

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043135**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.26</p> <p>(21) Номер заявки
202193017</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.07.03</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 9/52</i> (2006.01)
<i>A61K 31/197</i> (2006.01)
<i>A61K 31/198</i> (2006.01)
<i>A61K 35/64</i> (2015.01)
<i>A61K 36/48</i> (2006.01)
<i>A61K 36/484</i> (2006.01)
<i>A61K 36/537</i> (2006.01)
<i>A61K 47/00</i> (2006.01)
<i>A61P 15/12</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИЛИВОВ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ**

- | | |
|--|---|
| <p>(31) 2019124021
(32) 2019.07.30
(33) RU
(43) 2022.04.19
(86) PCT/RU2020/000327
(87) WO 2021/020997 2021.02.04
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ПАРАФАРМ" (RU)</p> <p>(72) Изобретатель:
Струков Виллорий Иванович,
Петрова Елена Владимировна,
Прохоров Михаил Дмитриевич,
Кузьмина Елена Николаевна, Курусъ
Алексей Николаевич, Трифонов
Вячеслав Николаевич, Елистратова
Юлия Анатольевна, Елистратова
Полина Дмитриевна, Елистратова
София Дмитриевна, Елистратов
Георгий Максимович, Елистратов
Константин Геннадьевич, Курусъ
Наталья Вячеславовна, Федоров</p> | <p>Александр Викторович, Крутяков
Евгений Николаевич, Андреева
Елена Станиславовна, Елистратова
Татьяна Викторовна, Хомякова
Ирина Владимировна (RU)</p> <p>(74) Представитель:
Михеичев В.В. (RU)</p> <p>(56) OLEG R. PhytoMix novyi period v zhizni zhenshchiny. Coral Club, 08.11.2016, [online] [retrieved on 19.10.2020]. Found in <http://lifezone.su/phytomix-novyyjperiod-v-zhizni-zhenshhiny/>, razdely "V kakikh produktakh pitania est fitoestrogeny?" abzatsy 8, 10-11, "Primenenie", "Aktivnyye komponenty PhytoMix for Women", "Dopolnitelnaya informatsia"
RU-C2-2491078
RU-C1-2577225
RU-C1-2464013
Marin A.A. et al.: Lekarstvennyye rastenia v korrektsii klimaktericheskikh rasstroistv. Fundamentalnaya i klinicheskaya meditsina, 2019, priyata k pečati 28.02.2019, tom 4, 1, DOT 10.23946/2500-0764-2019-4-1-80-90, p.82
WO-A1-2010074361
EA-B1-008708</p> |
|--|---|

-
- (57) Изобретение относится к средству и способу для лечения приливов и восстановления менструального цикла в период перименопаузы. Заявленное средство содержит β-аланин, HDBA органик комплекс, глицин, одно или несколько лекарственных растений, содержащих фитоэстрогены в количестве не менее 1 мг/г, вспомогательные вещества. Способ включает введение заявленного средства, орально и/или сублингвально в дозе от 500 мг до 1,5 г 1-3 раза в день в течение до 3 лет. Вышеописанное средство способствует нормализации менструального цикла и устранению приливов, позволяет безопасно нормализовать не только уровень эстрогенов, но и концентрацию андрогенов, значительно ослабляет даже самые тяжелые проявления перименопаузы - приливы, сокращая их количество и силу.
-

B1**043135****043135 B1**

Изобретение относится к медицине, а именно к фармацевтической промышленности, и предназначено для восстановления менструального цикла и общего состояния у женщин в период перименопаузы.

Климакс - естественное состояние женского организма, связанное с изменением гормонального фона и постепенным угасанием репродуктивной функции. К сожалению, это состояние редко переносится легко.

Климактерический синдром - это, в первую очередь, комплекс нервно-психических, вегетососудистых и обменно-трофических нарушений.

Различают следующие симптомы климакса:

1. Ранневременные:

вазомоторные (приливы, гипергидроз, ночная потливость, перепады АД, сердцебиение, тахикардия, головные боли, слабость, ознобы);

эмоционально-психические (лабильность настроения, когнитивные нарушения (потеря памяти и концентрации внимания), беспокойство, раздражительность, депрессия, диссомния, бессонница).

