



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83248** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 35/64** (2006.01)  
**A61K 9/48**  
**A61P 13/08** (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТІВ

1

2

(21) а200603310

(22) 27.03.2006

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, UA, ДО-  
РОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ, UA, ЯР-  
НИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА, UA, ХОРУНЖИЙ  
ГЕННАДІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ, UA, ДОРОВСЬКИЙ  
ВІКТОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, СИДОРЕНКО  
ОЛЕКСАНДР ВІКТОРОВИЧ, UA, ЯКОВЛЄВА ЛА-  
РИСА ВАСИЛІВНА, UA, КОТЕЛЕВЕЦЬ НАТАЛІЯ  
ВОЛОДИМИРІВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ, UA, ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМ-  
ПАНІЯ "ЗДОРОВ'Я", UA

(56) US B1 6680074 20.01.2004

RU C1 2207123 27.06.2003

UA C2 45828015.06.2004

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування  
простатитів, до складу якої входить квітковий пи-  
лок, яка **відрізняється** тим, що додатково містить

фенольний гідрофобний препарат прополісу та  
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини при  
наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

фенольний гідрофобний препарат	
прополісу	26-30
квітковий пилок	46-50
фармацевтично прийнятні допоміжні	
речовини	решта.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-  
няється** тим, що виконана у формі капсул.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, п. 2, яка **від-  
різняється** тим, що містить принаймні 60 мг фе-  
нольного гідрофобного препарату прополісу і при-  
наймні 100 мг квіткового пилку.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-  
няється** тим, що сумарний вміст фенольних спо-  
лук складає не менше 13,5 %.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-  
няється** тим, що фармацевтично прийнятні допо-  
міжні речовини вибрані з переліку ковзних речо-  
вин, наповнювачів та вологорегуляторів.

Винахід відноситься до медицини і фармації,  
зокрема до фармацевтичних композицій з вмістом  
фенольного гідрофобного препарату прополісу та  
квіткового пилку, виконаних переважно у формі  
капсул і призначених для використання в урологіч-  
ній практиці при лікуванні простатитів.

Запалення передміхурової залози - простатит  
- є поширеним захворюванням серед чоловіків не  
лише старшого, але й молодого віку. Своєчасне  
ефективне лікування цієї хвороби попереджає  
розвиток гіперплазії передміхурової залози та  
аденоми. Виходячи з етіологічних факторів хворо-  
би важливо, щоб засоби для лікування простатиту  
мали протизапальну, анальгетичну, антиокислю-  
вальну, мембраностабілізуювальну дію та позитив-  
но впливали на імунний стан організму, не викли-  
каючи негативних побічних ефектів при тривалому  
застосуванні. У медичній практиці такий широкий  
спектр фармакологічної дії забезпечують при ком-

плексному використанні декількох лікарських за-  
собів.

Відомий засіб у формі капсул з вмістом олій  
насіння гарбуза пепонен [1], який використовують  
як антигельмінтний засіб, призначають для купі-  
рування дизурічних симптомів при доброякісній  
гіперплазії передміхурової залози та, больового  
синдрому у хворих простатитом.

До недоліків відомого засобу можна віднести  
його низьку ефективність при лікуванні простатитів  
внаслідок відсутності впливу на різні етіологічні  
фактори захворювання, насамперед на запальні  
процеси у передміхуровій залозі.

Найближчим до заявленого засобу за складом  
та показаннями до застосування є препарат цер-  
нілтон [2], виконаний у формі таблеток, що містять  
як діючі речовини екстракти квіткового пилку сухий  
та діалізований, а як допоміжні речовини - фосфо-  
рнокислий кальцій, молочний цукор та наповнюва-  
чі. Препарат має протизапальну і тонізуючу дію.

(13) **C2**(11) **83248**(19) **UA**

Показання до застосування: загальна слабкість (у літніх людей та пацієнтів, що одужують), зниження розумових здібностей при старінні, зниження опору до інфекційних захворювань, хронічні запальні процеси, простатит, простовезикуліт, неспецифічний уретрит. Цернілтон приймають на початку лікування по 6 таблеток на прийом, через декілька днів дозу знижують до 3-4 таблеток.

