



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77597** (13) **U**

(51) МПК (2013.01)

A61K 35/64 (2006.01)

A61K 31/00

A61K 33/30 (2006.01)

A61K 9/02 (2006.01)

A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2012 07887	(72) Винахідник(и):	Тихонов Олександр Іванович (UA), Олмесекова Адема Турсинбаївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	26.06.2012	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.02.2013		вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA), Тихонов Олександр Іванович, вул. Червоноармійська, 8/10-А, кв. 55, м. Харків, 61052 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2013, Бюл.№ 4		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ АНДРОГЕННОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв андрогенної дії містить ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного, бутилоксіанізол та супозиторну основу, а також додатково аргінін і цинку сульфат гептагідрат як діючі речовини та фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини.

UA 77597 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, а саме до комбінованих лікарських засобів у формі супозиторіїв з вмістом компонентів природного походження та неорганічних речовин, і може бути застосована у лікуванні розладів статевої функції у чоловіків.

Лікування чоловічого безпліддя є актуальною медичною і соціальною проблемою. Чоловіча інфертильність може бути обумовлена багатьма факторами, зокрема захворюваннями статевих органів, порушенням їх розвитку і функціонування, системними захворюваннями, отруєннями організму, психічними розладами, вживанням деяких лікарських засобів, ендокринними відхиленнями тощо. Крім того, відсутність лікування інфекційно-запальних захворювань статевих органів, а також еректильної дисфункції, може бути причиною виникнення порушень репродуктивної функції чоловіків.

Сучасна медицина пропонує різні способи лікування чоловічого безпліддя (хірургічні, допоміжні репродуктивні методи, медикаментозна терапія), проте ефективність терапії безплідних пацієнтів поки що дуже низька. Тому пошук і створення нових лікарських засобів, які мають необхідну біологічну активність, залишається перспективним напрямком у галузі андрології.

Сьогодні однією з перспективних лікарських форм, що застосовуються у терапії чоловічого безпліддя, є ректальні супозиторії. Така лікарська форма є найбільш доцільною при лікуванні порушень репродуктивної системи у чоловіків. Препарати, які вводяться в організм ректально, міняючи печінковий бар'єр, всмоктуються безпосередньо у кров'яне русло, обумовлюючи тим самим швидкий терапевтичний ефект. Супозиторна форма спрощує спосіб застосування препарату за рахунок легкості та безболісності його введення, сприяє зниженню частоти його алергізуючої дії, зменшенню побічних ефектів. Такі переваги мають, насамперед, препарати з вмістом компонентів природного походження на відміну від суто "синтетичних" засобів.

Відомий засіб, у формі супозиторіїв для лікування хронічного простатиту [1], який містить (мас. %):

олію насіння гарбуза	до 40,0
тимол	до 10,0
ліпофільну супозиторну основу	до 100,0.

Не зважаючи на позитивний вплив на чоловічу сечостатеву систему, зазначений засіб не має андрогенної дії.

Відомий комплексний природний препарат у вигляді супозиторіїв для лікування проктологічних, урологічних і гінекологічних захворювань [2], який містить наступні компоненти (г) у розрахунку один супозиторій масою 2,9 г:

мед поліфлерний натуральний	0,12 (4,0 %)
молочко маточне бджолине	0,10 (3,5 %)
прополіс нативний і концентрат	0,31 (10,5 %)
перга сушена	0,15 (5,2 %)
пиллох квітковий (обніжка)	0,08 (2,8 %)
віск бджолиний	0,06 (2,0 %)
ланолін безводний	0,12 (4,0 %)
масло какао або твердий жир, або вітепсол	1,97 (68,0 %)

До недоліків відомого препарату можна віднести використання як активних компонентів продуктів бджільництва у незмінному, природному вигляді, що знижує їх біодоступність і призводить до зниження фармакологічної активності. Препарат не має вираженої андрогенної дії.

Важливим мікроелементом для нормалізації функціонування чоловічої сечостатевої системи є цинк.

Відомі знеболюючі ректальні свічки [3], які містять наступні компоненти, г на одну свічку:

анестезин	0,08-0,12
дерматол	0,03-0,05
окис цинку	0,016-0,024
ментол	0,003-0,005
поліетиленоксидна основа	решта.

Проте вибраний вміст компонентів зазначеного засобу обумовлює вузьку, односпрямовану знеболюючу активність препарату. Крім того, застосування компонентів синтетичного походження сприяє підвищенню його алергізуючої, побічної дії. Препарат не має андрогенної активності.

