

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
факультет подготовки иностранных граждан
кафедра заводской технологии лекарств**

КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: **"ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ
СУШПОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ"**

Выполнил: соискатель высшего образования Фм19(4,10и)-5
специальности 226 Фармация, промышленная фармация
образовательной программы Фармация
Манал ЭЛЬ БАСРИ

Руководитель: профессор заведения высшего образования
кафедры заводской технологии лекарств, д.фарм.н.,
профессор Вита ГРИЦЕНКО

Рецензент: профессор заведения высшего образования
кафедры фармацевтической технологии, стандартизации
и сертификации лекарств ИПКСФ,
д.фарм.н., профессор Олег ШПИЧАК

Харьков – 2024 год

АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа содержит 43 страницы, 4 таблицы, 10 рисунков, список литературы из 31 наименований.

Для разработки состава суппозиториев для лечения заболеваний предстательной железы как активные фармацевтические ингредиенты были обраны сухой экстракт пальмы Сабаль и сухой экстракт сливы африканской. В результате осуществленных физико-химических и фармако-технологических исследований обоснован состав и разработана технология получения суппозиториев.

Ключевые слова: суппозитории, заболевания предстательной железы, растительные экстракты, технология

ANNOTATION

The work contains 43 pages, 4 tables, 10 figures, a list of literature of 31 titles.

Dry extract of Sabal palm and dry extract of African plum were used as active pharmaceutical ingredients to develop the composition of suppositories for the treatment of prostate diseases. As a result of physico-chemical and pharmacotechnological studies the composition was substantiated and the technology of suppositories production was developed.

Key words: suppositories, prostate diseases, plant extracts, technology

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. К ВОПРОСУ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	6
1.1. Заболевания предстательной железы: классификация, характеристика, основные симптомы	6
1.2. Актуальные принципы лечения заболеваний предстательной железы.	15
1.3. Применение фитокомпозиций в современной фармакотерапии заболеваний предстательной железы	19
Выводы к разделу 1	24
РАЗДЕЛ 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	25
Объекты исследований.....	25
Методы исследований.....	25
Выводы к разделу 2.....	27
РАЗДЕЛ 3. ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	28
3.1. Исследования ассортимента лекарственных препаратов для терапии заболеваний предстательной железы на фармацевтическом рынке Украины.....	28
3.2. Исследование микроэлементного состава растительных экстрактов винограда.....	33
3.3. Исследование растворимости порошков растительных экстрактов.....	35
3.4. Выбор суппозиторной основы	36
3.5. Изучение влияния солюбилизатора на улучшение растворимости растительных экстрактов	38
Выводы к разделу 3.....	42
Общие выводы.....	43
Список литературы.....	44

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Заболевания предстательной железы очень часто стали встречаться в современном мире. Также часто встречаются рецидивы по окончании курса приема препаратов.

Наличие длительного болевого синдрома, чувство дискомфорта, частое мочеиспускание – вот те немногие симптомы, которые сопровождают мужчину и снижают качество его жизни.

Несоблюдение здорового образа жизни, недостаток физических упражнений и развитие гормонального дисбаланса часто ставит пациентов перед выбором вида лечения. Компетентность в его выборе и применение своевременной медикаментозной терапии с учетом особенностей пациента носят решающий характер.

Целью работы является обоснование состава и технологии суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы. Ряд задач, которые нужно было выполнить, наведены ниже:

- изучить распространение заболеваний предстательной железы в Украине и мире;
- прокомментировать этиологию, патогенез и клинические симптомы развития заболевания;
- осуществить обзор фитосырья, которое используется в рамках создания препаратов-простатопротекторов;
- выполнить маркетинговый анализ средств для терапии заболеваний предстательной железы;
- провести анализ макро- и микроэлементного состава растительных экстрактов пальмы Сабаль и сливы африканской;
- рассмотреть физико-химические характеристики действующих веществ;

- обосновать состав и технологию суппозиториев для лечения заболеваний предстательной железы;
- описать технологию и составить технологическую схему производства суппозиториев.

Объекты исследования – суппозитории, в состав которых входят растительные экстракты, вспомогательные вещества и суппозиторная основа.

Предмет исследования – разработка состава суппозиториев простатопротекторного действия.

Методы исследований. При достижении поставленных задач использовались физико-химические и фармако-технологические методы исследований.

Структура работы. Квалификационная работа объемом 43 страницы состоит из введения, 3 разделов, в том числе 6 таблиц, 4 рисунков и выводов. Список литературы содержит 39 источников.

РАЗДЕЛ 1. К ВОПРОСУ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.1. Заболевания предстательной железы: классификация, характеристика, основные симптомы

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) представляет собой незлокачественный рост или гиперплазию ткани простаты и является распространенной причиной симптомов нижних мочевых путей у пожилых мужчин. Было показано, что распространенность заболевания увеличивается с возрастом. Гистологическая распространенность достигает 50-60 % у мужчин в возрасте 60 лет, увеличиваясь до 80-90 % у лиц старше 70 лет.

В литературе существует несколько определений, описывающих гиперплазию предстательной железы. К ним относятся обструкция выхода мочевого пузыря и доброкачественное увеличение предстательной железы. Обструкция выхода мочевого пузыря определяется как блокирование потока мочи.

Доброкачественное увеличение предстательной железы – это увеличение объема предстательной железы, которое может быть выявлено при цифровом ректальном исследовании или, более точно, при трансректальном ультразвуковом исследовании. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы характеризует гистологический диагноз, характеризующийся сочетанием атрофии и пролиферации как в железистой, так и в стромальной ткани. Начало развития заболевания зависит от возраста. Первые патологические признаки появляются в возрасте до 40 лет, затем распространенность заболевания быстро увеличивается с возрастом: в

возрасте 80 лет 80 % мужчин имеются признаки гиперплазии предстательной железы.

Обструкция выхода мочевого пузыря определяется по результатам исследования давления и потока и может быть обусловлена доброкачественной простатической обструкцией.

Доброкачественное увеличение предстательной железы не всегда вызывает симптомы или препятствует оттоку мочи. Поэтому старая терминология может вводить в заблуждение.

Прогрессирующая форма гиперплазии может привести к острой задержке мочи, хронической почечной недостаточности, инфекции мочевыводящих путей и камням в мочевом пузыре.

Развитие гиперплазии характеризуется пролиферацией стромальных и эпителиальных клеток в переходной зоне простаты, которая окружает уретру. Это приводит к сдавливанию уретры и развитию обструкции оттока мочи из мочевого пузыря, что может привести к клиническим проявлениям, задержке мочи или инфекциям из-за неполного опорожнения мочевого пузыря. Длительное, нелеченое заболевание может привести к развитию хронической задержки мочи под высоким давлением (потенциально опасное для жизни состояние) и долгосрочным или необратимым изменениям в мышце детрузора мочевого пузыря.

Варианты лечения гиперплазии варьируются от выжидательной позиции до различных медицинских и хирургических вмешательств. Факторы риска можно разделить на немодифицируемые и модифицируемые. Доказано, что на развитие гиперплазии влияют такие факторы, как возраст, генетика и масса тела.

Гиперплазия простаты возникает из-за нарушения гомеостаза между пролиферацией клеток простаты и апоптозом, или гибелью клеток. При отсутствии вмешательства этот дисбаланс благоприятствует клеточной пролиферации. В результате увеличивается количество простатических

периуретральных эпителиальных и стромальных клеток. На этиологию влияет широкий спектр факторов риска, помимо прямого гормонального воздействия тестостерона на ткань простаты.

Тестикулярные андрогены необходимы для развития гиперплазии, поскольку дигидротестостерон способствует росту тканей и клеточной пролиферации, непосредственно взаимодействуя с простатическим эпителием и стромой. Тестостерон превращается в дигидротестостерон под действием 5-альфа-редуктазы 2 в стромальных клетках простаты и составляет 90% всех интрапростатических андрогенов. Дигидротестостерон оказывает прямое влияние на стромальные и прилежащие клетки простаты, что влияет на клеточную пролиферацию и апоптоз. В дополнение, не существует никакой связи между уровнем тестостерона или дигидротестостерона и развитием симптоматического заболевания.

Симптомы гиперплазии обусловлены механическим препятствием оттоку мочи с динамическим компонентом, зависящим от тонуса гладкой мускулатуры простаты и шейки мочевого пузыря, а также вторичными раздражающими произвольными сокращениями мочевого пузыря.

Симптомы нижних мочевых путей – термин, используемый для описания этих жалоб. Симптомы напрямую не коррелируют с размером простаты; более точным термином для обозначения этого синдрома является доброкачественная простатическая обструкция. Симптомы гиперплазии простаты напрямую влияют на качество жизни пациента.

Факторы риска

Немодифицируемые и модифицируемые факторы риска также способствуют развитию гиперплазии предстательной железы. К ним относятся диабет, диета, генетические факторы, локализованное воспаление, ожирение и метаболический синдром.

