

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044308**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.15
- (21) Номер заявки
202100122
- (22) Дата подачи заявки
2021.04.01
- (51) Int. Cl. **A61K 38/02** (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭКСТРАКТ ПРОСТАТЫ И ТАМСУЛОЗИНА ГИДРОХЛОРИД

- (43) **2022.10.31**
- (96) **2021000038 (RU) 2021.04.01**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ГЕРОФАРМ" (RU)**
- (72) Изобретатель:
**Драй Роман Васильевич, Шитикова
Виктория Олеговна, Юдаева Татьяна
Валерьевна, Макаренко Игорь
Евгеньевич, Калатанова Анна
Вячеславовна (RU)**
- (56) **EA-B1-010427
UA-U-78457**
К.М. БАГАНДОВА и др. Изучение влияния технологических факторов на время полной деформации липофильных суппозиторных основ. ЖУРНАЛ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ "ЗДОРОВЬЕ И ОБРАЗОВАНИЕ В XXI ВЕКЕ", 2018, том 20, № 5, с. 94-98, таблицы 1-3
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Витапрост® Плюс номер ЛСР-002821/07 2018-08-22. Государственный реестр лекарственных средств [онлайн] [найдено 2021-08-11]. Найдено в <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=918882ef-b4ea-4180-84b0-fD6dbd9035b6&t=>> разделы "Состав", "Фармакодинамика", "Показания к применению"
Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Простатилен® АЦ номер ЛП-003588 2016-04-26. Государственный реестр лекарственных средств [онлайн] [найдено 2021-08-11]. Найдено в <https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a3150e38-6dd5-4158-bf54-932fd8eacb54&t=>> разделы "Состав", "Фармакологическое действие", "Показания к применению"

- (57) Изобретение относится к лекарственному средству для профилактики и лечения заболеваний предстательной железы в виде суппозитория для ректального применения, содержащему комбинацию пептидного биорегулятора экстракта простаты с препаратом из группы α_1 -адреноблокаторов тамсулозином. Указанные заболевания предстательной железы включают хронический простатит, в том числе хронический абактериальный простатит, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе. Предлагаемые в изобретении композиции обладают лучшей терапевтической эффективностью в лечении заболеваний предстательной железы в сравнении с монотерапией экстрактом простаты или тамсулозином и могут найти применение в разработке лекарственных препаратов, применяемых в урологии.

B1**044308****044308 B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к лекарственному средству для профилактики и лечения заболеваний предстательной железы в виде суппозитория для ректального применения, содержащему комбинацию пептидного биорегулятора экстракта простаты с препаратом из группы α_1 -адреноблокаторов тамсулозином.

Указанные заболевания предстательной железы включают хронический простатит, в том числе хронический абактериальный простатит, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе.

Уровень техники

По данным международной статистики в среднем у 80 % мужчин старше 60 лет наблюдается доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), что является частой причиной госпитализации в урологическую клинику. Клинически данное заболевание проявляется различными симптомами, связанными с нарушением пассажа мочи по нижним мочевым путям. Причинами нарушения мочеиспускания являются инфравезикальная обструкция и ослабление функции детрузора. В основе обструкции лежит увеличение простаты в размерах с постепенным сужением просвета мочеиспускательного канала (механический компонент) и повышением тонуса гладкомышечных волокон простаты и задней уретры (динамический компонент) [1]. Самой частой сопутствующей патологией при ДГПЖ, которая усугубляет нарушения мочеиспускания, является хронический простатит. В литературе частота простатита при ДГПЖ отмечается у 50-100 % пациентов [2, 3]. Предпосылками простатита являются: венозный стаз, ишемия, компрессия выводных протоков ацинусов гиперплазированной тканью, конгестия [4].

В клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения Российской Федерации "Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, от 2020 года" [4], назначение альфа₁-адреноблокаторов (включая тамсулозин) рекомендовано как препараты "первой линии" у пациентов с умеренными или тяжелыми симптомами нижних мочевыводящих путей для снижения выраженности клинических проявлений и улучшения качества жизни с уровнем убедительности рекомендаций А, уровнем достоверности доказательств - 2. Тамсулозин, селективно блокирующий постсинаптические альфа_{1A}-адренорецепторы гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, снижает тонус гладкой мускулатуры, улучшает отток мочи, уменьшает симптомы обструкции и раздражения мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Экстракт простаты, получаемый из предстательной железы крупного рогатого скота, содержит комплекс биорегуляторных полипептидов, которые относятся к эндогенным субстанциям класса цитомединов, способных восстанавливать нарушенные в результате патологического процесса или старения функции тех органов или тканей, которые служат исходным материалом для их получения. Цитомедины не обладают молекулярной видоспецифичностью, в результате чего полученные на их основе лекарственные препараты не несут антигенных свойств и ассоциированных с ними побочных эффектов [5]. Клинически препарат оказывает органотропное действие, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, влияет на показатели гемостаза, усиливают синтез антигистаминных и антисеротониновых антител, улучшает микроциркуляцию в пораженном органе [6]. Биорегуляторные пептиды экстракта простаты зарегистрированы для медицинского применения Министерством Здравоохранения Российской Федерации и используются в терапии хронического простатита [7]. В исследованиях, инициированных исследователями [6, 8, 9], показано, что применение экстракта простаты в форме ректальных суппозитория влиятельно как на субъективные, так и на объективные симптомы ДГПЖ (по данным урофлоуметрии, определения объема остаточной мочи).

Создание комбинированного лекарственного препарата, содержащего экстракт простаты и тамсулозин, представляется патогенетически обоснованным решением, т.к. одновременно позволит достигнуть устранения спастических реакций мышечных элементов железы, улучшения микроциркуляции в предстательной железе, а также адекватного дренажа простатических ацинусов. Клинически данная комбинация может способствовать уменьшению дизурических явлений, боли и дискомфорта, влияющих не только на тяжесть и прогноз урологической патологии, но и на качество жизни пациента. Кроме того, использование экстракта простаты и тамсулозина в форме ректальных суппозитория или других форм для ректального применения в ночное время позволит снизить ноктурию, являющуюся одним из наиболее частых симптомов нижних мочевыводящих путей, снижающим качество жизни и являющимся поводом для обращения к врачу [10].

На данный момент отечественный рынок препаратов с экстрактом простаты представлен следующими лекарственными формами: "суппозитории ректальные", "лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения", "таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой" и "раствор для внутримышечного введения" [7]. При этом лидирующую позицию среди зарегистрированных лекарственных средств занимает лекарственная форма "суппозитории ректальные". Известно также средство, содержащее экстракт простаты, в виде мази для ректального применения [11].

Преимущества ректальных форм при лечении заболеваний предстательной железы - быстрота наступления фармакотерапевтического эффекта за счет быстрой отдачи лечебного вещества из основы и очень быстрого поступления его в кровь благодаря высокой всасывающей способности слизистой прямой кишки и близкому расположению органов заболевания и введения лечебного препарата

(предстательной железы и ректы соответственно). Препараты, вводимые ректально, способствуют достижению высокой концентрации их в крови, удлинению их циркуляции в кровяном русле и выпадению барьерной функции печени.

Тамсулозин зарегистрирован в РФ в форме капсул и таблеток с модифицированным или пролонгированным высвобождением в дозировке 0,4 мг на 1 единицу готовой лекарственной формы [7]. На фармацевтическом рынке отсутствуют лекарственные средства с тамсулозином в виде лекарственных форм для ректального применения, в связи с чем разработка их состава и технологии является актуальной задачей. Исследовательские работы по созданию суппозитория, содержащего тамсулозин, проводятся на Украине в Национальном Фармацевтическом Университете, г. Харьков. Данная тема легла в основу докторской диссертации [12]. По результатам проведенной работы опубликовано несколько научных статей [13-23] и получен патент на изобретение [24]. Стоит отметить, что украинские ученые проводили исследования по созданию моно-препарата тамсулозина в форме ректальных суппозитория в дозировке 0,4 мг тамсулозина на 1 суппозиторий (в патенте [24] указан диапазон от 0,4 до 0,6 мг). Композиции в виде суппозитория для ректального применения, содержащие тамсулозина гидрохлорид в количестве 0,025-1,6 мг описаны также в патенте Китая [25].

