



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/02 (2021.08); A61K 31/502 (2021.08); A61P 37/02 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2020127807, 19.08.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
19.08.2020

Дата регистрации:  
23.11.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.08.2020

(45) Опубликовано: 23.11.2021 Бюл. № 33

Адрес для переписки:

142210, Московская обл., г. Серпухов, Большой  
Ударный пер., 1А, Акционерное общество  
"Столетика"

(72) Автор(ы):

Царьков Алексей Николаевич (RU),  
Царькова Елена Александровна (RU),  
Чистякова Анна Валериевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Акционерное общество "Столетика" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 50417 U1, 20.01.2006. RU 2673452  
C1, 27.11.2018. RU 2201212 C1, 27.03.2003. RU  
2642666 C1, 25.01.2018. RU 2401104 C2,  
10.10.2010. RU 2625267 C1, 12.07.2017.

(54) СУППОЗИТОРИИ С АМИНОДИГИДРОФТАЛАЗИНДИОН НАТРИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой лекарственное средство в виде суппозиторий для ректального и/или вагинального применения, обладающее иммуномоделирующим, антиоксидантным, регенерирующим, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, нейропротекторным, обезболивающим, противоопухолевым и противовоспалительным действиями, содержащее стабильный высокоочищенный лиофилизированный аминодигидрофталазиндион натрия, вспомогательные вещества, а также дополнительно может содержать по крайней мере одно действующее вещество из ряда антиоксидантов и/или местноанестезирующих

веществ. Изобретение обеспечивает высокий терапевтический эффект лекарственного средства для ректального и/или вагинального применения, обладающего иммуномоделирующим, антиоксидантным, регенерирующим, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, нейропротекторным, обезболивающим, противоопухолевым и противовоспалительным действиями, при лечении острых инфекционных, бактериальных и вирусных, инфекционно-воспалительных урогенитальных, гинекологических заболеваний и заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также обеспечивает лучшую биодоступность и всасываемость препарата. 3 з.п. ф-лы, 7 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 9/02* (2006.01)*A61K 31/502* (2006.01)*A61P 37/02* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 9/02 (2021.08); A61K 31/502 (2021.08); A61P 37/02 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)*(21)(22) Application: **2020127807, 19.08.2020**(24) Effective date for property rights:  
**19.08.2020**Registration date:  
**23.11.2021**

Priority:

(22) Date of filing: **19.08.2020**(45) Date of publication: **23.11.2021 Bull. № 33**

Mail address:

**142210, Moskovskaya obl., g. Serpukhov, Bolshoj  
Udarnyj per., 1A, Aktsionernoe obshchestvo  
"Stoletika"**

(72) Inventor(s):

**Tsarkov Aleksej Nikolaevich (RU),  
Tsarkova Elena Aleksandrovna (RU),  
Chistyakova Anna Valerievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Aktsionernoe obshchestvo "Stoletika" (RU)**(54) **SUPPOSITORIES WITH SODIUM AMINODIHYDROPHthalAZINEDIONE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to the pharmaceutical industry and constitutes a medicinal product in the form of suppositories for rectal and/or vaginal application, exhibiting immunomodulatory, antioxidant, regenerating, antiviral, antibacterial, antifungal, neuroprotective, analgesic, anti-tumour and anti-inflammatory effects, containing stable highly purified lyophilised sodium aminodihydrophthalazinedione, excipients, and may additionally comprise at least one active substance from a number of antioxidants and/or locally anesthetic

substances.

EFFECT: invention provides a high therapeutic effect of the medicinal product for rectal and/or vaginal application, exhibiting immunomodulatory, antioxidant, regenerating, antiviral, antibacterial, antifungal, neuroprotective, analgesic, anti-tumour and anti-inflammatory effects, in treatment of acute infectious, bacterial and viral, infectious and inflammatory urogenital, gynecological diseases and gastrointestinal diseases, and also provides better bioavailability and absorbability of the product.

