

# Экспериментальное обоснование состава суппозиторий, содержащих биологически активные вещества животного происхождения, для лечения хронического простатита

**Рудько Е. А.**

*к.фарм.н., начальник отдела; ФГУП «Научный центр «Сигнал»*

**Антохин А. М.**

*к.т.н., зам. директора по научной работе; ФГУП «Научный центр «Сигнал»*

**Быкова Е. М.**

*м.н.с., ФГУП «Научный центр «Сигнал»; e-mail: bykova2016.bykova@yandex.ru*

**Румянцева Е. В.**

*м.н.с., ФГУП «Научный центр «Сигнал»*

В статье представлены результаты экспериментальных исследований по разработке оптимального состава и технологии комбинированных суппозиторий для лечения хронического простатита с кристаллической желчью медведя и сухим экстрактом пчелиного подмора. Проведена оценка качества разработанных препаратов. Установлено, что полученные суппозитории по органолептическим, физико-химическим и технологическим показателям соответствуют требованиям нормативной документации.

**Ключевые слова:** суппозитории, технология, хронический простатит, желчь медведя, экстракт пчелиного подмора

## Введение

Хронический простатит (ХП) составляет до 35% всех обращений к врачу по поводу урологических проблем среди мужского населения России трудоспособного возраста [4, 12, 13, 19, 21].

Лечение ХП должно быть комплексным и обязательно предусматривать воздействие на все звенья этиологии и патогенеза заболевания. Возрастает интерес к лекарственным средствам из природного сырья, которые проявляют выраженную терапевтическую активность и минимум побочных эффектов по сравнению с синтетическими препаратами [2, 7, 8, 16, 17, 20].

В последнее время рядом исследователей отмечается перспективность применения в терапии ХП таких природных компонентов как желчь медведя и экстракт пчелиного подмора. Медвежья желчь содержит совокупность жирных кислот, среди которых преобладают полиненасыщенные жирные кислоты (линолевая и линоленовая кислоты) и урсодезоксихолиевая кислота; в составе пчелиного подмора доминирует хитозан-

меланиновый комплекс, а также присутствуют незаменимые аминокислоты и гепароиды. В комплексе данные компоненты оказывают антиоксидантное, иммуностимулирующее и антибактериальное действие, в целом нормализуя функцию мочеполовой системы [3, 14, 15, 18, 28, 30, 31].

Оптимальной лекарственной формой для лечения заболеваний предстательной железы являются суппозитории, поскольку они обеспечивают высокую скорость всасывания и местное действие, уменьшают побочное действие лекарственных веществ, снижают степень и частоту аллергизирующего действия препаратов. Среди простатопротекторов, представленных на фармацевтическом рынке России, отсутствуют препараты, содержащие в комбинации такие компоненты животного происхождения как желчь медведя и пчелиный подмор, в форме суппозитория. В связи с этим их разработка является перспективной задачей, которая позволит расширить номенклатуру лекарственных препаратов, используемых в терапии заболеваний предстательной железы [1, 10, 25, 26].

## Цель исследования

**Цель настоящего исследования** – обоснование состава, технологии и оценка качества комбинированных суппозитория с медвежьей желчью и сухим экстрактом пчелиного подмора.

## Материалы и методы исследования

В качестве активных компонентов использованы желчь медведя натуральная кристаллическая производства ООО «Лиатон» (Россия), представляющая собой крупнокристаллический порошок коричневого цвета со специфическим запахом, плохо растворимый в воде, а также сухой экстракт пчелиного подмора, изготовленный ООО "ПК Элсервис" (Россия) – желтоватый неоднородный порошок, нерастворимый в воде. Качество данных биологически активных веществ природного происхождения отвечает требованиям нормативной документации [22, 27, 29], что подтверждается сертификатами соответствия [23, 24] и результатами входного контроля используемого сырья, которое оценивалось по следующим показателям: подлинность, количественное содержание действующих веществ и микробиологическая чистота.

В исследованиях изучена возможность применения липофильных суппозиторных основ Witepsol H 12 (группа компаний Sasol Germany GmbH, Германия) и Suppocire NA-15 (международный концерн Gattefosse).

Суппозитории готовили методом выливания по общей технологической схеме. При этом учитывали такие факторы как физико-химические свойства активных компонентов и вспомогательных веществ, полученные коэффициенты замещения и объем ячеек суппозиторной формы.