Таким образом, выбранная для предлагаемой комбинации лекарственная форма в виде суппозитория для ректального применения является наиболее перспективной на сегодня лекарственной формой для лечения заболеваний предстательной железы. В то же время из уровня техники неизвестны формы для ректального применения или другие лекарственные формы, содержащие комбинацию тамсулозина с экстрактом простаты, в связи с чем разработка их состава и технологии является актуальной задачей.

Наиболее близкими к изобретению по сущности и достигаемому терапевтическому эффекту являются оригинальный препарат Витапрост®, суппозитории ректальные, действующим веществом которых является экстракт простаты, содержание которого в одном суппозитории в пересчете на водорастворимые пептиды составляет 10 мг (АО "Нижфарм", Россия), а также все воспроизведенные препараты: Предстал®/Простатекс® (ООО "Герофарм"), Уропрост, Ректаур®.

Сущность изобретения

В основу данного изобретения поставлена задача - разработать лекарственное средство для профилактики и лечения заболеваний предстательной железы с повышенным простатопротекторным действием.

Задача решается тем, что указанное средство содержит комбинацию экстракта простаты и тамсулозина гидрохлорида и выполнено в лекарственной форме, которая способствует быстрой и легкой доставке действующих веществ в целевой орган (простату), а именно в форме суппозитория для ректального применения.

Технический результат, достигаемый с использованием предлагаемой комбинированной композиции, состоит в значительном повышении ее простатопротекторного действия по сравнению с терапией однокомпонентными композициями.

Средство в виде суппозитория согласно изобретению содержит экстракт простаты в количестве 3-20 мг в пересчете на водорастворимые пептиды, тамсулозина гидрохлорид в количестве 0,2-1,6 мг на единицу препарата и дополнительно содержит основу в количестве, достаточном для получения суппозитория массой 1-4 г.

В качестве основы для суппозитория могут быть использованы любые фармацевтически приемлемые основы для суппозитория липофильного (гидрофобного, жирового), гидрофильного, дифильного (смешанные или воднодиспергируемые, включая эмульсионные и абсорбционные) типа, а также их смеси и комбинации, в том числе комбинации с любыми фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

В качестве любых фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ могут быть использованы водорастворимые и водонерастворимые полимеры (включая мукоадгезивные), солюбилизаторы, поверхностно-активные вещества, усилители всасывания, пролонгаторы, растворители, эмульгаторы, структурообразователи, загустители, стабилизаторы гетерогенных систем, антиоксиданты, консерванты, соли жирных кислот и другие фармацевтически приемлемые соли, а также их комбинации, при этом приведенный список не ограничивается указанными классами вспомогательных веществ.

В одном из вариантов фармацевтической композиции по изобретению в качестве основы для суппозитория используют гидрофильные основы, предпочтительно полиэтиленоксиды различных молекулярных масс (макроголы) и их смеси, а также и другие основы, разрешенные для медицинского применения.

В одном из предпочтительных вариантов фармацевтической композиции по изобретению в качестве основы для суппозитория используют липофильные основы.

В частности, в качестве основы для суппозитория используют твердый жир или смесь твердых жиров. В одном из более предпочтительных вариантов осуществления изобретения выбирают твердый жир такого состава, который характеризуется узким интервалом температур начала-конца плавления и небольшой разницей температур плавления-застывания. Узкий интервал указанных характеристик придает основе свойство плавиться, минуя стадию размягчения, т.е. иметь крутой профиль плавления и об-

ладать достаточно высокой скоростью кристаллизации с образованием устойчивой полиморфной модификации.

В одном из более предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения используют жировые основы лауринового типа, представляющие собой смесь моно-, ди- и триглицеридов насыщенных жирных кислот с длиной углеродной цепи C_8-C_{18} . Жировые основы лауринового типа менее вязкие в расплавленном состоянии, но более стабильны, технологичны и пластичны. Вязкость в расплавленном состоянии может влиять как на скорость седиментации АФС в процессе застывания, так и на скорость высвобождения АФС из основы.