4 cl, 7 ex

**RU**  
**2 760 262**  
**C1**

**RU**  
**2 760 262**  
**C1**

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой лекарственное средство в виде суппозитория для ректального и/или вагинального применения, обладающее иммуномоделирующим, антиоксидантным, регенерирующим, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, нейропротекторным, обезболивающим, противоопухолевым и противовоспалительным действиями, содержащее стабильный высокоочищенный лиофилизированный или высушенный аминоксидигидрофталазиндион натрия, вспомогательные вещества, а также дополнительно содержащее, по крайней мере, одно действующее вещество из ряда антиоксидантов и/или местноанестезирующих веществ.

Известно изобретение, описывающее суппозитории, содержащие в качестве действующего вещества природный интерферон или человеческий рекомбинантный интерферон  $\alpha$ -, или  $\beta$ -, и/или  $\gamma$ -типов, таурин (тауфон) и вспомогательные вещества (Патент РФ 2201212, МПК А61К 9/02, публ. 27.03.2003) и изобретение, описывающее суппозитории с лиофилизированным человеческим интерфероном, жировой основы в виде смеси три-, ди-, моноглицеридов и ненасыщенных жирных кислот из кокосового и пальмового масел марки «Витепсол» и эмульгатора в виде дистиллированных моноглицеридов (Патент РФ 2315619, МПК А61К 38/21, публ. 20.06.2007). При применении интерферона  $\alpha$ - могут наблюдаться побочные явления, такие как повышение температуры, мышечные и головные боли, боли в суставах, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, запоры, метеоризм, головокружение и др. [1]. Также существует риск использования природного интерферона, получаемого из донорской крови, связанный с возможностью контаминации человеческими вирусами.

Из патента РФ 2198653, МПК А61К 9/02, публ. 20.02.2003 известны полиактивные ректальные или вагинальные суппозитории на основе природных терпенов, обогащенные монотерпеноидами, для лечения и/или профилактики урологических, проктологических или гинекологических заболеваний. Недостатком данных суппозиториях является возможное проявление жжения и аллергической реакции из-за входящих в их состав терпенов растительного происхождения.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату являются ректальные суппозитории на основе натриевой соли 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона «Галавит». Известный состав суппозиторий для лечения иммунодефицитных состояний содержит порошок натриевой соли 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона с размером частиц не более 85 мкм, в качестве активного начала, и смесь глицеридов C12-C18-жирных кислот кокосового и пальмоядрового масла, имеющей температуру плавления 35°C, в качестве наполнителя (Патент РФ 50417, МПК А61К 9/02, публ. 28.04.2005). Описанные суппозитории предназначены для ректального введения, что ограничивает область их применения. Отсутствие возможности добавления дополнительных активных начал сокращает спектр действия указанных суппозиториях.

Задачей настоящего изобретения является получение суппозиторий с высокоочищенным лиофилизированным или высушенным аминоксидигидрофталазиндион натрием для ректального и/или вагинального применения, которые обладают высоким терапевтическим действием, улучшенной биодоступностью, стабильностью при хранении.

Для достижения поставленной задачи предложены суппозитории для лечения вирусных, бактериальных, грибковых заболеваний ректального и/или вагинального применения, с применением активной фармацевтической субстанции, которая обладает повышенной стабильностью, высокоочищенная и содержит минимальное количество примесей (изомерных микропримесей типа N-аминоизомера и линейных олигомеров

натрия), что позволяет достичь лучшего распределения активного вещества в жировой основе, высокую скорость всасывания активного вещества через слизистую оболочку прямой кишки или влагалища, высокую биодоступность и эффективность препарата при лечении вирусных, бактериальных, грибковых заболеваний.

5 Входящий в состав суппозиторий аминодигидрофалазиндион натрия проходит многостадийную очистку и кристаллизацию путем лиофилизации или высушивания, что обеспечивает стабильные технологические параметры, снижение содержания  
10 посторонних примесей различного происхождения (твердые частицы, макромолекулы, тонкодисперсные и коллоидные примеси и пр.) и минимизацию вредных примесей (изомерных микропримесей типа N- аминоиомера и линейных олигомеров натрия).

Ллиофилизация активной фармацевтической субстанции позволяет получить тонкодисперсную фазу, которая при внесении в основу сохраняет свои свойства, обладает улучшенной стабильностью при хранении, биодоступностью и терапевтическим  
действием.

