



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105257

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 36/889 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 36/42 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 08125  
(22) Дата подання заявки: 02.07.2012  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2014  
(41) Публікація відомостей 10.01.2014, Бюл.№ 1 про заяву:  
(46) Публікація відомостей 25.04.2014, Бюл.№ 8 про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):  
Гриценко Віта Іванівна (UA),  
Рубан Олена Анатоліївна (UA),  
Зайченко Ганна Володимирівна (UA),  
Тімченко Микола Михайлович (UA),  
Солдатова Єлизавета Олександрівна (UA)  
(73) Власник(и):  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
UA 87678 C2; 10.08.2009  
US 6261607 B1; 17.07.2001  
RU 2207123 C1; 27.06.2003

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

## (57) Реферат:

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до фармацевтичних композицій у формі супозиторіїв з вмістом компонентів рослинного походження, що призначені для лікування захворювань передміхурової залози і можуть бути використані при лікуванні простатитів, гіперплазії передміхурової залози, еректильної дисфункції. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв масою 2,8 г має такий вміст компонентів (г на 1 супозиторій):

плодів пальми сабаль сухий екстракт	0,25-0,3
кореню кропиви сухий екстракт	0,25-0,3
насіння гарбуза сухий екстракт	0,25-0,3
супозиторна основа	решта.

UA 105257 C2



Винахід належить до фармації та медицини, а саме до фармацевтичних композицій у формі супозиторіїв з вмістом компонентів рослинного походження, що призначені, насамперед, для лікування захворювань передміхурової залози і можуть бути використані при лікуванні простатитів, гіперплазії передміхурової залози, еректильної дисфункції.

При лікуванні захворювань передміхурової залози поряд з препаратами синтетичного походження широко використовують засоби рослинного походження, які характеризуються реальною ефективністю та високим ступенем безпечності, що особливо важливо при тривалому лікуванні хронічних захворювань. Препарати з рослинними компонентами дозволяють досягти максимальної вираженості терапевтичного ефекту, м'яко і безпечно впливати одночасно на різні системи організму, задіяні у патологічному процесі.

Існує ряд препаратів рослинного походження для лікування захворювань передміхурової залози, що випускаються у рідкій лікарській формі.

Відомий засіб просталад у вигляді водно-спиртової настойки з фітокомпозиції 8-ми лікарських рослин: трави звіробою, золотушника канадського, грициків звичайних, реп'яшка звичайного, квітів арніки гірської, нагідків, кореневищ з коренями валеріани лікарської та ехінацеї пурпурової [1].

Відомий засіб простапол у формі рідкого водно-спиртового екстракту з кореню кропиви, трави звіробою, золотушника, реп'яшка звичайного, суцвіть арніки гірської, кореневищ з коренями валеріани [1].

Відомий препарат простатофіт у формі складної настойки з коренів кропиви, кореневищ айру, квіток ромашки, трави буркуну, чистотілу, кропиви собачої, бруньок берези, плодів софори японської, листя шавлії [1].

Спільним недоліком наведених засобів можна вважати наявність у їх складі спирту етилового, внаслідок чого вони не можуть призначатися хворим, яким протипоказані спиртвміщуючі препарати. До недоліків зазначених засобів можна також віднести їх багатокомпонентність, тому, що важко передбачити взаємодію великої кількості компонентів, яка може призвести до появи небажаної побічної дії.

Існує ряд пероральних препаратів у формі капсул або таблеток, призначених для лікування захворювань передміхурової залози.

Відомий препарат проста ургенін уно у формі капсул з вмістом екстракту з плодів пальми *Serenoa repens* [1], показаний при утрудненні сечовиділення у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози на ранніх стадіях.

Відомі інші засоби у формі капсул з вмістом екстракту з плодів пальми *Serenoa repens*: простакур, простапол уно і т. і. [1].

Відомі препарати у формі капсул з вмістом олії насіння гарбуза: пепонен, гарбеол [1].

Спільним недоліком таких засобів є їх монокомпонентність і, як наслідок, обмеженість терапевтичної дії. До недоліків зазначених засобів можна також віднести виконання їх у формі капсул, тому що діючі речовини при пероральному застосуванні можуть руйнуватися під впливом травного секрету, частково метаболізуватися під час першого проходження через печінку, внаслідок чого до простати потрапляє дещо менша їх кількість. Швидкість всмоктування лікарських речовин з капсул повільніша, ніж з супозиторіїв.