Оценку качества приготовленных суппозиторияев проводили в соответствии с существующей нормативной документацией. С этой целью осуществляли исследование физико-химических и структурно-механических показателей суппозиторияев, содержащих медвежью желчь и пчелиный подмор [5, 6].

Для суппозиторияев, изготовленных на обеих основах, проводили качественное и количественное определение действующих веществ, определяли отклонение от средней массы, время полной деформации, распадаемость, температуру плавления, растворение, значение pH водного извлечения, а также размер частиц действующих компонентов.

Подлинность и количественное определение действующих компонентов суппозиторияев проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Масс-спектры высокого разрешения получали с использованием гибридного масс-спектрометра с орбитальной ионной ловушкой QExactive («Thermo Scientific», Германия), с источником ионизации IonMax HESI-II, соединенном с высокоэффективным жидкостным хроматографом Ultimate 3000, оснащенном автосамплером Dionex Ultimate 3000 RS Autosampler, градиентным насосом Dionex Ultimate 3000 RS Pump, дегазатором и блоком для термостатирования хроматографической колонки.

В качестве неподвижной фазы использовали колонку HYPERSIL Gold aQ длиной 150 мм и внутренним диаметром 2,1 мм, размер сорбента 3 мкм («Thermo Scientific», Германия). В качестве подвижной фазы использовали 0,1% раствор муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил:вода в соотношении 5:95 (об.) (А) и 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (Б). Скорость потока подвижной фазы была постоянной и составляла 0,5 мл·мин<sup>-1</sup>. Состав элюата изменялся в соответствии с градиентом: 0.00 мин – 5% Б; 2.00-14.00 мин – 5-95% Б; 14.00-18.00 мин – 95% Б; 18.00-18.50 мин – 95-5% Б; 18.50-20.00 мин – 5% Б. Время анализа с учетом стабилизации системы перед вводом следующего образца составляло 23 мин. Для воспроизводимости времен удерживания использовали термостатирование колонки (30 °С). Объем вводимой пробы – 3 мкл. Масс-спектрометрическое детектирование проводили в условиях ионизации электрораспылением в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов. Напряжение на капилляре 4,0 кВ; температура капилляра 270 °С; скорость потока распыляющего газа (азот) 0,4 л·мин<sup>-1</sup>; скорость потока вспомогательного газа (азот) 0,1 л·мин<sup>-1</sup>. Измерения выполняли в диапазоне 100-2000 m/z. Обработку данных проводили с применением программного обеспечения Xcalibur 2.2 («Thermo Finnigan», США).

Среднюю массу суппозитория измеряли путем взвешивания на аналитических весах «Mettler Toledo XP 205» (Швейцария); отклонение от средней массы рассчитывали с использованием программы MS Excel.

Определение времени полной деформации (пенетрационный тест) проводили на тестере проницаемости «ERWEKA PM 30» (Германия), а температуры плавления – на приборе «ПТП» с электрическим обогревом (Россия).

Оценку распадаемости суппозитория осуществляли на тестере распадаемости «ERWEKA ST-32» (Германия). Значение pH водного извлечения из суппозитория определяли, используя универсальный pH-метр «Piccolo HI 9126» (Германия).

Фракционный состав исходных субстанций, а также измельченных с ПАВ и введенных в суппозитории, изучали с помощью оптического микроскопа марки «МБУ – 4А» (Россия) и окулярного микрометра при общем увеличении 120 (15×8).

Для биофармацевтической оценки суппозитория с медвежьей желчью и сухим экстрактом пчелиного подмора использовали тест «Растворение» в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIII издания. Анализ проводили методом «Проточная ячейка» с использованием тестера растворимости «ERWEKA DT 820» (Германия). В качестве среды растворения применяли фосфатный буфер с pH=7,4 и температурой  $(37\pm 1)^\circ\text{C}$  в объеме 500 мл. Пробы отбирали с помощью коллектора фракций через определенные промежутки времени и проводили количественное определение урсодезоксихолевой кислоты и суммы аминокислот (с пересчетом на глутаминовую кислоту) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Продолжительность эксперимента составила 45 мин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с вычислением средних значений, их ошибок, доверительных интервалов среднего результата (с доверительной вероятностью 0,95). Для оценки различий между средними значениями использовали критерий Стьюдента. Величину Т-критерия рассчитывали для равночисленных выборок с несущественно различающейся дисперсией. Обработку данных проводили с применением программного обеспечения MS Excel.

