



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87678 (13) C2
(51) МПКA61K 36/28 (2009.01)
A61K 36/31 (2009.01)
A61K 36/53 (2009.01)
A61K 36/533 (2009.01)
A61K 36/537 (2009.01)
A61K 36/66 (2009.01)
A61K 36/882 (2009.01)
A61P 15/08 (2009.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

(21) а200609950
(22) 18.09.2006
(24) 10.08.2009
(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.
(72) ЧИСТЯКОВ ОЛЕКСІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ
(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ "ЕЙМ"
(56) UA C2 73498 15.08.2005
UA A 59821 15.09.2003
RU C1 2255753 10.07.2005
(57) 1. Фітотерапевтичний засіб для лікування захворювань передміхурової залози, що містить складну настойку композиції лікарських рослин, який відрізняється тим, що до складу останньої входять корені кропиви, кореневища айру, квітки ромашки, трава буркуну, чистотілу та кропиви собачої, бруньки березові, плоди софори, листя шавлії при наступному співвідношенні компонентів (г на 10 мл засобу):

корені кропиви	3,8-4,2
кореневища айру	1,8-2,2

квітки ромашки	1,8-2,2
трава буркуну	1,8-2,2
трава чистотілу	1,8-2,2
трава кропиви собачої	1,8-2,2
бруньки березові	1,8-2,2
плоди софори	1,8-2,2
листя шавлії	1,8-2,2
водно-спиртова суміш	до 100 мл.

2. Фітотерапевтичний засіб за п. 1, який відрізняється тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (г на 100 мл засобу):

корені кропиви	4,0
кореневища айру	2,0
квітки ромашки	2,0
трава буркуну	2,0
трава чистотілу	2,0
трава кропиви собачої	2,0
бруньки березові	2,0
плоди софори	2,0
листя шавлії	2,0
водно-спиртова суміш	до 100 мл.

Винахід відноситься до медицини та фармації, а саме до лікарських засобів рослинного походження, призначених для лікування захворювань передміхурової залози, зокрема хронічних простатитів та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) початкової стадії, і може бути використаний у комплексній терапії неспецифічних запальних захворювань сечовивідних шляхів.

У сучасних умовах хронічний простатит та ДГПЗ є найбільш поширеними захворюваннями сечостатевої системи у чоловіків. У структурі їх

медикаментозного консервативного лікування важливе місце займають фітопрепарати.

У практиці народної медицини для лікування простатитів різної етіології використовують водні настої різних лікарських рослин: берези, брусниці, бузини, споришу, звіробою, золотушника звичайного, лопуха справжнього, ялівцю, нагідок, живокосту, плауну, мучниці, осокору, хвощу, ехінацеї та ін. [1].

Проте така лікарська форма, як водний настій, звичайно має невисоку терапевтичну активність та дуже обмежений термін придатності, у зв'язку з

(11) 87678 (13) C2

(19) UA

чим виникає необхідність щоденного приготування свіжих настоїв.

Відомий цілий ряд лікарських засобів рослинного походження для лікування захворювань простати: перміксон, простамед, просталін, простаплант, простамол, спеман [2], що випускаються здебільшого у формі таблеток, капсул, рідше - супозиторіїв. Більшість наведених засобів містить у якості діючих речовин екстракти з плодів пальми Сабаля, інші - екстракт ромашки разом з іхтамолом та калією йодидом (просталін), насіння гарбуза, сухі екстракти золотушника та листя осики (простамед), поєднання екстрактів плодів Сабаля і кропиви дводомної (простаплант форте).

До недоліків зазначених засобів можна віднести, з одного боку використання імпортової сировини (плоди пальми Сабаля), а з іншого - звужений спектр фармакологічної дії внаслідок використання обмеженої кількості компонентів.