У клінічній практиці лікування захворювань передміхурової залози тривалий час використовують супозиторії, які містять олію гарбуза у розрахунку 0,5 г на 1 супозиторій [1,2].

Проте, при всіх позитивних якостях зазначені супозиторії мають вузький спектр фармакологічної дії внаслідок своєї монокомпонентності і не впливають ефективно на всі ланки патологічного процесу.

Створення лікарських препаратів багатовекторної дії для лікування захворювань передміхурової залози є досить актуальним і перспективним напрямком сучасної фармацевтичної науки.

Як прототип і препарат порівняння за фармакологічною дією і складом компонентів вибрано простаплант форте [1], виконаний у формі капсул, що містять як активні компоненти сухий екстракт плодів пальми сабаль 0,16 г та сухий екстракт кореню кропиви дводомної 0,12 г. Препарат показаний при порушенні сечовипускання при гіперплазії передміхурової залози I та II ступеня.

Недоліком зазначеного препарату можна вважати виконання його у формі капсул, які поступаються перед супозиторіями за біодоступністю діючих речовин.

Задача винаходу полягає у створенні нової фармацевтичної композиції у формі супозиторіїв, яка, завдяки оптимізації якісного і кількісного вмісту активних компонентів шляхом додаткового введення сухого екстракту насіння гарбуза і визначення ефективних доз всіх компонентів, забезпечує розширення спектру терапевтичної дії та посилення фармакологічної

активності засобу за рахунок підвищення біодоступності та виникнення синергічного ефекту при взаємодії компонентів.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція для лікування захворювань передміхурової залози, яка містить сухі екстракти плодів пальми сабаль та кореню кропиви, на відміну від прототипу виконана у формі супозиторіїв і додатково містить сухий екстракт насіння гарбуза та супозиторну основу при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

плодів пальми сабаль	сухий екстракт		8,93-10,71
кореню кропиви	сухий екстракт		8,93-10,71
насіння гарбуза	сухий екстракт		8,93-10,71
супозиторна основа		решта.	

У відповідності з винаходом заявлена фармацевтична композиція містить як супозиторну основу переважно твердий жир, проте це може бути будь-яка гідрофобна основа, що сприяє необхідному рівню терапевтичної активності засобу та забезпечує якісну лікарську форму супозиторіїв згідно з вимогами Державної фармакопеї України.

Винаходом передбачено, що оптимальний варіант виконання заявленої фармацевтичної композиції під умовною назвою "Фітопрост" представлений супозиторіями масою 2,8 г з наступним вмістом компонентів (г на 1 супозиторій):

плодів пальми сабаль	сухий екстракт	0,25
кореню кропиви	сухий екстракт	0,25
насіння гарбуза	сухий екстракт	0,25
твердий жир		2,05.

Фармацевтична дія заявленого засобу "Фітопрост" визначається активними компонентами, що входять до його складу.

Одним з активних діючих компонентів заявленої фармацевтичної композиції "Фітопрост" у формі ректальних супозиторіїв є сухий екстракт плодів пальми сабаль. Екстракт плодів пальми сабаль - неконкурентний інгібітор 5-альфа-редуктази рослинного походження. Виявляє антиексудативну, протизапальну, антианδροгенну дію, усуває дизурічні розлади. В механізмі розвитку гіперплазії передміхурової залози суттєву роль відіграє утворення гормону дигідротестостерону (ДГТ), який викликає ріст тканини передміхурової залози. ДГТ утворюється з гормону тестостерону за участю фермента 5-альфа-редуктази. Екстракт плодів пальми сабаль є інгібітором ароматази - другого основного ферменту, що приймає участь в розвитку гіперплазії передміхурової залози.

Плоди пальми сабаль містять у своєму складі стероїдні сполуки - фітостероли (фітостерини), основним з яких являється бета-ситостерин, вільні кислоти (пальметинову, лаврову, олеїнову), каротиноїди, ліпазу, таніни. Біологічно активні компоненти екстракту плодів пальми сабаль сприяють зменшенню симптомів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (полегшують утруднення при сечовипусканні), нормалізують функції статевої та репродуктивної системи, знімають набряк і запалення передміхурової залози [3].