## Результаты и их обсуждение

При разработке технологии приготовления суппозитория особое внимание уделяли фармацевтическим факторам, влияющим на их терапевтическую эффективность, а именно природе суппозиторной основы и вспомогательных веществ, их количеству, а также физико-химическим свойствам медвежьей желчи и экстракта пчелиного подмора.

Введение активных компонентов в суппозиторную основу является основным этапом технологии ректальных лекарственных форм [9, 11]. Представленные на фармацевтическом рынке монокомпонентные суппозитории с медвежьей желчью «РектаМед» и сухим экстрактом пчелиного подмора «Пчелка» изготовлены на основе масла какао, которая обладает рядом существенных недостатков: быстрое прогоркание, низкая температура плавления, высокая степень микробной контаминации. В собственных исследованиях, учитывая, что действующим началом являются порошкообразные полидисперсные субстанции, предпочтение было отдано полусинтетическим липофильным основам – Witepsol H 12 и Suppocire NA-15, которые обладают рядом преимуществ по сравнению с маслом какао: наличие триглицеридов с длинной цепью в их составе обеспечивает быстрое отверждение основ и получение суппозитория с высокой механической прочностью. Использование данного типа основ, в отличие от гидрофильных, обеспечивает более быстрое и полное высвобождение действующих компонентов в организме человека и исключает раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника. Кроме того, данные основы позволяют варьировать технологическими характеристиками суппозитория путем введения в их основу различных поверхностно-активных веществ (ПАВ) и эмульгаторов. Среди ПАВ нами был выбран твин-80, в качестве эмульгатора – эмульгатор Т-2, произведенные компанией «Sigma Aldrich» (США).

Для проведения экспериментов были изготовлены комбинированные суппозитории, содержащие 0,02 г кристаллической медвежьей желчи и 0,2 г сухого экстракта пчелиного подмора. Выбор дозировки действующих веществ базировался на анализе литературных данных о терапевтической эффективности монокомпонентных суппозитория, выпускаемых фармацевтической промышленностью [3, 18, 23, 24].

В связи с тем, что количество действующих компонентов в составе суппозитория превышало 5%, нами были проведены предварительные исследования по определению их фактора замещения для обеих основ. В результате испытаний было установлено, что для Suppocire NA-15 и Witepsol H 12 он составляет 0,95 и 0,78, соответственно.

Поскольку активные субстанции представляли собой неоднородные порошки, состоящие из крупных частиц размером более 100 мкм, их предварительно измельчали в вибрационной криомельнице CryoMill. Рассчитанное количество основы помещали в фарфоровую чашу и расплавляли на водяной бане-термостате при температуре плавления ( $50 \pm 1$ ) °С. Для обеспечения равномерности распределения лекарственных веществ в суппозиторной основе исследовали возможность использования при изготовлении суппозитория ПАВ – твина-80 и эмульгатора Т-2. Кроме того, целесообразность введения твина-80 обусловлена его пенетрационными свойствами, обеспечивающими проникновение лекарственных компонентов в ткани предстательной железы через крипты и лакуны внутренней поверхности прямой кишки [21]. Измельченные ранее лекарственные вещества растирали в агатовой ступке с твином-80 и/или эмульгатором Т-2 и поочередно добавляли частями к расплавленной полуостывшей

основе, тщательно перемешивали. Формы для выливания суппозитория с объемом гнезда 2,0 смазывали глицерином. Суппозиторную массу разливали в формы, которые помещали в холодильник на 30 минут, затем извлекали из нее суппозитории, упаковывали и помещали в холодильник при температуре  $(4 \pm 2) ^\circ\text{C}$ . В результате были изготовлены комбинированные суппозитории массой 2,0 г. Состав полученных суппозитория представлен в Табл. 1.