В качестве характеристики твердых жиров известно так называемое гидроксильное число. Согласно изобретению используемые твердые жиры имеют низкое гидроксильное число, которое лежит в пределах от 1 до 15, предпочтительно от 5 до 15. В соответствии с современными представлениями о классификации суппозиторных основ [26] основы с гидроксильным числом более 5 мгКОН/г относят не к традиционным гидрофобным, а к дифильным основам (их также называют смешанными основами *miscellaneous bases / water dispersible bases*), а именно абсорбционным гидрофобным (*self-emulsifying*). Иными словами, химически данные основы представляют собой триглицериды, однако содержащиеся парциальные глицериды являются ПАВ, в частности эмульгаторами типа в/м, и способствуют частичной гидрофиллизации жира. Наличие глицеридов способствует лучшей смачиваемости слизистой оболочки, растекаемости расплавленной массы по стенке кишечника, повышению пластичности основы, а также стабилизации суспензионной системы.

В соответствии с принципами биофармации, рекомендуемым способом введения твердых активных фармацевтических субстанций (АФС) в суппозиторную основу является суспензионный, поскольку высвобождение действующих веществ из гетерогенной системы происходит быстрее, чем из гомогенной, а взаимодействие между веществами минимизируется. Однако при введении порошковых АФС в виде суспензий стоит учитывать изменения в структурно-механических свойствах суппозиторных основ, которые могут привести к упрочнению структуры, увеличению времени полной деформации и повышению температуры плавления. Кроме того, для обеспечения быстрого высвобождения, частицы АФС должны в полной мере смачиваться основой, даже несмотря на то, что процесс растворения отсутствует. Оптимальные технологические и физико-химические свойства (сочетание гидроксильного числа и температуры плавления) могут помочь в выборе вида основы для предлагаемой комбинации АФС.

Осуществление изобретения

Следующие примеры конкретного исполнения иллюстрируют заявленное изобретение, но не ограничивают его.

Примеры 1-8. Получение комбинированной композиции, содержащей тамсулозина гидрохлорид и экстракт простаты в виде суппозитория для ректального применения.

Предварительно перед приготовлением композиций измельчают простату экстракт (далее - ПЭ) вручную или при помощи мельницы до получения частиц оптимального размера и, при необходимости просеивают. Взвешивают все активные и вспомогательные компоненты, необходимые для приготовления композиций, в количествах, указанных в табл. 1.

Суппозиторную основу предварительно расплавляют при температуре от 55 до 65°C. Затем охлаждают расплавленную основу до температуры от 30 до 40°C. Готовят концентрат экстракта простаты и тамсулозина гидрохлорида с частью расплавленной основы, гомогенизируют до получения частиц размером не более 100 мкм, после чего смешивают с оставшейся основой до получения однородной массы при температуре от 35 до 40°C.

Полученную суппозиторную массу с размером частиц не более 100 мкм фасуют в суппозиторный контейнер (контурную ячейковую упаковку, металлические или полимерные формы) при температуре 35±5°C. Суппозитории охлаждают при температуре от 8 до 12°C и хранят при температуре не более 25°C.

Описание полученных суппозитория: суппозитории торпедообразной формы от белого до белого с желтоватым или серовато-коричневым оттенком цвета, однородной консистенции. Допускается появление белого налета на поверхности суппозитория и наличие на продольном срезе воздушного стержня или воронкообразного углубления.

Для разработанных составов значения температуры плавления и времени полной деформации соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи РФ (ГФ XIV), а именно температура плавления не превышает 37°C, а время полной деформации составляет менее 15 мин.

Стабильность разработанных суппозиторных составов исследовали методами ускоренного (при t 30±2°C, RH 65±5%) и долгосрочного хранения (при двух температурных режимах (25±2)°C/(60±5)% и 5±3°C). Суппозитории хранили в суппозиторном контейнере из поливинилхлоридной пленки, ламинированной полиэтиленом. Указанный вид первичной упаковки является наиболее распространенным для суппозитория и соответствует требованиям ОФС.1.1.0025.18 "Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств" для упаковки суппозитория. В процессе хранения образцы комбинированных суппозитория оценивались по следующим показателям: "описание", "подлинность" (тамсулозина

гидрохлорид и пептиды), "размер частиц", "растворение", "время полной деформации", "температура плавления", "количественное определение" (тамсулозина гидрохлорид и пептиды), "примеси", "средняя масса и отклонения от средней массы", "однородность дозирования" (только при входном контроле), "микробиологическая чистота".

По результатам исследования стабильности комбинированных суппозиторий были рекомендованы два температурных режима, как потенциальные условия хранения препарата - от 2 до 8°C и от 15 до 25°C ("при температуре не выше 25°C") и установлен срок годности - 2 года.