У заявлених супозиторіях "Фітопрост" кількість сухого екстракту плодів пальми сабаль складає 8,93-10,71 мас. %, що відповідає 0,25-0,30 г (переважно 0,25 г) на 1 супозиторій масою 2,8 г. При зменшенні наведеної концентрації спостерігатиметься зменшення простатопротекторної активності супозиторіїв. Збільшення концентрації екстракту плодів пальми сабаль недоцільно, оскільки суттєво не впливає на підвищення фармакологічної активності.

Другим активним компонентом заявленої фармацевтичної композиції вибрано сухий екстракт кореню кропиви. Основні активні компоненти екстракту - фітостерини (бета-ситостерин, стигмастерин, кампестерин), лектини, водорозчинні полісахариди, гідроксикумарини.

Екстракт кореню кропиви інгібує фермент ароматазу, яка каталізує метаболізм тестостерону при його перетворенні в 17-естрадіол, що стимулює проліферацію передміхурової залози. Також екстракт інгібує активність мембранної Na/K-АТФази, в результаті чого уповільнюється обмін речовин в клітинах передміхурової залози, і разом з цим, її ріст.

У заявленій композиції кількість сухого екстракту кореню кропиви також складає 8,93-10,71 мас. %, або 0,25-0,30 г (переважно 0,25 г) на 1 супозиторій масою 2,8 г. При зменшенні вмісту екстракту спостерігатиметься зменшення спектру фармакологічної активності. Збільшення концентрації екстракту кореню кропиви є недоцільним, тому що це суттєво не впливає на підвищення фармакологічної активності.

Як третій активний компонент заявленої фармацевтичної композиції у вигляді супозиторіїв "Фітопрост" вибрано сухий ліпофільний екстракт насіння гарбуза, одержаний шляхом екстракції зрідженим CO<sub>2</sub>. Терапевтичні властивості екстракту обумовлені наявністю біологічно активних речовин: каротиноїдів, токоферолів, фосфоліпідів, стеринів, флавоноїдів, вітамінів А, Е, F, В1, В2, В6, С, РР, жирних кислот (пальмітинової, стеаринової, олеїнової, лінолевої, ліноленової), мікроелементів.

Екстракт виявляє цитопротекторний, антиоксидантний ефекти, пригнічує проліферацію клітин передміхурової залози, усуває дизурічні розлади, зменшує больовий синдром, відновлює функціональну активність передміхурової залози, запобігає зниженню статевої функції та фертильності у чоловіків. Обґрунтування інтервалу кількісного вмісту сухого екстракту насіння гарбуза є аналогічним з обґрунтуванням інших діючих компонентів.

З метою вибору складу основи були досліджені зразки супозиторіїв на гідрофільній і ліпофільній основах. На підставі фармакологічних досліджень встановлено, що супозиторії на ліпофільній основі за окремими показниками (здатність інгібувати перекисне окиснення ліпідів та відновлювати активність ферменту антиоксидантного захисту, впливати на час збереження рухливості сперматозоїдів) дещо перевищують фармакологічну активність лікарської форми, яка виготовлена на гідрофільній основі. Введення до складу заявленої композиції жирової основи забезпечує ефективне вивільнення активних речовин, підвищує біодоступність біологічно активних речовин. Оптимальним вибором супозиторної основи заявленого засобу є твердий жир.

Компоненти, які входять до складу заявленої композиції "Фітопрост" відомі у фармації, проте їх кількісне і якісне сполучення нове, не відоме з джерел інформації. Експериментальними дослідженнями доведено, що компоненти фармацевтичної композиції "Фітопрост" не мають негативної взаємодії, навпаки у їх сукупності спостерігається ефект взаємного посилення фармакологічної активності.

Заявлена фармацевтична композиція "Фітопрост" може бути одержана у промислових умовах способом виливання з використанням стандартного обладнання за наступною технологічною схемою: твердий жир розтоплюють у реакторі при температурі 50° С і охолоджують до температури 38° С. Рослинні екстракти зважують, просіюють і змішують. В окремому реакторі готують концентрат шляхом змішування екстрактів з частиною розтопленого твердого жиру у співвідношенні 1:2. Отриманий концентрат ретельно змішують з рештою розтопленого жиру у реакторі для приготування супозиторної маси і гомогенізують. Супозиторну масу розливають у чарунки з полівінілхлоридної плівки при температурі 35° С. Контурні стрічки із заповненими супозиторною масою чарунками охолоджують у холодильній камері автомату при температурі 10-16° С 10-15 хвилин.