**Таблица 1. Состав экспериментальных образцов суппозитория с медвежьей желчью и пчелиным подмором**

Составы	№ 1		№ 2		№ 3		№ 4	
	в %	на одну свечу, г	в %	на одну свечу, г	в %	на одну свечу, г	в %	на одну свечу, г
Медвежья желчь кристаллическая	1	0,02	1	0,02	1	0,02	1	0,02
Сухой экстракт пчелиного подмора	10	0,2	10	0,2	10	0,2	10	0,2
Suprocire NA-15	88	1,75	-	-	87,5	1,76	-	-
Witepsol H 12	-	-	88	1,79	-	-	86	1,75
Твин-80	1	0,02	-	-	1	0,02	2	0,04
Т-2	-	-	1	0,02	0,5	0,01	1	0,02

Качество суппозитория, изготовленных по разработанным прописям, оценивали в процессе хранения по следующим показателям: подлинность, количественное содержание действующих компонентов, органолептический контроль (внешний вид, однородность, цвет), средняя масса и отклонение от средней массы, температура плавления, время полной деформации, распадаемость, растворение, pH водного извлечения, размер частиц. С этой целью готовые суппозитории упаковывали в контурную ячейковую упаковку, хранили в условиях холодильника при температуре  $(4 \pm 1) ^\circ\text{C}$  и подвергали контролю через 3, 6, 9, 12 мес.

Полученные суппозитории с медвежьей желчью и пчелиным подмором имели цилиндрическую форму с закругленным концом и гладкой поверхностью; средняя длина составила  $(3,2 \pm 0,2)$  см, максимальный диаметр 0,8 см. Цвет суппозитория был от желтого до желто-бурого, что обусловлено наличием медвежьей желчи. Суппозитории составов №№ 1 и 2 получились достаточно хрупкими, легко крошились. Наблюдалась седиментация активных компонентов в основании суппозитория и вследствие этого неравномерность окраски, поэтому дальнейшие исследования суппозитория составов №№ 1 и 2 не проводились.

Суппозитории составов №№ 3 и 4 на продольном срезе были однородны, не содержали видимых механических включений, воздушных стержней, были твердыми при комнатной температуре.

Результаты качественного и количественного анализа представлены в Табл. 2. В условиях ВЭЖХ в качестве маркеров выбраны урсодезоксихолиевая и глутаминовая кислоты. Для разделения и повышения чувствительности детектирования аминокислоты химически модифицировали фенилизотиоцианатом. Результаты ВЭЖХ-анализа свидетельствуют о том, что в исследуемых условиях хроматографирования урсодезоксихолиевая и глутаминовая кислоты с величинами времени удерживания около 7,5 и 5,5 мин. соответственно хорошо отделяются от других компонентов медвежьей желчи и сухого экстракта пчелиного подмора, что позволило рекомендовать данный метод как для целей идентификации действующих компонентов суппозиторий, так и для целей стандартизации разрабатываемой лекарственной формы.

*Таблица 2. Качественный и количественный состав суппозиторий с медвежьей желчью и сухим экстрактом пчелиного подмора*

№ п/п	Идентифицированное соединение	Молекулярная формула	Содержание вещества, мг/г
1	Урсодезоксихолиевая кислота	$C_{24}H_{40}O_4$	0,76
2	Холестерол	$C_{27}H_{48}O_2$	0,02
3	Холевая кислота	$C_{24}H_{40}O_5$	0,06
4	Дезоксихолевая кислота	$C_{24}H_{40}O_4$	0,01
5	Изомеры холевой кислоты	$C_{24}H_{40}O_5$	0,04
6	Лейцин	$C_6H_{13}NO_2$	0,04
7	Глицин	$C_2H_5NO_2$	0,04
8	Аспартовая кислота	$C_4H_7NO_4$	0,17
9	Аланин	$C_3H_7NO_2$	0,55
10	Фенилаланин	$C_9H_{11}NO_2$	13,31
11	Пролин	$C_5H_9NO_2$	13,66
12	Серин	$C_3H_7NO_3$	11,27
13	Треонин	$C_4H_9NO_3$	11,09
14	Метионин	$C_5H_{11}NO_2S$	16,14
15	Тирозин	$C_9H_{11}NO_3$	13,98
16	Глутаминовая кислота	$C_5H_9NO_4$	31,07
17	Валин	$C_5H_{11}NO_2$	10,42

Значимым показателем качества суппозиторий, содержащих нерастворимое ни в основе, ни в воде вещество, является степень его дисперсности. Она влияет на равномерность распределения вещества в суппозиторной массе, точность его дозирования, а также на процесс высвобождения и полноту проявления терапевтического действия лекарственного препарата в целом.