Найближчим до заявленого засобу є препарат простапол [2] у формі рідкого екстракту, який на 100г містить: трави грициків - 3г, трави звіробою - 2г, трави золотушника - 2г, трави реп'яха звичайного - 2г, суцвіть арніки гірської - 1г, кореневищ із коренями валеріани - 10г, спирту етилового - до 100г. Простапол є комплексним препаратом для лікування захворювань передміхурової залози, має протизапальну, антибактеріальну та протинабрякову дію, зменшує напруженість гладких м'язів передміхурової залози, полегшує сечовипускання, уповільнює прогресування гіпертрофії залози. Простапол призначають як допоміжний засіб при початкових стадіях гіпертрофії передміхурової залози, ускладненому сечовипусканні та інфекціях сечостатевої системи. Препарат не має побічної дії.

Віддаючи належне позитивним властивостям простаполу слід відзначити, що спектр його дії недостатньо широкий, зокрема, препарат не має вираженої анальгетичної та спазмолітичної дії, важливої при лікуванні захворювань передміхурової залози.

Завданням винаходу є створення нового фітотерапевтичного засобу Простатофіт для лікування захворювань передміхурової залози, виконаного у формі складної настойки з оригінальної композиції лікарських рослин, завдяки чому новий засіб набуває широкого спектру фармакологічної дії, забезпечуючи вплив на всі ланки патогенезу захворювань передміхурової залози.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фітотерапевтичному засобі для лікування захворювань передміхурової залози, що містить складну настойку композиції лікарських рослин, винаходом передбачено, що до складу зазначеної композиції входять корені кропиви, кореневища айру, квітки ромашки, трава буркуну, чистотілу та кропиви собачої, бруньки березові, плоди софори, листя шавлії при наступному співвідношенні компонентів (г на 100мл готового засобу):

корені кропиви	3,8-4,2
кореневища айру	1,8-2,2
квітки ромашки	1,8-2,2
трава буркуну	1,8-2,2
трава чистотілу	1,8-2,2

трава кропиви собачої	1,8-2,2
бруньки березові	1,8-2,2
плоди софори	1,8-2,2
листя шавлії	1,8-2,2
водно-спиртова суміш	до 100мл

Згідно з винаходом, оптимальний варіант заявленого засобу містить складну настойку з композиції лікарських рослин, до складу якої входять 4,0г коренів кропиви і по 2,0г кореневищ айру, квіток ромашки, трави буркуну, чистотілу та кропиви собачої, бруньок берези, плодів софори, листя шавлії, достатніх для одержання 100мл готового засобу.

Якісний склад компонентів заявленого засобу визначений експериментальним шляхом.

Кількісний вміст компонентів вибраної композиції лікарських рослин визначено експериментальним шляхом, виходячи з наступних критеріїв: досягнення необхідного рівня терапевтичної активності заявленого засобу, забезпечення його мінімальної токсичності, дотримання вимог технологічності одержання засобу у промислових умовах. У ході експериментів були визначені інтервали кількісних значень кожного з рослинних компонентів, які відповідають наведеним вище критеріям. Використання позаінтервальних значень кількісного вмісту компонентів призводить до порушення тих чи інших вимог. Зменшення вмісту компонентів у засобі викликає зниження його загальної фармакологічної активності. Збільшення значень компонентів понад заявлені інтервали суттєво не впливає на підвищення рівня фармакологічної активності і є економічно недоцільним, до того ж у цьому випадку виникає можливість ризику підвищення токсичності засобу, зокрема, це стосується збільшення вмісту чистотілу та буркуну. З іншого боку, кількісне збільшення вихідних компонентів порушує економічність технології одержання заявленого засобу внаслідок надмірного поглинання екстрагенту великою кількістю рослинної сировини.

Заявлений засіб виконаний у формі спиртової настойки з композиції лікарських рослин. У ході досліджень авторами було визначено, що саме така лікарська форма найбільше відповідає поставленим вимогам до забезпечення необхідної фармакологічної активності, оптимізації технології, достатнього рівня стерильності та терміну зберігання.

Експериментальним шляхом в якості оптимального екстрагенту з ряду органічних розчинників був вибраний спирт етиловий.

