

УДК 615.014.2:615.454.2:001.891

# МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

**В.І.Гриценко**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: супозиторії; методологія; алгоритм досліджень; технологія***METHODOLOGY OF CREATING RECTAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF PROSTATE DISEASES****V.I.Grytsenko****National University of Pharmacy***Key words: suppositories; methodology; research algorithm; technology*

*The methodology of creating the suppositories for the treatment of prostate diseases has been grounded. Benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic prostatitis are among the most common urologic diseases in men. In recent years, at the pharmaceutical market a lot of drugs – prostate protectors of both domestic and foreign production have appeared; among them the prominent place is occupied by  $\alpha$ -adrenoblockers, and phytotherapeutic drugs. One way to solve the problem of effective treatment of prostate diseases is the use of suppositories, which have a number of significant advantages over other dosage forms. At present there are no medicines with  $\alpha$ -adrenoblockers and herbal compositions with plant extracts in the form of suppositories at the pharmaceutical market. To provide the efficacy and safety of suppositories all pharmaceutical factors affecting the drug quality should be theoretically and experimentally grounded. They are the nature and amount of the base, physical and chemical properties of active substances and excipients (solubility, dispersion degree, trace element composition), structural and mechanical properties and equipment. To ensure the therapeutic efficacy of the drug the biopharmaceutical research on the release of active substances from different suppository bases is important, as well as the comparison of active substances accumulation in the blood and prostate after oral and rectal administration. Thus, using the general methodological approach to pharmaceutical development the authors have grounded the methodology and made the plan of experimental studies on creation of rectal suppositories based on synthetic and natural substances for the treatment of prostate diseases, which in the future may be the drugs of choice at the domestic pharmaceutical market.*

Лікування захворювань передміхурової залози є важливою проблемою сучасної урології. За статистикою 60% чоловіків віком до 40 років страждають на хронічний простатит (ХП), у більш ніж 70% чоловіків похилого віку діагностують доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) [3]. Виходячи з цього, більшість пацієнтів стає перед вибором виду лікування.

За останні роки з'явилося багато препаратів – простатопротекторів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва. На фармацевтичному ринку вони представлені засобами як синтетичного, так і природного походження у різних лікарських формах, серед яких переважно більшість складають препарати для перорального застосу-

вання [1]. До того ж, синтетичні ліки не забезпечують комплексної дії, що вимагає додаткового прийому інших препаратів. Фітопрепарати, на відміну від засобів синтетичного походження, мають низку переваг у лікуванні захворювань передміхурової залози (низький рівень токсичності, комплексна дія, відсутність побічних ефектів), але для досягнення терапевтичного ефекту їх необхідно застосовувати впродовж тривалого часу, що є неприйнятним для лікування гострих станів [2, 7].

На рисунку наведена схема фармакологічної дії препаратів-простатопротекторів на фактори розвитку захворювань передміхурової залози. Як видно з рисунка, з метою зниження активності  $\alpha$ -адренорецепторів, уник-

нення апоптозу тканин, запобігання гіперплазії епітелію і запальних реакцій в передміхуровій залозі застосовуються блокатори 5 $\alpha$ -редуктази,  $\alpha_1$ -адреноблокатори і фітопрепарати [4, 9]. На сьогодні різними авторами встановлено, що в аденоматозних клітинах підвищена активність 5 $\alpha$ -редуктази і знижений вміст 3- $\alpha$  і 3- $\beta$ -ол-стероїд дегідрогеназ – ензимів, які регулюють метаболізм дегідротестостерону, що сприяє підвищенню функціональної активності клітин простати [5, 8]. На теперішній час велика увага в патогенезі гіперплазії передміхурової залози приділяється факторам клітинного росту – фібробластів (FGF) і епідермальному (EGF). Встановлено, що FGF і EGF значно збільшують проліферацію клітин простати. Тому один з методів лікування гіперплазії передміхурової залози полягає в інгібуванні 5 $\alpha$ -редуктази [6, 10].