Установлено, что измельчение медвежьей желчи и пчелиного подмора с твином-80 и эмульгатором Т-2 позволило значительно уменьшить степень дисперсности веществ по сравнению с первоначальной. Такое сочетание эмульгаторов обеспечивает размер частиц

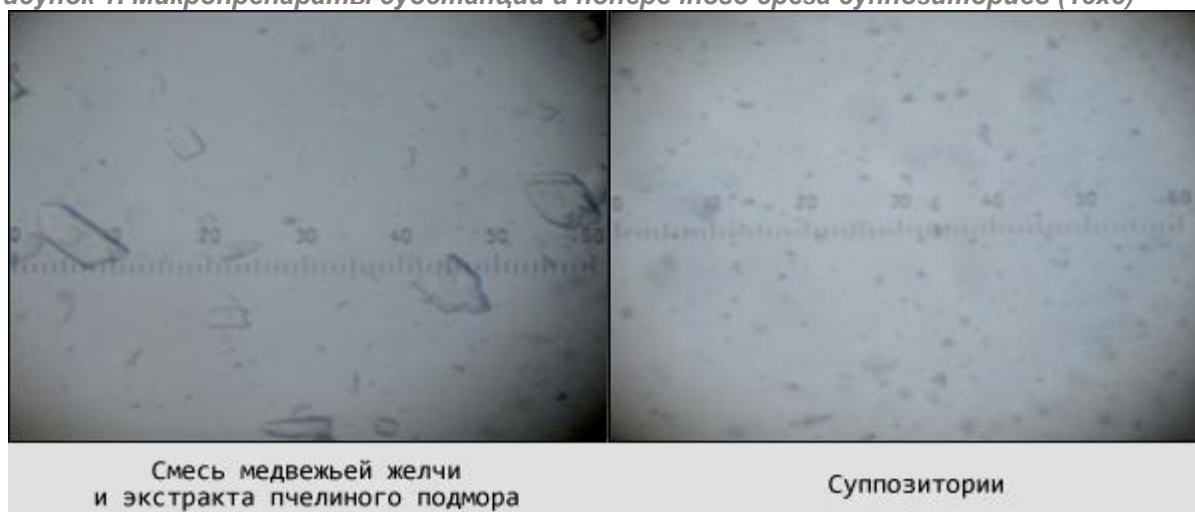
субстанций до 40 мкм, с преобладанием фракции частиц до 10 мкм, что свидетельствует об удовлетворительной степени дисперсности лекарственных веществ.

Результаты оценки качества комбинированных суппозиториях с медвежьей желчью и экстрактом пчелиного подмора составов №№ 3 и 4 представлены в Табл. 3 и на Рис. 1.

**Таблица 3. Показатели качества комбинированных суппозиториев с медвежьей желчью и пчелиным подмором**

Показатели качества	Номер состава		Согласно требованиям ГФ XII / ГФ XIII
	№ 3	№ 4	
Средняя масса, г	2,01	2,03	1,00 - 4,00
Отклонение от средней массы, %	1,54	0,57	± 5,00
Температура плавления, °С	36,80	36,90	Не выше 37,00
Время полной деформации, мин	8,52	9,28	Не более 15,00
Распадаемость, мин	19,34	21,57	Не более 30 мин
рН водного извлечения	5,38 ± 0,02	5,52 ± 0,01	5,00-7,00
Размер частиц, мкм	5 - 30	5 - 40	Не более 100 мкм

**Рисунок 1. Микропрепараты субстанций и поперечного среза суппозиториев (15x8)**



Результаты изучения скорости и полноты высвобождения урсодезоксихолиевой кислоты и суммы аминокислот из суппозиториев в зависимости от вида основы по тесту «Растворение» представлены в Табл. 4.

Как видно из данных, представленных в Табл. 3 и 4 и на Рис. 1, суппозитории, изготовленные на основах Witepsol H 12 и Suppocire NA-15 с добавлением комплекса ПАВ твина-80 и эмульгатора Т-2, отвечают требованиям Государственной Фармакопеи XII и XIII издания, предъявляемым к ректальным лекарственным формам. Кроме того, в результате изучения стабильности ингредиентов и показателей качества установлено, что разработанные суппозитории стабильны в течение 12 месяцев.



