

Invenția se referă la medicină, anume la farmacologie, și este destinată pentru tratamentul complex al afecțiunilor prostatei la bărbați, în special a prostatitei cronice acutizate, precum și în caz de azospermie, oligospermie, oligozospermie, oligoastenezospermie, dereglări ale funcției erectile.

Prostatita cronică este una din cele mai răspândite patologii ale aparatului urogenetal la bărbați. O frecvență a prostatitei cronice de la 30% până la 40% este înregistrată la bărbații de vârstă reproductivă. Prostatita cronică este depistată până la 80% din bărbații cu vârstă cuprinsă între 50-60 ani. Despre importanța clinică a prostatitei cronice ne vorbesc multiple vizite ale pacienților afectați de această patologie la medicii specialiști. Astfel pe parcursul anului 2003, spre exemplu din toți bolnavii care s-au adresat la cabinetul andrologic al Spitalului Clinic republican, circa 93,60% au fost diagnosticați cu prostatită cronică. Acest fapt indică asupra necesității acute a soluționării problemei în cauză prin precăutarea unor noi remedii de tratament a acestei patologii.

Sunt cunoscute mai multe remedii medicamentoase utilizate în tratamentul prostatitelor la bărbați. Unul din ele este Tycveol, care se utilizează sub formă de soluție extractivă, capsule și supozitoare N 5-10, care reprezintă un complex de substanțe bioactive, extrase din bostan. Preparatul dat posedă un șir de acțiuni și este indicat în tratamentul multor maladii, inclusiv hiperplazia prostatei, prostatita cronică și dereglările erectile pe fon de prostatită [1].

La utilizarea Tycveol supozitoare se pot manifesta așa reacții adverse ca dispersii și diarei.

Principalul dezavantaj al preparatului constă în faptul că tratamentul este de durată – 4 săptămâni, totodată produsul nu este înregistrat în Republica Moldova.

Alt remediu din domeniul dat este remediul medicamentos Vitaprost, care se folosește sub formă de supozitoare 50 mg N 5-10. Preparatul conține un extract polipeptidic obținut din prostate de bovine. Contribuie la micșorarea edemului stazei secretului din sinusurile ei, infiltrației leucocitare și trombozei glandulare, normalizează funcția secretelor a celulelor epiteliale. Principalele indicații sunt prostatita cronică, starea după intervențiile chirurgicale pe prostată [2].

Principalele dezavantaje ale preparatului sus-numit sunt reacțiile alergice în timpul administrării preparatului, prețul exagerat de mare, aproximativ 180-200 lei cutia cu 10 supozitoare, pentru tratament fiind necesare câteva cutii cu supozitoare, fapt care puțini pacienți își pot permite așa tratament, și faptul că trebuie păstrat la temperatura de 2-8°C.

Problema pe care o rezolvă invenția în cauză constă în extinderea portofoliului de remedii medicamentoase destinate pentru tratarea afecțiunilor prostatei la bărbați, în particular a prostatei cronice acutizate, precum și în caz de azospermie, oligospermie, oligoastenezospermie, oligoastenezospermie, dereglări ale funcției erectile.

Problema se soluționează prin faptul că remediul medicamentos propus conține extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*, dimetilsulfoxid, un amestec de polietilenglicoli și apă purificată în următorul raport al componentelor pentru un zupozitor (g):

extract din biomasa cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> , calculat pentru substanță uscată	0,005...0,010
dimetilsulfoxid	0,050...0,200
polietilenglicol-1500	0,800...1,200
polietilenglicol-6000	0,400...0,800
apă purificată restul.	

Varianta optimă pentru remediul medicamentos solicitat este de a utiliza în calitate de extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* preparatul BioR, pentru care, conform ordinului Ministerului Sănătății din Republica Moldova, a fost eliberat Certificatul nr. 6840 de înregistrare și utilizare a preparatului pe teritoriul republicii. Pentru remediul medicamentos revendicat (supozitoare BioR) la data de 26.01.02005, conform Ordinului Ministerului Sănătății a fost eliberat Certificatul nr. 8562 privind înregistrarea și utilizarea preparatului pe teritoriul Republicii Moldova.