Диабет и применение противодиабетических препаратов, в частности инсулина, по-видимому, повышают риск развития гиперплазии простаты и хирургического лечения простатита.

Диетические факторы также влияют на развитие гиперплазии. Бета-каротин, каротиноиды и витамин А в некоторой степени защищают организм, в то время как чрезмерное употребление алкоголя, кофеина и витамин С в больших дозах повышают риск развития гиперплазии предстательной железы и усиливают его симптомы.

Генетическая предрасположенность продемонстрирована во многих исследованиях. В одном из исследований родственники первой степени родства продемонстрировали 4-кратное увеличение риска развития гиперплазии по сравнению с контролем.

Локализованное воспаление часто ассоциируется с гиперплазией простаты, по крайней мере, гистологически. Хотя точная этиология неясна, возможные причины включают повышенное давление на детрузор, ожирение, простатит низкой степени тяжести или хронический простатит, сдавливание простатических протоков и аутоиммунные заболевания. Это позволяет предположить, что использование нестероидных противовоспалительных средств может быть использовано для лечения симптоматического течения гиперплазии простаты.

Ожирение связано с повышенным риском развития дисфункций в предстательной железе. Причина многофакторная, поскольку ожирение является одним из аспектов метаболического синдрома. Предполагаемые механизмы включают повышенный уровень системного воспаления и повышенный уровень эстрогенов.

Метаболический синдром относится к состояниям, включающим гипертонию, непереносимость глюкозы/инсулинорезистентность и дислипидемию. Анализ исследований показывает, что у людей с

метаболическим синдромом и ожирением значительно выше объем предстательной железы.

Эпидемиология

Существует большое разнообразие симптомов мочеиспускания, характерных для заболеваний предстательной железы или мочевого пузыря, которые могут быть или не быть связаны с гиперплазией простаты.

Возраст является значительным предиктором развития гиперплазии. У 50% мужчин старше 50 лет обнаруживаются ее признаки. Это подтверждают исследования, продемонстрировавшие увеличение объема простаты с возрастом (от 2 % до 2,5 % в год).

Исследования показывают, что распространенность гиперплазии предстательной железы достигает 70 % среди людей в возрасте от 60 до 69 лет и более 80 % среди людей старше 70 лет.

На популяционном уровне распространенность гиперплазии простаты резко возросла с 2000 по 2010 год, причем число случаев заболевания увеличилось почти вдвое. Это увеличение объясняется старением населения: по прогнозам, в 2030 году число людей старше 80 лет составит 19,5 млн (по сравнению с 9,3 млн в 2003 году). По мере старения населения мира ожидается рост числа симптоматических случаев гиперплазии.

Международные исследования показали, что западное население имеет значительно больший объем простаты, чем жители других регионов мира, в частности Юго-Восточной Азии. Дальнейшие исследования, посвященные изучению корреляции объема простаты показали, что меньший объем простаты не обязательно коррелирует с симптомами.

Патофизиология

Статическая обструкция является прямым следствием увеличения простаты, что приводит к сдавлению периуретрального пространства и обструкции выхода мочевого пузыря. Увеличение простаты деформирует выходное отверстие мочевого пузыря, вызывая обструкцию мочеиспускания,

а периуретральное сжатие требует увеличения давления при мочеиспускании для преодоления сопротивления потоку.

Средняя доля простаты может увеличиваться внутривульварно, при этом повышенное давление детрузора будет закрывать выходное отверстие мочевого пузыря и еще больше ограничивать мочеиспускание. Если срединная доля увеличивается неравномерно, она может создавать эффект заслонки или "шарового клапана", закрывая выходное отверстие мочевого пузыря во время мочеиспускания, что приводит к значительному ограничению потока и неполному опорожнению мочевого пузыря.

Динамические компоненты включают напряжение гладкой мускулатуры простаты (отсюда использование ингибиторов 5-альфа-редуктазы для уменьшения объема простаты и альфа-адреноблокаторов для расслабления гладкой мускулатуры простаты). Это объясняется снижением эластичности и коллагена в простатической уретре у мужчин с гиперплазией простаты, что усугубляет симптомы обструкции выхода мочевого пузыря из-за потери эластичности и увеличения сопротивления потоку. Это также объясняет, почему размер простаты сам по себе не всегда является надежным предиктором заболевания.

В плановом порядке обследование должно включать осмотр брюшной полости (на предмет болезненности мочевого пузыря/почек, уплотнений, грыж или образований) и осмотр наружных половых органов. Неврологический осмотр поможет выявить невропатию. Обследование должно включать цифровое исследование, при котором обращается внимание на размер, форму, симметричность, узловатость и консистенцию (гладкая/твердая) простаты. Гладкая, увеличенная простата, как правило, характеризует гиперплазию предстательной железы.

Простатит

Простатит является наиболее распространенным урологическим диагнозом у мужчин до 50 лет. До 35% мужчин отмечают хотя бы один симптом простатита, а 10% имеют симптомы.

Национальный институт здоровья дает следующую классификацию и разделяет простатит на четыре категории: острый бактериальный, хронический бактериальный, синдром хронической тазовой боли с воспалением и без него.

Около 10% пациентов страдают от острого или хронического бактериального простатита, состояния, которое хорошо определяется по клиническим и микробиологическим параметрам и обычно поддается антимикробной терапии. Острый простатит характеризуется тяжелой инфекцией мочевыводящих путей, раздражающими и обструктивными симптомами мочеиспускания с генерализованным уросепсисом.

Острый простатит быстро реагирует на антимикробную терапию и обычно проходит самостоятельно. Хронический бактериальный простатит обычно сопровождается симптомами тазовой боли легкой или умеренной интенсивности. Длительная антимикробная терапия дает положительный результат примерно у 60-80 % пациентов.

Большинство мужчин с "хроническим простатитом" имеют синдром хронического простатита/хронической тазовой боли. Простатит описывает сочетание инфекционных заболеваний (острый и хронический бактериальный простатит), бессимптомный простатит. Классификация синдромов простатита включает:

- Категория I: острый бактериальный простатит, который ассоциируется с тяжелыми симптомами простатита, системной инфекцией и острым бактериальным течением;
- Категория II: хронический бактериальный простатит, который вызван хронической бактериальной инфекцией простаты с симптомами

простатита или без них и обычно с рецидивирующими периодами, вызванными тем же штаммом бактерий;

- Категория III: Хронический простатит/синдром хронической тазовой боли, который характеризуется симптомами хронической тазовой боли и, возможно, симптомами мочеиспускания;

- Категория IV: бессимптомный воспалительный простатит, который характеризуется воспалением предстательной железы при отсутствии симптомов со стороны мочеполовых путей.

Симптомы

Симптомы простатита схожи, за исключением острого бактериального простатита, который сопровождается лихорадкой и системными симптомами.

Боли, сопровождающиеся раздражающими и обструктивными симптомами при мочеиспускании, являются характерными признаками одного из синдромов хронического простатита.

Хронический небактериальный простатит

У 90% пациентов хронический небактериальный простатит не имеет доказанной бактериальной этиологии. Диагноз синдрома хронической тазовой боли основывается главным образом на симптомах. Хотя по наличию воспалительных клеток выделяют две категории данного простатита, клиническое значение этого различия часто остается неясным.

Предполагается широкий спектр причин развития этого заболевания, включая инфекцию, сексуальную активность, аутоиммунные расстройства, простатические кисты, а также активация воспалительных цитокинов. До 50% пациентов с хроническим небактериальным простатитом имеют признаки депрессии или соматизации. Не существует четких критериев применения какого-либо конкретного вида лечения. При наличии воспалительных клеток часто рекомендуется эмпирическое лечение антибиотиками в течение 2-4 недель.

Также применяется симптоматическое лечение с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, сидячих ванн, массажа. Адренергические блокаторы могут быть использованы при наличии симптомов обструктивного мочеиспускания.

Бактериальный простатит

Наличие хронического бактериального простатита может наблюдаться у любого мужчины с рецидивирующей мочевой инфекцией. Он часто сопровождается неясной болью и нарушением функции мочеиспускания. Аэробные грамотрицательные палочки являются наиболее распространенными бактериями-возбудителями.

Данным пациентам рекомендуется четырехнедельная терапия фторхинолоновыми антибиотиками. Пациентам с частыми рецидивами может помочь более длительный курс терапии или ежедневный прием антибиотиков.

Острый бактериальный простатит зачастую может быть ошибочно диагностирован как пиелонефрит. Его типичные симптомы включают внезапное повышение температуры, озноб, дизурию, боль, urgency и замедление мочеиспускания. Отек предстательной железы может привести к острой задержке мочи.

Поскольку симптомы и признаки синдромов простатита не являются специфическими, важно учитывать другие урологические проблемы, которые могут маскироваться под простатит.

1.2. Актуальные принципы лечения заболеваний предстательной железы

Терапия гиперплазии предстательной железы

В патофизиологию гиперплазии предстательной железы вносят вклад как статические, так и динамические компоненты. Медикаментозная терапия направлена на устранение их обоих.