**Таблица 4. Результаты высвобождения урсодезоксихолиевой кислоты и суммы аминокислот (в пересчете на глутаминовую кислоту) из суппозиториев (%) в зависимости от вида суппозиторной основы**

Время (мин)	Вид суппозиторной основы			
	Suprocire NA-15		Witepsol H 12	
	Урсодезоксихолиевая кислота	Сумма аминокислот	Урсодезоксихолиевая кислота	Сумма аминокислот
5	19,01 ± 2,19	27,83 ± 3,27	17,63 ± 4,03	24,61 ± 2,02
10	30,56 ± 3,07	38,51 ± 2,71	23,32 ± 3,97	33,78 ± 3,55
15	51,43 ± 3,18	53,84 ± 2,34	43,05 ± 3,11	49,50 ± 2,98
20	74,96 ± 2,91	76,80 ± 2,07	69,58 ± 2,60	72,41 ± 3,39
25	90,30 ± 2,78	85,29 ± 3,94	82,26 ± 3,05	80,39 ± 2,25
45	97,47 ± 3,40	98,52 ± 3,21	96,07 ± 4,00	95,85 ± 3,62

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований для лечения хронического простатита предложены суппозитории, содержащие в своем составе в качестве активных компонентов медвежью желчь кристаллическую и сухой экстракт пчелиного подмора. Полученные комбинированные суппозитории позволят расширить ассортимент отечественных лекарственных препаратов, используемых в терапии заболеваний предстательной железы.

## Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Солихов Д.Н. Современные методы лечения хронического простатита (обзор литературы) // Нефрология. 2009. № 2. С. 86-91.
2. Аверина Т.В., Березнякова М.Э. Простатопротекторная активность суппозиториев «Липропрост» на модели скипидарного простатита // Запорожский медицинский журнал. 2010. № 3. С. 89-91.
3. Берикашвили З.Н., Боер И.В. Антибактериальная активность экстрактов пчелиного подмора // Вестник КрасГАУ. 2009. № 3. С. 197-199.
4. Терешин А.Т. и др. Вибромагнитолазерная терапия в комплексной немедикаментозной коррекции эректильной дисфункции у больных хроническим простатитом // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. XIX. № 4. С. 67.
5. Государственная фармакопея РФ XII издания (ч. 2). М.: Медицина, 2010. 607 с.
6. Государственная фармакопея РФ XIII издания. Том II. // FEMB.RU: Федеральная электронная медицинская библиотека. 2015. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML) (дата обращения: 10.03.2016)