Preparatul propus, supozitoarele BioR este lipsit de reacții adverse și asigură un efect evident în tratamentul complex al afecțiunilor prostatei la bărbați, în special a prostatitei cronice acutizate, precum și în caz de azospermie, oligospermie, oligoastenezospermie, oligoastenezospermie, dereglări ale funcției erectile.

În ultimii ani asistăm la o relevare a posibilităților de tratament cu aceste forme farmaceutice, prin modelarea factorilor de formulare după necesități în scopul vectorizării medicamentului. Dezvoltarea tehnologiilor moderne, creșterea numărului de excipienți, lărgirea gamei de principii active de sinteză, de matură vegetală și animală, cât și posibilitățile moderne de asigurare a conservării prin stabilizatori și ambalaj estetic, care asigură și biologică, a condus la diversificarea acestor forme.

Dimexid (Dimethy) Sulphoxide

Lichid incolor, higroscopic, fără miros sau cu miros de usturoi, grăos.

La $t^{\circ} < 18,3^{\circ}\text{C}$ cristalizează, la încălzire ușoară se lichefiază. După Farmacopeea Britanică are o densitate de 1,095-1,101, iar după cea americană de 1,095-1,097. Farmacopeea Britanică specifică miscibilitatea cu apa, alcoolul și eterul, iar conform Farmacopei SUA – solubil în apă, practic insolubil în acetonă, alcool, cloroform și eter. Indicele de refracție 1,478-1,479. Se conservă în vase de sticlă bine închise, la loc ferit de lumină.

Dimetilsulfoxidul este un compus înalt polar și are proprietăți excepționale de solvent atât pentru substanțe organice, cât și pentru cele anorganice, manifestând totodată și un spectru larg de activități farmacologice, care includ: penetrarea excelentă a membranelor, efect antiinflamator, analgezic local, slab bacteriostatic, diuretic, vasodilatator. Principala utilizare este în calitate de vertical pentru medicamente, datorită capacității penetrante excelente.

Polietilenglicolii

PEG-urile sau macrogolii, sau carbowax-urile sunt polimeri de condensare al oxidului de etilenă, formula generală fiind $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ în care n variază între 2 și 200, denumirea lor este însoțită de o cifră care corespunde aproximativ cu greutatea lor moleculară. Polimerii inferiori sunt lichide vâscoase (PEG 200-500), iar polimerii cu greutatea moleculară peste 1000 (PEG 1540, 2000, 4000, 6000, 10000) sunt ceroși și solizi. Toți polietilenglicolii (lichizi, semizolizi) sunt de consistența cerii, în funcție de masa lor moleculară, solubil în apă și neionogeni.

PEG-urile nu hidrolizează, nu alterează, nu râncezesc, sunt stabile și indiferente față de electroliți și compuși metalici. Sunt solubili în etanol, cloroform, insolubili în eter, grăsimi, uleiuri grase și hidrocarburi parafinice.

PEG-urile sunt frecvent utilizați cu baze de unguente. Prezentând avantajul solubilității în apă, pot fi ușor îndepărtate prin spălare, totodată ușor cedează substanțele medicamentoase active încorporate, sunt neiritante și au o bună capacitate de întindere.

Totodată PEG-urile au un șir de dezavantaje: absorbirea umidității și deschiderea pielii, cristalizarea și micșorarea activității antimicrobiene a unor substanțe cu acțiune conservantă, însă aceste dezavantaje pot fi re,mediate prin formulări adecvate.

Asociați cu uleiuri, lanolină, vaselină, alcool cetilic și alte grăsimi polietilenglicolici duc la îmbunătățirea proprietăților lor ca bază de unguente.

Încorporarea substanțelor medicamentoase lichide se face în bază semifluidă, substanțele solubile se dizolvă în baza fluidificată înainte de răcire, pe când pulberile prin triturare și omogenizare în baza topită în mici cantități. Evitarea cristalizării în timpul răcirii, care este urmată de întărirea și îngroșarea unguentelor se face prin amestecarea produsului topit până la răcire. Substanța medicamentoasă poate fi încorporată și în baze reci de PEG-uri, fără încălzire.

Apa purificată prezintă un lichid limpede, incolor, fără miros și gust, temperatura de fierbere de 100°C.