Альфа-блокаторы предназначены для минимизации мышечного тонуса в стромальной гладкой мускулатуре простаты и тканях шейки мочевого пузыря. Блокада альфа-1-адренорецепторов приводит к расслаблению стромальной гладкой мускулатуры, устраняя динамический компонент, тем самым улучшая поток и симптомы мочеиспускания. Типичное улучшение симптомов по шкале IPSS от 4 до 6 баллов.

Примерами такой терапии могут служить селективные альфа-блокаторы, такие как тамсулозин (0,4-0,8 мг один раз в день), альфузозин (10 мг один раз в день) и силодозин (4-8 мг один раз в день). Их эффект достигает максимума через 72 часа. При использовании для пациентов с острой задержкой мочи это означает, что пациенту необходимо не менее 3 дней, чтобы препарат достиг пика эффективности. Для этих целей рекомендуется использовать дозу 0,8 мг тамсулозина или 10 мг альфузозина. В случае успеха дозировка может быть снижена. Для лечения симптомов средней степени тяжести сначала рекомендуют использовать дозу тамсулозина 0,4 мг.

Проблемы с головокружением и снижением артериального давления – распространенный побочный эффект терапии альфа-блокаторами. В редких случаях на тамсулозин могут реагировать пациенты с сильной аллергией на сульфоксид, хотя большинство таких пациентов могут спокойно принимать препарат. В отличие от пяти ингибиторов альфа-редуктазы, терапия альфа-

блокаторами, по-видимому, не влияет на долгосрочный риск острой задержки мочи или на необходимость хирургического лечения.

Альфа-блокаторы, такие как terazодин и доксазодин, одинаково эффективны для облегчения простатических проблем, но гораздо чаще вызывают генерализованные побочные эффекты, такие как ортостатическая гипотензия.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы, такие как финастерид (5 мг один раз в день) и дутастерид (10 мг один раз в день), блокируют внутрипростатическую конверсию тестостерона в дигидротестостерон. Это вызывает уменьшение объема отдельных клеток и увеличение клеточного апоптоза. Общий эффект – уменьшение объема простатической ткани, хотя для заметного улучшения требуется несколько месяцев, а для максимальной эффективности – 6 месяцев. В результате лечения сывороточный ПСА может снизиться на 50%, а объем простаты уменьшиться на 25%.

В исследованиях, приведенных в литературе, показано, что ингибиторы 5-альфа-редуктазы изменяют течение заболевания, продлевают эффективность альфа-блокаторов при лечении гиперплазии простаты и откладывают необходимость хирургического вмешательства. При всей схожести дутастерид имеет более длительный период полувыведения и оказывается несколько более эффективным, чем финастерид.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы могут помочь уменьшить кровотечение во время и после операционного вмешательства на предстательной железе, если начать их прием на 2-4 недели раньше. Они также снижают риск задержки мочи и откладывают необходимость хирургического вмешательства.

Для улучшения симптомов мочеиспускания часто комбинируют альфа-блокаторы и ингибитор 5-альфа-редуктазы. Это приведено в исследованиях, подтверждающих эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией при симптоматической терапии гиперплазии простаты.

Терапия простатитов

Острый бактериальный простатит.

Может сопровождаться лихорадкой, интенсивной локальной болью и общими симптомами. Септицемия и уросепсис всегда являются потенциальным риском. При лечении острого бактериального простатита необходимо учитывать следующие факторы: возможность уросепсиса, выбор антимикробного препарата, факторы риска и вспомогательные меры, направленные на улучшение результатов лечения.

Антимикробная терапия. Выбор и продолжительность антимикробной терапии при остром бактериальном простатите основываются на опыте и мнении экспертов и подтверждаются результатами многих клинических исследований. Для начального лечения пациентов рекомендуются следующие схемы: внутривенное введение высоких доз бактерицидных антимикробных препаратов, таких как аминогликозиды в сочетании с ампициллином, пенициллин широкого спектра действия в сочетании с ингибитором бета-лактамаз, цефалоспорином третьего поколения или фторхинолоном.

Хронический бактериальный простатит.

Благодаря своим уникальным и благоприятным фармакокинетическим свойствам, широкому антибактериальному спектру и сравнительным данным клинических исследований фторхинолоны являются препаратами выбора для антимикробного лечения хронического бактериального простатита.

Данные исследований терапии фторхинолонами с последующим наблюдением не менее 6 месяцев подтверждают использование фторхинолонов в качестве терапии первой линии. Рекомендуемая продолжительность антимикробного лечения от 4 до 6 недель основана на опыте и мнении экспертов и подтверждается многими клиническими исследованиями. В целом, терапевтические результаты (определяемые как бактериальная эрадикация) хороши при хроническом бактериальном

простатите, вызванном *E. coli* и другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*. Простатит, вызванный *P. aeruginosa* и энтерококками, хуже реагирует на антимикробную терапию.

Хронический бактериальный простатит, связанный с подтвержденным уропатогеном, устойчивым к фторхинолонам, может быть рассмотрен для лечения триметопримом-сульфаметоксазолом (или другими антимикробными препаратами), но продолжительность лечения должна составлять 8-12 недель.

Альфа-блокаторы. Комбинация противомикробных препаратов и альфа-блокаторов была предложена для снижения высокой частоты рецидивов; такое сочетание двух терапевтических режимов считается необязательным для пациентов с обструктивными симптомами мочеиспускания.

Антимикробные препараты не могут быть рекомендованы мужчинам с длительно существующим, ранее леченым хроническим простатитом. Однако можно предположить, что антимикробная терапия может принести определенную клиническую пользу пациентам с ранним началом простатита.

Противовоспалительная терапия может использоваться для некоторых пациентов, но не рекомендуется в качестве основного лечения. Она может быть полезна в качестве вспомогательного средства в мультимодальной терапевтической схеме.

Фитотерапевтические средства (в частности, кверцетин) являются дополнительными рекомендациями для первой линии и комбинированной мультимодальной терапии.

Физиотерапия. Массаж, акупунктура и электромагнитная терапия часто рекомендована врачами. Также немаловажную роль играет психологическая поддержка. Такое лечение в идеале должно включать программу когнитивно-поведенческой терапии.

1.3. Применение фитокомпозиций в современной фармакотерапии заболеваний предстательной железы

Фитотерапия является альтернативной медицинской терапией. Вещества, полученные из растений, используют для лечения с глубокой древности, начиная с 15 г. до н. э. Многочисленные фитопрепараты для лечения заболеваний предстательной железы изготавливаются известными производителями лекарств во всем мире. Источником для их производства являются растения.

Urtica dioica

Крапива двудомная более известна как крапива жгучая. Применение для лечения гиперплазии предстательной железы является эффективным и безопасным.

Механизм действия *urtica dioica*, как было показано, включает ингибирующую активность 5-альфа-редуктазы в отношении тестостерона. Также было продемонстрировано антипролиферативное действие на эпителиальные клетки. Предполагается, что он также подавляет рост предстательной железы.

Epilobium angustifolium

Используют экстракт, полученный из цветов семейства ивовых. Считается, что механизм его действия включает в себя снижение уровня андрогенов и противовоспалительное действие. Предполагается, что антипролиферативный эффект также проявляется через 5-альфа-редуктазу.

Nuxoxis Hemerocallidea

Это растение является эндемиком южной Африки и также известно как африканская звездчатая трава или африканский картофель. Его основным активным компонентом является β -ситостерин.

Для разработки состава и технологии лекарственного средства для лечения заболеваний предстательной железы нами обраны экстракты плодов пальмы Сабаль и коры сливы африканской.

***Serenoa Repens* (Saw Palmetto)**

Одними из наиболее изученных ботанических фитопрепаратов являются средства из плодов пальмы Сабаль (*Saw Palmetto*). Используют плоды американской карликовой пальмы. В литературе неоднократно отмечалось, что *Serenoa repens* хорошо переносится пациентами. Установленные механизмы действия *Serenoa repens* включают ингибирование 5-альфа-редуктазы, ингибирование связывания рецепторов дигидротестостерона, уменьшение воспаления и пролиферации в предстательной железе (рисунок 1.1).



Рисунок 1.1. Пальма Сабаль

***Pygeum Africanum* (*Prunus Africana*)**

Растительный экстракт получают из коры африканского сливового дерева (семейство Rosaceae). Оказывает на патологический процесс как симптоматическое положительное влияние, так и улучшение скорости потока (увеличение пикового потока на 23%).

В простате *pygeum africanum* ингибирует факторы роста, оказывает антиандрогенное действие и вызывает апоптоз стромальных клеток. В мочевом пузыре *pygeum africanum* вызывает гистамин-опосредованный защитный ответ на сократимость детрузора (рисунок 1.2).