При безумовних перевагах відомого засобу він має недостатній спектр фармакологічної активності для ефективного лікування простатиту, крім того одноразово необхідно приймати велику кількість таблеток препарату, що не завжди зручно для хворого.

Завданням винаходу є створення нової фармацевтичної композиції у формі капсул, в якій шляхом використання у заданому співвідношенні квітового пилку з фенольним гідрофобним препаратом прополісу досягають поєднання в одному препараті такого спектру фармакологічних активностей, який найефективніше впливає на перебіг простатиту.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції для лікування простатитів, яка містить квітковий пилок, згідно з винаходом передбачено, що композиція додатково містить фенольний гідрофобний препарат прополісу та фармацевтично прийнятні допоміжні речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

фенольний гідрофобний препарат	
прополісу	26-30
квітковий пилок	46-50
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	Решта.

У відповідності з винаходом заявлена композиція у найбільш бажаному варіанті виконана у формі капсул.

В оптимальному варіанті виконання композиція містить компоненти при наступному співвідношенні на одну капсулу (мг):

фенольний гідрофобний препарат	
прополісу	60,0
квітковий пилок	100,0
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	Решта.

Згідно з винаходом сумарний вміст фенольних сполук у композиції складає не менше 13,5%.

Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини композиції можуть бути вибрані з переліку наповнювачів, ковзних речовин та вологорегуляторів.

Вибір в якості активних діючих речовин фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГГП) та квітового пилку обумовлює необхідний фармакотерапевтичний ефект при лікуванні простатитів. Це біологічно активні субстанції природного походження, які містять фенольні сполуки (феноли, фенолокислоти, ацетофеноли, фенілуксусні кислоти, оксикоричні кислоти, кумарини, флавоноїди тощо), вітаміни, зокрема - каротиноїди (провітамін А), насичені та ненасичені жирні кислоти (у тому числі вітаміну F), токоферолі, стерини, терпени в їх природному сполученні, що обумовлюють широкий спектр фармакологічної активності.

Кількісний вміст діючих речовин заявленої композиції визначений експериментальним шля-

хом на основі скринінгових біофармацевтичних та технологічних досліджень. Вміст ФГГП та квітового пилку нижчий за 10% не забезпечує виражений терапевтичний ефект при лікуванні простатитів. Збільшення вмісту кожної з діючих речовин понад 50% недоцільне внаслідок стабілізації терапевтичної дії, рівень якої суттєво не змінюється при збільшенні діючих речовин, хоча вартість засобу при цьому неминуче зростає. Поєднання у заявленій композиції ФГГП та квітового пилку дозволяє мінімізувати їх кількісний вміст у композиції, при цьому проявляється природний синергізм зазначених компонентів.

Оптимальний варіант виконання заявленої композиції - желатинові капсули з наступним вмістом компонентів на одну капсулу (мг):

фенольний гідрофобний препарат	
прополісу	60,0
квітковий пилок	100,0
фармацевтично прийнятні допоміжні речовини	Решта.

Середня маса вмісту капсули становить 200±20мг.

Збалансований склад фармацевтично прийнятних допоміжних речовин сприяє сполученню лікувальних та технологічних властивостей заявленої композиції.

Доцільно вибирати допоміжні речовини для заявленої композиції з класу ковзних речовин для запобігання злипанню часток активних компонентів та наповнювачів, які мають відігравати у даному випадку додатково роль вологорегуляторів. Такими допоміжними речовинами можуть бути, наприклад, аеросил, мікрокристалічна целюлоза або крохмаль картопляний або ін.

Необхідною умовою вибору фармацевтично прийнятних допоміжних речовин є їх індиферентність до решти компонентів композиції.

Вибір капсул як лікарської форми заявленої композиції дозволяє уникнути небажаного фізичного впливу на компоненти (температури, тиску і т.і.), притаманного процесам одержання інших лікарських форм, та запобігає безпосередньому контакту компонентів з оточуючим середовищем, що дуже важливо при підвищеній гігроскопічності квітового пилку та сприяє забезпеченню тривалого терміну зберігання - 2 роки.

Якісний і кількісний склад заявленого засобу визначений експериментальним шляхом і невідомий з джерел інформації.