2. Средневременные:

урогенитальные (уретральный синдром, сухость во влагалище, атрофия половых путей, потеря либидо, диспареуния (боль при половом акте), зуд, учащенное мочеиспускание, цистоуретрит, истинное недержание мочи, опущение гениталий);

изменение кожи и ее придатков (сухость кожи, сухость и ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

3. Поздневременные:

нейроэндокринные (нарушение толерантности к глюкозе, висцеральное ожирение);

сердечно-сосудистые (атерогенная дислипидемия (снижение уровня ЛПВД повышение уровня ЛПНП и ХЛС в крови), артериальная гипертензия, изменение гомеостаза (повышение содержания фибриногена и факторов свертывания крови), коронарная болезнь сердца, тромбоз/инсульты).

Современная Фарминдустрия предлагает два типа препаратов для облегчения симптомов климакса: негормональные и гормональные. И те и другие восполняют дефицит эстрогенов в организме женщины. Первые содержат вещества, сходные по структуре с человеческим эстрадиолом (фитоэстрогены), вторые - синтетические аналоги женских половых гормонов.

Почему именно эстрогены включены в каждый такой препарат? Дело в том, что в головном мозге человека имеется особый отдел - гипоталамус, который держит под контролем артериальное давление, тонус сосудов, функционирование выделительных желез, терморегуляцию, эмоциональную сферу, моторику желудочно-кишечного тракта. В этом отделе имеется большое количество чувствительных нервных окончаний - рецепторов, чутко реагирующих на эстрогены. По мере угасания с возрастом функции яичников концентрация женских половых гормонов в крови резко уменьшается и работа гипоталамуса нарушается. Этим долгое время объясняли неприятные климактерические симптомы.

Препараты, применяющиеся при климаксе, позволяют восстановить уровень эстрогенов в крови женщины до нормального, несколько улучшить качество жизни, но, к сожалению, полностью устранить симптомы перименопаузы им не под силу. Зачастую коррекции не поддается самое тяжелое климактерическое проявление - приливы. Минусами препаратов, содержащих синтетические аналоги женских половых гормонов, являются большое количество противопоказаний для их приема и серьезные побочные эффекты.

Так, заместительная гормональная терапия категорически запрещена при заболеваниях печени, варикозном расширении вен, тромбозе, эндометриозе, полипах эндометрия и некоторых других видах патологий, встречающихся у большинства женщин после 40 лет.

Многочисленные исследования показывают, что последствиями приема "неродных" гормонов могут стать злокачественные новообразования органов репродуктивной системы, сердечные приступы, тромбоз глубоких вен, закупорка тромбами легочной артерии и ее ветвей и некоторые другие заболевания и состояния.

Очевидно, что существующие препараты грубо вмешиваются в физиологические процессы и не учитывают какой-то важный фактор развития климактерических симптомов.

Состояние женщины в период климакса зависит не только от эстрогенов.

Исследования последних лет позволили ученым предположить, что для нормального протекания физиологических процессов в период климакса необходимы не только эстрогены, но и достаточное количество андрогенов. Рецепторы к мужским половым гормонам в женском организме были обнаружены в клетках практически всех тканей - молочных желез, матки, яичников, влагалища, а также сердца, кровеносных сосудов, легких, головного и спинного мозга, мочевого пузыря, уретры, кожи, легких, желудочно-кишечного тракта, костного мозга, синовиальной оболочки, мышечной, жировой и костной тканей.

Сочетанное действие тестостерона и эстрогенов оказывает более мощное воздействие на организм женщины, чем их влияние по отдельности. Для нормального протекания физиологических процессов в период климакса необходимы и эстрогены, и андрогены. Этому требованию не отвечает ни один препарат из применяющихся при климаксе и представленных на фармацевтическом рынке.

К сожалению, концентрация тестостерона в крови женщины начинает снижаться уже после 20 лет и к 40 годам составляет 50% от первоначальной (Zumoff B., Strain G., Miller L. и др.). Это не может не сказаться на физическом и психоэмоциональном состоянии. Дефицит андрогенов вызывает не только сексуальные и репродуктивные нарушения, но и изменения настроения, проявляющиеся повышенной тревожностью, раздражительностью, развитием депрессии, снижением костной (остеопороз) и мышечной (саркопения) массы, ожирением, нарушением познавательных функций, мочеиспускания и прочими расстройствами.

В возникновении приливов у женщин также виновны мужские половые гормоны, а точнее - их недостаток. Дело в том, что основная роль в регуляции температуры тела (а также в контроле за потоотделением) принадлежит гипоталамусу. В этом отделе головного мозга расположены центры терморегуляции, координирующие многочисленные сложные процессы, которые обеспечивают сохранение температуры тела на постоянном уровне. Экспериментально установлено, что концентрация тестостерона в гипоталамусе в 10 раз превышает уровень эстрадиола. Специалисты убеждены, что это служит надежным подтверждением важной роли андрогенов в терморегуляции и возникновении приливов. У мужчин, принимающих препараты, противодействующие влиянию тестостерона, а также у тех из них, которые перенесли операцию по удалению половых желез, тоже наблюдаются приливы жара, возникающие в результате резкого снижения уровня тестостерона.