Авторами був досліджений процес одержання Простатофіту з використанням в якості екстрагента спирту етилового різної концентрації: 20, 30, 40, 50, 60, 70,80, 90 %. Оптимальним варіантом екстрагента можна вважати спирт етиловий 70%. Він забезпечує вичерпну екстракцію комплексу біологічно активних речовин з вибраної лікарської сировини, який має необхідну фармакологічну дію, і обумовлює достатній термін зберігання одержаного засобу.

Лікарські рослини, спиртові екстракти яких входять до складу нового засобу Простатофіт, дозволені до використання у фармацевтичному

виробництві і можуть бути компонентами інших лікарських засобів, проте саме заявлений їх якісний та кількісний склад дозволяє одержати новий засіб для лікування захворювань передміхурової залози. Склад заявленого засобу є новим, невідомим з джерел інформації та неочевидним, оскільки невідоме використання більшості рослинних компонентів у засобах аналогічного призначення.

Заявлений засіб одержують наступним чином. Відважують необхідну кількість кожного з рослинних компонентів, подрібнюють, всі компоненти змішують, завантажують у екстрактор і заливають розрахованою кількістю екстрагента. Сировину залишають для намоочування і настоювання. Засіб готують, декілька разів повертаючи одержаний спиртовий витяг (екстракт) на сировину, тобто в умовах циркуляції.

Одержаний засіб є складною настойкою у вигляді прозорої рідини бурого кольору зі специфічним запахом.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для одержання 1л засобу Простатофіт подрібнену рослинну сировину відважують зі збільшенням на технологічні витрати (у прикладі не наведені): 40,0г коренів кропиви, по 20,0г кореневищ айру, квіток ромашки, трави буркуну, трави чистотілу та трави кропиви собачої, бруньок берези, плодів софори, листя шавлії. Всі компоненти перемішують, завантажують у екстрактор, заливають 1,2л 70% спирту етилового і залишають для намоочування і настоювання протягом 15 годин. Після цього одержаний екстракт зливають і повертають на сировину. Операцію зливу і повернення екстракту на сировину (циркуляцію) по мірі заповнення

нижньої частини екстрактора повторюють протягом 20 годин. Одержаний кінцевий екстракт при необхідності доводять спиртом етиловим 70% до 1л.

Приклад 2.

Протизапальну активність Простатофіту оцінювали за його антипроліферативною та антиексудативною дією на двох моделях запалення: «ватної гранульоми» (антипроліферативна дія) та «ультрафіолетової еритеми» (антиексудативна дія).

Вивчення антипроліферативної дії.

Експерименти проводили на щурах-самцях масою 180-200г, яким під шкіру спини імплантували стерильний рулончик фільтрувального паперу, насиченого 1%-ним розчином карагеніну. Маса кожного сухого рулончика складала 45-50мг.

Було сформовано 5 груп дослідних тварин: 1 група - тварини, які одержували препарат Простатофіт у дозі 1мл/кг (n=7); 2 група - Простатофіт у дозі 0,5мл/кг (n=7); 3 група - препарат порівняння Простатол у дозі 1мл/кг (n=6); 4 група - спиртовий (негативний) контроль (тварини отримували спирт в адекватній дозі) (n=6); 5 група - позитивний контроль (n=6); де n - кількість тварин у групі. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково профілактично протягом 7 днів, за годину до імплантації рулончика та щоденно двічі на добу протягом наступних 7 днів після операції. Рулончики та оточуючу грануляційну тканину вилучали через 7 днів після імплантації. Визначали вагу вологої та висушеної до постійної маси гранульоми протягом 130год.

