Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 616.65-002:615.014.22:615.454.2:615.322

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПРОСТАТИТУ

К.В.Толочко, Т.Г.Ярних, О.М.Гладченко

Національний фармацевтичний університет

Запропонований та теоретично і експериментально обґрунтований вибір діючих речовин для розробки простатопротектора у формі ректальних супозиторіїв. В якості основного активного компонента був обраний екстракт кори осики сухий; для підсилення терапевтичної дії розроблюваного препарату до його складу додали цинку сульфат гептагідрат та вітамін Е. Вивчені 9 модельних складів з різним співвідношенням вказаних діючих речовин. На основі отриманих результатів доклінічних досліджень фармакологічної активності, мікробіологічних та фармакотехнологічних досліджень модельних складів супозиторіїв визначили оптимальне співвідношення діючих речовин – модельний склад №4.

Хронічний простатит є найпоширенішою формою серед запальних захворювань чоловічої статевої сфери як в України, так і за кордоном. Розповсюдженість хронічного простатиту (ХП) серед чоловіків у світі складає більше 14%. Хоча захворювання вражає чоловіків будь-якого віку та етнічної групи [10, 11], найчастіше він зустрічається у віці 36-65 років [8].

Соціальне значення захворювання зумовлюється його високою розповсюдженістю, негативним впливом на статеву, репродуктивну та психоемоційну сферу життя чоловіків, що призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів. Деякі автори порівнюють вплив ХП на якість життя із такими захворюваннями як гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія та хвороба Крона [9, 12].

За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України на початку 2008 р. в Україні було зареєстровано 64 лікарські препарати з простатопротекторною дією, враховуючи генерики. Серед них близько 70% препаратів – закордонного виробництва [3].

Метою нашої роботи стало обґрунтування вибору діючих речовин для створення нового вітчизняного простатопротектора рослинного походження з комплексною дією у формі ректальних супозиторіїв.

Матеріали та методи

Вибір діючих речовин для розроблюваних супозиторіїв проводили, виходячи з основних напрямків лікування ХП, зокрема хронічного абактеріального простатиту як найбільш розповсюдженої його форми:

1) усунення запальних процесів і відновлення функціональної активності передміхурової залози;

2) відновлення функції сечовипускання;

3) нормалізація гемодинаміки і покращення мікроциркуляції;

4) усунення больового синдрому [4, 6, 7].

В якості активного діючого компонента рослинної природи нами обрано екстракт кори осики сухий (ЕКОС), одержаний на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету шляхом екстракції гарячою водою попередньо знежиреної сировини [5]. Екстракт кори осики сухий, одержаний у такий спосіб, містить комплекс фенольних сполук з протизапальною, репаративною, аналгезуючою та діуретичною активністю (табл. 1).

Для підсилення терапевтичної дії розроблюваних супозиторіїв ми додали до їх складу такі діючі речовини як цинку сульфат гептагідрат та вітамін Е.

Цинку сульфат гептагідрат позитивно впливає на стан передміхурової залози, попереджує розвиток добро- та злоякісних процесів у ній, підвищує статевий потяг та сприяє зберіганню цілісності сперматозоїдів. Також цинк є фактором імунного захисту людини. Дефіцит цинку призводить до імпотенції та регресії чоловічих статевих залоз. Зазвичай на нестачу цинку страждають літні люди. Цинк не кумулюється, виводиться з калом (85%), а також із сечею та потом.