Механизм появления приливов

Предположительно дефицит тестостерона приводит к скоплению в сосудах липопротеидов низкой плотности ("плохого" холестерина), сгущению крови, сужению кровеносных сосудов. Это неизбежно сказывается на АД - оно повышается, возникают приливы жара, головные боли, повышается риск развития заболеваний сердца и инсульта.

Заместительная гормональная терапия синтетическими аналогами тестостерона позволяет уменьшить приливы, сухость влагалища, улучшить настроение, остановить потерю костной массы, увеличить мышечную силу, снизить массу тела, концентрацию холестерина в крови, повысить либидо, оказывает небольшое стимулирующее влияние на ткани молочной железы. Однако за избавление от симптомов климакса женщине приходится расплачиваться здоровьем, так как искусственные андрогены способны спровоцировать развитие атеросклероза, инвазивного рака молочной железы (дает обширные метастазы в окружающие органы и ткани) и других серьезных заболеваний.

Для нормализации состояния женщин в предклимактерический и климактерический период применяются негормональные препараты. Так из уровня техники известно средство и набор для нормализации функциональных нарушений, возникающих в предклимактерический и климактерический период (патент RU 2220712). Предложенное средство содержит L-глутаминовую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли, глицин, кальций сукцинат кислый, магний сукцинат кислый, цинк фумарат кислый, токоферол ацетат и сукцинат аммония. Средство позволяет купировать развитие неврологических и остеопорозных патологических нарушений, нарушения сна, депрессию в предклимактерический и климактерический период, лечить патологическую аменорею, предотвращать неврологические проявления предменструального синдрома, повысить энергетический статус организма и которое также обладает антиоксидантными и адаптогенными свойствами, снижает метеозависимость, нормализует состояние эндокринной системы, препарат обладает сахаропонижающим эффектом и эффектом снижения интенсивности климактерических кровотечений.

Недостатком данного средства является то, что оно не восстанавливает менструальный цикл, не оказывает влияния на уровень эстрогенов и андрогенов, не устраняет приливы.

Также из уровня техники известен препарат PhytoMixforWomen - продукт, разработанный на основе данных научных и эпидемиологических исследований, который представляет собой безопасную негормональную натуропатическую биоактивную добавку для уменьшения и облегчения симптомов менопаузы. В его состав входит аминокислота β-аланин и фитоэстрогены - особые вещества, содержащиеся в растениях, в том числе - в шишках хмеля, семенах льна и шафране, также в него входят и наполнители для приготовления фармацевтической композиции (PhytoMixforWomen, Инновационный продукт для облегчения симптомов менопаузы, HealthyNews 08/08/2016).

Из описания добавки следует, что основным ее компонентом является бета-аланин - аминокислота, которая играет важную роль в ослаблении таких симптомов, как приливы, ночная потливость, скачки артериального давления, от которых часто страдают женщины в период менопаузы. Прием бета-аланина способствует снижению частоты и интенсивности приливов, нормализации цикла "сон-бодрствование", улучшению психоэмоционального состояния.

Эта аминокислота не относится к незаменимым, она образуется в организме естественным путем, однако с возрастом ее выработка постепенно снижается, поэтому бета-аланин должен поступать в виде добавок.

Действенность бета-аланина объясняется тем, что эта аминокислота задействована сразу в нескольких механизмах, которые отвечают за терморегуляцию организма. Во-первых, бета-аланин оказывает прямое влияние на центр терморегуляции, обеспечивая быстрый эффект (приливы купируются в считанные минуты). Кроме того, входит в состав карнозина, помогающего стабилизировать энергетический

обмен и постепенно нормализовать терморегуляцию.

Бета-аланин также требуется для синтеза пантотеновой кислоты (витамина B5). Она необходима, в свою очередь, для образования коэнзима А - фермента, который задействован во многих биохимических процессах. Благодаря накоплению в организме карнозина и пантотеновой кислоты оптимизируется процесс генерации и расходования энергии, а это также положительно сказывается на функции терморегуляции.

Исследования показали, что прием бета-аланина - эффективная и безопасная альтернатива заместительной гормонотерапии. Корректируя физиологическое и эмоциональное состояние женщины, он практически не вызывает побочных эффектов. К примеру, прием бета-аланина не приводит к задержке жидкости в организме, как это часто происходит при ЗГТ, когда женщина набирает лишний вес за счет накопления в тканях воды. Прием бета-аланина не вызывает привыкания и сонливости.