Відомий комбінований препарат у формі супозиторіїв для лікування хронічного простатиту та аденоми передміхурової залози - Простатилен Цинк [4], один супозиторій якого містить простатилену 0,03 г, цинку сульфату гептагідрату 0,1 г, α -токоферолу ацетату 0,1 г. Допоміжні речовини: вода очищена, твін-80, цетостеариловий спирт, твердий жир.

5 На відміну від суто синтетичних засобів препарат містить компоненти природного походження: комплекс водорозчинних пептидів, екстрагованих з передміхурової залози статевозрілих бичків - простатилен [5] та вітамін Е (α -токоферол природний або напівсинтетичний). Проте компонентний склад препарату не забезпечує його андрогенної дії.

10 Як найближчий аналог вибрано фармацевтичну композицію у формі супозиторіїв "Поленфен" з протизапальною та андрогенною дією [6], яка містить наступні компоненти, г:

ліпофільний екстракт	
обніжжя бджолиного	0,05
бутилоксіанізол	0,005
гідрофобна основа	до 2,5 г.

Гідрофобна основа зазначених супозиторіїв складається з суміші саломасу з воском бджолиним при співвідношенні 95:5.

До недоліків засобу за найближчим аналогом можна віднести помірність андрогенної дії.

15 Задача корисної моделі полягає у створенні нових супозиторіїв з ефективною андрогенною дією шляхом поєднання в одній лікарській формі ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, аргініну та цинку сульфату гептагідрату як активних діючих речовин при оптимізації складу допоміжних формуютьуючих речовин і супозиторної основи, що дозволяє одержувати супозиторії з розширеним спектром фармакологічної дії у поєднанні з якісними технологічними властивостями лікарської форми.

20 Поставлена задача вирішується таким чином, що нова фармацевтична композиція у формі супозиторіїв андрогенної дії, яка містить ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного, бутилоксіанізол та супозиторну основу, згідно з корисною моделлю, додатково містить аргінін і цинку сульфат гептагідрат як діючі речовини та фармацевтично прийнятні допоміжні формуютьуючі речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

аргінін	8,33
ліпофільний екстракт обніжжя	
бджолиного	1,67
цинку сульфат гептагідрат	3,33
бутилоксіанізол	0,17
допоміжні формуютьуючі	
речовини	12,33
супозиторна основа	74,17.

25 Допоміжні формуютьуючі речовини та супозиторна основа можуть бути представлені будь-якими фармацевтично прийнятними речовинами, що забезпечують ефективну фармакологічну дію заявленої композиції при високих технологічних властивостях супозиторіїв як лікарської форми. Корисною моделлю передбачено, що допоміжні формуютьуючі речовини, переважно, вибрані з переліку: гліцерин, цетостеариловий спирт, вода очищена, а як супозиторна основа використаний переважно вітепсол Н-32.

30 Згідно з корисною моделлю оптимальним варіантом заявленої фармацевтичної композиції є супозиторії масою 3,0 г з наступним складом компонентів (г на 1 супозиторій):

аргінін	0,25
ліпофільний екстракт обніжжя	
бджолиного	0,05
цинку сульфату гептагідрат	0,1
бутилоксіанізол	0,005
гліцерин	0,12
цетостеариловий спирт	0,1
вода очищена	0,15
вітепсол Н-32	2,225.

Якісний і кількісний склад компонентів заявленої фармацевтичної композиції визначений експериментальним шляхом і є новим, не відомим з джерел інформації.

35 Додатково введений до складу діючих речовин аргінін є напівзамінною амінокислотою, яка міститься у білках рослинного і тваринного походження [7], тим самим забезпечуючи високу біодоступність активних діючих речовин і потенціюючи їх фармакологічну активність.

Використання цинку сульфату гептагідрату як додаткової діючої речовини покликане посилити андрогенну дію заявленої фармкомпозиції.

Цинк є важливим фактором нормального функціонування передміхурової залози і статеві системи чоловіків у цілому. Вміст цього мікроелементу у сперматозоїдах дуже високий. Вважається, що саме сперматозоїди є носіями запасу цинку, необхідного для нормального протікання запліднення. Існує кореляція між насиченістю організму цинком і функцією статеві системи у чоловіків [8]. Важливу роль відіграє цинк у функціонуванні імунної системи.

Ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного, що входить до складу заявленої фармкомпозиції, одержують відомим способом [9]. Це біологічно активна субстанція природного походження, яка за хімічним складом являє собою комплекс ліповітамінів, зокрема - каротиноїдів (провітаміну А), насичених та ненасичених жирних кислот (у тому числі вітаміну F), токоферолів, стеринів, терпенів в їх природному сполученні.