Компоненти, що входять до складу заявленого засобу, використовуються у хіміко-фармацевтичному виробництві, проте, саме заявлена композиція дозволяє одержати ефективний лікарський засіб у формі капсул для лікування простатитів, в якому оптимально поєднуються як фармакологічні, так і технологічні властивості.

Проведені дослідження підтвердили широкий спектр фармакологічної активності заявленої композиції, - насамперед: протизапальну, анальгетичну, антиокиснювальну, мембраностабілізуювальну дію. Встановлено відсутність токсичної дії засобу на сперматогенез, впливу на клітинну та гуморальну ланки імунітету, мутагенних властивостей та здатності до кумуляції. Композиція не впливає на секреторну активність залоз шлунку, не має уль-

церогенної дії та не проявляє токсичної дії на функції життєво важливих органів і систем організму людини при тривалому застосуванні.

Заявлену фармацевтичну композицію одержують шляхом заповнення твердих желатинових капсульних оболонок приготованою сумішшю діючих та допоміжних речовин.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Для одержання заявленого засобу у формі капсул з оптимальним складом компонентів розраховували їх кількісний вміст зі збільшенням на частку технологічних відходів.

13,0кг квіткового пилку обробили етиловим спиртом і висушили у вакуум-сушильній шафі. Оброблений квітковий пилко подрібнили з додаванням аеросилу як ковзної допоміжної речовини. ФГПП у кількості 15,6г у перерахунку на вміст суми фенольних сполук розчинили у спирті етиловому. Одержаним розчином зволожили вибрану як наповнювач мікрокристалічну целюлозу з наступним процесом вологої грануляції. Утворений вологий гранулят висушили і піддали сухому гранулюванню. Масу для капсулювання одержали шляхом змішування всіх підготовлених компонентів і капсулювали у тверді желатинові капсули № 0 з середньою масою вмісту 200мг. Готові капсули упаковували у контурні чарункові упаковки.

Одержали 131,25тис.шт. капсул заявленого засобу "Феполен" наступного складу на одну капсулу (мг):

фенольний гідрофобний препарат прополісу	60,0
квітковий пилко	100,0
аеросил	3/3
мікрокристалічна целюлоза	36,7

Приклад 2. Вивчення простатопротекторної дії заявленої фармацевтичної композиції у формі капсул "Феполен" на перебіг простатиту проводили на моделі експериментального простатиту у

щурів, який викликали прямим впливом хлоретила на передміхурову залозу. Кріогенний вплив хлоретила на залозу викликає ураження її тканини з порушенням гемодинаміки, що відповідає одній з теорій розвитку простатиту.

Для скринінгу були обрані наступні дози "Феполену": 60, 100, 130мг/кг.

Дослідних тварин було поділено на 5 груп: інтактний контроль, контрольна патологія, групи, що на тлі патології одержували "Феполен" у досліджуваних дозах.

В експерименті використовували білих безпородних щурів-самців масою 250-290г. На 10-й день експерименту у щурів брали кров з хвостової вени для клінічного аналізу. Після проведення процедури щурів виводили з експерименту під ефірним наркозом. Зважували міхурцеву залозу і розраховували її масовий коефіцієнт. У сироватці крові та гомогенаті простати визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), бо відомо, що при простатиті активується система перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Отримані результати представлені в таблиці 1.

В умовах експериментальної патології на 10-у добу у щурів спостерігали такі ознаки запального процесу на передміхуровій залозі: зони некрозу, гнійні виділення, зменшення маси міхурцевої залози, лейкоцитоз у крові.

В умовах лікування засобом "Феполен" у дозах 100 та 130мг/кг, у більшій частини тварин передміхурова залоза мала нормальний вигляд без осередків запалення і зон некрозу, при цьому спостерігали вірогідне зниження рівня лейкоцитів у крові та достовірне збільшення масового коефіцієнту міхурцевої залози. Експеримент свідчить про виражений простатопротекторний ефект заявленого засобу, який максимально проявляється у дозі 100 та 130мг/кг.