Рисунок 1.2. Слива африканская

Перечень основных растений, сырье и механизмы действия приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Название растений	Сырье	Механизм действия
Serenoa repens (Saw Palmetto)	Плоды карликовой пальмы	-Неконкурентное ингибирование 5-альфа-редуктазы -Ингибирование связывания дигидротестостерона с рецепторами андрогенов -Уменьшение воспаления предстательной железы
Pygeum Africanum (Prunus Africana)	Кора вечнозеленого дерева, входящего в семейство Розацея	- Антиандрогенное действие за счет ингибирования рецепторов андрогена и прогестерона - Ингибирование пролиферации клеток простаты и апоптоза стромальных

		<p>клеток</p> <ul style="list-style-type: none"> - Противовоспалительное действие за счет ингибирования 5-липоксигеназы - В мочевом пузыре гистамин-опосредованный защитный ответ на мышцу детрузора
<i>Cucurbita pepo</i>	Масло из семян тыквы	<ul style="list-style-type: none"> - Конкурентно ингибирует связывание дигидротестостерона - Ингибирование 5-альфа-редуктазы - IFN-γ-опосредованное противовоспалительное действие - Расслабление мышц за счет оксида азота
<i>Urtica dioica</i>	Корни обыкновенной жгучей крапивы	<ul style="list-style-type: none"> - Противовоспалительное и антипролиферативное действие - Ингибирование 5-альфа-редуктазы - Ингибирование роста предстательной железы - Листья содержат β-ситостерин, который подавляет пролиферацию клеток простаты
<i>Epilobium angustifolium</i>	Воздушные части цветущей травы ивы	<ul style="list-style-type: none"> - Снижение уровня андрогенов - Противовоспалительное и антипролиферативное действие - Ингибирование 5-альфа-редуктазы
<i>Hypoxis hemerocallidea</i>	Клубень (подземная часть стебля) африканской звездчатой травы (африканского картофеля)	<ul style="list-style-type: none"> - Противовоспалительная активность, ингибирует активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 - Содержит β-ситостерин, который ингибирует пролиферацию клеток простаты
<i>Pinus pinaster</i>	Ветки и смола приморской сосны, входящей в семейство Сосновые (<i>Pinaceae</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Содержит β-ситостерин, который ингибирует пролиферацию клеток простаты
<i>Solanum lycopersicum</i> (<i>Lycopersicon esculentum</i>)	Помидоры (Ликопин, также содержится в арбузе, персиках и красных ягодах)	<ul style="list-style-type: none"> - Содержит ликопин, который является активным веществом - Ингибирование 5-альфа-редуктазы - Снижение роста простаты за счет ингибирования факторов роста

		- Индуцирование апоптоза клеток простаты
Roystonea regia	Зрелый плод пальмы	- Ингибирование 5-альфа-редуктазы - Уменьшение сокращения гладкой мускулатуры в семявыносящей трубе
Secale cereale	Пыльца растения ржи из семейства Граминовые (Graminaceae)	- Ингибирование 5-альфа-редуктазы - Расслабление тонуса сфинктера уретры - Апоптоз эпителиальных клеток простаты - Блокирование альфа-адренергических рецепторов
Linum usitatissimum	Масло из льна обыкновенного	- Противовоспалительное - Ингибирование 5-альфа-редуктазы - Ингибирование роста через модификацию факторов роста
Isoflavones	Соевые продукты	- Опосредованный активацией рецепторов эстрогена апоптоз

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 1

1. Проблема распространения заболеваний предстательной железы существенно влияет на качество жизни пациентов и составляет угрозу здоровью большей части мужского населения после 50 лет.
2. Приведены классификация и особенности развития заболеваний предстательной железы, их основные симптомы и проявления.
3. Прокомментированы основные схемы терапии данных заболеваний.
4. Описаны основные растительные источники с целью изучения наиболее эффективных представителей фитотерапевтического ландшафта.

РАЗДЕЛ 2

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объекты исследований

Действующие вещества

Плодов пальмы Сабаль сухой экстракт – мелкодисперсный порошок белого цвета.

Коры африканской сливы сухой экстракт – мелкодисперсный порошок коричневого цвета.

Вспомогательные вещества

Твердый жир (ДФУ 1.0, с. 453).

Пропиленгликоль – бесцветная жидкость со слабым характерным запахом, обладает гигроскопическими свойствами.

Масло кукурузное – бесцветная, прозрачная, маслоподобная жидкость.

Полиэтиленоксид – 400 (ПЭО – 400, макрогол типа 400), (ГФУ 1.1, с. 393-395).

Полиэтиленоксид – 1500 – (ПЭО – 1500, макрогол типа 1500), (ГФУ 1.1, с. 393-395).

Проксанол – 268 – (ТУ У 6-00205601.087-96).

Эмульгатор Cremophor RH-40 – (BASF, Германия) № 013635/01-2002.

Вода очищенная (ГФУ 1 изд., дополнение 1, 2004, с. 308–309).

2.2 Методы исследований

Микроскопические исследования

Анализ проводили с помощью «Konus-Akademy» с видеокамерой ScopeTek DCM510.

Стойкость суппозиторий к разрушению

Определение проводили согласно методики ГФУ 1.1, с. 84.

Исследования макро – и микроэлементного состава растительных экстрактов

Метод определения элементного состава (ГФУ 1.3, с. 24).

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 2

1. В данном разделе представлены объекты исследования, активные ингредиенты и вспомогательные вещества, которые применялись в процессе эксперимента, а также их свойства.

2. Рассмотрены методы физико-химических и фармако-технологических исследований, которые были задействованы в ходе разработки состава суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы.

РАЗДЕЛ 3

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 Исследования ассортимента лекарственных препаратов для терапии заболеваний предстательной железы на фармацевтическом рынке Украины

В настоящее время многие пациенты делают свой выбор в пользу лекарственных средств растительного происхождения. При своей бесспорной эффективности, они лишены большого количества побочных эффектов; это означает, что они могут приниматься более длительный срок, не затрагивая другие органы и системы.

Для терапии заболеваний предстательной железы с успехом применяют суппозитории. Этот вид лекарственной формы быстро создает необходимую концентрацию в месте применения, обладают высокой биодоступностью, активные фармацевтические ингредиенты сразу поступают в системный кровоток, не инактивируясь при этом ферментами ЖКТ и печени. Биологически-активные вещества, которые используются для создания данных фитокомпозиций обладают противовоспалительными, антимикробными свойствами, способностью подавлять активность 5 α -редуктазы.

Для установления актуальности разработки состава и технологии суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы проведен анализ рынка растительных препаратов-простатопротекторов.

При проведении исследований использовали данные электронных версий Компендиум, "Справочник лекарственных средств", "Лекарственные средства" ООО Морион.

На рисунке 3.1 представлена диаграмма распределения

фитопростатопротекторов по формам выпуска.

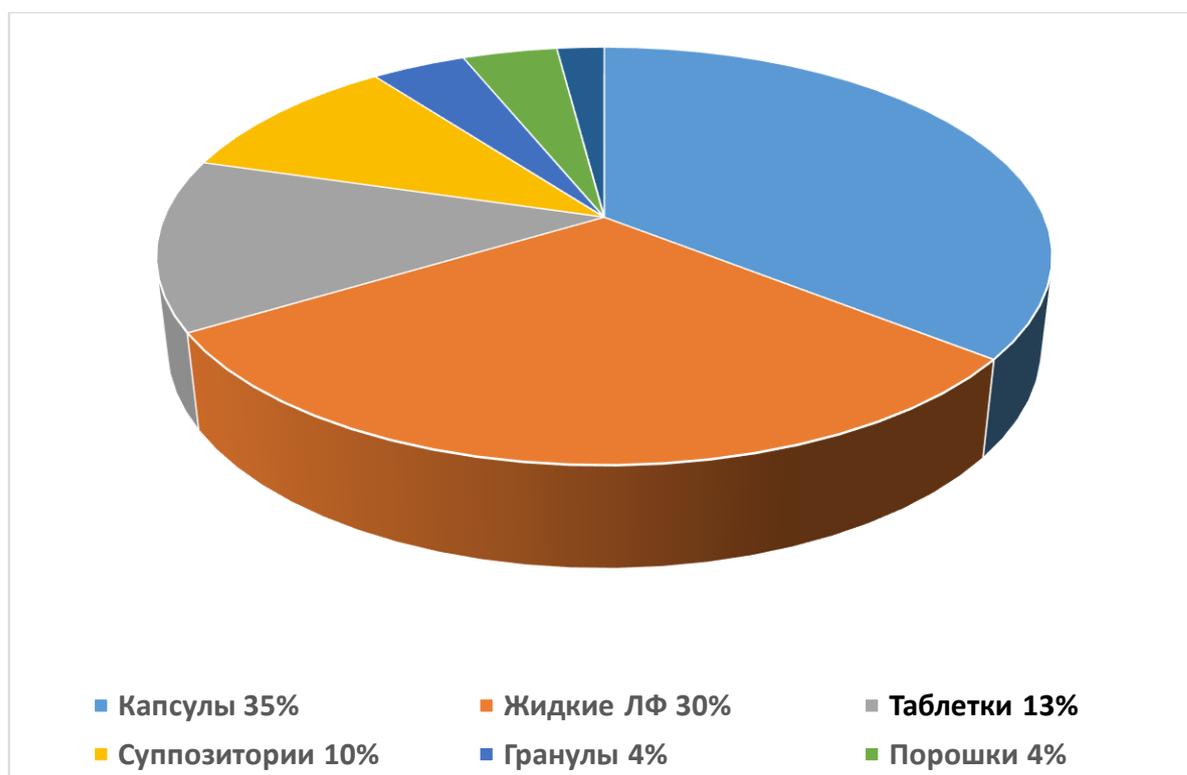


Рисунок 3.1 Распределение фитопростатопротекторов по формам выпуска

Из диаграммы видно, что основной объем составляют фитопрепараты в форме капсул (35%). Препараты в жидких лекарственных формах находятся на втором месте – их количество 30%. Таблетки являются менее популярными в терапии заболеваний предстательной железы и составляют 13% от общего количества фитопрепаратов. Одна из самых эффективных лекарственных форм для лечения заболеваний простаты – суппозитории представляет 10% препаратов. Последнее место разделили между собой препараты в форме гранул и порошков – по 4 %.

