



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **110699**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 11899**

(22) Дата подання заявки: **15.10.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **10.02.2016**

(41) Публікація відомостей **25.04.2014**, Бюл.№ 8
про заявку:

(46) Публікація відомостей **10.02.2016**, Бюл.№ 3
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Тихонов Олександр Іванович (UA),
Бербек Віолетта Леонардівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,**

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

ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ,
вул. Червоноармійська, 8/10, кв. 55, м.
Харків, 61052 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 54662 U, 25.10.10

UA 96068 C2, 26.09.2011

UA 59683 A, 15.09.2003

В.Л.Бербек та ін. Розробка методик аналізу
препарату «АПІ-АНДРОГРАН» андрогенної
дії. Вісник фармації, № 4 (72), 2012, С. 54 -
56

В.Л.Бербек та ін. Розробка складу
лікарського препарату у формі гранул на
основі аргініну та продуктів бджільництва.
Вісник фармації, № 3 (71), 2012, С. 12 - 15
RU 2275929 C2, 10.05.2006

**(54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ГРАНУЛ АНДРОГЕННОЇ ТА
ПРОСТАТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ**

(57) Реферат:

Винахід належить до лікувально-профілактичного засобу у формі гранул андрогенної та простатопротекторної дії.

UA 110699 C2

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів переважно природного походження у формі гранул з андрогенною та простатопротекторною діями, і призначений для лікування простатиту, еректильної дисфункції та безпліддя у чоловіків.

Одним з актуальних завдань фармацевтичної науки є розробка нових лікарських препаратів для лікування порушень репродуктивної функції та статевої системи у чоловіків, оскільки андрогенні захворювання у сучасних умовах мають тенденцію до зростання. Згідно останнім даним ВООЗ у світі близько 150 млн. чоловіків страждають на еректильну дисфункцію, простатит зустрічається у 35-40 % чоловіків, головним чином у віці 20-40 років, найбільш працездатному і активно репродуктивному віці, приблизно 16 % подружніх пар не мають дитини через безпліддя, при цьому це відбувається по вині чоловіків у 50 % випадків.

У сучасній медичній практиці широко застосовуються різноманітні засоби як синтетичного, так і природного походження з андрогенною та простатопротекторною діями.

Відомі препарати з андрогенною дією синтетичного походження. Зокрема: на основі силденафілу: віагра, дженагра, потенціале, еректіл [1], однак ці засоби мають небажані побічні дії: головний біль, приливи крові, запаморочення, диспепсичні реакції, закладеність носу, порушення зору, що минає. На основі чоловічого статевого гормону тестостерону або його синтетичних аналогів: андіол, омнадрен, тестобромлецїт [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 з простатопротекторною дією, такі як альфузозин, тамсулозин, теразозин - коректори уродинаміки, а також финастерид, дутастерид - інгібітори 5- α -редуктази (препарати для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози), оказують лише симптоматичне та тимчасове лікування, і при цьому мають дуже велику кількість побічних ефектів на організм людини.

Перспективним напрямком є розробка, виробництво та застосування засобів на основі природної рослинної сировини, у зв'язку з їх значно меншим шкідливим побічним впливом на організм людини, малою токсичністю, можливістю тривалого використання без виникнення побічних ефектів.

Відомий ряд засобів з андрогенною дією, виконаних у формі капсул і таблеток, діючою речовиною яких є йохімбін гідрохлорид: 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, пітливості тощо.

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

Можливі побічні ефекти зазначених засобів: анорексія, підвищена пітливість, 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.

Серед лікарських препаратів з простатопротекторною дією препарати природного походження переважають і їх кількість на вітчизняному фармацевтичному ринку продовжує зростати [3]. Частіше всього вони створюються на базі рослинних субстратів з сагової пальми (Перміксон, Простасерен, Простаплант), африканської сливи (Таденан, Трианол), африканської картоплі (Харзон), гарбуза звичайного (Номон, Тиквенол), тополі чорної (Аденол-форте), листків осини (Простамед) та інших.

Але більшість з них надходить від закордонних виробників, пропозиції від яких за ціною значно перевищують ціни від вітчизняних виробників. Тому актуальним постає завдання з пошуку напрямків для створення вітчизняних простатопротекторів рослинного і природного походження.

Актуальним питанням є створення препаратів з ефективною андрогенною дією, безпечних для здоров'я людини.

Найближчим до заявленого засобу за складом та фармакологічною дією є "Лікувально-профілактичний засіб у формі капсул андрогенної дії" патент України № 54662.