Efectul terapeutic al supozitoarelor depinde în mare măsură de proprietățile excipienților folosiți la prepararea lor. Excipienți folosiți la preparare trebuie să posede așa calități: chimic și farmacologic compatibili cu substanța medicamentoasă, stabili, indiferenți la agenții atmosferici, cu diferențe de temperatură dintre punctul de topire și cel de solidificare cât mai mici, cu adeziune mică față de formele metalice și cele din masă plastică, cu capacitatea de a încorpora apa, conservanți optimați. Acestor rigori corespund excipienții din clasa polietilenglicolilor.

Viteza de cedare și resorbție a substanței medicamentoase în excipient este esențial influențată de modul de încorporare. Există trei procedee principale de preparare a supozitoarelor modelarea manuală, topire și turnare în tipare, presare în dispozitive speciale, toate operațiile fiind efectuate în condiții de igienă aseptice.

Supozitoarele preparate prin topire și turnare reprezintă sisteme multilateral disperse libere, cu mediul de dispersie solid. Metoda este practică și igienică, oferă posibilitatea de a obține farmaceutice uniforme ca mărime, cu aspect exterior corect și îngrijit, dozare precisă. Dezavantajul ei constă în faptul că poate provoca separarea fazei disperse din excipient, afectând omogenitatea masei, procedeul fiind inaplicabil în cazul substanțelor medicamentoase termolabile.

În scopul perfecționării supozitoarelor este necesar de a spori esențial sortimentul excipienților, precum și de a studia profund influența lor asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase. Perfecționarea supozitoarelor impune de asemenea utilizarea unor materiale de ambalaj progresiste care ar contribui esențial la conservarea și păstrarea aspectului estetic al acestor forme medicamentoase.

Formula tehnologică elaborată și procedeul de obținere a supozitoarelor cu extract din spirulina asigură timpul optim de topire, procesul de topire corespunde cerințelor farmaceutice, totodată supozitoarele propuse sunt convenabile în utilizare și păstrare. Avantajele utilizării amestecului de polietilenglicolici (PEG-1500 și PEG-6000) constă în reducerea esențială a timpului de lucru și datorită conținutului extractului din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*, se reduce frecvența dehidratării intestinului gros. Dimetilsulfoxidul favorizează penetrarea mai adâncă a substanțelor bioactive, care intră în compoziția extractului din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*, în țesutul din regiunea afectată. Anume compoziția dată a supozitoarelor BioR a permis de a obține un efect terapeutic pronunțat. Efectul curativ pe parcursul tratamentului complex cu supozitoare BioR este evident, preparatul poate fi utilizat pe larg în tratamentul afecțiunilor prostatei la bărbați, în special a prostatite cronice acutizate, precum și în caz de azospermie, oligospermie, oligoazospermie, oligoastenezoospermie, dereglări ale funcției erectile.

Remediul solicitat poate fi preparat în condiții de farmacie.

Exemplul (modul) de preparare a formei farmaceutice supozitoare BioR 10 mg este următorul (pentru cantitatea de 1000 supozitoare de 2,0 g). Cantitatea de polietilenglicolici (PEG-1500:1000,0 g și PEG-6000 g) cântărită pentru o serie de produs se trece în malaxor, dotat cu cămașă de încălzire și se topește la temperatura de 45±1°C. Apoi la masa topită de polietilenglicolici se adaugă în continuă amestecare cantitatea de dimetilsulfoxid (100,0 ml) amestecată cu cantitatea prescrisă de apă purificată (100,0 ml) și se amestecă până se obține o emulsie omogenă, la care apoi se adaugă în fir subțire soluția extractivă BioR (200 ml) soluție hidroetanolică de 50 mg/ml. Se amestecă încă timp de 20 min. Se verifică vizual omogenitatea masei topite. În cazul, în care se constată că masa de supozitoare este omogenă, se transferă cantitativ în vasul de divizare (Dosing unit) al mașinii "BONAPACE" prevăzut cu agitator și cămașă de încălzire. Agitarea se menține pe tot parcursul turnării. Aici are loc turnarea, răcirea și inscripționarea-decuparea.

Se ambalează câte două blistere a câte cinci supozitoare în cutii individuale de carton, însoțite de prospect.