Недостатність цинку викликає регресію чоловічих статевих залоз і яєчок. Середній рівень дефіциту цинку призводить до зниження кількості сперми (С.Д.Хант, П.Е.Джонсон, Дж.Хербель, Л.К.Мюллен, 1992). Цинк зменшує розміри передміхурової залози та полегшує симптоми її доброякісної гіперплазії. Механізм дії полягає в інгібуванні ферменту 5-альфа-редуктази. Паралельні дослідження показали, що використання цинку в дозі 50 мг 3 рази на

Таблиця 1

Оптимальні дози екстракту кори осики сухого

Вид активності	Оптимальна доза, мг/кг
Протизапальна	25
Репаративна	25
Аналгезуюча	25
Діуретична	50

Таблиця 2

Модельні склади діючих речовин ректальних супозиторіїв комплексної дії

Діючі речовини	Кількість діючих речовин (г) на 1 супозиторій масою 3,0 г								
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
ЕКОС	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5
Цинку сульфат гептагідрат	0,1	0,15	0,2	0,1	0,15	0,1	0,15	0,1	0,15
Вітамін Е	0,1	0,15	0,2	0,1	0,15	0,1	0,15	0,1	0,15

добу сприяє зменшенню передміхурової залози. Результати перевірені за допомогою ендоскопічного, рентгенологічного дослідження та ректальної пальпації (І.М.Буш, 1974).

Вітамін Е (α-токоферолу ацетат) підтримує та підвищує біологічну активність сперматозоїдів, має антиоксидантну дію, попереджує розвиток атеросклерозу, чинить загальний позитивний вплив на весь організм. Особливо корисний для літніх людей. Вітамін Е у крові зв'язується з ліпопротеїдами та частково з альбуміном, депонується в надниркових залозах, гіпофізі, сім'яниках, жировій та м'язовій тканинах, печінці. Виводиться переважно із жовччю.

За даними літератури цинку сульфат гептагідрат у дозі 20-60 мг на день одночасно з вітаміном Е в дозі 50-400 ОД/день є ефективним у лікуванні хворих з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, при цьому знижується ризик виникнення серцево-судинних ускладнень.

Для вибору оптимального вмісту діючих речовин у супозиторіях були вивчені модельні склади з різними їх кількостями (табл. 2). Супозиторії готували методом виливання на основі твердого жиру кондитерського типу А.

Отримані супозиторії торпедоподібної форми із забарвленням від жовтого до коричнево-жовтого із слабким специфічним запахом. Супозиторії, отримані за модельними складами 8 та 9, забарвлені нерівномірно, що свідчить про нерівномірність розподілу ЕКОС у супозиторній масі, та дуже крихкі.

Дослідження антибактеріальної активності проводили на базі лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ "ІМІ ім. І.Мечникова" методом дифузії в агар. Для оцінки ефективності відповідно до рекомендацій ВООЗ використовували тест-штами Staphylococcus aureus ATCC 26923, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Basillus subtilis ATCC 6633, Proteus vulgaris ATCC 4636, Candida albicans ATCC 885/653. Мікробне навантаження складало 107 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалось за оптичним стандартом мутності ГІСК ім. Л.А.Тарасевича [1, 2].

Результати та їх обговорення

На основі попередніх доклінічних досліджень фармакологічної активності діючих речовин та модельних зразків супозиторіїв на базі кафедри біології, фізіології та анатомії людини НФаУ під керівництвом проф. О.М.Гладченка встановили, що на один супозиторій масою 3,0 г вміст екстракту кори осики сухого менше 0,3 г та цинку сульфату гептагідрату і вітаміну Е менше за 0,1 г кожен не забезпечує необхідної лікувальної дії, тоді як збільшення кількості екстракту кори осики сухого понад 0,4 г та цинку сульфату гептагідрату і вітаміну Е понад 0,15 г кожний ускладнює технологічний процес виготовлення супозиторної маси, суттєво не підвищує фармакологічну активність готового засобу і є економічно недоцільним.

Таблиця 3

Антибактеріальні властивості ректальних супозиторіїв із вмістом діючих речовин за модельним складом №4

Мікроорганізми, штами	Діаметри зон затримки росту препаратів, мм
Staphylococcus aureus ATCC 26923	14,15
Escherichia coli ATCC 25922	13,14
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	15,15
Proteus vulgaris ATCC 4636	12,14
Basillus subtilis ATCC 6633	19,21
Candida albicans ATCC 885/653	12,10

Оптимальними є модельні склади за номерами 4, 5, 6, 7. Модельний склад №4 був визначений найбільш раціональним, оскільки співвідношення діючих речовин забезпечує максимальну терапевтичну дію при мінімальній токсичності. Також введення вказаних кількостей діючих речовин не потребує додаткових технологічних прийомів на відміну від зразків 5-7.