7. Гриценко В.И., Рубан Е.А., Пуляев Д.С. Обоснование технологии и термогравиметрический анализ суппозитория с растительным сырьем для лечения заболеваний предстательной железы // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 3. С. 128-132.
8. Гурцкой Р.А. Физические факторы и лекарственные суппозитории в комплексной терапии больных хроническим бактериальным простатитом: автореф. дисс. ... канд. мед.наук. М., 2006. 26 с.
9. Дзюба В.Ф., Полковникова Ю.А., Сливкин А.И. Мягкие лекарственные формы: учебно-методическое пособие по дисциплине Фармацевтическая технология [Электронный ресурс]. 2015. URL: [http://www.pharm.vsu.ru>sources/atlfai3.pdf](http://www.pharm.vsu.ru/sources/atlfai3.pdf) (дата обращения: 16.12.2015)
10. Коротков В.А. Сравнительный анализ рынка простатопротекторов Казахстана, России и Украины // *Вестник ЮКГФА*. 2013. № 3 (64). С. 6-10.
11. Краснюк И.И., Михайлова Г.В. Практикум по технологии лекарственных форм: учебник. М.: Академия, 2006. С. 245-257.
12. Крупин А.В., Крупин В.Н., Артифексова А.А. Значение микробного фактора в патогенезе хронического бактериального простатита // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. Т. 8. № 2. С. 106-110.
13. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 256 с.
14. Лечебные свойства желчи медведя // *BAKUMEDINFO.RU: Информационный медицинский справочник*. 2013. URL: [http://bakumedinfo.com/index.php?option=com\\_content&id=6208:2013-01-04-10-16-52](http://bakumedinfo.com/index.php?option=com_content&id=6208:2013-01-04-10-16-52) (дата обращения: 18.02.2016)
15. Немцев С.В. и др. Хитозан из подмора – новый продукт пчеловодства // *Пчеловодство*. 2001. № 5. С. 50-51.
16. Осипов П.Г. Альтернативная коррекция кровотока в простате в период мужского климакса, сочетанного с хроническим простатитом // *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. 2014. № 11 (182). Выпуск 26. С. 19-23.
17. Братчиков О.И. и др. Повышение клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения больных хроническим простатитом // *Урология*. 2008. № 4. С. 44-49.
18. Размахнин В.Е. Желчь диких животных – ценнейший лекарственный продукт // *Охота и охотничье хозяйство*. М.: Экология, 1988. № 7. С. 14–15.
19. Маркова И.И. и др. Разработка состава и технологии суппозитория для лечения проктологических заболеваний // *Материалы X Международной конференции «Фармакологический фундамент современной медицины, проблемы и пути их решения. Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы»*. Минск, 2012. С. 417-419.
20. Коротков В.А. и др. Разработка методик качественного и количественного анализа суппозитория с экстрактом маклюры оранжевой // *Актуальные вопросы фармацевтической науки и практики*. 2014. № 2 (15). С. 27-30.
21. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей / Под ред. Лопаткина Н.А. М.: Литтера, 2006. 824 с.
22. СанПиН 2.3.2 1078-01 п.п. 1.10.7.1
23. Сертификат соответствия № РОСС RU.0001.10АЯ79
24. Сертификат соответствия № BOSTI/РОСС RU.0001.040007С 11-67

25. Ситдыкова М.Э., Перчаткин В.А. Опыт применения препарата простанорма в лечении больных хроническим простатитом // Казанский медицинский журнал. 2002. № 4. С. 305-306.
26. Смирнов В.А. Лекарственная терапия хронического простатита // «ФАРМиндекс-Практик». 2006. № 10. С. 46-55.
27. СТО 222401001-003-2012 «Медвежья желчь. Технические условия».
28. Ермакова Н.Ю. и др. Технология получения экстракта из пчелиного подмора. // Биотехнология. 2010. Т.3. № 2. С. 89-95.
29. ТУ 9882-005-60758298-10
30. Харисова Н.М. Физико-химические характеристики желчи животных разных видов и человека // Биология. 2006. № 8. С. 57-61.
31. Целебная фауна / Под ред. В.В. Корпачева. М.: Наука, 1989. 186 с.

## Experimental substantiation of suppositories' composition which contain bioactive substances of animal origin for chronic prostatitis' treatment

**Rud'ko E. A.**

*candidate of pharmaceutical sciences, Head of Department; Scientific Center "Signal"*

**Antochin A. M.**

*candidate of engineering sciences, Deputy Director for Science; Scientific Center "Signal"*

**Bykova E. M.**

*junior researcher; Scientific Center "Signal"; e-mail: bykova2016.bykova@yandex.ru*

**Rumiantseva E. V.**

*junior researcher; Scientific Center "Signal"*

The article presents the results of experimental studies on the development of optimal composition and technology of complex suppositories for chronic prostatitis' treatment, which contain crystalline bear's bile and dry extract derived from dead bee bodies. Standardization of the developed drugs was established. It is found that obtained suppositories accord to organoleptic, physical, chemical and technological characteristics meet the requirements of the normative documentation.

**Keywords:** suppositories, technology, chronic prostatitis, bear's bile, extract derived from dead bee bodies

## References

1. Al-Shukri S.H. Solihov D.N, "Modern methods of treatment of chronic prostatitis (review of literature)." *Nefrologiya*. 2 (2009): 86-91.
2. Averina T.V. Bereznyakova M.E, "Prostatitis protective activity of "Liproprost" suppositories on the model of turpentine prostatitis." *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 3 (2010): 89-91.
3. Berikashvili Z.N. Boer I.V, "Antibacterial activity of extracts of Apis Mellifera." *Vestnik KrasGAU*. 3 (2009): 197-199.