Твердые жиры Suprocire ("Gattefosse"), используемые в примерах 1-5 являются полусинтетическими суппозиторными основами, выделенными из кокосового или пальмоядрового масла, особенностями жирнокислотного состава которых являются высокое содержание лауриновой кислоты (C12) - до 55 % и минимальное количество непредельных кислот.

Таблица 1

Составы суппозиторий по примерам № 1-8

Количества компонентов, мг	Номер примера							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Простаты экстракт, в пересчете на водорастворимые пептиды, мг	3	6	10	10	15	15	20	20
Тамсулозина гидрохлорид, мг	0,2	0,2	0,4	0,4	0,4	0,8	0,8	1,6
Суппозиторная основа, до, мг	Дифильная основа Твердый жир (Suprocire® NA15)	1000	-	1250	-	-	-	-
	Дифильная основа Твердый жир с лецитином (Suprocire® AML)	-	-	-	1500	-	-	-
	Дифильная основа Смесь твердых жиров Suprocire® NA15: Suprocire® NAS 50 (4:1)	-	1250	-	-	2000	-	-
	Гидрофобная основа Твердый жир (Suprocire® NA 0)	-	-	-	-	-	3000	-
	Гидрофобная основа (Масло какао)	-	-	-	-	-	-	3500
	Гидрофильная основа (Макрогол 1500)	-	-	-	-	-	-	-

*Количество простаты экстракта приведено в пересчете на водорастворимые пептиды.

Основы с твердыми жирами Suprocire NA15 (примеры 1 и 3) и Suprocire AML (пример 4), гидроксильное число которых 5-15 мг КОН/г и ≤ 10 мг КОН/г, соответственно, относятся к дифильным основам [26].

Основа, представляющая смесь твердых жиров Suprocire NA15: Suprocire NAS 50 (4:1) (примеры 2 и 5), также относится к дифильным. Основа Suprocire NAS50, входящая в эту смесь, характеризуется высоким гидроксильным числом (40-50 мг КОН/г), обусловленным наличием большого количества моноглицеридов, придающим ей гидрофильные свойства, однако в рецептуре ее количество составляет 1/5 часть от общего количества основы на суппозиторий.

Основа Suprocire NA 0 (пример 6) практически не содержит парциальных глицеридов, в связи с чем относится к гидрофобным основам.

Масло какао (пример 7) - классическая гидрофобная (липофильная) основа, природный твердый растительный жир, состоящий из смеси триглицеридов: тристеарина, трипальметина, триолеина, трилаурина, триарахина.

Основа макрогол 1500 (ПЭГ-32) ("Jneox oxide") (пример 8) представляет собой гидрофильную основу, включающую полиэтиленгликоль 1500.

Пример 9. Изучение токсикологии.

Токсические свойства препарата ПЭ+тамсулозин изучены в рамках ряда доклинических исследований. По результатам исследования острой токсичности при внутривенном введении субстанции и ректальном введении готовой лекарственной формы ПЭ+тамсулозин показано отсутствие токсического эффекта при введении лимитирующих доз.

В исследовании токсических свойств при многократном введении у части животных (включая кро-

ликов, получавших плацебо) на разных сроках периода введения исследуемых объектов установлен синдром диареи, который, скорее всего, явился результатом местной реакции, возникшей на фоне ректального введения и не характеризовал токсическое действие объекта испытания, о чем дополнительно свидетельствовало отсутствие диареи у животных спустя 3-7 дней. ПЭ+тамсулозин в дозах 1,25 и 5 мг/кг в пересчете на ПЭ, как и плацебо, оказал местно-раздражающее действие на прямую кишку, которое на макроскопическом уровне проявлялось в виде умеренного вздутия прямой кишки, а на микроскопическом - проктитом. Степень выраженности выявленных изменений во всех экспериментальных группах была схожа. Это позволило сделать вывод о том, что наличие местно-раздражающего эффекта может быть обусловлено манипуляцией введения.

В ряде исследований по оценке алергизирующих свойств, иммунотоксичности, мутагенности с оценкой краткосрочной канцерогенности, репродуктивной токсичности показано отсутствие вышеперечисленных эффектов при введении доз, превышающих терапевтические.

