринах довели андрогенну дію заявленого засобу.

Винахід здійснюють наступним чином. Компоненти засобу просіюють і відважують у необхідній кількості. У реактор при перемішуванні завантажують по черзі допоміжні речовини. Потім послідовно додають ФГПП і аргінін, ретельно перемішуючи суміш після кожного додавання. Здійснюють суху грануляцію. Одержаною капсульною масою заповнюють желатинові капсули.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для визначення оптимального складу заявленого засобу було досліджено ряд варіантів кількісного складу засобу, три з яких наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти кількісного складу заявленого засобу

Компоненти	Варіант 1		Варіант 2		Варіант 3	
	г	мас %	г	мас %	г	мас %
Аргінін	0,275	68,75	0,340	85,00	0,316	79,00
ФГПП	0,075	18,75	0,040	10,00	0,050	12,50
Аеросил	0,008	2,00	0,002	0,50	0,002	0,50
Кальцію стеарат	0,010	2,50	0,004	1,00	0,004	1,00
Магнію карбонат основний легкий	0,012	3,00	0,006	1,50	0,008	2,00
Лактози моногідрат модифікований (Flowlac100)	0,020	5,00	0,008	2,00	0,020	5,00
Всього	0,400	100	0,400	100	0,400	100

Кількісний вміст діючих речовин у наведених варіантах можливого складу заявленого засобу з масою капсули (без оболонки) 0,4 г лежить у межах заявлених інтервалів: 0,275-0,340 г (68,75-85,00 мас %) для аргініну та 0,040-0,075 г (10,00-18,75 мас %) для ФГПП.

Склад за варіантом 1 відповідає максимально можливому для заявленого засобу вмісту аргініну та мінімальному вмісту ФГПП.

Склад засобу за варіантом 2 містить аргінін у мінімальній кількості, а ФГПП у максимальній.

Склад заявленого засобу за варіантом 3 є оптимальним за технологічними та фармакологічними властивостями.

Всі наведені варіанти складу заявленого засобу відповідають вимогам Державної фармакопії України до засобів, виконаних у формі капсул. Найбільш доцільним для промислового виробництва є засіб за варіантом 3.

Приклад 2. Для одержання заявленого засобу з оптимальним складом були просіяні та відважені всі компоненти засобу: 316,0 г аргініну, 50,0 г

ФГПП, 2,0 г аеросилу, 4,0 г кальцію стеарату, 8,0 г магнію карбонату основного легкого, 20,0 г лактози моногідрату модифікованого (Flowlac100) (збільшення маси компонентів на технологічні втрати не наведені). До реактору помістили аеросил та кальцію стеарат та перемішали. Потім по черзі додали решту компонентів у наступному порядку: магнію карбонат основний легкий, лактози моногідрат модифікований (Flowlac100), ФГПП, аргінін. Після кожного додавання компонентів суміш ретельно перемішували. Одержану суміш піддали сухій грануляції. Капсульною масою заповнили желатинові капсули. Одержали 1000 капсул по 0,4 г оптимального складу, наведеного у прикладі 1.

Таким чином, заявлено новий засіб у формі капсул з андрогенною дією. Засіб містить діючі компоненти природного походження, практично позбавлений негативної побічної дії, є нетоксичним, безпечним. Завдяки діючим речовинам, що входять до складу, заявлений засіб має широкий спектр фармакологічних активностей і проявляє виражену андрогенну дію. Заявлений засіб одер-

жують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

1. Компендиум. Лекарственные препараты 2004. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев: "Морион", 2004. - С. Л-180 - Л-182; Л-304; Л-781; Л-1162; С-228; С-149 - С-150; Л-424; С-104; Л-964; Л 937.

2. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. / Пособие для врачей. 14-е издание. - Москва: ООО "Новая волна", Издатель СБ. Дивов, 2002. - Т. 2. - С. 54-55;58.

3. Патент на винахід 83248, Україна, МПК (2006) А61К 35/64 (2006.01), А61К 9/48, А61Р 13/08 (2008.01), заявл. 27.03.2006, опубл. 25.06.2008, бюл. №12.

4. А.И. Тихонов, Т.Г. Ярних, В.П. Черных, И.А. Зупанец. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса. - Харьков. "Основа", 1998. - С. 175-220.

5. Фармацевтична енциклопедія. - Київ: "Маріон", 2005. - С. 86.