Бутилоксіанізол - синтетичний інгібітор ланцюгових реакцій, антиоксидант, який введено для забезпечення стабільності каротиноїдів ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного.

Гліцерин та вода очищена, введені до складу допоміжних формоутворюючих речовин, виконують роль розчинників цинку сульфату гептагідрату та аргініну відповідно.

Як оптимальну супозиторну основу заявленої фармкомпозиції у ході численних експериментів було вибрано вітепсол Н-32, який являє собою суміш моно-, ди- та тригліцеридів природних насичених жирних кислот з довжиною вуглецевого ланцюга C₁₂-C₁₈. Така основа не чинить подразнюючої дії та абсолютно безпечна для організму, забезпечує добру біодоступність діючих речовин з лікарської форми, має низькі перекисне, йодне та кислотне числа. Невеликий інтервал між температурами плавлення і затвердіння вітепсолу Н-32 сприяє здійсненню оптимального технологічного режиму для одержання високоякісних супозиторіїв.

Дослідним шляхом було визначено, що при додаванні до вітепсолу Н-32 цетостеарилового спирта як емульгатора утворюється гомогенна дисперсна система білого кольору на відміну від інших емульгаторів, що утворюють важкорозчинний осад.

Заявлений кількісний вміст всіх компонентів фармкомпозиції є необхідним і достатнім для одержання ефективного засобу андрогенної дії у формі якісних супозиторіїв, що відповідають всім вимогам Державної фармакопеї України.

Сполучення всіх компонентів заявленої фармкомпозиції сприяє виникненню синергічного ефекту при їх взаємодії, посилюючи фармакологічну активність засобу в цілому.

Заявлену фармкомпозицію одержують наступним чином. Відважують всі компоненти у необхідній кількості. Субстанцію аргініну розчиняють у воді очищеній, а цинку сульфат гептагідрат - у гліцерині. Одержані розчини вводять у суміш розтопленого вітепсолу Н-32 з бутилоксіанізолом при постійному перемішуванні. Як емульгатор використовують цетостеариловий спирт. Зважаючи на термолабільність вітамінного комплексу ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, його вводять до супозиторної основи в останню чергу при температурі не вище 40 °С. Готову супозиторну масу виливають у чарункові форми, охолоджують, здійснюють контроль якості одержаних супозиторіїв та їх упаковку. Готові супозиторії жовто-оранжевого кольору мають тверду консистенцію при кімнатній температурі, є однорідними на прокольному розрізі.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для приготування заявленої фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв відважили 250,0 г аргініну, 50,0 г ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного, 100,0 г цинку сульфату гептагідрату, 120,0 г гліцерину, 100,0 г цетостеарилового спирту, 5,0 г бутилоксіанізолу, 150,0 г води очищеної та 2225,0 г вітепсолу Н-32 (маси компонентів наведені без збільшення на технологічні втрати). Розтопили вітепсол Н-32, до якого додали бутилоксіанізол і ретельно перемішали. Попередньо розтертий сухий аргінін розчинили у воді очищеній, додали до підплавленого цетостеарилового спирту і піддали емульгації. Одержаний розчин ввели у розтоплену основу. Цинку сульфату гептагідрат розчинили у гліцерині і також ввели у розтоплену основу. Все ретельно перемішали до однорідності. Після зниження температури розтопленої маси до значення не вище 40 °С додали ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного і перемішали до однорідності. Готову супозиторну масу вилили у підготовані чарункові форми. Форми охолодили у морозильній камері за 10 хвилин. Готові супозиторії вибіли з форми і піддали контролю якості за параметрами: розмір, форма, однорідність змішування. Одержали 1000 супозиторіїв масою 3,0 г наступного складу (г на 1 супозиторій):

аргінін	0,25
ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного	0,05
цинку сульфат гептагідрат	0,1
бутилоксіанізол	0,005

гліцерин	0,12
цетостеариловий спирт	0,1
вода очищена	0,15
вітепсол Н-32	2,225.

Приклад 2. Вивчення андрогенної активності заявленої фармкомпозиції. Вивчення андрогенних властивостей проводилося "in vivo" на статеві дозрілих самцях щурів, яких поділили на 4 групи. Група 1 - інтактні тварини. У інших груп моделювався низький рівень андрогенів. Самцям групи 3 перорально щоденно вводили олійні розчини заявленого засобу протягом 1 тижня. Групу 2 становили самці щурів, які отримували розчинник - олію маслинову.