На следующем рисунке (3.2.) препараты-простатопротекторы распределены по странам-производителям.

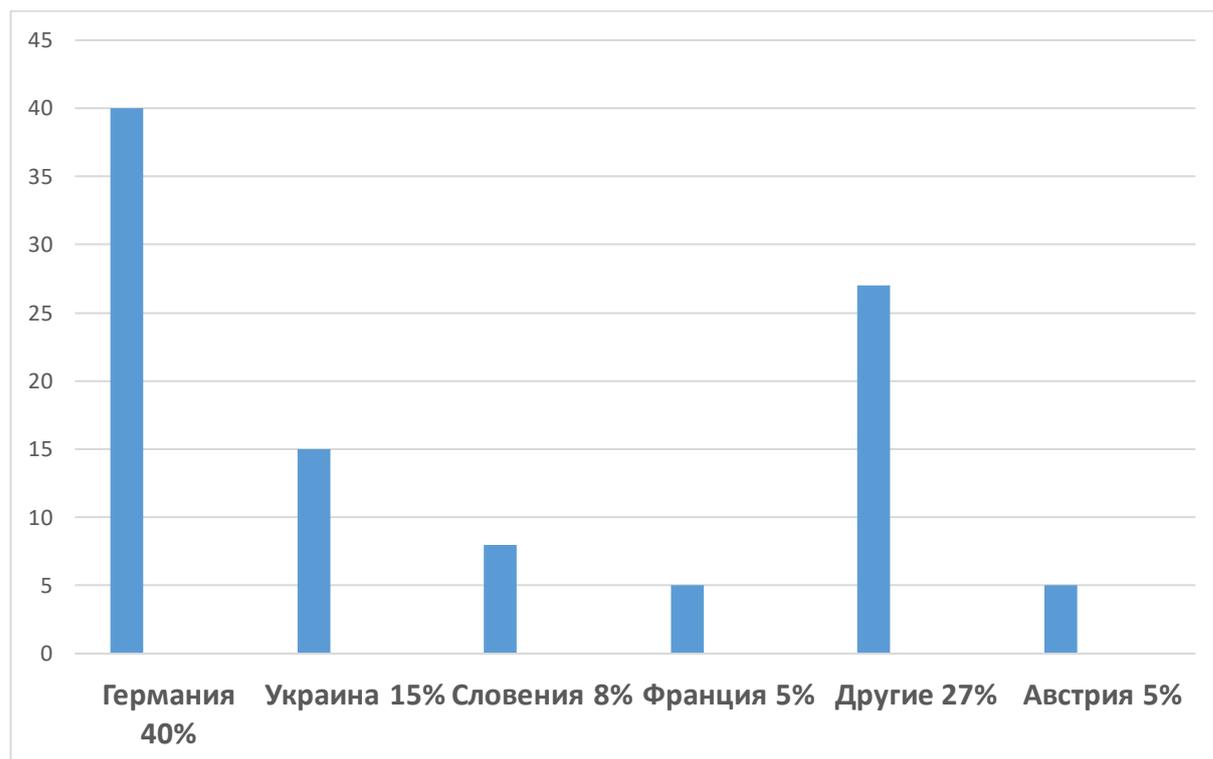


Рисунок 3.2. Распределение препаратов – простатопротекторов по странам-производителям

Как видно из диаграммы, пальма первенства по производству растительных простатопротекторов принадлежит производителям Германии, которые выпускают 40% препаратов-простатопротекторов, представленных на фармацевтическом рынке Украины. 27% препаратов выпускаются фармпроизводителями Польши, Индии, Венгрии, Бельгии. Производители Словении выпускают 8% препаратов данной группы, Франции и Австрии – по 5%. Украинскими предприятиями фармации изготавливается 15% лекарственных средств для лечения заболеваний предстательной железы.

На рисунке 3.3. приведено распределение фитопрепаратов-простатопротекторов по группам растений, которые входят в состав лекарств.

Как видно из рисунка, большинство препаратов содержат в своем

составе экстракт пальмы Сабаль (29%). Лекарственные средства, содержащие экстракт корня крапивы, составляют 20%; имеющие комбинированный состав – 16%. Также на фармацевтическом рынке Украины среди растительных препаратов-простатопротекторов представлены средства, содержащие популярное среди пациентов масло семян тыквы (таких препаратов 13%) и экстракты тропических растений (11%). Также по 5,5% составляют средства, в состав которых входят экстракт коры африканской сливы и экстракт черного тополя.



Рисунок 3.3. Распределение фитопрепаратов-простатопротекторов по группам растений, входящих в состав.

На рисунке 3.4 представлена диаграмма распределения фитопрепаратов-простатопротекторов по комбинации действующих веществ, из которой видно, что большинство составляют монокомпонентные препараты – 57,5%.

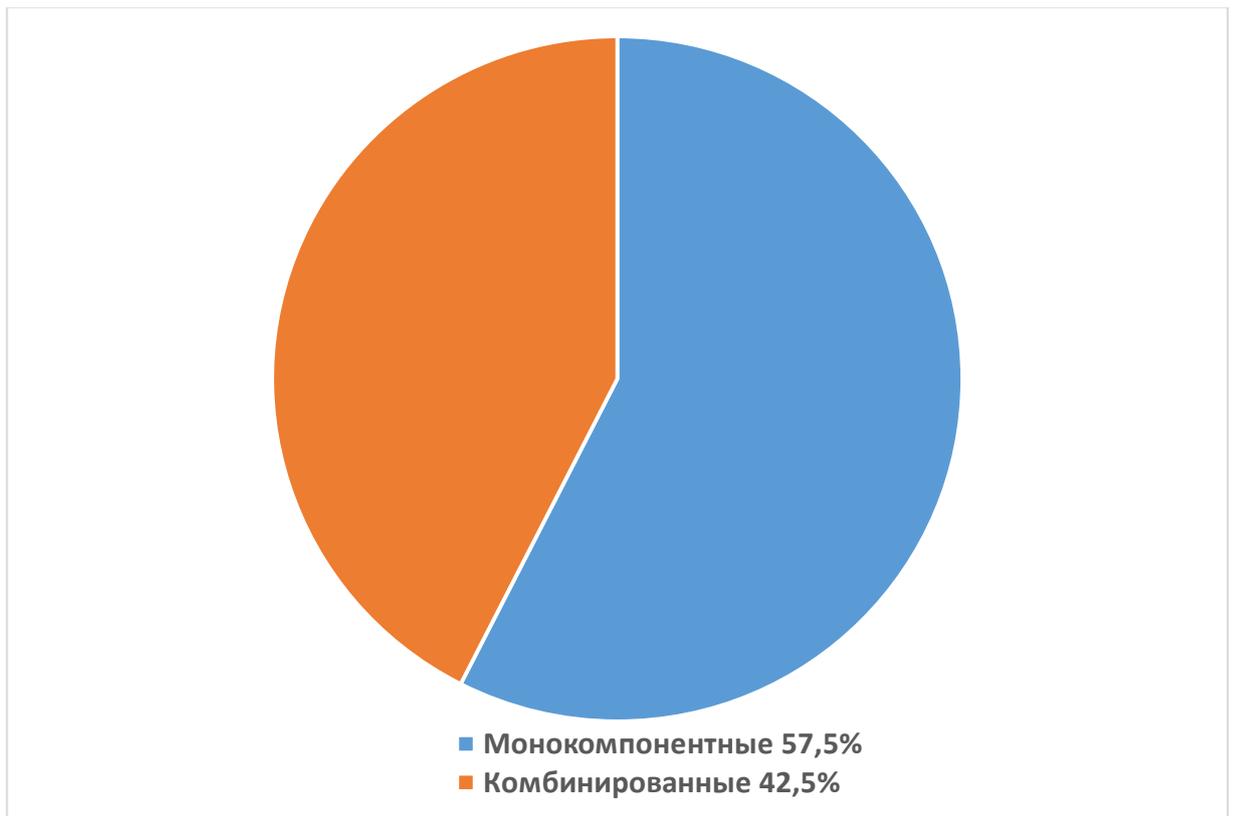


Рисунок 3.4. Диаграмма распределения фитопрепаратов-простатопротекторов согласно комбинации действующих веществ

Соответственно проведенному анализу разработан ассортиментный контур сегмента украинского рынка фитопростатопротекторов (макроконтур) (рисунок 3.5).