Як діючі речовини в цьому засобі використовується аргінін та фенольний гідрофобний препарат прополісу, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини засобу можуть бути вибрані

з переліку: аеросил, кальцію стеарат, магнію карбонат, лактози моногідрат або їх модифікації, або інші речовини аналогічного призначення.

Цей засіб містить діючі компоненти природного походження, практично позбавлений негативної побічної дії, є нетоксичним та безпечним. Завдяки діючим речовинам, що входять до складу, цей засіб проявляє виражену андрогенну дію. Його одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Однак даний засіб має переважно андрогенну дію, та призначений в основному для лікування еректильної дисфункції, не маючи інших виражених впливів на організм. Що свідчить про його вузьку спрямованість дії.

Тому актуальним залишається питання про створення засобів природного походження, які б забезпечили високий рівень та широкий спектр специфічної активності з одночасним зниженням або включенням негативних побічних ефектів, для лікування захворювань репродуктивної функції чоловіків.

В основу винаходу поставлена задача створення нового засобу, який завдяки поєднанню в одній лікарській формі компонентів природного походження, зокрема фенольних сполук настойки прополісу, флавоноїдних сполук перги з аргініном, у заданому співвідношенні забезпечує розширення спектру фармакологічної дії і сприяє виникненню ефекту взаємного потенціювання дії всіх компонентів, у результаті чого одержують новий ефективний засіб природного походження, нетоксичний, без побічних ефектів, придатний до тривалого вживання.

Поставлена задача вирішується таким чином, що засіб у формі гранул з простатопротекторною та андрогенною діями, який містить пергу та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, згідно з винаходом додатково містить аргінін при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

аргінін	10,00-30,00
---------	-------------

фенольні сполуки прополісу	0,72
----------------------------	------

не менше

флавоноїдні сполуки перги	0,25
---------------------------	------

не менше

фармацевтично прийнятні

допоміжні речовини	решта.
--------------------	--------

У відповідності з винаходом один однодозовий пакет заявленого засобу містить компоненти при співвідношенні (г):

аргінін	0,25-0,75
---------	-----------

фенольні сполуки прополісу	0,018
----------------------------	-------

не менше

флавоноїдні сполуки перги	0,0063
---------------------------	--------

не менше

фармацевтично прийнятні	решта.
-------------------------	--------

допоміжні речовини

Винаходом передбачено, що фармацевтично прийнятні допоміжні речовини заявленого засобу можуть бути вибрані з переліку: аеросил, пектин яблуневий, лактоза або їх модифікації, або інші речовини аналогічного призначення.

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

аргінін	0,500
---------	-------

фенольні сполуки прополісу	0,018
----------------------------	-------

не менше

флавоноїдні сполуки перги	0,0063
---------------------------	--------

не менше

фармацевтично прийнятні:	решта
--------------------------	-------

аеросил	0,050
---------	-------

пектин яблуневий	0,250
------------------	-------

лактоза	1,450.
---------	--------

Фенольні сполуки прополісу (ФСР), як одна складова з діючих речовин заявленого засобу, є стандартизованою лікарською субстанцією з широким спектром фармакологічної дії, а саме: антимікробною, протизапальною, противірусною, гепатопротекторною, капіляррозміцнюючою, протипухлинною, репаративною, антиоксидантною та адаптогенною [4].

Іншою діючою речовиною заявленого засобу є природна амінокислота аргінін [5] - α -аміно-4-гуанідиновалеріанова кислота. Аргінін вперше був виділений з білків паростків люпину. Являє собою дрібнокристалічну речовину білого кольору, яка розчинна у воді, погано розчинна у

спирті, нерозчинна в ефірі. Аргінін міститься у білках рослинного і тваринного походження. Механізм дії аргініну полягає у здатності утворювати оксид азоту (NO) в процесі окислення в організмі, саме тому вказана субстанція володіє широким спектром регуляторного впливу на метаболічні процеси. Ця амінокислота бере участь у сперматогенезі, дещо покращує ерекtilьну 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.

Згідно з винаходом до складу нового засобу поряд з ФСП та аргініном додатково введені флавоноїдні сполуки перга. Перга є стандартизованою лікарською субстанцією з широким спектром фармакологічної дії [ДСТУ 7074:2009].

Завдяки високоживильному білково-ліпідно-вітамінному складу, збагаченому ферментами бджоли, перга служить для організму джерелом вітамінів, ферментів, продуктів молочнокислого бродіння та одночасно практично всіх амінокислот, за рахунок чого позитивно впливає на регуляцію діяльності чоловічої репродуктивної системи. Також перга підвищує імунобіологічні властивості, покращує адаптаційні здібності, зменшує стомлюваність організму [ДСТУ 7074:2009].

Співвідношення та вміст компонентів заявленого засобу визначено експериментальним шляхом.