Недостаток этого известного средства состоит в том, что при приеме у женщин наблюдается эффект покалывания рук и ног, покраснение лица и шеи, через 1 год применения PhytoMixforwomen наблюдается эффект привыкания, так как данный препарат не способствует нормализации гормонального фона у женщин, не восстанавливается менструальный цикл.

Наиболее близким аналогом заявляемого изобретения является препарат и способ для лечения дефицита андрогенов у женщин, содержащий энтомологические протеины, на основе трутневого расплода для уменьшения дефицита андрогенов в период менопаузы (патент RU 2577225). Однако при применении данного препарата возникли следующие трудности: несмотря на повышение уровня андрогенов и нормализацию менструального цикла, у женщин сохранялась симптоматика приливов, что ухудшало качество жизни женщин и не формировало у них мотивацию к приему препарата. В результате женщины "сдавались" перед симптомами климакса и хотели как можно быстрее прекратить свои мучения - закончить период приливов. Т.е. женщины не стремились поддержать свою менструацию (свой репродуктивный период), на что был нацелен препарат по патенту № 2577225.

Задачей, которую предлагается решить с помощью предлагаемого изобретения, является разработка средства для лечения приливов и восстановления менструального цикла в период перименопаузы у женщин и способ его применения.

Для решения этой задачи предлагается средство для лечения приливов и восстановления менструального цикла в период перименопаузы, содержащее мас. %: β-аланин 0,1-60, HDBA органик комплекс (гомогенат трутневый адсорбированный (лактоза, глюкоза, фруктоза, трутневый расплод) 5-40, глицин 9-40, одно или несколько лекарственных растений 2,5-40, содержащее фитострогены количестве не менее 1,0 мг/г, остальное - вспомогательные вещества до 100 мас. %.

В качестве вспомогательных веществ может выступать: крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, крахмал преджелатинизированный, глюкоза, сахароза, фруктоза, лактоза, магния карбонат основной, магния оксид, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, желатин, целлюлоза микрокристаллическая, целлюлоза порошкообразная, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин, декстрин, амилопектин, ультраамилопектин, ксилит, сорбит, маннит, аспартам, дульцин, лимонная кислота, какао, пектин, аэросил, тальк, полиэтиленоксид-4000, стеариновая кислота, кальция и магния стеарат, натрия стеарил фумарат.

В качестве лекарственных растений, содержащих фитострогены могут выступать клевера красного экстракт в виде порошка, корень солодки, лист шалфея.

Также предлагается способ лечения приливов и восстановления менструального цикла в период перименопаузы, включающий введение заявленного средства орально и/или сублингвально в дозе от 500 мг до 1,5 г 1-3 раза в день в течение до 3 лет. Улучшение состояния пациента по уменьшению тяжести приливов, как правило, наступает уже в этот же день, а нормализация менструального цикла происходит в течение 1-3 месяцев с момента начала приема. В дальнейшем, в день, в зависимости от состояния пациента, доза принимаемого препарата может уменьшаться до 500 мг в день. Длительность лечения зависит от желания женщины продлевать свою менструацию. Авторы изобретения имеют опыт наблюдения за женщинами, принимающими заявляемое средство уже в течение трех лет.

Нижний предел значения дозы объясняется неэффективностью действия заявляемого средства на силу и частоту приливов, а верхний предел объясняется целесообразностью применения и большей вероятностью возникновения аллергических реакций.

Техническими результатами предлагаемого изобретения являются нормализация менструального цикла и устранение приливов. Авторы относятся к той школе лечения женщин, которая считает, что чем дольше женщина сохраняет менструальный цикл, тем это лучше для ее здоровья.

Совместное использование указанных компонентов ранее не применялось, высокая эффективность лечения обусловлена сочетанным действием используемых компонентов.

Средство позволяет безопасно нормализовать не только уровень эстрогенов, но и концентрацию андрогенов, значительно ослабляет даже самые тяжелые проявления перименопаузы - приливы, сокращая их количество и силу. Все компоненты препарата физиологически близки организму человека и не нарушают протекающих в нем естественных процессов.

Отсутствие пролиферативной активности в миометрии и эндометрии, молочной железе.

Отсутствие при приеме у женщин эффекта покалывания рук и ног, покраснение лица и шеи.
Отсутствие эффекта привыкания на протяжении 3-х лет.