Как видно из рисунка, 29% препаратов содержат в своем составе экстракт пальмы Сабаль; 57,5% являются монокомпонентными; фармацевтическими производителями Украины выпускается только 15% препаратов; лекарственные средства в форме суппозитория составляют 10%.

Исходя из результатов вышеприведенных исследований можно обосновать целесообразность разработки состава и технологии фитоконпозиции в форме суппозитория для лечения заболеваний предстательной железы.

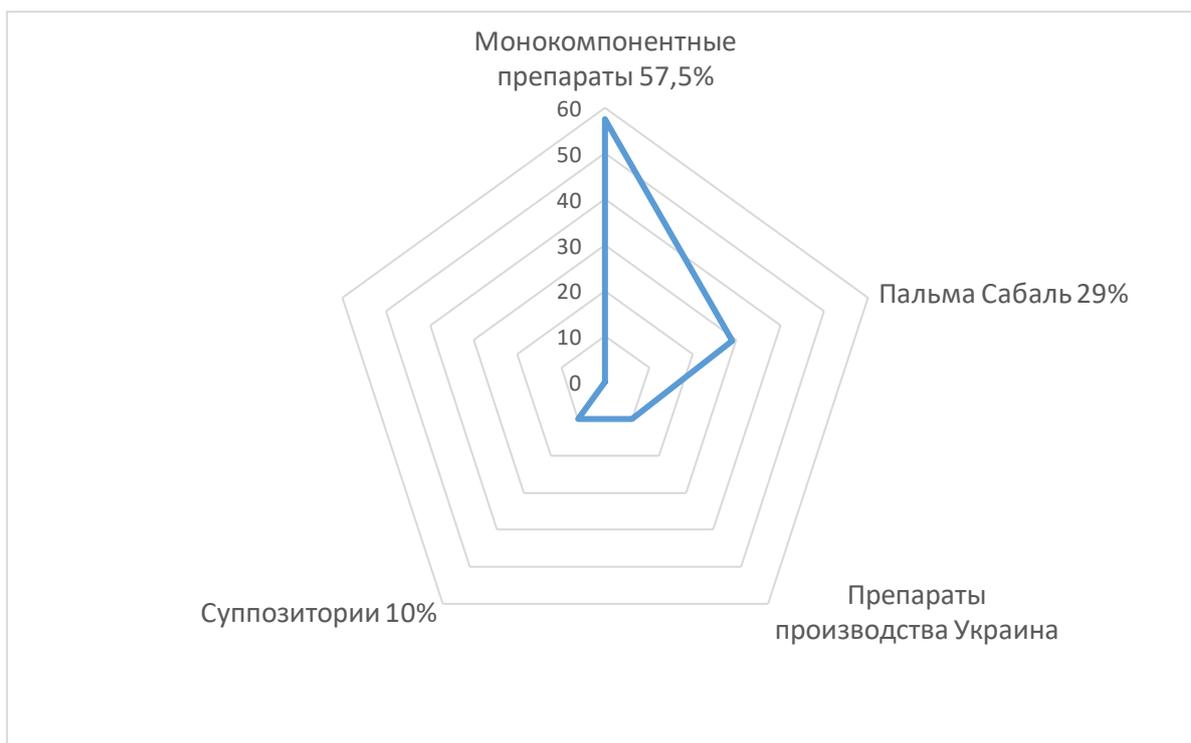


Рисунок 3.5. Ассортиментный контур (макроконтур) украинского рынка фитопростатопротекторов

3.2. Исследование микроэлементного состава растительных экстрактов

При разработке состава лекарственного средства на основе растительного сырья необходимо прокомментировать микроэлементный состав действующих веществ, входящих в состав. С этой целью проводили исследования по определению качественного состава и количественного содержания макро- и микроэлементов обранных для композиции экстрактов плодов пальмы Сабаль и коры сливы африканской. Результаты исследований приведены в таблице 3.1.

Как видно из проведенных исследований, в данных сухих экстрактах присутствуют 19 элементов. Значительное содержание составляют такие элементы, как магний, цинк, кремний, кальций. Содержание токсичных

элементов, таких, как кобальт, арсен, ртуть, кадмий находится в пределах гранично допустимых концентраций для лекарственного растительного сырья.

Таблица 3.1

Микроэлементный состав растительных экстрактов

№ п/п	Название элемента	Содержание элемента (мкг/100 г)	
		Сухой экстракт коры сливы африканской	Сухой экстракт плодов пальми Сабаль
1	2	3	4
1	Fe	9,1	3,8
2	Si	365	4620
3	P	9,1	690
4	Al	9,1	3,8
5	Mn	0,45	<0,02
6	Mg	275	1,9
7	Pb	<0,03	<0,03
8	Ni	0,045	<0,03
9	Mo	0,045	<0,02
10	Ca	640	2695
11	Cu	0,18	<0,01
12	Zn	0,09	0,38
13	Na	545	38
14	K	2730	<1

15	Sr	0,4	3,8
16	Co	<0,03	<0,03
17	Cd	<0,01	<0,01
18	As	<0,01	<0,01
19	Hg	<0,01	<0,01

Наличие в достаточном количестве таких элементов, как Si, Ca, Mg, Zn говорит о том, что сырье является источником веществ, которые оказывают положительное влияние именно на состояние репродуктивной системы мужчин.

3.3. Исследование растворимости порошков растительных экстрактов

Проводили исследования растворимости порошков растительных экстрактов плодов пальмы Сабаль и коры сливы африканской с целью выбора рационального состава суппозитория. Результаты приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Растворимость порошков экстрактов плодов пальмы Сабаль и коры сливы африканской

Растворитель	Растворимость	
	Сухой экстракт плодов пальмы Сабаль	Сухой экстракт коры сливы африканской
Расплав твердого жира	мало растворимый	мало растворимый
ПЭО-400	растворимый	мало растворимый

Масло кукурузное	мало растворимый	мало растворимый
Пропиленгликоль	растворимый	мало растворимый
Вода очищенная	мало растворимый	практически не растворимый

Как видно из полученных данных эксперимента, порошки мало растворимы в большинстве приведенных веществ. Повышение температуры не повлияло на улучшение растворимости.

3.4. Выбор суппозиторной основы

В таблице 3.3 приведен состав суппозиторных основ, на основе которых создавались образцы для дальнейших исследований.

Таблица 3.3

Состав исследуемых суппозиторных основ

№ образца	Тип суппозиторной основы	Вспомогательные вещества	Содержание вспомогательных веществ в основе, %
1.	Гидрофобная	Твердый жир	100
2.	Гидрофильная	ПЭО – 1500 ПЭО – 400	90 10
3.	Гидрофильная	Проксанол-268 ПЭО-400 Пропиленгликоль	42 23 35

На представленных основах были изготовлены образцы суппозиторий с содержанием растительного экстракта плодов пальмы Сабаль в количестве 0,25 г и экстракта коры сливы африканской в количестве 0,25 г. Концентрация экстрактов была выбрана на основании данных литературных

источников.

Важной составляющей качества лекарственных препаратов в форме суппозитория является их устойчивость к разрушению.

На рисунке 3.6 приведена диаграмма влияния вида основы на стойкость суппозитория. Как видно из рисунка, наиболее устойчивыми оказались суппозитории, которые были изготовлены на липофильной основе твердый жир (их устойчивость к разрушению составила 3 кг).