Пример 10. Изучение фармакологической активности комбинированной фармацевтической композиции ПЭ+тамсулозин в форме суппозитория для ректального применения.

Фармакологическую активность комбинированной фармацевтической композиции ПЭ+тамсулозин в форме суппозитория для ректального применения в дозировке 10 мг + 0,4 мг изучали *in vivo* на модели хронического простатита у крыс в сравнении с монопрепаратами тамсулозин, суппозитории ректальные, 0,4 мг, Предстал (Простатекс®), суппозитории ректальные, 10 мг и Витапрост®, суппозитории ректальные, 10 мг.

В качестве тест-системы использовали половозрелых аутбредных крыс (8 самцов в каждой группе), исследование было рассмотрено и одобрено комиссией по биоэтике.

Экспериментальный хронический простатит индуцировали однократным введением в прямую кишку предварительно наркотизированных крыс вызывающей воспаление смеси химического раздражителя: скипидар (ОАО "Оргсинтез") + диметилсульфоксид ("БиолоТ", Россия), 1:1. Длина катетера, использованного для введения индуктора патологии, соответствовала расстоянию от ануса до предстательной железы крыс, это позволило подвести смесь непосредственно к железе. После моделирования патологии препараты вводили ректально. Терапию начинали через 24 ч после индукции патологии. Животным группы негативного контроля под наркозом в прямую кишку вводили физиологический раствор (контрольная группа, без индукции патологии), далее эти животные ректально получали расплавленную суппозиторную массу плацебо. У животных группы позитивного контроля индуцировали патологию, далее они ректально получали расплавленную суппозиторную массу плацебо (патология без лечения). Препарат, содержащий тамсулозин, вводили в трех дозах: 0,04 мг/кг (≈ 1 высшая терапевтическая доза (ВТД)), 0,1 мг/кг ($\approx 2,5$ ВТД) и 0,2 мг/кг (≈ 5 ВТД). Препараты Предстал и Витапрост® вводили в трёх дозах: 1 мг/кг (≈ 1 ВТД), 2,5 мг/кг ($\approx 2,5$ ВТД) и 5 мг/кг (≈ 5 ВТД) в течение 14 дней. Комбинированный препарат ПЭ+Тамсулозин вводили 14 дней в дозе 1 мг+0,04 мг/кг.

На 5-й, 9-й и 16-й дни эксперимента определяли суточный диурез, а также физико-химические свойства мочи. На 16-й день осуществляли эвтаназию животных и забор биологического материала (предстательная железа) для взвешивания и последующего гистологического анализа.

У животных, перенесших моделирование простатита, наблюдалось снижение массового коэффициента простаты. Нормализация данного показателя на фоне простатита была зафиксирована у животных, получавших препараты Предстал и Витапрост® в дозе 5 мг/кг, препарат с тамсулозином в дозе 0,2 мг/кг и препарата ПЭ+тамсулозин в дозе 1 мг+0,04 /кг.

Результаты гистологического исследования простаты (как сумма баллов* по группе, n=8) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Гистологическая оценка выраженности патологических изменений на фоне смоделированного хронического простатита

Группа №	Индукция патологии (есть/ нет)	Препарат	Доза, мг/кг	Воспалительная инфильтрация	Дилятация и формирование кист	Снижение количества секрета желез	Дистрофия эпителия желез	Суммарное количество баллов по всем признакам	
1	Нет	Плацебо	0	2	0	2	1	5	
2	Есть			22	5	20	8	55	
3	Есть	ПЭ	1	9	4	9	4	26	
4	Есть			2,5	8	4	6	5	23
5	Есть			5	4	2	5	1	12**
6	Есть	ПЭ+Тамсулозин	1+0,04	2**	5	3**	4	14	
7	Есть	Витапрост®	1	6	7	6	8	27	
8	Есть			2,5	6	6	6	5	23
9	Есть			5	5	3	4	3	15
10	Есть	Тамсулозин	0,04	6	7	6	5	24	
11	Есть	Тамсулозин	0,1	5	5	6	4	20	
12	Есть	Тамсулозин	0,2	4	3	4	2	13	
Результаты стат. обработки # N (7,64) = ; p =				17,68; 0,013	4,23; 0,75	17,14; 0,016	6,40; 0,49	16,23; 0,023	

Примечания:

* - максимально возможное суммарное количество баллов в каждой группе – 72, соответствует наибольшей степени выраженности патологии у каждого животного в группе;

** - статистически значимые отличия от группы №2 (патология без лечения), $p < 0,05$, межгрупповое сравнение средних рангов;

- анализ Краскелла-Уоллиса, в обработку включены данные групп №№ 2-12.