Як препарат порівняння тварини групи 4 одержували підшкірні ін'єкції тестостерону пропіонату дозою 1 мг/кг у 0,2 мл олійного розчину. Інформацію про андрогенну дію отримували на основі коефіцієнтів ваги ряду органів. Одержані експериментальні дані представлено у таблиці.

Таблица

Коефіцієнти відносної ваги андрогензалежних органів

Групи тварин	Умови досліджу	Стат. показники	Маса тіла, г	Відносна вага органів (мг/г ваги тіла)		
				сім'яні пухирці	передміхурова залоза	m. levatorani
Група 1 (n=6)	Інтактні тварини	X	170,5	2,41	1,30	0,68
		Sx	12,3	0,34	0,14	0,09
Група 2 (n=8)	Розчинник ЛЕОБ - олія маслинова	X	250,0	0,620	0,467	0,21
		Sx	37,2	0,048	0,014	0,028
		P ₁₋₂		<0,01	<0,01	<0,01
Група 3 (n=10)	Олійні розчини заявленого засобу	X	222,0	0,684	0,625	0,188
		Sx	7,6	0,047	0,014	0,013
		P ₁₋₃			<0,001	
Група 4 (n=10)	Тестостерону пропіонат	X	260,0	2,013	1,062	0,620
		Sx	11,2	0,085	0,122	0,081
		P ₁₋₄		<0,001	<0,001	

За даними таблиці у щурів, яким вводили розчин заявленого засобу, спостерігалася достовірне зростання маси органів у порівнянні з контрольною групою у 1,3 разу. Цей зріст становив 59 % андрогенного ефекту, одержаного після вживання тестостерону тваринами групи 4.

Таким чином, заявлено фармацевтичну композицію у формі супозиторіїв з ефективною андрогенною дією. Заявлені супозиторії гармонічно поєднують фармакологічні та технологічні властивості, виготовляються за доступною технологією з вітчизняної сировини на стандартному обладнанні для одержання супозиторіїв.

Джерела інформації:

1. Патент 2179032, RU, МПК А61К35/78, А61К9/02, А61Р13/08, заявл. 25.12.2000, опубл. 10.02.2002.

2. Патент 2146920, RU, МПК А61К9/02, А61К35/64, А61Р43/00, заявл. 30.10.1998, опубл. 27.03.2000.

3. Патент 2102978, RU, МПК А61К9/02, А61J3/08, заявл. 20.11.1996, опубл. 27.01.1998.

4. Бомко Т.В., Козлова Н.Г. Суппозитории Простатилеи Цинк новый комбинированный препарат для лечения хронического простатита и аденомы предстательной железы. - Здоровье мужчины, 2008. - № 2. - С. 2-3.

5. Компендиум лекарственных препараты 2008. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - Киев: Морион, 200. - Т. II. - С. Л-1159.

6. Патент 59683 А, UA, МКП 7 А61К9/02, А61К35/64, заявл. 15.11.2002, опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9, 2003.

7. Фармацевтична енциклопедія. - Київ: Моріон, 2005. - С. 86.

8. Абцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С. нарушения репродуктивных функций при некоторых микроэлементах. Вестник Академии медицинских наук СССР. 1986. № 1. С. 9-15.

9. Патент 25670 А, UA, МКП 6 А61К35/64, заявл. 30.12.1997, опубл. 30.10.1998.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв андрогенної дії, що містить ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного, бутилоксіанізол та супозиторну основу, яка **відрізняється** тим, що додатково містить аргінін і цинку сульфат гептагідрат як діючі речовини та фармацевтично прийнятні допоміжні формоутворюючі речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

аргінін	8,33
ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного	1,67
цинку сульфат гептагідрат	3,33
бутилоксіанізол	0,17
допоміжні формоутворюючі речовин	12,33
супозиторна основа	74,17.

- 10 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що допоміжні формоутворюючі речовини вибрані з переліку: гліцерин, цетостеариловий спирт, вода очищена, а як супозиторна основа використаний вітепсол Н-32.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі супозиторіїв масою 3,0 г з наступним складом компонентів (г на 1 супозиторій):

аргінін	0,25
ліпофільний екстракт обніжжя бджолиного	0,05
цинку сульфат гептагідрат	0,1
бутилоксіанізол	0,005
гліцерин	0,12
цетостеариловий спирт	0,1
вода очищена	0,15
вітепсол Н-32	2,225.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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