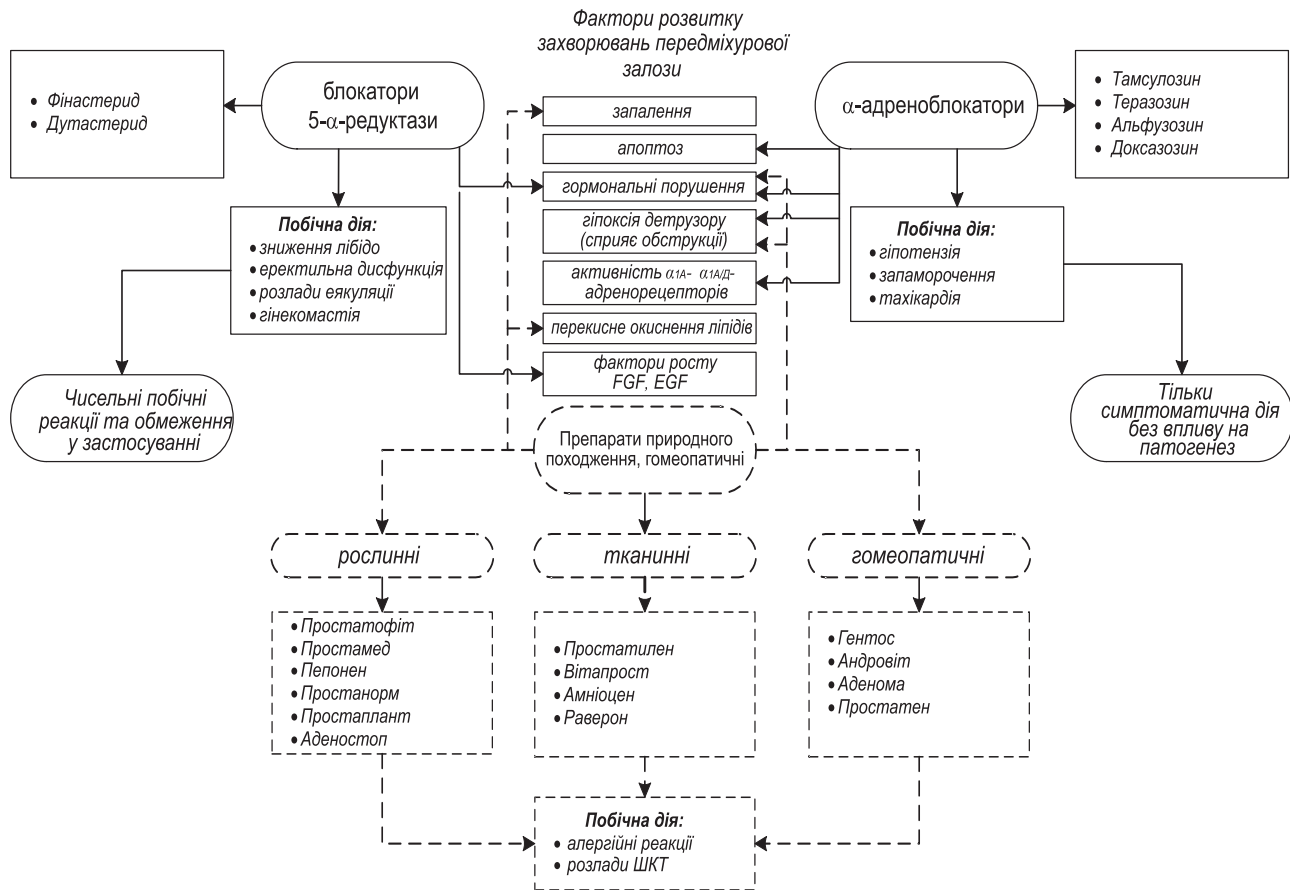


Рис. Вплив дії препаратів-простатопротекторів на фактори розвитку захворювань передміхурової залози

Наявність у механізмі розвитку захворювань передміхурової залози запального процесу є важливою при розробці і дослідженні препаратів-простатопротекторів, тому для останніх бажана наявність протизапальної дії.

Надмірне утворення в організмі ліпідних перекисів чинить токсичну і шкідливу дію на структуру і функцію клітин передміхурової залози, що призводить до змін проникності клітинних мембран і викликає розлади клітинного обміну. Тому для простатопротекторів бажана наявність антиоксидантних властивостей.