В группе без индукции патологии патологические изменения предстательной железы встречались редко и были выражены в минимальной степени, данные изменения были охарактеризованы исследователем как спонтанные. В группе патологии без лечения наблюдалось резкое увеличение частоты и выраженности патологических изменений предстательной железы: выраженная воспалительная инфильтрация, дилятация ацинусов, снижение секрета, дистрофия эпителия во всех трех долях железы. Все эти признаки свидетельствовали о развитии простатита. В группах, получавших лечение, отмечено снижение патологических изменений. Введение препаратов значимо повлияло на выраженность воспалительной инфильтрации и снижение секреции. На фоне лечения наблюдалось уменьшение уровня воспалительного инфильтрата в ткани железы, статистической значимости это уменьшение достигло в группе, получавшей комбинированный тестируемый препарат ПЭ+тамсулозин. Количество секрета железы статистически значимо увеличилось в группе, получавшей комбинированный препарат ПЭ+тамсулозин.

По совокупности всех экспериментальных данных был сделан вывод о том, что терапевтический эффект комбинированного препарата ПЭ+тамсулозин в дозе 1 мг+0,04 мг/кг был сопоставим с таковым в группах монотерапии препаратом экстракта простаты в дозе 5 мг/кг или препаратом тамсулозина в дозе 0,2 мг/кг, при этом дозы активных веществ в монопрепаратах в 5 раз превышали их дозы в комбинированном препарате. Это позволяет сделать вывод о том, что терапевтический эффект комбинированного препарата ПЭ+тамсулозин значительно превышает эффективность каждого из монопрепаратов в отдельности. Биорегуляторные пептиды предстательной железы, улучшая микроциркуляцию в тканях простаты, могут способствовать более эффективному всасыванию и усилению действия тамсулозина.

Список литературы

1. Пушкарь Д. Ю., Коско Д. В., Лоран О. Б. и др. Опыт применения финастерида и теразозина у больных с доброкачественной гиперплазией простаты. *Урология и нефрология*. 1995; 4: 32–35.
2. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н. А. Лопаткина. М., 1999. 216 с.
3. Интегративная урология. Руководство для врачей / под ред. Глыбочко П. В., Аляева Ю. Г. М.: Медфорум, 2014. С. 128–239, 314–326.
4. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, год утверждения 2020».
5. Хавинсон В. Х., Кветная Т. В. Регуляторные пептиды и гомеостаз. *Российский химический журнал*. 2005. XLIX (1): 112–117.
6. Неймарк А. И., Неймарк Б. А., Ноздрачев Н. А. Применение препаратов Витапрост форте (ректальные суппозитории) и Витапрост (таблетки) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(10): 10–13.
7. Государственный реестр лекарственных средств РФ (<http://grls.rosminzdrav.ru/>).
8. Аль-Шукри С. Х., Горбачев А. Г., Боровец С. Ю. и др. Лечение больных аденомой предстательной железы простатиленом. *Урология*. 2006; 6: 22–25.
9. Камалов А. А., Ефремов Е. А., Дорофеев С. Д. и др. Витапрост-форте в лечении больных с аденомой предстательной железы. *Урология*. 2007; 3: 39–47.
10. Oelke M., Fangmeyer B., Zinke J. Nocturia in men with benign prostatic hyperplasia. *Aktuelle Urologie*. 2018; 49(4): 319–327.
11. Патент RU 2342940, опубликован 10.01.2009.
12. Гриценко В. І. Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози: автореферат дисс. ... докт.