Сущность изобретения

Для приготовления фармацевтической композиции берется порошок β -аланина. Трутневый расплод может браться в виде адсорбированного гомогената трутневого расплода на лактозе, глюкозе, фруктозе или любом их соотношении. Глицин берется в виде порошка. В качестве лекарственного растения может выбираться любое лекарственное растение, содержащее фитоэстрогены или группа лекарственных растений, содержащих фитоэстрогены. Лекарственное растение может быть приготовлено в виде порошка или сухого экстракта, содержащего фитоэстрогены не менее 1 мг/г, например клевера красного экстракт в виде порошка, корень солодки (измельченное растительное сырье, например в виде порошка), лист шалфея (измельченное растительное сырье, например в виде порошка), но не ограничиваясь ими. Выбор конкретных лекарственных растений и их соотношения зависят от наличия сырьевой базы в момент производства. Также используют вспомогательные вещества, такие как наполнители, связывающие (для влажной грануляции), разрыхляющие, антифрикционные. Наполнителем может быть, но не ограничиваясь лактоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза. Увлажнителем может выступать вода очищенная, спирт этиловый, крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы: карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), Na КМЦ, оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ), оксиэтилцеллюлозы (ОЭЦ), крахмала преджелатинизированного, поливиниловый спирт (ЛВС), поливинилпирролидон (ПВП), альгиновая кислота, натрия альгинат, желатин.

Данные порошки смешиваются в стандартном смесителе в течение 15 мин до получения однородной массы.

Из готовой смеси либо изготавливают желатиновые капсулы в дозировке от 500 мг до 1,5 г, либо осуществляют процесс таблетирования, при котором к готовой смеси добавляют увлажнитель, после чего смесь подвергают процессу грануляции и сушки в грануляторе. После сушки проводят еще раз процесс грануляции, опудривание скользящими и смазывающими веществами: крахмал, кальция стеарат, таблетирование полученной массы в таблетпрессах. Масса одной таблетки - 505 мг.

Изобретение поясняет таблица - сравнительное исследование состояния женщин по шкале модифицированного менопаузального индекса Куппермана (ММИК) в модификации Е.В. Уваровой (1982) в начале приема препаратов и через 60 дней после начала приема, где диаграммы препарат 1 - величина индекса Куппермана для препарата, описанного в прототипе, диаграммы препарат 2 - величина индекса Куппермана для PhytoMixforWomen, диаграммы препарат 3 - величина индекса Куппермана для заявляемого препарата.

Пример 1. Получение средства в таблетированной форме

На 1000 кг средства согласно изобретению берется порошок β -аланин в количестве 100 кг, порошок глицин в количестве 350 кг, гомогенат трутневого расплода, адсорбированный на лактозе в количестве 350 кг, порошок экстракта красного клевера, содержание фитоэстрогенов в пересчете на изофлавоны 2,0 мг/г - в количестве 50 кг.

Добавляется наполнитель лактоза в количестве 132,5 кг.

Порошки смешивают в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс увлажнения 3% раствором гидроксипропилметилцеллюлозы. Количество самого увлажнителя не превышает 7,5 кг разводимого в 242,5 кг воды. Далее идет процесс грануляции и сушки в грануляторе. В результате чего вода испаряется. После сушки идет еще раз процесс грануляции, опудривание крахмалом и стеаратом кальция в количестве 10 кг в смесителе, таблетирование таблеточной массы в количестве 1000 кг в таблетпрессах. Масса одной таблетки 505 мг. В зависимости от наличия оборудования процесс производства может быть изменен согласно требованиям фармакопеи.

Пример 2. Получение средства в таблетированной форме

На 1000 кг средства согласно изобретению берется порошок β -аланин в количестве 400 кг, порошок глицин в количестве 100 кг, гомогенат трутневого расплода, адсорбированный на лактозе в количестве 200 кг, порошок корня солодки (измельченное растительное сырье), содержание фитоэстрогенов 140 мг/г в количестве 250 кг.

Добавляется наполнитель лактоза в количестве 32,5 кг,

Порошки смешивают в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс увлажнения увлажнителем 3% раствором гидроксипропилметилцеллюлозы. Количество самого увлажнителя не превышает 7,5 кг разводимого в 242,5 кг воды. Далее идет процесс грануляции и сушки в грануляторе. В результате чего вода испаряется. После сушки идет еще раз процесс грануляции, опудривание скользящими веществами крахмалом и стеаратом кальция в количестве 10 кг, в смесителе, таблетирование таблеточной массы в количестве 1000 кг в таблетпрессах. Масса одной таблетки 505 мг. В зависимости от наличия оборудования процесс производства может быть изменен согласно требованиям фармакопеи.