4. Tereshin A.T. et al. "Combined vibration, magnet and laser therapy in complex non-pharmacological correction of erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis." *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 4 (2012): 67.
5. Russian State Pharmacopoeia XII edition (part 2). Moscow: Medicina, 2010. Print.
6. Russian State Pharmacopoeia XIII edition (Vol.2). Available at: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML)
7. Gricenko V.I. Ruban E.A. Pulyaev D.S, "Substantiation of technology and thermal gravimetric analysis suppositories with vegetable raw materials for the treatment of prostate disease." *Fundamentalnye issledovaniya*. 3 (2014): 128-132.
8. Gurckoj R.A, Physical factors and medicinal suppository in the treatment of patients with chronic bacterial prostatitis. PhD Thesis. Moscow: 2006. Print.
9. Dzyuba V.F. Polkovnikova Yu.A. Slivkin A.I, Soft formulations: a teaching guide on the subject Pharmaceutical Technology. Available at: <http://www.pharm.vsu.ru/sources/atlfaz3.pdf>
10. Korotkov V.A, "Comparative analysis of prostatoprotektor market in Kazakhstan, Russia and Ukraine." *Vestnik JuKGFA*. 3 (2013): 6-10.
11. Krasnyuk I.I. Mihajlova G.V, Workshop on technology of medicinal forms: a textbook. Moscow: Academia, 2006. Print.
12. Krupin A.V. Krupin V.N. Artifeksova A.A, "The value of the microbial factor in the pathogenesis of chronic bacterial prostatitis." *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2 (2013): 106-110.
13. Kul'chavenya E.V., Nejmark A.I. Prostatitis. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Print.
14. Medicinal properties of bear bile. Available at: [http://bakumedinfo.com/index.php?option=com\\_content&id=6208:2013-01-04-10-16-52](http://bakumedinfo.com/index.php?option=com_content&id=6208:2013-01-04-10-16-52)
15. Nemcev S.V. et al. "Chitosan from *Apis Mellifera* – a new product of beekeeping." *Pchelovodstvo*. 5 (2001): 50-51.
16. Osipov P.G, " Alternative correction of blood flow in the prostate during male menopause, combined with chronic prostatitis." *Nauchnye vedomosti BelGU, Seriya Medicina. Farmaciya*. 11 (2014): 19-23.
17. Bratchikov O.I. et al. "Increased clinical and immunological effectiveness of complex treatment of patients with chronic prostatitis." *Urologiya*. 4 (2008): 44-49.
18. Razmahnin V.E, "The bile of wild animals – a valuable medicinal product." *Ohota i ohotnich'e hozyajstvo*. 7 (1988): 14-15.
19. Markova I.I. et al. Development of composition and technology of suppositories for the treatment of proctologic diseases. Proceedings of X International Conference "Pharmacological foundations of modern medicine, the problems and their solutions. Medical and social ecology of personality: state and prospects." Minsk, 2012. Print.
20. Korotkov V.A. et al. "Development of methods for qualitative and quantitative analysis of suppositories using extract of *Maclura pomifera*." *Aktual'nye voprosy farmacevticheskoy nauki i praktiki*. 2 (2014): 27-30.
21. Lopatkin N.A, (Editor) Rational pharmacotherapy in urology: a guide for practitioners. Moscow: Littera, 2006. Print.
22. SanPiN 2.3.2 1078-01 item 1.10.7.1

23. Certificate of conformity № РОСС RU.0001.10АЯ79
24. Certificate of conformity № BOSTI/РОСС RU.0001.040007С 11-67
25. Sitdykova M.E., Perchatkin V.A, "Experience with prostanorm drug in the treatment of patients with chronic prostatitis." *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 4 (2002): 305-306.
26. Smirnov V.A, "Drug therapy of chronic prostatitis." *FARMindeks-Praktik*. 10 (2006): 46-55.
27. Bear bile. Specifications. STO 222401001-003-2012.
28. Ermakova N.Yu. et al. "The technology for producing an extract of *Apis Mellifera*." *Biotekhnologiya*. 2 (2010): 89-95.
29. TU 9882-005-60758298-10.
30. Harisova N.M, " Physico-chemical properties of bile from animals of different species and humans." *Biologiya*. 8 (2006): 57-61.
31. Korpachev V.V, (Editor) *Healing fauna*. Moscow: Nauka, 1989. Print.