Таблиця 1

Результати скринінгових досліджень капсул "Феполен" на моделі експериментального простатиту, викликаного хлоретилем

Показник	Групи тварин				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Феполен 60мг/кг	Феполен 100мг/кг	Феполен 130мг/кг
	x±Sx				
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	14,55±1,81	22,30±1,40*	17,60±1,67	12,85±1,64**	14,05±1,75**
МДА в сироватці крові, мкмоль/л	0,29±0,03	0,72±0,11*	0,59±0,19	0,44±0,03**	0,61±0,09
МДА в гомогенаті простати, мкмоль/г	25,64±2,69	46,66±3,59*	44,36±6,02	27,43±3,52**	25,32±3,12**
Масовий коефіцієнт міхурцевої залози	1,14±0,10	0,42±0,04*	0,53±0,07*	0,54±0,03*/**	0,60±0,04*/**

Примітки:

\* - відхилення вірогідне по відношенню до групи інтактного контролю, p<0,05;

\*\* - відхилення вірогідне по відношенню до групи контрольної патології, p<0,05.

Приклад 3. Ефективність терапії простатиту визначається комплексом критеріїв, серед яких найважливішим є вплив на запальний процес.

Протизапальну активність заявленого засобу "Феполен" вивчали на моделі зимозанового запалення у щурів. Введення зимозану у стопу тварини провокує запалення і викликає набряк. В експерименті вивчали протизапальну активність "Феполену" у дозі 100мг/кг у порівнянні з дикло-

фенаком натрію у терапевтичній дозі. В якості критерію протизапальної активності (А, %) було обрано зміну об'єму набряку ( $V_{x \pm Sx}$ ) стопи дослідної тварини під впливом досліджуваних засобів.

Дослідних тварин було поділено на 3 групи: контрольна патологія, групи тварин, які одержували "Феполен" та диклофенак натрію відповідно.

Результати експерименту у динаміці наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність заявлено способу  
"Феполен" у порівнянні з диклофенаком натрію на моделі зимозанового набряку у щурів

Дослідна група	Показник	Динаміка експерименту			
		0,5год.	1год.	2год.	3год.
Контрольна патологія	$V_{x \pm Sx}$	14,50±1,25	19,33±0,94	19,83±1,02	19,00±0,91
	A, %	-	-	-	-
Феполен	$V_{x \pm Sx}$	8,50±0,60**	9,00±0,58**	12,00±0,65*	12,67±0,80*
	A, %	41	53	40	33
Диклофенак натрію	$V_{x \pm Sx}$	11,50±0,85	14,00±1,44*	11,33±1,21*	10,83±0,93*
	A, %	21	28	43	43

Примітки:

\* - відхилення достовірне щодо групи контрольної патології,  $p < 0,05$ ;

\*\* - відхилення достовірне щодо групи тварин, які отримували диклофенак натрію,  $p < 0,05$

Застосування "Феполену" викликало достовірне стримування розвитку набряку у порівнянні з групою контрольної патології з 30-ої хвилини до 3-ої години спостереження. Найбільшу протизапальну активність на рівні 53% "Феполен" виявив на 1-у годину експерименту. За результатами експерименту заявлений засіб "Феполен" перевищив за протизапальною активністю диклофенак натрію.

Приклад 4. Вивчення анальгетичної активності заявленого засобу "Феполен" проводили на моделі оцтовокислих корчів у мишей у порівнянні з пепоненом.

Досліджених тварин було поділено на 4 групи: контрольна патологія та групи тварин, які одержували "Феполен" у дозах 140 і 182мг/кг та пепонен у дозі 151мг/кг. За критерій анальгетичної активності вибрано кількість корчів. Результати експерименту наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Анальгетична активність "Феполену" на моделі оцтовокислих корчів у мишей у порівнянні з пепоненом

Групи тварин	Кількість корчів	Анальгетична активність, %
Контрольна патологія	35,67±2,60	-
Феполен 140мг/кг	14,00±1,39*	61
Феполен 182мг/кг	24,33±3,15**	32
Пепонен 151мг/кг	26,50±1,84**	26

Примітки:

\* - відхилення достовірне щодо групи контрольної патології,  $p < 0,05$ ;

\*\* - відхилення достовірне щодо групи, яка отримувала феполен у дозі 140 мг/кг,  $p < 0,05$

Наведені дані свідчать про виражену анальгетичну активність феполену у дозі 140мг/кг, що підтверджується достовірним зниженням кількості корчів у мишей дослідної групи в порівнянні з групою контрольної патології та у порівнянні з групами, які отримували феполен у дозі 182мг/кг та пепонен.