Винахід ілюструється прикладами.

#### Приклад 1

Для приготування 1000 супозиторіїв "Фітопрост" 2050 г твердого жиру розтоплюють у реакторі при температурі 50° С і охолоджують до температури 38° С. Відважують 250 г сухого екстракту плодів пальми сабаль, 250 г сухого екстракту кореню кропиви, 250 г сухого екстракту насіння гарбуза (збільшення наважок компонентів на технологічні втрати не наведено). Екстракти просіюють і змішують. В окремому реакторі готують концентрат шляхом змішування екстрактів з частиною розтопленого твердого жиру у співвідношенні 1:2. Отриманий концентрат ретельно змішують з розтопленим жиром у реакторі для приготування супозиторної маси і гомогенізують. Супозиторну масу розливають у чарунки з полівінілхлоридної плівки при температурі 35° С. Контурні стрічки із заповненими супозиторною масою чарунками охолоджують у холодильній камері автомату при температурі 10-16° С 10-15 хвилин.

Одержують 1000 супозиторіїв масою 2,8 г наступного складу (г на 1 супозиторій):

плодів пальми сабаль	сухий	
екстракт		0,25 г
кореню кропиви	сухий	
екстракт		0,25 г
насіння гарбуза	сухий	
екстракт		0,25 г
основа твердий жир		2,05 г.

Супозиторії зазначеного складу є оптимальними за фармакологічними та технологічними властивостями.

#### Приклад 2

Вивчення простатопротекторної дії заявленого засобу "Фітопрост" у формі супозиторіїв проводили на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях на моделі скипидарного простатиту. Як препарат порівняння використовували простаплант форте (Dr. Willmar Schwabe GmbH und Co, Німеччина), який вводили внутрішньошлунково дозою 35 мг/кг.

Щури-самці масою 250-350 г були розподілені на 5 груп: інтактні (здорові) щури, контрольна патологія - тварини, яких після відтворення патології не лікували, дві дослідні групи тварин, яким протягом 13-й діб на тлі патології ректально вводили супозиторії заявленого засобу на ліпофільній та гідрофільній основах відповідно з додатковою метою вибору ефективнішої основи, дослідна група, тварини якої одержували внутрішньошлунково препарат порівняння простаплант форте. Отримані експериментальні дані опрацьовували методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету програм "Statistica 6,0".

Доказом порушення функції простати під впливом патологічного агенту (скипидару) було вірогідне підвищення (у 2 рази) активності кислої фосфатази у сироватці крові з одночасним зниженням її активності у гомогенаті простати (у 1,6 рази). Це вказує на ушкодження і підвищення проникності мембран ацинусів передміхурової залози та виходу простатоспецифічного ферменту у кров. Дані експерименту наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив супозиторіїв "Фітопрост" і простапланту форте на активність кислої фосфатази у сироватці крові та гомогенаті передміхурової залози на моделі скипидарного простатиту у щурів,  $\bar{X} \pm S_x$

Групи тварин n=6				
Інтактні тварини	Контрольна патологія	Супозиторії (ліпофільна основа)	Супозиторії (гідрофільна основа)	Простаплант форте
Активність кислої фосфатази у сироватці крові, 12-а доба				
20,91±1,26	42,88±2,48*	22,48±2,13**	21,00±1,50**	22,86±1,71**
Активність кислої фосфатази у гомогенаті передміхурової залози, 13-а доба				
20,08±0,30	11,15±0,50*	19,08±0,31**	18,60±0,65**	18,54±0,88**

\* - відхилення вірогідні відносно показника тварин групи інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ; \*\* - відхилення вірогідні відносно показника тварин групи контрольної патології,  $p \leq 0,05$

Як видно з проведених досліджень, на 13-ту добу експерименту спостерігали нормалізацію активності кислої фосфатази, як у сироватці крові, так і у гомогенаті передміхурової залози, про що свідчить відсутність вірогідних відмінностей показників лікованих тварин відносно групи інтактного контролю. Кращі показники відповідають супозиторіям "Фітопрост" на ліпофільній основі.