Результати дослідів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Антипроліферативна дія заявленого засобу Простатофіт на моделі ватної гранульоми у щурів (M±m)

Дослідна група	Маса гранульоми, мг	
	вологоді	суході
Простатофіт, 1мл/кг	300,6±50,18	46,0±3,14*,**
Простатофіт, 0,5мл/кг	495,7±50,84	75,9±8,44*,**
Простатол, 1мл/кг	386,0±47,12	55,8±8,40*,**
Спиртовий контроль	635,7±59,38	98,8±8,11
Позитивний контроль	606,2±76,36	100,2±16,93

Примітка: * p<0,05 у порівнянні з групою позитивного контролю ** p<0,05 у порівнянні з групою спиртового контролю

Було встановлено, що препарат Простатофіт у дозі 0,5мл/кг та 1мл/кг достовірно пригнічує розвиток фіброзно-грануляційної тканини навколо чужерідного тіла у порівнянні з позитивним контролем (табл. 1.) на 24,3% і 54,1%, відповідно.

Препарат Простатол у дозі 1мл/кг за антипроліферативними властивостями дещо поступається заявленому засобу у аналогічній дозі. Маса сухої гранульоми після застосування Простатолу на 44,3% менша, ніж у групи позитивного контролю, і на 9,8% більша, ніж у препарату Простатофіт.

Таким чином, було встановлено, що заявлений засіб достовірно пригнічує розвиток фіброзно-

грануляційної тканини навколо инородного тіла і не поступається ступенем пригнічення референтному препарату, тобто має виражену антипроліферативну дію.

Вивчення антиексудативної дії.

Вплив Простатофіту на запальний процес (антиексудативна дія) вивчали на моделі експериментальної еритеми, викликаній ультрафіолетовим опроміненням «УФ-еритема».

УФ-еритему відтворювали за методом Winter. Дослідження проводили на мурчаках масою 350-550г. Усі мурчаки були розділені на 4 групи, по 4 тварини в кожній (n=4). Тварини 1 та 2 груп отри-

мували заявлений засіб Простатофіт та препарат порівняння Простапол у дозі 1мл/кг, відповідно, препарати давали після розведення до отримання концентрації спирту 7%; 3 група - тварини, що отримували 7% спирт в аналогічній дозі; 4 група - позитивний контроль. Препарати профілактично вводили тваринам перорально протягом 3-х діб,

відразу після опромінювання, крім перорального введення, здійснювали місцеве нанесення препаратів на шкіру, процедуру повторювали через 1 та 2 год. Вираженість еритеми оцінювали за бальною шкалою через 2, 4 та 24 год.

Результати дослідів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Антиексудативна дія заявленого засобу
Простатофіт на моделі УФ-епитеми у мурчаків

Експериментальні групи	Вираженість еритеми у часі					
	2 год.		4 год.		24 год.	
	Бали, n=4	Середній бал	Бали, n=4	Середній бал	Бали, n=4	Середній бал
Простатофіт, 1мл/кг	2 1,5 1 2	1,8± 0,14*	1,5 0 1,5 1,5	1,0± 0,35	1,5 0 1,5 0	0,6± 0,38
Простапол, 1мл/кг	2 1,5 3 1,5	2,0± 0,41*	1,5 1,5 1,5 1,5	1,1± 0,38*	0 1 1,5 1,5	0,8± 0,43
Спиртовий контроль, 1мл/кг	1,5 2 3 3	2,4± 0,38*	1,5 2 3 3	2,4± 0,38*	1,5 1,5 3 3	2,3± 0,43*
Позитивний контроль	1,5 3 3 3	2,6± 0,38*	1,5 3 3 3	2,6± 0,38*	1,5 3 3 3	2,6± 0,38*

Примітка: * - статистично достовірні відмінності у порівнянні з позитивним контролем при $p \leq 0,05$.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що заявлений засіб проявляє виражену антиексудативну дію, за якою перевершує препарат порівняння.

Таким чином, наявність вираженої антипроліферативної та антиексудативної дії заявленого засобу переконливо свідчить про достовірну протизапальну активність Простатофіту.

Приклад 3.

Анальгетичну активність заявленого засобу Простатофіт вивчали на моделі «оцтових корчів». Досліди проводили на щурах-самцях у трьох серіях експериментів, у яких анальгетичну активність Простатофіту оцінювали при різних шляхах введення у порівнянні з препаратом Простапол.