Тканинний гомеостаз передміхурової залози потребує балансу між клітинною проліферацією і апоптозом епітеліальних клітин. Проліферація і апоптоз клітин є фізіологічними процесами, залученими до підтримки цілісності і функцій передміхурової залози. При розвитку гіперплазії підвищується ін-

декс проліферації і знижується апоптоз, і цей дисбаланс спричиняє збільшення простати.

Основними клінічними проявами захворювань передміхурової залози є порушення процесу сечовипускання, які супроводжуються обструктивними симптомами аж до гострої затримки сечі. Андрогенна блокада спрямована на статичний компонент обструкції і переслідує мету зменшення розмірів передміхурової залози і зниження опору потоку сечі. Для патогенетичного лікування гіперплазії призначають не тільки препарати, які зменшують об'єм передміхурової залози (блокатори 5 $\alpha$ -редуктази і рослинні препарати), але і засоби, що ліквідують динамічний компонент обструкції – блокатори  $\alpha_1$ -адренорецепторів. В основі раціонального застосування  $\alpha_1$ -адреноблокаторів полягає їх селективність по відношенню до  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Підтип  $\alpha_{1A}$  виявляють переважно в передмі-

хуровій залозі,  $\alpha_{1B}$  – в судинних стінках,  $\alpha_{1D}$  – в сечовому міхурі (60-70%) і передміхуровій залозі. На теперішній час широко застосовується суперселективний  $\alpha_{1A/D}$  – адреноблокатор тамсулозин.

Ефективність препаратів рослинного походження в лікуванні захворювань передміхурової залози зумовлена вмістом у них фітостеролів, які здатні зменшувати проліферацію клітин передміхурової залози. Більшість рослинних засобів одночасно виявляє здатність пригнічувати активність 5 $\alpha$ -редуктази, регулює апоптоз клітин простати, інгібує епітеліальні фактори росту, зменшує запалення і виявляє антимікробну дію. Крім того, простатопротектори рослинного походження володіють значно меншою кількістю побічних ефектів, не викликають еректильної дисфункції та безпліддя, можуть застосовуватись впродовж тривалого часу без ускладнень для пацієнта.

Одним зі шляхів вирішення проблеми ефективного лікування захворювань передміхурової залози є використання супозиторіїв, які мають низку вагомих переваг у порівнянні з іншими препаратами: швидке потрапляння діючих речовин у кровообіг, безпосередня фармакологічна дія на орган-мішень та висока інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючих тканин, відсутність проблеми коригування смаку та запаху.

Враховуючи складний етіопатогенез захворювань передміхурової залози, ми запропонували розробку лікарських препаратів у формі ректальних супозиторіїв (з блокатором  $\alpha_{1A}$ -адренорецепторів тамсулозину гідрохлоридом і фітокомпозицією з рослинними екстрактами плодів пальми сабаль, кореня кропиви і насіння гарбуза), які можуть бути використані для комплексної терапії захворювань простати. Метою даної роботи стало обґрунтування методології створення ректальних супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози.

### Матеріали та методи

Створення нових лікарських препаратів повинно базуватись на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки з урахуванням вимог до лікарської форми.

Для визначення загальної концепції створення нових лікарських препаратів виділені наступні напрямки досліджень:

- розробка нових лікарських препаратів з уже відомих субстанцій і отримання нових лікарських форм;
- поєднання природних речовин з метою розширення спектра фармакологічної активності.

### Результати та їх обговорення

Першим етапом досліджень зі створення препаратів для терапії захворювань передміхурової залози стала оцінка пер-

спективності препаратів, що розробляються, з позицій сучасних підходів до лікування, а також присутності на фармацевтичному ринку конкурентоспроможних аналогів.