Пример 3. Получение средства в таблетированной форме

На 1000 кг средства согласно изобретению берется порошок β -аланин в количестве 600 кг, порошок глицин в количестве 200 кг, гомогенат трутневого расплода, адсорбированный на лактозе в количестве

50 кг, лист шалфея (измельченное растительное сырье) содержание фитоэстрогенов 4,0 мг/г - в количестве 25 кг.

Добавляется наполнитель лактоза в количестве 107,5 кг.

Порошки смешивают в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс увлажнения увлажнителем 3% раствором гидроксипропилметилцеллюлозы. Количество самого увлажнителя не превышает 7,5 кг, разводимого в 242,5 кг воды. Далее идет процесс грануляции и сушки в грануляторе. В результате чего вода испаряется. После сушки идет еще раз процесс грануляции, опудривание скользящими веществами крахмалом и стеаратом кальция в количестве 10 кг, в смесителе, таблетирование таблеточной массы в количестве 1000 кг в таблет-прессах. Масса одной таблетки - 505 мг. В зависимости от наличия оборудования процесс производства может быть изменен согласно требованиям фармакопеи.

Пример 4. Получение средства в капсулированной форме

Процесс получения смеси для капсулирования на 1000 кг выглядит так: берется порошок β-аланин в количестве 150 кг, порошок глицин в количестве 400 кг, гомогенат трутневого расплода адсорбированный на лактозе в количестве 350 кг, порошок корня солодки, с содержанием фитоэстрогенов 70 мг/г - в количестве 50 кг.

Добавляются вспомогательные вещества крахмал, аэросил, кальция стеарат в количестве 50 кг для придания сыпучести и антислеживаемости продукта.

Далее идет процесс смешения в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс капсулирования с помощью капсулонаполняющей установки. Используются твердые желатиновые капсулы. В зависимости от наличия оборудования процесс производства может быть изменен согласно требованиям фармакопеи.

Пример 5. Получение средства в капсулированной форме

Процесс получения смеси для капсулирования на 1000 кг выглядит так: берется порошок β-аланин в количестве 550 кг, порошок глицин в количестве 100 кг, гомогенат трутневого расплода адсорбированный на лактозе в количестве 100 кг, лист шалфея (измельченное растительное сырье) содержание фитоэстрогенов 1,2 мг/г - в количестве 200 кг.

Добавляются вспомогательные вещества крахмал, аэросил, кальция стеарат в количестве 50 кг для придания сыпучести и антислеживаемости продукта.

Далее идет процесс смешения в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс капсулирования с помощью капсулонаполняющей установки. Используются твердые желатиновые капсулы. В зависимости от наличия оборудования процесс производства может быть изменен согласно требованиям фармакопеи.

Пример 6. Получение средства в капсулированной форме

Процесс получения смеси для капсулирования на 1000 кг выглядит так: берется порошок β-аланин в количестве 200 кг, порошок глицин в количестве 200 кг, гомогенат трутневого расплода, адсорбированный на лактозе в количестве 200 кг, порошок экстракта красного клевера, содержание фитоэстрогенов 7,4 мг/г - в количестве 350 кг.

Добавляются вспомогательные вещества крахмал, аэросил, кальция стеарат в количестве 50 кг для придания сыпучести и антислеживаемости продукта.

Далее идет процесс смешения в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс капсулирования с помощью капсулонаполняющей установки. Используются твердые желатиновые капсулы. В зависимости от наличия оборудования процесс производства может быть изменен согласно требованиям фармакопеи.

Пример 7. Получение средства в капсулированной форме

Процесс получения смеси для капсулирования на 1000 кг:

порошок β-аланин - 200 кг,

порошок глицин - 200 кг,

гомогенат трутневого расплода адсорбированный на лактозе - 200 кг,

порошок экстракта красного клевера, лист шалфея (измельченное растительное сырье) в соотношении 1:1 - в количестве 350 кг.

Добавляются вспомогательные вещества крахмал, аэросил, кальция стеарат в количестве 50 кг для придания сыпучести и антислеживаемости продукта.

Далее идет процесс смешения в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс капсулирования с помощью капсулонаполняющей установки. Используются твердые желатиновые капсулы. В зависимости от наличия оборудования процесс производства может быть изменен согласно требованиям фармакопеи.

Пример 8. Получение средства в капсулированной форме

Получение смеси для капсулирования на 1000 кг:

порошок β-аланин в количестве 550 кг,

порошок глицин в количестве 100 кг,

гомогенат трутневого расплода адсорбированный на лактозе в количестве 100 кг,

лист шалфея (измельченное растительное сырье), порошок экстракта красного клевера, порошок корня солодки в соотношении 1:1:1 в количестве 200 кг.