У першій та другій серіях (внутрішньошлункове і комбіноване внутрішньошлункове та ректальне введення) 0,6% розчин оцтової кислоти вводили тваринам внутрішньобрюшинно через 1 год. після

введення досліджуваних препаратів; у третій серії - через 10хв після ректального введення Простатофіту та Простаполу. Препарати вводили у діапазоні доз 0,1-2,0мл/кг. При сполученому ректальному і пероральному (внутрішньошлунковому) застосуванні сумарні дози складали відповідно 0,2, 1,0 та 2,0мл/кг.

Анальгетичну активність оцінювали за кількістю корчів.

Результати дослідів наведені в таблиці 3.

Отримані експериментальні дані дозволяють зробити висновок, що заявлений препарат Простатофіт за анальгетичною активністю перевищує препарат порівняння Простапол, причому найбільш ефективною є доза Простатофіту 20мг/кг при сполученні перорального і ректального введення.

Приклад 4.
Спазмолітичну активність заявленого препарату Простатофіт вивчали на самцях щурів, у яких внутрішньобрюшинним введенням хлористого

барію $BaCl_2$ у дозі 15мг/кг викликали спазм гладком'язових клітин різних органів, у тому числі сечостатевої системи.

Таблиця 3

Анальгетична активність заявленого засобу
Простатофіт у порівнянні з препаратом Простапол

Експериментальні групи	Шлях введення	Доза, мл/кг (n=3)	Кількість корчів	Анальгетична активність, %
Контроль	в/ш	-	42±3,3	-
Простатофіт		0,1	42±3,1	-
		0,5	35±2,8	17
		1,0	26±2,3*	38
Простапол		0,1	38±3,1	10
		0,5	36±1,8	15
	1,0	36±3,0	15	
Контроль	ректально	-	46±3,2	-
Простатофіт		0,1	38±3,3	19
		0,5	32±2,0*	31
		1,0	29±2,3*	37
Простапол		0,1	42±2,8	9
		0,5	45±3,6	4
		1,0	35±1,8*	25
Контроль	в/ш + ректально	-	45±3,4	-
Простатофіт		0,2	38±1,8*	17
		1,0	31±2,6*	31
		2,0	26±1,6*	41
Простапол		0,2	39±1,2*	16
		1,0	33±2,4*	29
	2,0	32±1,7	30	

Примітка: *- статистично достовірна відмінність з контролем ($p \leq 0,05$)

Дослідні тварини були поділені на 4 групи: 1 - контрольна; 2 - тварини, яким вводили $BaCl_2$; 3 - тварини, які до введення $BaCl_2$ одержували препарат порівняння Простапол; 4 - тварини, які до введення $BaCl_2$ одержували заявлений засіб Простатофіт. Спазмолітичну активність досліджуваних засобів оцінювали за зміною кількості сечі дослід-

них тварин у різних умовах досліді, тобто за впливом на тонус сечового міхура та сечоточників.

Простатофіт і Простапол дослідні тварини одержували у дозі 1мг/кг за 30хв до введення $BaCl_2$. Експеримент тривав 5 годин.

Результати досліді наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Спазмолітична активність Простатофіту в умовах
спазму гладком'язових клітин, викликаного $BaCl_2$ ($X \pm s_x$)

Експериментальна група	Доза препарату, мг/кг	Кількість сечі, мл	% до позитивного контролю
Контроль	-	1,4±0,19**	-
$BaCl_2$	-	0,3±0,12*	100
$BaCl_2$ + Простатофіт	1,0	0,9±0,16***	300
$BaCl_2$ + Простапол	1,0	0,4±0,10*	133

Примітка: *- статистично достовірна різниця з інтактними тваринами при $p \leq 0,05$;

** - статистично достовірна різниця з групою позитивного контролю при $p \leq 0,05$;

- n=6 у всіх експериментальних групах.