Приклад 5. Антиокислювальну активність "Феполену" вивчали у дослідях in vitro за здатністю гальмувати накопичення ТБК-реагуючих продуктів ПОЛ у суспензії жовткових ліпопротеїдів (ЖЛП). Як препарат порівняння використовували  $\alpha$ -токоферол, який є синтетичним аналогом вітаміну Е, має високу антиокислювальну активність і широко застосовується у клінічній практиці як

антиоксидантний засіб. Отримані результати наведені в таблиці 4.

Дослідженням антиокислювальної активності встановлено, що терапевтичний індекс "Феполену"

ну" знаходиться майже на рівні препарату порівняння  $\alpha$ -токоферолу при 10мг/мл.

Таблиця 4

Антиокислювальна активність "Феполену" у системі ЖЛП in vitro

Концентрація ТБК речовин мк гмл	Пригнічення процесів ПОЛ при додаванні досліджуваних речовин, %	
	$\alpha$ -токоферол	"Феполен"
5	-	17,1 $\pm$ 1,8
8	49,1 $\pm$ 4,4	39,1 $\pm$ 2,2
10	-	50,8 $\pm$ 3,6
15	-	72,0 $\pm$ 4,6
20	-	90,2 $\pm$ 2,8

Приклад 6. Мембраностабілізуючу активність "Феполену" вивчали за методом спонтанного гемолізу еритроцитів. Дослідних тварин було поділено на 7 груп: інтактний контроль і групи тварин, які одержували "Феполен" у дозах 25, 50,

100, 125, 150мг/кг та пепонен у дозі 108мг/кг. Мембраностабілізуючу активність оцінювали за ступенем гемолізу.

Результати дослідів наведені у таблиці 5.

Таблиця 5

Вивчення мембраностабілізуючої дії "Феполену" у порівнянні з пепоненом

Групи тварин	Доза, мг/кг	Ступінь гемолізу	Мембраностабілізуюча активність, %
Інтактний контроль	-	15,15 $\pm$ 1,03	-
"Феполен"	25	7,39 $\pm$ 0,86*	51,22
"Феполен"	50	5,57 $\pm$ 0,37**	63,23
"Феполен"	100	4,24 $\pm$ 0,42**	72,01
"Феполен"	125	6,96 $\pm$ 0,38**	54,06
"Феполен"	150	10,48 $\pm$ 0,80*	30,83
"Пепонен"	108	9,36 $\pm$ 0,77*	38,22

Примітки:

\* - відхилення достовірне щодо інтактного контролю,  $p < 0,05$ ;

\*\* - відхилення достовірне щодо групи тварин, які отримували пепонен,  $p < 0,05$

Проведені дослідження довели виражену мембраностабілізуючу активність "Феполену" в дозах 50, 100 і 125мг/кг, яка перевершує активність пепонену.

Отримані результати досліджень свідчать, що встановлений спектр фармакологічної активності "Феполену" може забезпечити позитивний терапевтичний вплив на основні патогенетичні механізми розвитку простатитів.

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію у формі капсул з вмістом ФГПП, квіткового пилку та фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, яка проявляє виражену простатопротекторну дію, має протизапальну, анальгетичну, антиокислювальну та мембраностабілізуючу активність і призначена для лікування простатитів.

В Україні існує достатня сировинна база для одержання діючих речовин заявленого засобу, який отримують за простою технологією в умовах стандартного фармацевтичного виробництва. Заявлена фармацевтична композиція не токсична, не мутагенна, не здатна до кумуляції, не має ульцерогенної дії, внаслідок чого може бути рекомендована для тривалого вживання, наприклад при лікуванні хронічних простатитів.

Джерела інформації

1. Компендиум Лекарственные препараты 2003, под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова, Киев, "Морион", 2003, С. Л - 596, С-229.

2. Регистр лекарственных средств России, Москва, "Инфармхим", 1993, С.935.