#### Приклад 3

Вплив заявлених супозиторіїв "Фітопрост" на показники фертильності вивчали на моделі скипидарного простатиту. Проведені дослідження морфофункціонального стану сперматозоїдів, а саме таких показників, як кількість, рухливість, наявність патологічних форм. Результати дослідження наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники функціонального стану сперматозоїдів під впливом заявленого засобу у формі супозиторіїв і простапланту форте на моделі скипидарного простатиту у щурів,  $\bar{X} \pm S_x$ , n=6

Група	Кількість сперматозоїдів млн/мл	Патологічні форми % X 100	Рухливість, % X 100	
			Активність рухів	Час збереження рухливості
Інтактні тварини	49,25±5,19	24,88±2,00	72,38±2,66	285,50±22,61
Контрольна патологія	23,63±1,73*	28,13±2,93	34,50±2,66*	145,83±9,36*
Супозиторії (ліпофільна основа)	46,87±5,85**	28,25±2,39	76,63±2,65**	280,62±19,94**
Супозиторії (гідрофільна основа)	52,63±6,12**	26,00±3,45	52,00±4,52**	177,50±21,28*
Простаплант форте	37,25±2,52**	25,50±3,19	55,38±4,26**	198,13±22,16*

\* - відхилення достовірне щодо групи тварин інтактного контролю,  $p \leq 0,05$ ; \*\* - відхилення достовірне щодо групи тварин контрольної патології,  $p \leq 0,05$

Як видно з таблиці 2, у групі тварин, що отримували досліджувані супозиторії на ліпофільній основі спостерігалася достовірна динаміка покращення показників загальної кількості, часу та збереження активності сперматозоїдів. У тварин, що в аналогічному режимі отримували супозиторії на гідрофільній основі та простаплант форте, відмічали лише позитивну тенденцію щодо покращення показників функціонального стану сперматозоїдів. Введення скипидару та розвиток модельної патології не впливали на збільшення патологічних форм сперматозоїдів.

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі супозиторіїв "Фітопрост" для лікування захворювань передміхурової залози. Супозиторії нетоксичні, проявляють виражену простатопротекторну дію, покращують морфофункціональний стан сперматозоїдів і можуть бути використані для лікування гіперплазії передміхурової залози і простатиту. Заявлені супозиторії оптимально поєднують у собі фармакологічні та технологічні властивості, одержуються за простою технологією в промислових умовах, відповідають всім сучасним вимогам до лікарських засобів, додатково містять екстракт ендемічної рослини (насіння Гарбуза звичайного) та можуть стати предметом імпортозаміщення у даній терапевтичній групі ліків.

Завдяки потенційованій дії компонентів новий лікарський засіб виявляє широкий спектр фармакологічної активності, оптимальний фармакокінетичний профіль, що забезпечує високу біодоступність та ефективність при лікуванні захворювань передміхурової залози.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2007 - лекарственные препараты в двух томах// Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. -К.: Морион, 2007. т. I С. Л-312, т. II С. Л-1103, Л-1166-1169, Л-1368.
2. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: Учебное пособие/ В.М. Мирошников. -М.: МЕДпресс - информ, 2005. - С. 158-193.
3. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Современная фитотерапия. -М.: ГЭОТАР - Медиа, 2007. - С. 112-113.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для лікування захворювань передміхурової залози, що містить екстракти плодів пальми сабаль та кореню кропиви, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі супозиторіїв і додатково містить сухий екстракт насіння гарбуза та супозиторну основу при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

плодів пальми сабаль сухий екстракт	8,93-10,71
кореню кропиви сухий екстракт	8,93-10,71
насіння гарбуза сухий екстракт	8,93-10,71
супозиторна основа	решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як супозиторну основу містить твердий жир.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що виконана у формі супозиторіїв масою 2,8 г з наступним вмістом компонентів (г на 1 супозиторій):

плодів пальми сабаль сухий екстракт	0,25
кореню кропиви сухий екстракт	0,25
насіння гарбуза сухий екстракт	0,25
твердий жир	2,05.

5

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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