- фарм. наук: 15.00.01 / В.І. Гриценко; Національний Фармацевтичний Університет. Харків, 2015. 43 с.
13. Gritsenko V., Ruban O., Kovalevska I., Pulyaev D. Biopharmaceutical and Physicochemical Study of Substance and Suppositories with Tamsulosin Hydrochloride. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2013; 4 (4): 683–689.
 14. Гриценко В. И. Исследование влияния эмульгаторов на фармако-технологические свойства суппозитория с тамсулозином гидрохлоридом. *Вестник фармации*. 2014; 2 (64): 45 – 50.
 15. Гриценко В. І., Рубан О. А. и др. Валідація методики кількісного визначення діючої речовини тамсулозину гідрохлориду в супозиторіях для лікування гіперплазії передміхурової залози. *Управління, Економіка та Забезпечення якості в фармачії*. 2014; 3(35): 17 – 23.
 16. Гриценко В. І., Рубан О. А. Біофармацевтичні дослідження вивільнення α -адреноблокаторів з супозиторіїв для лікування гіперплазії передміхурової залози. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012; 4(21): 20 – 24.
 17. Grytsenko V., Ruban O., Pulyaev D. Research on the Choice of an Emulsifier in the Development of the Composition of Tamsulosin Hydrochloride Suppositories. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014; 5(2): 811–816.
 18. Гриценко В. І., Яковлева Л. В. Аналіз доступності лікарських засобів для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015; 1–2: 118 – 124.
 19. Гриценко В. И. Разработка технологии и термогравиметрический анализ суппозитория с тамсулозином для лечения гиперплазии предстательной железы. *Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация*. 2012; 22 (141), 20/2: 184–188.
 20. Гриценко В. І., Рубан О. А. Визначення фармакокінетики вивільнення тамсулозину гідрохлориду в передміхурову залозу методом радіоактивних індикаторів. *Запорозький медичинський журнал*. 2013; 5 (80): 73 – 75.
 21. Гриценко В. І., Рубан О. А. Дослідження стабільності супозиторіїв "тамсулопрост" в процесі зберігання. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014; 23 (4): 456 – 461.
 22. Гриценко В. І., Рубан О. А. Дослідження на мікробіологічну чистоту супозиторіїв "Фітопрост" і "Тамсулопрост". *Annals of Mechnikov Institute*. 2014; 1: 48 – 52.
 23. Гриценко В. И., Рубан Е. А. Исследование распределения тамсулозина гидрохлорида в суппозиториях. *Фармация Казахстана*. 2014; 8: 35 – 38.
 24. Патент України UA 78457, опублікован 25.03.2013.
 25. Патент Китаю CN 101889996, опублікован 24.11.2010.
 26. Орлова Т. В. Биофармацевтическое обоснование оптимального состава, технологии и методик исследования суппозитория на примере фармакологической группы нестероидных противовоспалительных средств. Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по спец. 14.04.01. Курск, 2013. 388 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения заболеваний предстательной железы, содержащая экстракт предстательной железы скота и тамсулозина гидрохлорид, в форме ректального суппозитория при следующем соотношении компонентов, г на один суппозиторий: экстракт предстательной железы скота, в пересчете на водорастворимые пептиды - 0,003-0,02; тамсулозина гидрохлорид - 0,0002-0,0016; суппозиторная основа - достаточное количество для получения суппозитория массой 1-4 г.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что экстракт предстательной железы скота представляет собой комплекс биорегуляторных пептидов.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве суппозиторной основы содержит основу, выбранную из гидрофобной, гидрофильной, дифильной основ или их смесь.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве гидрофобной основы содержит масло какао или твердый жир, представляющий собой смесь моно-, ди- и триглицеридов природных насыщенных жирных кислот с длиной углеродной цепи C_8 - C_{18} , практически не содержащий парциальных глицеридов.

5. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве дифильной основы содержит твердый жир, представляющий собой смесь моно-, ди- и триглицеридов природных насыщенных жирных кислот с длиной углеродной цепи C_{10} - C_{18} , содержащий остаточное количество парциальных глицеридов и имеющий гидроксильное число более 5 мг КОН/г.

6. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что дифильная основа включает эмульгатор.

7. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве дифильной основы содержит смесь твердых жиров с высоким и низким гидроксильными числами.

8. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что в качестве гидрофильной основы содержит полиэтиленоксид или смесь полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами.

9. Фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пп. 1-8, отличающаяся тем, что заболевание предстательной железы представляет собой хронический простатит, включая хронический абактериальный простатит, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, состояния до и после оперативных вмешательств на предстательной железе.