Cutiile pliante de carbon cu supozitoare, se ambalează în cutii de carton colective, pe care se lipsește eticheta colectivă.

Se verifică numărul de cutii cu supozitoare în ambalaj și inscripționarea pe etichetă.

Exemple de obținere a supozitoarelor BioR cu diferit conținut de principii bioactive: 5,0 mg și 10,0 mg.

Compoziția pentru un supozitor de 2,0 g:

Denumirea materiei prime	Cantitatea	Cantitatea	Condiții de calitate
Extract din biomasa cianobacteriei <i>Spirulina platensis</i> 50 mg/ml	0,005 g	0,10 g	MFT MD 08/0544-12.03
Dimetilsulfoxid	0,10 ml	0,10 ml	Ph. Eur.
Polietilenglicol 1500	1,00 g	1,00 g	Ph. Eur.
Polietilenglicol 6000	0,60 g	0,60 g	Ph. Eur.
Apă purificată	0,20 ml	0,10 ml	Ph. Eur.

Supozitoare de formă cilindrico-conică, de culoare albă cu nuanță gălbuie sau galbenă, cu aspect omogen, suprafața netedă. Se admite prezența unei cavități de aer sau a unei porozități pe axa supozitorului sau a unei depresiuni în formă de pâlnie.

Comportamentul la dizolvare. Cel mult 60 min la temperatura $37^{\circ}\text{C}\pm 1,0^{\circ}\text{C}$.

Grupa farmaco-terapeutică. Posedă acțiune trofică, cicatrizantă și de regenerare a țesuturilor. Stimulează imunitatea nespecifică, procesele trofice, accelerează regenerarea țesuturilor lezate, revascularizarea lor, sinteza de colagen și reepitelizarea rănilor, posedă acțiune antifungică și antivirală, amplifică funcția organelor reproductive.

Experimentele efectuate au permis de a stabili conținutul optim al componentelor, care intră în componența supozitoarelor date și asigură eficacitatea lor maximă (g):

extract din biomasa

cianobacteriei *Spirulina platensis*, 0,010

calculat pentru substanță uscată

dimetilsulfoxid 0,100

polietilenglicol 1500 1,000

polietilenglicol 6000 0,600

apă purificată până la 2,00

Remediul medicamentos solicitat (supozitoare BioR) a fost aprobat la Cabinetul Andrologic al Policlinicii Spitalului Clinic Republican.

Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul pacienților.

Scopul investigațiilor: evaluarea eficacității clinice a produsului farmaceutic supozitoare BioR în tratamentul prostatitei cronice.

Sarcinile:

1. Evaluarea eficacității tratamentului prostatitei cronice cu produsul farmaceutic supozitoare BioR.

2. Determinarea toleranței preparatului și prezența efectelor adverse.

Metode de cercetare:

Diagnosticul prostatitei cronice a fost stabilit în baza anamnezei, examenului clinic, tușeului rectal, microscopiei native a secretului prostatei, frotiului și examenului microbiologic a secretului prostatic, aprecierea cristalizării secretului prostatic, ultrasonografia (USG) transrectale, antigenul prostatic specific (PSA) sângelui, testosteronului sângelui. Rezultatele tratamentului cu supozitoare BioR au fost analizate după: regresia semnelor clinice, normalizarea secretului prostatei, creșterea sau normalizarea nivelului testosteronului, micșorarea sau normalizarea PSA, îmbunătățirea spermatoamei, ameliorarea funcției erectile, durata tratamentului.

Investigațiile privind eficacitatea clinică a preparatului supozitoare BioR a inclus 31 bolnavi cu următoarele diagnoze:

- prostatită cronică acutizată (PCA) asociată cu dereglări erectile și patospermie – 15 bolnavi (48,4%);
- prostatită cronică acutizată (PCA) asociată cu dereglări erectile – 10 bolnavi (32,3%);
- prostatită cronică acutizată (PCA) asociată cu patospermie – 1 bolnav (3,3%);
- prostatită cronică acutizată (PCA) – 5 bolnavi (16,1%).

La toți bolnavii a fost determinat un tablou clinic pronunțat.

La 29 cazuri (93,55%) în secretul prostatei au fost determinate:

- leucocite – 10-15 și mai multe;
- globuline de lecitină – puține;
- fenomenul cristalizării – 0-2.