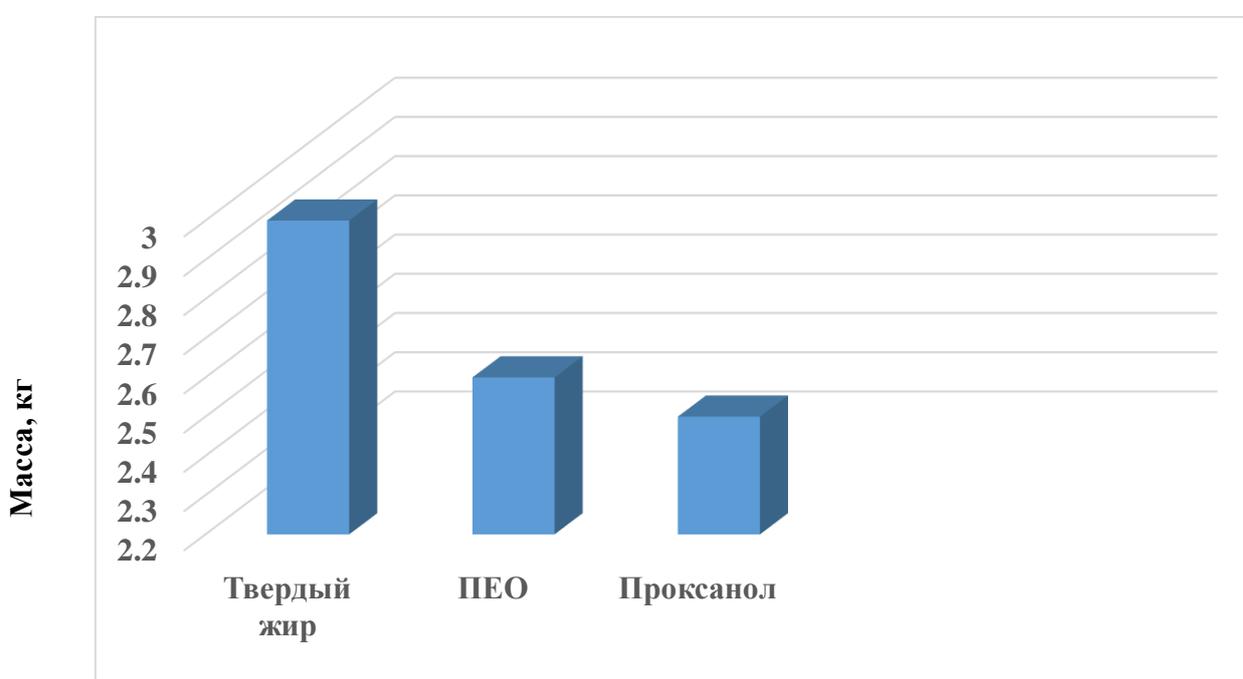


Рисунок 3.6. Диаграмма влияния вида основы на устойчивость суппозитория к разрушению

Суппозитории, которые произведены на гидрофильных основах, имеют более низкий уровень устойчивости (на полиэтиленоксидной основе 2,6 кг, на основе проксанола – 2,5 кг). В результате проведенных исследований обрана основа для суппозитория – твердый жир.

3.5. Изучение влияния солюбилизатора на улучшение растворимости растительных экстрактов

При проведении исследований по изучению растворимости растительных экстрактов была установлена малая растворимость порошков сухих экстрактов в твердом жире. Поэтому для улучшения растворимости целесообразным является введение солюбилизатора.

Кремофор RH-40 BASF (Германия) – неионогенное поверхностно-активный солюбилизатор – касторовое масло (гидрогенизированное). Обладает прекрасной способностью усиливать фармакологическое действие лекарств, тем самым позволяя снижать дозы действующих веществ, а также устраняет несовместимость ингредиентов в композициях. Имеет смачивающую, эмульгирующую и солюбилизующую способность.

Проведены исследования растворения сухих экстрактов в суппозиторной основе. Исследования проводили методом микроскопии. Для этого исследовали расплавленные образцы суппозитория без солюбилизатора и в его присутствии в количестве 3%. Результаты приведены на рисунке 3.7 (а) и б)).

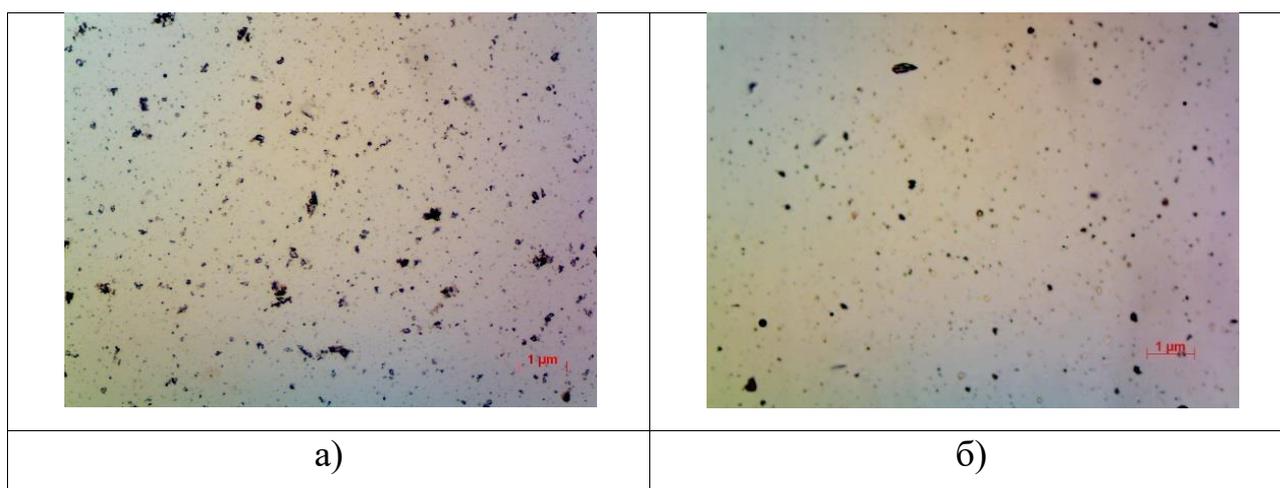


Рисунок 3.7. Фотографии образцов суппозитория:

а) без присутствия солюбилизатора;

б) с присутствием солюбилизатора Кремофор RH-40.

Как видно из рисунка, введение в состав солюбилизатора Кремофор RH-40 способствует уменьшению размера частиц растительных экстрактов и однородности суппозиторной основы.

Исходя из проведенных физико-химических и фармако-технологических исследований обоснован состав суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы:

Вещество	Содержание, г
Плодов пальмы Сабаль сухой экстракт	0,25
Коры сливы африканской сухой экстракт	0,25
Кремофор RH-40	0,08
твердый жир	до массы суппозитория 2,8

Особо важное значение при создании нового препарата уделяется разработке технологии его производства. Технологическая схема производства суппозиторий для лечения заболеваний предстательной железы приведена на рисунке на рисунке 3.8.

Стадия 1. Подготовка сырья.

Растительные экстракты и твердый жир отвешивают на весах в сборник.

Стадия 2. Приготовление концентрата растительных экстрактов.

В реактор отвешивают растительные экстракты и твердый жир. Смесь перемешивают 20 минут с помощью мешалок.