15 Механизм действия аминодигидрофалазиндион натрия связан со способностью влиять на функционально-метаболическую активность макрофагов. При воспалительных заболеваниях обратимо (на 6-8 ч) ингибирует избыточный синтез фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и других противовоспалительных цитокинов, активных форм  
20 кислорода гиперактивированными макрофагами, определяющими степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикаций. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Стимулирует бактерицидную активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к  
25 инфекционным заболеваниям [2].

Дополнительно в состав суппозиторий может входить таурин. Он является необходимой аминосульфоновой кислотой - продуктом метаболизма цистеина. Обладает мембрано- и гепатопротекторным, антиоксидантным и противовоспалительным  
30 свойствами, усиливает регенерацию тканей. Таурин является сильным антиоксидантом и непосредственно взаимодействует с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов.

В суппозитории дополнительно может быть включен анестезин, который обладает местноанестезирующим действием, что позволяет предупреждать возникновение  
35 болевых импульсов, которые зачастую сопровождают инфекционно-воспалительные процессы.

Суппозитории в качестве вспомогательных веществ содержат липофильную основу в виде смеси твердых жиров с низким и высоким гидроксильным числом. В состав этих твердых жиров с низким гидроксильным числом входят преимущественно триглицериды, не более 15% диглицеридов и не более 1% моноглицеридов. Они характеризуются малым  
40 разрывом между температурами плавления и кристаллизации, не проявляют тенденции к затвердеванию при хранении. В состав твердых жиров с высоким гидроксильным числом входят триглицериды (65-80%), диглицериды (10-35%) и моноглицериды (1-5%). Данные жиры характеризуются большим разрывом между температурами плавления и кристаллизации, менее чувствительны к резкому охлаждению. Входящие в состав  
45 неполные глицериды замедляют осаждение твердых частиц, способствуют смачиванию слизистых оболочек и улучшают абсорбцию активных компонентов.

Также в качестве вспомогательного вещества могут содержать смесь твердых жиров и специальных компонентов фармакопейного качества: (Гидрогенизированные коко-

глицериды+Цетеарет-25+Пчелиный воск) или (Гидрогенизированные коко-глицериды+Цетеарет-25+Глицерил рицинолеат). Данный вид вспомогательного вещества обладает интенсивным смачиванием слизистых оболочек, высокой диспергируемостью и повышенной абсорбцией.

- 5 В качестве основы могут быть использованы другие гидрофобные компоненты (твердый кондитерский жир и эмульгатор Т-2, моноглицериды дистиллированные, парафин, какао масло, жирные алькогольфталатов (90%) и свободные спирты (C12-C20).

10 Способ получения суппозиторий с аминодигидрофалазиндион натрия включает следующие стадии:

На первом этапе проводят получение высокоочищенной субстанции аминодигидрофалазиндион натрия, для чего реактив подвергают многоступенчатой фильтрации и высушивают путем лиофилизации или высушивания до содержания влаги не более 10%. При необходимости все активные компоненты подвергают измельчению  
15 и просеивают. Затем отдельно подготавливают жировую основу, расплавляют, фильтруют. В подготовленную основу вносят активные компоненты, перемешивают. Полученный полуфабрикат направляют на стадию фасовки. Суппозитории фасуют в блистеры по 1-6 г, которые затем упаковывают в потребительские пачки с инструкцией.

20 Ниже приведены для иллюстрации примеры, не ограничивающие заявленное изобретение.

### Пример 1.

|    |                                                                                |                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 25 | Аминодигидрофалазиндион натрия<br>лиофилизированный порошок<br>высокой очистки | 0,049г - 0,15г                                                             |
|    | Смесь Витепсол H15:W35 (EP, USP)<br>в соотношении 1:1                          | Необходимое количество для<br>получения суппозиторий массой<br>1,0 г- 6,0г |

### 30 Пример 2.

|    |                                                    |                                                                            |
|----|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|    | Аминодигидрофалазиндион натрия<br>высушенный       | 0,049г - 0,15г                                                             |
| 35 | порошок высокой очистки<br>Витепсол S 55 (EP, USP) | Необходимое количество для<br>получения суппозиторий массой<br>1,0 г- 6,0г |