În 12 cazuri a fost micșorat nivelul testosteronului în sânge – mai puțin de 10 mmoli/L.

În 5 cazuri a fost majorat nivelul de PSA (> 4).

Din 16 bolnavi cu PCA asociată cu patospermie în 13 cazuri volumul spermei a fost mai mic de 3,5 ml (norma 4-7 ml), iar cantitatea spermatozoizilor în 1 mm^3 a fost mai mică de 30 mln. (norma 40 mln. și mai mult), forme normale 30,3%, leucocite mai mult de 10-12.

Schema investigațiilor:

Investigarea pacienților s-a efectuat cu placebo. Tratamentul complex tradițional include:

- antibiotice conform antibiogramelor;
- reglator peptidic (Vitaprost);
- fizioterapie.

Bolnavii incluși în studiul clinic au primit un tratament complex antibiotice conform antibiogramelor (34%), fizioterapie, precum și supozitoare BioR, care au înlocuit reglatorul peptidic (Vitaprost).

Schema prescrierii medicamentului:

Tratamentul cu supozitoarele BioR s-a efectuat conform schemei prescrierii preparatului.

În primele 10 zile s-au aplicat supozitoare BioR 10 mg, în următoarele zile supozitoare BioR 5 mg în dependență de starea bolnavului și masa lui.

Rezultatele obținute:

Supozitoarele BioR sunt comode în administrare, nu produc dureri sau iritații.

La 29 bolnavi (93,55%) timp de 3-5 zile au regresat progresiv.

- durerile;
- disuria;
- polakiuria.

La a 10-12 zi practic s-a normalizat:

- secretul prostatei;
- nivelul testosteronului (12 bolnavi);
- PSA (5 bolnavi).

La 3 bolnavi (81,2%) cu patospermie:

- volumul spermei s-a normalizat (4 ml și mai mult);
- numărul spermatozoizilor a crescut (40 mln/mm^3 și mai mult), formele normale s-au majorat până la 70,6%.

Durata tratamentului standard 22-24 zile (durata medie 22,1 zile).

Durata tratamentului cu supozitoare BioR 20-21 zile (durata medie 20,8 zile).

Utilizarea preparatului supozitoare BioR în tratamentul complex al prostatitei cronice nu a fost eficientă în 2 cazuri (6,45%).

Toleranța preparatului. În studiul realizat nu s-a depistat nici un caz de complicații în utilizarea clinică a preparatului supozitoare BioR.

Asocierea. În rezultatul tratamentului complex al prostatitei cronice cu utilizarea supozitoarelor BioR, manifestări clinice ale efectelor adverse nu au fost depistate.

Concluzii:

Preparatul medicamentos supozitoare BioR este eficient și de perspectivă în tratamentul complex al prostatitei cronice acutizate, fiind tolerat bine de către bolnavi, contribuind la ameliorarea stării sănătății prin dispariția durerilor, disuriei, polakiuriei, normalizarea conținutului secretului prostatei, testosteronului și PSA, mărirea volumului spermei și ameliorarea calității ei (sporirea numărului de spermatozoizi și a formelor lor normale), amplificarea funcției erectile, reducerea duratei tratamentului cu 2-3 zile și lipsa efectelor adverse.

Exemplu

Pacientul N., vârsta 52 ani, cu diagnosticul: prostatită cronică cu acutizare. dereglarea erectilă. Patospermie.

Diagnosticul a fost confirmat în baza anamnezei, examenului clinic, tușeului rectal, microscopiei native a secretului prostatei, examenului bacteriologic al frotiului și analizelor biochimice ale sângelui.

S-a administrat tratament local:

Supozitoare BioR 10 mg intrarectal câte 1 pe noapte pe parcursul a primelor 10 zile și supozitoare BioR 5 mg în următoarele 10 zile.

Concluzii:

Administrarea remediului medicamentos supozitoare BioR a ameliorat evident starea sănătății: a dispărut durerea, disuria, polakiuria, s-au normalizat indicii microbiologici ai conținutului secretului prostatei, indicii biochimici ai sângelui (testosteronul, PSA), s-a normalizat volumul și calitatea spermei și s-a amplificat funcția erectilă.