



MD 2952 G2 2006.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2952 (13) G2

(51) Int. Cl.: A61K 36/05 (2006.01)

A61K 9/02 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2005 0213 (22) Data depozit: 2005.07.26</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.01.31, BOPI nr. 1/2006</p>
<p>(71) Solicitant: RUDIC Valeriu, MD (72) Inventatori: RUDIC Valeriu, MD; DIUG Eugen, MD; CRUDU Dorin, MD; IUHTIMOVSCI Eugén, MD; PARIÍ Angela, MD (73) Titular: RUDIC Valeriu, MD</p>	

(54) Remediú medicamentos sub formă de supozitoare pentru tratamentul  
prostatitelor

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la far-  
macologie și poate fi utilizată pentru tratamentul  
prostatitelor cronice în acutizare, complicațiilor de  
spermatogeneză și dereglărilor funcției erectile.

Esența invenției constă în aceea că remediul  
medicamentos include extract din biomasa ciano-  
bacteriei *Spirulina platensis*, dimetilsulfoxid, poli-  
etilenglicol-1500, polietilenglicol-6000 și apă puri-  
ficată în următorul raport al componentelor, g  
pentru 2 g de supozitor:

5	2 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
10	polietilenglicol-6000	0,400...0,800
	apă purificată	restul.
	Revendicări: 1	

15

MD 2952 G2 2006.01.31

# MD 2952 G2 2006.01.31

## Descriere:

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

5 Prostatita cronică este una din cele mai răspândite patologii ale aparatului urogenital 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 vârsta 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

10 prostatită cronică. Acest fapt indică asupra necesității soluționării problemei în cauză prin obținerea unor noi remedii de tratament al 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 Nr. 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].

15

La utilizarea Tycveol supozitoare se pot manifesta așa reacții adverse ca dispepsie și diaree.

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

20

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

25

Principalele dezavantaje ale preparatului menționat 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, puțini pacienți putând să-și permită așa tratament costisitor, și faptul că preparatul trebuie păstrat la temperatura de 2...8°C.

30

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

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

35

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 remediu medicamentos revendicat 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 remediu medicamentos revendicat (supozitoare BioR) la data de 26.01.2005, conform Ordinului Ministerului Sănătății a fost eliberat Certificatul nr. 8562 privind înregistrarea și utilizarea preparatului pe teritoriul Republicii Moldova.

40

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

45

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 natură vegetală și animală, precum și posibilitățile moderne de asigurare a conservării cu ajutorul stabilizatorilor și al ambalajului estetic, care asigură și garantează integritatea fizico-chimică și biologică, a condus la diversificarea acestor forme.

50

## MD 2952 G2 2006.01.31

4

### *Dimexid (dimetilsulfoxid)*

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

La temperatura mai mică de 18,3°C se cristalizează, la o 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 Farmacopeii SUA este solubil în apă, practic insolubil în acetona, alcool, cloroform și eter. Indicele de refracție este 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 substanțele 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 vehicul pentru medicamente, datorită capacității penetrante excelente.

### *Polietilenglicolii*

PEG-ii sau macrogolii, sau carbowax-urile sunt polimeri de condensare ai 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, semisolizi) sunt de consistența cerii, în funcție de masa lor moleculară, solubili în apă și neionogeni.

PEG-ii nu hidrolizează, nu se alterează, nu râncezesc, sunt stabili și indiferenți față de electroliți și compuși metalici. Sunt solubili în etanol, cloroform, insolubili în eter, grăsimi, uleiuri grase și hidrocarburi parafinice.

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

Totodată PEG-ii 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 remediate prin formulări adecvate.

Asociați cu uleiuri, lanolină, vaselină, alcool cetilic și alte grăsimi, se îmbunătățesc proprietățile polietilenglicolilor 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 se introduc 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, fără încălzire.