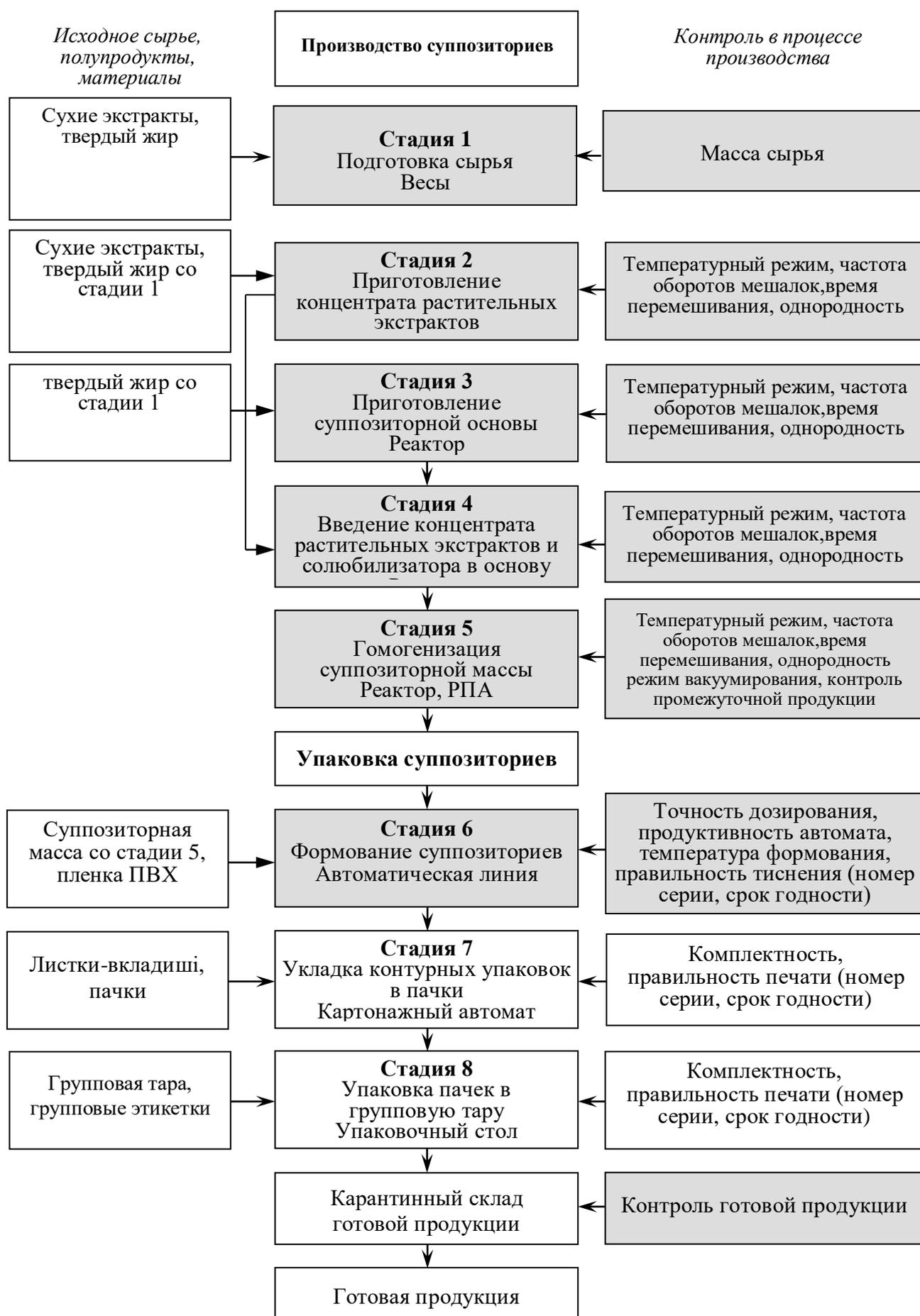


Рис. 3.8 Технологическая схема производства суппозиториев

Стадия 3. Приготовление суппозиторной основы.

В реактор загружают твердый жир и нагревают до температуры 38 °С. Контролируют полноту расплавления.

Стадия 4. Введение концентрата растительных экстрактов и солюбилизатора в основу.

В реактор для приготовления суппозиторной массы загружают концентрат фитоэкстрактов. Добавляют заранее отвешенное количество солюбилизатора. Для получения однородной массы перемешивают в течение 20 минут.

Стадия 5. Гомогенизация суппозиторной массы.

Гомогенизацию проводят в течение 45 минут при помощи турбинной и рамной мешалок и РПА

Стадия 6. Формование суппозитория.

Формуют суппозитории на автоматической линии «Farmo Due FD22/U».

Заполненная контурная лента разрезается по 30 штук и подается на охлаждение при температуре 10-15 °С. Затем контурные упаковки термосвариваются, их разрезают по 5 штук.

Стадия 7. Укладка контурных упаковок в пачки.

Контурные упаковки укладывают в пачки по 5 штук.

Стадия 8. Упаковка пачек в групповую тару.

Упаковка осуществляется на упаковочном столе.

ВЫВОДЫ К РАЗДЕЛУ 3

1. Исследован фармацевтический рынок препаратов растительного происхождения для лечения заболеваний предстательной железы. Результаты эксперимента обосновывают актуальность создания суппозиториев на основе растительного сырья.
2. Проведены исследования микроэлементного состава растительных экстрактов.
3. Исследована растворимость порошков растительных экстрактов пальмы Сабаль и сливы африканской.
4. На основании исследований стойкости к разрушению выбрана суппозиторная основа.
5. Обосновано введение солюбилизатора Кремофор RH-40.
6. На основании проведенных исследований обоснован состав суппозиториев простатопротекторного действия с растительными экстрактами пальмы Сабаль и сливы африканской.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проанализированы литературные данные об актуальности исследования распространения заболеваний предстательной железы в современном мире.
2. Рассмотрены классификация, этиология, патогенез и клиническая картина заболевания.
3. Приведены лекарственные растения, которые наиболее часто применяют для терапии гиперплазии предстательной железы.
4. Были проведены маркетинговые исследования рынка лекарственных средств для лечения заболеваний предстательной железы. Доведена актуальность обоснования состава суппозитория в протатопротекторного действия.
5. Изучена растворимость порошков растительных экстрактов пальмы Сабаль и африканской сливы.
6. Исследован макро- и микроэлементный состав растительных экстрактов.
7. Исследовали влияние вида суппозиторной основы на стойкость суппозитория к разрушению.
8. На основании физико-химических, фармако-технологических исследований обоснован состав и описана технология производства суппозитория для терапии заболеваний предстательной железы.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Аналіз ринку препаратів для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози з метою визначення маркетингових можливостей для вітчизняного виробника / В. С. Зайченко та ін. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2017. № 1 (5). С. 53–61.
2. Вивчення фармакологічної дії супозиторіїв з олійним екстрактом маклюри на моделі експериментального скипидарного простатиту у щурів / Г. В. Зайченко та ін. Укр. біофармац. журн. 2014. № 2 (31). С. 14–19.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2–е вид. Х. : Держ. п–во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.
5. Зайченко В. С., Рубан О. А., Гербіна Н. А., Маслій Ю. С. Обґрунтування технології виготовлення супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам». Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських 169 рослин : матеріали III Міжнар. наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 26-28 листоп. 2018 р. Х. : НФаУ, 2018. С. 78–79.
6. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. К. : Морион, 2016. 2224 с.
7. Литвиненко Т. М. Сучасний стан асортименту супозиторних основ і фактори їх вибору. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2014. № 1. С. 35–38.
8. Ляпунов О. М. Фармацевтична розробка, дослідження та стандартизація лікарського препарату мелоксикам гель : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.03. Харків, 2018. 24 с.

9. Маркетингові дослідження препаратів простатопротекторів, представлених на фармацевтичному ринку України / Д. І. Дмитрієвський та ін. Вісн. фармації. 2012. № 3 (71). С. 28–31.
10. Bishr M, Boehm K, Trudeau V, et al. Medical management of benign prostatic hyperplasia: Results from a population-based study. *Can Urol Assoc J*. 2016. 10. P. 55-59.
11. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline / J. Rees et al. *BJU Int*. 2015. Vol. 116 (4). P. 509–525.
12. Egan K. B. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am*. 2016;43. P. 289-97.
13. Evaluation of therapeutic action of suppositories with phytoextracts regarding the results of morphological study of prostate / G. V. Zaychenko et al. Фітотерапія. Часопис. 2014. № 4. С. 42–47.
14. Indole-3-carbinol is a potent inhibitor of ischemia–reperfusion–induced inflammation / E. Ampofo et al. *Journal of Surgical Research*. 2017. Vol. 215. P. 34–46.
15. Lepor H. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2011;13. P. 20-33.
16. McVary K.T., Roehrborn C.G., Avins A.L., et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185. P. 1793-803.
17. Microbiological researches of rectal suppositories for the treatment of benign diseases of the prostate gland / V. S. Zaychenko et al. *Journal of Pharmacy Research*. 2018. Vol. 12 (3). P. 272–276.
18. Mirakhur A, McWilliams J. P. Prostate Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Current Status. *Can Assoc Radiol J*. 2017. 68: P. 84-89.

19. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms / C. De Monte et al. *BMC Urol.* 2014. Vol. 11, № 14. P. 63.

20. Morgia et al. *Serenoa repens*, lycopene and selenium *versus* tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB Trial). *Prostate.* 2014. 74. P. 1471-1480.

21. Nilsen E.S., Sæterdal I., Underland V. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Altern. Ther. Health Med.* 2012. 17. P. 8-10.

22. Pharmacological substantiation of development of suppositories with 183 indile-3-carbinol and meloxicam for treatment of urologic diseases / G. V. Zaychenko et al. *Pharmacology for the future : Abstracts of 18th World congress of basic and clinical pharmacology, Japan, 1-6 July 2016.* Japan: Kyoto International Conference Center, 2018.

23. Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia. A Minireview / E. Pagano et al. *Phytother. Res.* 2014. Vol. 28. P. 949–955.

24. Prostate protective activity of broccoli extract / T. B. Ravshanov et al. *Topical issues of new drugs development : abstracts of XXIII international scientific and practical conference of young scientists and student (April 21, 2016).* In 2 vol. Vol. 2. Kharkiv : Publishing Office NUPh, 2016. P. 72.

25. Ramak P., Mahboubi M. The beneficial effects of Pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) seed oil for health condition of men. *Food Rev. Int.*, 35. 2019. P. 166-176.

26. Ratnam N. V., Najibullah M., Ibrahim M. A Review on *Cucurbita pepo*. *Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res.*, 9. 2017. P. 1190-1194.

27. Rectal suppository as an effective alternative for oral administration / V. Havaldar et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2015. Vol. 8 (6). P. 759–766.

28. Salinas-Casado J., Esteban-Fuertes M., Carballido-Rodríguez J., Cozar-Olmo J. M. Review of the experience and evidence of *Pygeum africanum* in urological practice. *Actas Urol. Esp.*, 2020. 44. P. 9-13.

29. The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia / H. R. Moradi et al. *Vet Res Forum*. 2015. Vol. 6, № 1. P. 23–29.

30. Vahlensieck W. et al. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urol. Int*. 2015. 94 P. 286-295.

31. Vuichoud C., Loughlin K. R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can. J. Urol*. 2015. 22. P. 1-6.