### 40 Пример 3.

|    |                                                                                |                                                                            |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|    | Аминодигидрофалазиндион натрия<br>лиофилизированный<br>порошок высокой очистки | 0,049г - 0,15г                                                             |
| 45 | Анестезин                                                                      | 0,01-0,1 г                                                                 |
|    | Смесь Витепсол H15:W35 (EP, USP)<br>в соотношении 1:1                          | Необходимое количество для<br>получения суппозиторий массой<br>1,0 г- 6,0г |

**Пример 4.**

|                                                                                 |                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Аминодигидрофталазиндион натрия<br>лиофилизированный<br>порошок высокой очистки | 0,049г - 0,15г                                                             |
| Витепсол S 55 (EP, USP)                                                         | Необходимое количество для<br>получения суппозиторий массой<br>1,0 г- 6,0г |

**Пример 5.**

|                                                                                 |                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Аминодигидрофталазиндион натрия<br>лиофилизированный<br>порошок высокой очистки | 0,049г - 0,15г                                                             |
| Таурин                                                                          | 0,001-0,5 г                                                                |
| Эмульгатор моноглицериды<br>дистиллированные                                    | 0,003-0,06 г                                                               |
| Смесь Витепсол H15:W35 (EP, USP)<br>в соотношении 2:1                           | Необходимое количество для<br>получения суппозиторий массой<br>1,0 г- 6,0г |

**Пример 6.**

|                                                                          |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Аминодигидрофталазиндион натрия<br>высушенный<br>порошок высокой очистки | 0,049г - 0,15г                                                             |
| Таурин                                                                   | 0,001-0,5 г                                                                |
| Анестезин                                                                | 0,01-0,1 г                                                                 |
| Витепсол S 58 (EP, USP)                                                  | Необходимое количество для<br>получения суппозиторий массой<br>1,0 г- 6,0г |

**Пример 7.**

Полученные результаты по стабильности препарата методом «ускоренного старения» показали, что суппозитории стабильны и не теряют свои свойства при хранении.

Характеристика показателей качества суппозиторий с лиофилизированным аминодигидрофталазиндион натрием, содержащих в качестве вспомогательных веществ витепсол H15 и витепсол W35 в соотношении 1:1.

| Показатели                 | Нормы                                                                                                                          | Результат     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Описание                   | Суппозитории от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы без видимых вкраплений на продольном срезе | Соответствует |
| Подлинность                | УФ-спектр поглощения препарата должен соответствовать спектру СО аминодигидрофталазиндиона натрия.                             | Соответствует |
| Количественное определение | УФ-спектрофотометрия                                                                                                           | $\pm 10\%$    |
| Температура плавления      | Не выше 37,0 °С                                                                                                                | Соответствует |
| Микробиологическая чистота | Категория 3А                                                                                                                   | Соответствует |

## Литература

1. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств [Электронный ресурс]. - Электрон. дан. - Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_3250.htm](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3250.htm).
2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. - Электрон. дан. - Режим доступа: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b2aabe58-3834-4fdc-8a7d-47990fa2527e&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2aabe58-3834-4fdc-8a7d-47990fa2527e&t=)

## (57) Формула изобретения

1. Суппозиторий для ректального и/или вагинального применения, обладающий иммуномоделирующим, антиоксидантным, регенерирующим, противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, нейропротекторным, обезболивающим, противоопухолевым и противовоспалительным действиями, характеризующийся тем, что содержит в качестве действующего вещества лиофилизированный порошок аминодигидрофталазиндион натрия, в качестве основы - смесь три-, ди- и моноглицеридов и насыщенных жирных кислот из кокосового и пальмового масел или смесь твердых жиров гидрогенизированные коко-глицериды, цетеарет-25, пчелиный воск, глицерил рицинолеат.

2. Суппозиторий по п. 1, характеризующийся тем, что дополнительно содержит эмульгатор Т-2, моноглицериды дистиллированные.

3. Суппозиторий по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что дополнительно содержит

таурин в количестве 0,001-0,5 г.

4. Суппозиторий по п. 1 или 2, характеризующийся тем, что дополнительно содержит анестезин в количестве 0,01-0,1 г.

5

10

15

20

25

30

35

40

45