Заявлений інтервал значень кількісного вмісту кожного з компонентів засобу є необхідними і достатніми для одержання ефективного засобу з андрогенною та простатопротекторною дією у формі гранул. Зазначені інтервали визначалися, виходячи з необхідного рівня фармакологічної активності, технологічності одержання, вимог до фізико-хімічних та органолептичних властивостей лікарської форми.

Найбільш зручним з точки зору дозування, зберігання, терміну придатності є засоби, виконані у вигляді твердої лікарської форми. Заявлений засіб виконано у формі гранул.

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, ФСП та перга) окремо не має ефективною андрогенної та простатопротекторної дії. Проте при їх поєднанні у заданій кількості спостерігається неочевидний ефект потенціювання взаємної дії, а засіб в цілому володіє вираженою андрогенною та додатково набуває простатопротекторну активність.

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 пергу і аргінін, ретельно перемішуючи суміш після кожного додавання. Здійснюють вологу грануляцію, використовуючи у якості зволожувача настійку прополісу 10 %. Проводять сушіння грануляту при температурі 60-65 °C. Одержані гранули фасують у саше.

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 (мл)	мас %	г (мл)	мас %	г (мл)	мас %
Аргінін	0,250	10,00	0,750	30,00	0,500	20,00
Перга	0,500	20,00	0,100	4,00	0,250	10,00
Пектин яблуневий	0,200	8,00	0,300	12,00	0,250	10,00
Лактоза	1,480	59,20	1,320	52,80	1,450	58,00
Аеросил	0,070	2,80	0,030	1,20	0,050	2,00
Настійки прополісу 10 %	0,900		0,900		0,900	
Всього	2,50	100	2,50	100	2,50	100

Кількісний вміст діючих речовин у наведених варіантах можливого складу заявленого засобу з масою вмісту одного саше 2,5 г лежить у межах заявлених інтервалів: 0,250-0,750 г (10,00-30,00 мас %) для аргініну та 0,100-0,500 г (4,00-20,00 мас %) для перги. Сума фенольних сполук настойки прополісу не менше 0,018 г (0,72 мас %).

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

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

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

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

15 Приклад 2. Для одержання заявленого засобу з оптимальним складом були просіяні та відважені всі компоненти засобу: 500,0 г аргініну, 250,0 г перги, 250,0 г пектину яблуневого, 1450,0 г лактози, 50,0 г аеросилу, 900 мл настойки прополісу 10 % для зволоження (збільшення маси компонентів на технологічні втрати не наведені). До реактору помістили лактозу і пектин яблуневий та перемішали. Потім по черзі додали решту компонентів у наступному порядку: аргінін, пергу, аеросил. Після кожного додавання компонентів суміш ретельно перемішували. Одержану суміш піддали вологій грануляції настоякою прополісу. Далі гранули були передані на стадію сушіння. Отримані гранули розфасували у саше. Одержали 1000 саше по 2,5 г оптимального складу, наведеного у прикладі 1.

20 Таким чином, заявлено новий засіб у формі гранул з простатопротекторною та андрогенною діями. 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 простатопротекторну та андрогенну дії. Заявлений засіб одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

30 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.

35 3. Россихин В.В., Чистяков А.Г., Зайченко А.В. Клинико-экспериментальная характеристика современных простатопротекторов // Провизор. - 2007. - № 22. - С. 32-36.

4. А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, 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.

40 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Лікувально-профілактичний засіб у формі гранул андрогенної та простатопротекторної дії, який містить аргінін, фенольні сполуки прополісу та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що додатково містить флавоноїдні сполуки перги при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

аргінін	10,00-30,00
фенольні сполуки прополісу	не менше 0,72
флавоноїдні сполуки перги	не менше 0,25
фармацевтично прийнятні	решта.
допоміжні речовини	

2. Лікувально-профілактичний засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні, г на одноразовий пакет:

аргінін	0,25-0,75
фенольні сполуки прополісу	не менше 0,018
флавоноїдні сполуки перги	не менше 0,0063
фармацевтично прийнятні	решта.
допоміжні речовини	

50 3. Лікувально-профілактичний засіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятні допоміжні речовини вибрані з переліку: аеросил, пектин яблуневий, лактоза або їх модифікації, або інші речовини аналогічного призначення.

4. Лікувально-профілактичний засіб за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що має наступний склад, г на одну дозу:

аргінін	0,500
фенольні сполуки прополісу	не менше 0,018
флавоноїдні сполуки перги	не менше 0,0063
фармацевтично прийнятні:	
аеросил	0,050
пектин яблуневий	0,250
лактоза	1,450.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601