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

Efectul terapeutic al supozitoarelor depinde în mare măsură de proprietățile excipienților folosiți la prepararea lor. Excipienții trebuie să aibă următoarele calități: să fie 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 le 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: modelare manuală, topire și turnare în tipare, presare în dispozitive speciale, toate operațiile fiind efectuate în condiții de igienă aseptică.

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 preparate farmaceutice uniforme ca mărime, cu aspect îngrijit, dozare exactă. Dezavantajul ei constă în faptul că este posibilă separarea fazei disperse din excipient, fiind afectată omogenitatea masei și 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 avansate 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 comode în utilizare și păstrare. Avantajele utilizării amestecului de polietilenglicoli (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

# MD 2952 G2 2006.01.31

5

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 al prostatitei cronice acutizate, precum și în caz de azospermie, oligospermie, oligoazospermie, oligoastenozospermie, dereglări ale funcției erectile.

5

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 polietilenglicoli (PEG-1500:1000,0 g și PEG-6000:600,0 g) cântărită pentru o serie de produs se trece în malaxorul, dotat cu cămașă de încălzire și se topește la temperatura de  $45\pm 1^\circ\text{C}$ . Apoi la masa topită de polietilenglicoli se adaugă în continuare 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 soluția extractivă BioR (200 ml de 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.

15

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

20

Cutiile pliante de carton cu supozitoare, se ambalează în cutii de carton colective, pe care se lipește eticheta colectivă. Se verifică numărul de cutii cu supozitoare în ambalaj și inscripționarea pe etichetă.

25

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

Componența 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	0,010 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.

30

Supozitoarele sunt 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 pălnie.

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

35

**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 collagen 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*,

calculat pentru substanță uscată

0,01

dimetilsulfoxid

0,10

polietilenglicol 1500

1,00

polietilenglicol 6000

0,60

apă purificată

până la 2,00

40

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

Toate investigațiile s-au efectuat cu acordul pacienților.

45

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

**Sarcinile:**

# MD 2952 G2 2006.01.31

6

1. Evaluarea eficacității tratamentului prostatitei cronice cu produsul farmaceutic supozitoare BioR.
2. Determinarea toleranței preparatului și prezența efectelor adverse.

## **Metode de cercetare:**

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

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

- prostatită cronică acutizată (PCA) asociată cu dereglări erectile și patospermie – 15 bolnavi (48,4%);
- 15 - 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.

20 La 29 cazuri (93,55%) în secreția 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.

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

25 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<sup>3</sup> 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:

- 30 - 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.

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

## **Rezultatele obținute:**

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

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

- durerile;
- disuria;
- polakiuria.

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

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

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

- 50 - volumul spermei s-a normalizat (4 ml și mai mult);
- numărul spermatozoizilor a crescut (40 mln./mm<sup>3</sup> 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).

55 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 la utilizarea clinică a preparatului supozitoare BioR.

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

## **Concluzii:**

# MD 2952 G2 2006.01.31

7

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 secreției 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 în acutizare. Dereglarea erectilă. Patospermie.

Diagnosticul a fost confirmat în baza anamnezei, examenului clinic, tușeului rectal, microscopiei native a secreției 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 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 secreției prostatei, indicii biochimici ai sângelui (testosteronul, PSA), s-a normalizat volumul și calitatea spermei și s-a amplificat funcția erectilă.

#### (57) Revendicare:

Remediu medicamentos sub formă de supozitoare pentru tratamentul prostatitelor, care include o substanță activă și excipienți, **caracterizat prin aceea că** în calitate de substanță activă conține extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*, iar în calitate de excipienți dimetilsulfoxid, polietilenglicol-1500, polietilenglicol-6000 și apă purificată în următorul raport al componentelor, pentru 2 g de supozitor:

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.

#### (56) Referințe bibliografice:

1. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Москва, 2003, №10, с. 853
2. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, Tipografia centrală, 2004, p. 1140

**Șef Secție:** GUȘAN Ala  
**Examinator:** GROSU Petru  
**Redactor:** CANȚER Svetlana