Добавляются вспомогательные вещества крахмал, аэросил, кальция стеарат в количестве 50 кг для придания сыпучести и антислеживаемости продукта.

Далее идет процесс смешения в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс капсулирования с помощью капсулонаполняющей установки. Используются твердые желатиновые капсулы.

Пример 9. Получение средства в таблетированной форме.

На 1000 кг средства согласно изобретению:

порошок β-аланин в количестве 600 кг,

порошок глицин в количестве 200 кг,

гомогенат трутневого расплода адсорбированный на лактозе в количестве 50 кг,

порошок экстракта красного клевера, лист шалфея (измельченное растительное сырье) в соотношении 1:1 - в количестве 25 кг.

Добавляется наполнитель лактоза в количестве 107,5 кг.

Порошки смешивают в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс увлажнения увлажнителем 3% раствором гидроксипропилметилцеллюлозы. Количество самого увлажнителя не превышает 7,5 кг разводимого в 242,5 кг воды. Далее идет процесс грануляции и сушки в грануляторе. В результате чего вода испаряется. После сушки идет еще раз процесс грануляции, опудривание скользящими веществами крахмалом и стеаратом кальция в количестве 10 кг, в смесителе, таблетирование таблеточной массы в количестве 1000 кг в таблет-прессах. Масса одной таблетки - 505 мг.

Пример 10. Получение средства в таблетированной форме

На 1000 кг средства согласно изобретению:

порошок β-аланин в количестве 400 кг,

порошок глицин в количестве 100 кг,

гомогенат трутневого расплода, адсорбированный на лактозе в количестве 200 кг,

лист шалфея (измельченное растительное сырье), порошок экстракта красного клевера, порошок корня солодки в соотношении 1:1:1 - в количестве 250 кг.

Добавляется наполнитель лактоза в количестве 32,5 кг.

Порошки смешивают в смесителе в течение 15 мин, далее идет процесс увлажнения увлажнителем 3% раствором гидроксипропилметилцеллюлозы. Количество самого увлажнителя не превышает 7,5 кг разводимого в 242,5 кг воды. Далее идет процесс грануляции и сушки в грануляторе. В результате чего вода испаряется. После сушки идет еще раз процесс грануляции, опудривание скользящими веществами крахмалом и стеаратом кальция в количестве 10 кг, в смесителе, таблетирование таблеточной массы в количестве 1000 кг в таблет-прессах. Масса одной таблетки - 505 мг.

Пример 11. Эффективность препарата была исследована на женщинах-добровольцах

Критерии включения пациенток в исследование:

возраст 40-60 лет;

наличие вазомоторных, психоэмоциональных и сексуальных нарушений, обусловленных климактерическим синдромом

изменения менструального цикла в возрасте от 40 лет, не связанные с заболеваниями, что подтверждено осмотром врача-гинеколога (аменорея или нерегулярные менструации в период пре-, пери- и постменопаузы).

Критерии исключения из данного исследования:

склонность к аллергическим реакциям, в т.ч. гиперчувствительность к компонентам препарата "Фемо-клим" (заявляемое средство) в анамнезе;

получение ЗГТ половыми стероидами или применение психотропных препаратов;

зависимость от психоактивных веществ;

состояния, угрожающие жизни пациента.

30 женщин-добровольцев, вступивших в перименопаузу, были разделены на 6 групп:

1 группа - 5 женщин, получавших заявленное средство в соотношении компонентов, представленном в примере 1, в виде таблетки массой 500 мг. Пациенты получали заявляемое средство сублингвально 2 раза в день.

2 группа - 5 женщин, получавших заявленное средство в соотношении компонентов, представленном в примере 3, в виде таблетки массой 500 мг. Пациенты получали заявляемое средство сублингвально 3 раза в день.

3 группа - 5 женщин, получавших заявленное средство в соотношении компонентов, представленном в примере 4, в виде капсулы массой 500 мг. Пациенты получали заявляемое средство перорально 2 раза в день.

4 группа - 5 женщин, получавших заявленное средство в соотношении компонентов, представленном в примере 5, в виде капсулы массой 500 мг. Пациенты получали заявляемое средство перорально 3 раза в день.

5 группа - 5 женщин, получавших заявленное средство в соотношении компонентов, представленном в примере 9, в виде таблетки массой 500 мг. Пациенты получали заявляемое средство перорально 3 раза в день.