На сьогодні на фармацевтичному ринку повністю відсутні лікарські препарати з  $\alpha$ -адреноблокаторами у вигляді супозиторіїв – найбільш прийнятної лікарської форми для лікування захворювань передміхурової залози. Для створення фітокомпозиції рослинного походження було обрано комбінацію з рослинних екстрактів (сухі екстракти плодів пальми сабаль, кореня кропиви та насіння гарбуза). Їх ефективність зумовлена наявністю в них фітостеролів, цитотоксичним впливом на гіперплазовані клітини, блокуванням ферменту  $5\alpha$ -редуктази. Виходячи з вищенаведеного, перспективним є створення ряду лікарських препаратів у формі супозиторіїв, які б мали доповнювати один одного при лікуванні.

Методологія розробки раціонального складу та технології лікарського препарату залежить від мети лікування та обраної лікарської форми. Ректальні супозиторії – це системи, що складаються з дисперсійного середовища (супозиторної основи) і дисперсної фази (лікарських речовин у твердому чи рідкому стані), які рівномірно розподілені в дисперсному середовищі.

Для забезпечення високої ефективності та нешкідливості супозиторіїв слід теоретично та експериментально обґрунтувати всі фармацевтичні фактори, які впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин (розчинність, ступінь дисперсності, мікроелементний склад), структурно-механічні характеристики та обладнання.

Для забезпечення терапевтичної ефективності лікарського препарату важливого значен-

ня набувають біофармацевтичні дослідження з вивільнення діючих речовин з різних супозиторних основ, а також порівняння накопичення діючих речовин в крові та передміхуровій залозі. Критеріями, які визначають стійкість супозиторіїв, їхню властивість до формування, час розчинення, опір до руйнування і деформації, умови зберігання, є структурно-механічні властивості: в'язкість, пластичність, межі міцності і текучості.

При виконанні фармакологічних досліджень необхідно встановити види фармакологічної дії, а також порівняти розроблені препарати за проявом основних фармакологічних ефектів з їхніми потенційними конкурентами.

При розробці нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв також необхідно урахування основних вимог, що висуваються до технологічного процесу:

- відтворюваність технології та виключення факторів, що негативно впливають на процес виробництва;
- мінімальна кількість стадій виробництва;
- наявність типового обладнання;
- мінімальна енергоємність технологічного процесу;
- надійна система контролю якості препаратів у процесі промислового виробництва та зберігання.

Таким чином, на підставі загального методичного підходу до фармацевтичної розробки нами обґрунтовано методологію та складено план експериментальних досліджень щодо створення ректальних супозиторіїв на основі синтетичних і природних речовин для лікування захворювань передміхурової залози:

- вивчення етіології, патогенезу та клінічних проявів захворювань передміхурової залози;
- аналіз сучасного стану фармакотерапії захворювань передміхурової залози;

- проведення аналізу асортименту препаратів-протекторів на фармацевтичному ринку, їх маркетингове дослідження;
- вибір діючих речовин та обґрунтування їх ефективної концентрації;
- обґрунтування типу супозиторної основи та допоміжних речовин на підставі проведення фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень;
- розробка раціональної технології виробництва супозиторіїв у промислових умовах;
- розробка методик аналізу та встановлення основних показників якості супозиторіїв;
- валідація технологічного процесу та методик стандартизації;
- апробація технології виробництва супозиторіїв у промислових умовах;
- проведення фармакологічних досліджень препаратів;
- дослідження стабільності препаратів у процесі зберігання з метою встановлення термінів придатності.

#### ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано методологію створення супозиторіїв з  $\alpha$ -адреноблокатором та рослинними екстрактами для лікування захворювань передміхурової залози.

2. Запропоновано план експериментальних досліджень щодо створення лікарських препаратів у формі супозиторіїв, які у перспективі мають стати препаратами вибору на вітчизняному фармацевтичному ринку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко – К.: МОРИОН, 2013. – 2360 с.*
2. *Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии: Учебное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 240 с.*
3. *Простатит / Под ред. П.А.Щеплева. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.*
4. *Рациональная фармакотерапия в урологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: Литтера, 2006. – 824 с.*
5. *Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 576 с.*
6. *Barry S.J., Coffey D.S., Walsh P.C. // J. Urol. – 2004. – Vol. 132. – P. 474-479.*
7. *Bergman J., Zeitlin S.I. // Expert. Rev. Neurother. – 2007. – Vol. 7, №3. – P. 301-307.*
8. *Brede C.M., Shoskes D.A. // Nat. Rev. Urol. – 2011. – Vol. 8 (4). – P. 207-212.*
9. *Wagenlehner F.M., Weidner W., Naber K.G. // Expert. Opin. Pharmacother. – 2007. – Vol. 11, №8. – P. 1667-1674.*
10. *Weidner W., Rusz A., Pilatz A. et al. // J. Urol. – 2011. – Vol. 17 (3). – P. 192-196.*

#### МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

**В.І.Гриценко**

**Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: супозиторії; методологія; алгоритм досліджень; технологія

Обґрунтовано методологію створення супозиторіїв для лікування захворювань передміхурової залози. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) і хронічний простатит є одними з найбільш поширених урологічних захворювань чоловіків. За останні роки на фармацевтичному ринку з'явилося багато препаратів-протекторів як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, серед яких чільне місце посідають  $\alpha$ -адреноблокатори і фітотерапевтичні препарати. Одним зі шляхів вирішення проблеми ефективного лікування захворювань передміхурової залози є використання супозиторіїв, які мають низку вагомих переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами. На сьогодні на фармацевтичному ринку повністю відсутні лікарські препарати з  $\alpha$ -адреноблокаторами і фітокомпозиціями з рослинними екстрактами у вигляді супозиторіїв. Для забезпечення високої ефективності та нешкідливості супозиторіїв слід теоретично та експериментально обґрунтувати всі фармацевтичні фактори, які впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин (розчинність, ступінь дисперсності, мікроелементний склад), структурно-механічні характеристики та обладнання. Для забезпечення терапевтичної ефективності лікарського препарату важливе значення мають біофармацевтичні дослідження з вивільнення діючих речовин з різних супозиторних основ, а також порівняння накопичення діючих речовин в крові та передміхуровій залозі при пероральному та ректальному введенні. Таким чином, авторами статті на підставі загального методичного підходу до фармацевтичної розробки обґрунтовано методологію та складено план експериментальних досліджень щодо створення ректальних супозиторіїв на основі синтетичних і природних речовин для лікування захворювань передміхурової залози, які у перспективі мають стати препаратами вибору на вітчизняному фармацевтичному ринку.

## МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.И.Гриценко**

**Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова: суппозитории; методология; алгоритм исследований; технология*

*Обоснована методология создания суппозиториев для лечения заболеваний предстательной железы. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и хронический простатит являются одними из наиболее распространенных урологических заболеваний мужчин. За последние годы на фармацевтическом рынке появилось большое количество препаратов-простатопротекторов как отечественного, так и зарубежного производства, среди которых ведущее место занимают  $\alpha$ -адреноблокаторы и фитотерапевтические препараты. Одним из путей решения проблемы эффективного лечения заболеваний предстательной железы является применение суппозиториев, которые имеют ряд весомых преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами. На сегодня на фармацевтическом рынке полностью отсутствуют лекарственные препараты с  $\alpha$ -адреноблокаторами и фитокомпозиции с растительными экстрактами в форме суппозиториев. Для обеспечения высокой эффективности и безопасности суппозиториев необходимо теоретически и экспериментально обосновать все фармацевтические факторы, которые влияют на качество лекарственного препарата. Это природа и количество основы, физико-химические свойства действующих и вспомогательных веществ (растворимость, степень дисперсности, микроэлементный состав), структурно-механические характеристики и оборудование. Для обеспечения терапевтической эффективности лекарственного препарата важное значение имеют биофармацевтические исследования по высвобождению действующих веществ из разных суппозиторных основ, а также сравнение накопления действующих веществ в крови и предстательной железе при пероральном и ректальном введении. Таким образом, авторами статьи на основании общего методического подхода к фармацевтической разработке обоснована методология и составлен план экспериментальных исследований создания ректальных суппозиториев на основе синтетических и природных веществ для лечения заболеваний предстательной железы, которые в перспективе могут стать препаратами выбора на отечественном фармацевтическом рынке.*

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Тел. (572) 67-88-52. E-mail: vita.gritsenko@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.07.2014 р.