Проведене дослідження антибактеріальної активності супозиторів за модельним складом діючих речовин №4 показало, що обрана комбінація діючих речовин чинить слабку антибактеріальну дію по відношенню до Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Candida albicans та середню антибактеріальну дію по відношенню до Basillus subtilis (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано вибір діючих речовин (екстракту кори осики, цинку сульфату гептагідрату та вітаміну Е) для розробки комплексного простатопротектора у формі ректальних супозиторіїв.

2. На основі результатів фармакологічних, мікробіологічних та фармако-технологічних досліджень модельних складів супозиторіїв встановлені оптимальні співвідношення діючих речовин, серед яких найбільш раціональним був визначений склад №4.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бактеріологічний контроль поживних середовищ. – Інформаційний лист МОЗ України №05.4.1/1670. – К., 2001.*
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.*
3. *Зайченко Г.В., Риженко І.М., Солдатова Є.О. та ін. // Провизор. – 2008. – №16. – С. 39-41.*
4. *Крупин В.Н. // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, №3. – С. 31-38.*
5. *Пат. 73209 С2, Україна, МПК[7] А 61 К 35/78. – Опубл.: 15.06.2005. – Бюл. №6.*
6. *Соловьева Л.А. // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, №5. – С. 21-24.*
7. *Hua V.N., Schaeffer A.J. // Med. Clin. North. – 2004. – Vol. 88, №2. – P. 483-494.*
8. *McNaughton-Collins M., Stafford R., O'Leary M., Barry M. // J. Urol. – 1998. – №149. – P. 1224-1228.*
9. *McNaughton-Collins M., O'Leary M.P., Litwin M.S. // J. Urol. – 2000. – №163. – P. 23.*
10. *Mehik A., Hellstrom P., Lukkarinen O. et al. // B.J.U. – 2000. – №86. – P. 443-448.*
11. *Nickel J.C., Downey J., Hunter D., Clark J. // J. Urol. – 2001. – №165. – P. 842-845.*
12. *Wenninger K., Heiman J.R., Rothman I. et al. // J. Urol. – 1996. – №155. – P. 965-968.*

УДК 616.65-002:615.014.22:615.454.2:615.322

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТАТИТА

Е.В.Толочко, Т.Г.Ярных, О.М.Гладченко

Предложен и теоретически и экспериментально обоснован выбор действующих веществ для разработки простатопротектора в форме ректальных суппозиториев. В качестве основного активного компонента был выбран экстракт коры осины сухой; для усиления терапевтического действия разрабатываемого препарата в его состав были добавлены цинка сульфат гептагидрат и витамин Е. Изучены 9 модельных составов с различным соотношением указанных действующих веществ. На основании полученных результатов доклинических исследований фармакологической активности, микробиологических и фармакотехнологических исследований модельных составов суппозиториев определили оптимальное соотношение действующих веществ – модельный состав №4.

UDC 616.65-002:615.014.22:615.454.2:615.322

SUBSTANTIATION OF THE ACTIVE SUBSTANCES CHOICE FOR RECTAL SUPPOSITORIES IN TREATING PROSTATITIS

K.V.Tolochko, T.G.Yarnykh, O.M.Gladchenko

The choice of active substances for development of prostate protector in the form of rectal suppositories has been proposed and theoretically and practically grounded. As the main active component, a dry extract of aspen cortex has been chosen; zinc sulfate and vitamin E were added for intensification of the therapeutic activity to the composition of the medicine developed. Nine model compositions with different ratio of the active substances mentioned have been studied. On the basis of the data of the pre-clinical study of the pharmacological activity, microbiological and pharmaco-technological studies of the model compositions of suppositories the composition No. 4 has been identified as the optimal one.