6 группа - 5 женщин, получавших заявленное средство в соотношении компонентов, представлен-

ном в примере 8, в виде таблетки массой 500 мг. Пациенты получали заявляемое средство перорально 2 раза в день.

В процессе лечения купирование симптомов приливов происходило уже в первые дни лечения, а менструальный цикл восстанавливался в течение первого месяца лечения.

На протяжении трех лет у женщин всех трех групп удавалось сохранить менструацию и добиться значительного сокращения частоты и силы приливов, сведя их практически к нулю. Женщины, участвующие в эксперименте, регулярно проходили осмотры гинеколога и маммолога, при этом у них не было отмечено патологических изменений в тканях эндометрия и молочной железы, отсутствовало повышение тромбогенного потенциала крови.

Проведенное исследование уровня гормонов в крови испытуемых показало, что заявляемое средство повышает содержание в крови эстрадиола и тестостерона, что свидетельствует о понижении биологического возраста пациента.

Так среднее значение уровня гормонов в крови до исследования составило:

эстрадиол - $75,6 \pm 0,4$ пмоль/л;

общий тестостерон - $1,7 \pm 0,3$ нмоль/л.

Через 180 дней после приема содержание гормонов стало:

эстрадиол - $82,3 \pm 0,6$ пмоль/л;

общий тестостерон - $2,3 \pm 0,2$ нмоль/л.

Принимавшие участие в эксперименте женщины были фармацевтами одной из пензенских аптечных сетей, которые до этого исследования использовали все имеющиеся в аптечной сети средства от климакса. Однако действие этих средств было недолгим: от 2 до 6 месяцев, действие приливов полностью не устранялось, развивалось привыкание к препарату, что проявлялось в виде нарастания приливов (частоты и силы).

Применяемые женщинами препараты (до приведенного исследования) не оказывали никакого влияния на нормализацию менструального цикла.

Заявляемое же средство не только восстанавливало нормальный менструальный цикл, но и оказывало существенное влияние на частоту и силу приливов, практически устраняя их.

Ни одна из женщин, участвующих в эксперименте, не согласилась на отмену заявляемого средства, так как не видела ему реальной альтернативы из имеющихся на фармацевтическом рынке.

Опыта использования заявляемого средства более трех лет авторы не имеют, исследования продолжаются.

Пример 12. Сравнительное исследование состояния женщин по шкале модифицированного менопаузального индекса Куппермана (ММИК) в модификации Е.В. Уваровой (1982) показало следующее. В исследовании приняли участие 3 группы женщин по 15 человек:

1 группа принимала препарат, описанный в прототипе, в дозе 300 мг в сутки;

2 группа принимала препарат PhytoMixforWomen согласно инструкции;

3 группа принимала заявляемый препарат по 1 таблетке утром и вечером, в составе согласно примеру 2.

В таблице показан результат сравнительного исследования перед началом лечения и после 60 дней приема. Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении индекса Куппермана в процессе лечения у женщин из группы 3. Это свидетельствует о высокой эффективности заявляемого средства в отношении снижения выраженности климактерического синдрома.



ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для лечения приливов и восстановления менструального цикла в период перименопаузы, содержащее мас. %: β -аланин 0,1-60%, HDBA органик комплекс 5-40%, глицин 9-40%, одно или несколько лекарственных растений 2,5-40%, содержащее фитоэстрогены количестве не менее 1 мг/г, остальное - вспомогательные вещества до 100%.

2. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве вспомогательных веществ могут выступать крахмал пшеничный, картофельный, кукурузный, рисовый, крахмал преджелатинизированный, глюкоза, сахароза, фруктоза, лактоза, магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокар-

бонат, желатин, целлюлоза микрокристаллическая, целлюлоза порошкообразная, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин, декстрин, амилопектин, ультраамилопектин, ксилит, сорбит, маннит, аспартам, дульцин, лимонная кислота, какао, пектин, аэросил, тальк, полиэтиленоксид-4000, стеариновая кислота, кальция и магния стеарат, натрия стеарил фумарат.

3. Средство по п.1, отличающееся тем, что в качестве лекарственного/лекарственных растений, содержащих фитоэстрогены, могут выступать клевера красного экстракт в виде порошка, корень солодки, лист шалфея.

4. Способ лечения приливов и восстановления менструального цикла в период перименопаузы, включающий введение средства по п.1 орально и/или сублингвально в дозе от 500 мг до 1,5 г 1-3 раза в день в течение до 3 лет.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что по мере улучшения состояния пациента по уменьшению тяжести приливов и нормализации менструального цикла доза принимаемого препарата может уменьшаться до 500 мг в 1 раз в день.