За даними табл. 4 введення дослідним тваринам лише $BaCl_2$ викликало спазм сечового міхура та сечоточників, що обумовило зменшення кілько-

сті сечі тварин цієї групи у порівнянні з контролем в 4,7 рази. При введенні Простатофіту спостерігалося послаблення такого спазму і відповідно збі-

льшення кількості сечі дослідних тварин втричі. Препарат порівняння Простапол виявив слабку спазмолітичну дію.

Отримані результати свідчать про те, що заявлений засіб Простатофіт виявляє виражену спазмолітичну дію на тонус сечового міхура та сечоточників в умовах їх гіпертонусу, викликаного BaCl_2 .

Приклад 5.

Антиандрогенну активність заявленого засобу Простатофіт вивчали у дослідях на самцях щурів. Дослідних тварин було поділено на 4 групи: 1 - контрольні тварини; 2 - тварини, які протягом 12 днів одержували перорально Простатофіт у дозі 1мг/кг; 3 - тварини, які протягом 12 днів одержували підшкірні ін'єкції тестостерону у дозі 1мг/кг; 4 - тварини, які протягом 12 днів одержували Простатофіт одночасно з тестостероном.

Введення тестостерону викликало збільшення відносної маси андроген-незалежних органів. Антиандрогенну активність заявленого засобу оцінювали за його здатністю послабляти дію тестостерону.

Результати дослідів наведені у таблиці 5.

За даними табл. 5, 12-ти денне введення засобу Простатофіт інтактним самцям не викликало статистично достовірних змін відносної маси сім'яних пухирців, передміхурової залози та m. levator ani.

Підшкірні ін'єкції тестостерону викликали статистично достовірне збільшення відносної маси андрогензалежних органів: сім'яних пухирців - на 143%, передміхурової залози - на 109%, m. levator ani - на 33%.

Таблиця 5

Вивчення антиандрогенної активності заявленого засобу Простатофіт

Група експерименту	Відносна маса органів, г/100г маси тіла		
	m. levator ani	передміхурова залоза	сім'яні пухирці
Контроль	0,09±0,012*	0,22±0,029*	0,44±0,062*
Простатофіт	0,09±0,005*	0,22±0,043*	0,60±0,076*
Тестостерон	0,12±0,003**	0,46±0,052**	1,07±0,079**
Тестостерон + + Простатофіт	0,10±0,007	0,30±0,025*,**	0,77±0,045*,**

Примітка: * статистично достовірна різниця з групою тварин, що отримували тестостерон ($p \leq 0,05$)

** статистично достовірна різниця з інтактними тваринами ($p \leq 0,05$) $n=6$ у кожній експериментальній групі

При одночасному введенні Простатофіту та тестостерону спостерігається ефект зменшення впливу тестостерону на андрогензалежні органи, маса яких дещо знижується у порівнянні з варіантом введення лише тестостерону.

Отримані результати дозволяють зробити висновки про наявність у заявленого засобу Простатофіт помірної антиандрогенної активності, яка проявляється в умовах підвищеної концентрації тестостерону в організмі самців щурів і є відсутньою при фізіологічному рівні андрогенів.

Таким чином, заявлено новий засіб Простатофіт у формі складної настойки з лікарських рослин для лікування захворювань передміхурової залози. Препарат має широкий спектр фармакологічної активності, практично нетоксичний, придатний для тривалого використання без побічних явищ і нега-

тивних ефектів. Препарат може бути виготовлений в умовах стандартного хіміко-фармацевтичного підприємства з використанням стандартного обладнання.

Простатофіт може бути рекомендований для використання у комплексній терапії хворих доброякісною гіперплазією передміхурової залози I-II стадій.

Джерела інформації

1. Самура Б.А., Черных В.Ф., Банный И.П. и др. Фитотерапия в клинике внутренних болезней. Харьков, Изд-во НФаУ, «Золотые страницы», 2003. - С. 164-168.
2. Компендиум Лекарственные препараты 2003. Под ред. В.Н.Коваленко и А.П.Викторова, Киев, «Морион», 2003. -С. Л-598, Л-631, Л-713, Л-632.