



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005130746/15, 15.03.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.03.2004(30) Конвенционный приоритет:
20.03.2003 CU 2003-0062

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2006

(45) Опубликовано: 20.08.2008 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2140265 C1, 27.10.1999. RU 2144037
C1, 10.01.2000. CU 21519, 09.06.1987. CU
1184670, 17.06.1998.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
20.10.2005(86) Заявка РСТ:
CU 2004/000004 (15.03.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/082696 (30.09.2004)Адрес для переписки:
101990, Москва, Петроверигский пер.,4,
"Агентство Ермакова, Столярова и партнеры",
пат.пов. И.А.Столяровой

(72) Автор(ы):

ЛАГУНА ГРАНЬЯ Абилио Мелкуиадес (CU),
РОДРИГЕЗ ЛЕЙЕС Эдуардо Антонио (CU),
МАС ФЕРРЕЙРО Роса Мариа (CU),
КАРБАХАЛ КУИНТАНА Дэйси (CU),
АРРУЗАБАЛА ВАЛМАНА Мариа Де Лурдес
(CU),
МОЛИНА КУЭВАС Вивиан (CU),
ГОНЗАЛЕЗ КАНАВАЧИОЛО Виктор Луис (CU)

(73) Патентообладатель(и):

ЛАБОРАТОРИОС ДАЛМЕР С.А. (CU)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОЛУЧАЕМЫЙ ИЗ ПЛОДОВ КОРОЛЕВСКОЙ ПАЛЬМЫ
(ROYSTONEA REGIA), И СПОСОБ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПАЗИИ И ПРОСТАТИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, в частности к препарату для лечения и/или предотвращения доброкачественной гиперплазии простаты, простатита и алопеции. Лекарственный препарат для лечения и/или предотвращения доброкачественной гиперплазии простаты, простатита и алопеции, полученный из зеленых или зрелых плодов Королевской пальмы (Roystonea regia), содержащий смесь основных жирных кислот с количеством атомов углерода от 8 до 18, включая следующие жирные кислоты, свободные кислоты и/или эфиры: каприловая кислота (C8:0), каприновая кислота (C10:0), лауриновая кислота (C12:0), миристиновая кислота (C14:0), пальмитиновая кислота (C16:0),

пальмитолеиновая кислота (C16:1), октадекановая кислота (C18:0) и олеиновая кислота (C18:1), которая также включает линолевую кислоту (C18:2) и линоленовую (C18:3), взятые в определенном соотношении. Способ получения лекарственного препарата из плодов Королевской пальмы (Roystonea regia), включающий их сушку, помол, щелочной гидролиз гидроксидом щелочных или щелочноземельных металлов или гидроксидом аммония, экстракцию спиртом с 1-3 атомами углерода или углеводородом с 5-8 атомами углерода при нагревании и перемешивании, удаление органического растворителя, фильтрацию и выпаривание до сухого состояния. Вышеописанный препарат эффективен для лечения и/или предотвращения доброкачественной

R U 2 3 3 1 4 3 4 C 2

R U 2 3 3 1 4 3 4 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 36/889 (2006.01)**A61P 13/08** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005130746/15, 15.03.2004**(24) Effective date for property rights: **15.03.2004**(30) Priority:
20.03.2003 CU 2003-0062(43) Application published: **10.06.2006**(45) Date of publication: **20.08.2008 Bull. 23**(85) Commencement of national phase: **20.10.2005**(86) PCT application:
CU 2004/000004 (15.03.2004)(87) PCT publication:
WO 2004/082696 (30.09.2004)Mail address:
**101990, Moskva, Petroverigskij per.,4,
"Agentstvo Ermakova, Stoljarova i partnery",
pat.pov. I.A.Stoljarovoj**(72) Inventor(s):
**LAGUNA GRAN'Ja Abilio Melkuiades (CU),
RODRIGEZ LEJES Ehduardo Antonio (CU),
MAS FERREJRO Rosa Maria (CU),
KARBAKHAL KUINTANA Dehjsi (CU),
ARRUZAZABALA VALMANA Maria De Lurdes
(CU),
MOLINA KUEhVAS Vivian (CU),
GONZALEZ KANAVACHiOLO Viktor Luis (CU)**(73) Proprietor(s):
LABORATORIOS DALMER S.A. (CU)(54) **MEDICINAL PREPARATION OBTAINED FROM KING-PALM TREE (ROYSTONEA REGIA) FRUITS, AND METHOD OF ITS APPLICATION FOR PREVENTION AND TREATMENT OF PROSTATIC HYPERTROPHY AND PROSTATITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology.

SUBSTANCE: medicinal preparation for benign prostatic hypertrophy, prostatitis, and alopecia treatment and/or prevention, obtained from green or mature fruits of king-palm tree (*Roystonea regia*), comprising mix of basic fatty acids with 8 to 18 carbon atoms, including the fatty acids, free acids and/or ethers, as follows: caprylic acid (C8:0), capric acid (C10:0), lauric acid (C12:0), myristic acid (C14:0), palmitic acid (C16:0), palmitoleic acid (C16:1), octadecanoic acid (C18:0), and oleic acid (C18:1), also including certain proportions of linoleic acid

(C18:2) and linolenic acid (C18:3). Method of producing the medicinal preparation from fruits of king-palm tree (*Roystonea regia*) consists in fruits drying and grinding, basic hydrolysis either by alkaline/alkali-earth element hydroxide, or by ammonium hydroxide, extraction by 1-to-3-atomic alcohol or 5 to 8 hydrocarbon with heating and stirring, elimination of organic solvent, filtration and evaporation to dryness.

EFFECT: above described preparation is effective for benign prostatic hypertrophy and prostatitis treatment and prevention.

5 cl, 9 tbl, 8 ex

Технический раздел

Настоящее изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно - к новому лекарственному препарату и способу его получения из плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*), предназначенному для профилактики и/или лечения доброкачественной гиперплазии простаты (ДГП) и простатита. Описанный в изобретении препарат является смесью свободных жирных кислот и/или их сложных эфиров. Жирные кислоты и/или сложные эфиры содержат атомы углерода в количестве от 8 до 28, в особенности - от 8 до 18. В частности, указанная смесь состоит из насыщенных неразветвленных жирных кислот, содержащих 8, 10, 12, 14, 16 и 18 атомов углерода, а также мононенасыщенных жирных кислот, содержащих атомы углерода в соотношениях 16:1 и 18:1. Свободные жирные кислоты обогащаются посредством гидролиза сложных эфиров.

Описываемый препарат получают из плодов Королевской пальмы, которые предварительно сушат и измельчают, после чего полученное растительное сырье подвергают умеренному щелочному гидролизу; образующийся в результате этого омыленный материал подвергают селективной экстракции с помощью органических растворителей или селективной экстракции смеси жирных кислот. Результатом каждой из указанных выше процедур является препарат, который по своим фармакологическим свойствам аналогичен экстракту, получаемому без предварительного омыления.

Полученные таким образом смеси аналогичны активному ингредиенту, содержащемуся в различных фармацевтических составах, применяемых для лечения ДГП и простатита, а также других заболеваний, таких как алопеция и гирсутизм.

Областью настоящего изобретения является также фармацевтическая промышленность, так как получаемый лекарственный препарат может применяться как лекарственное средство (или входить в состав лекарственных средств) для лечения ДГП, простатита, алопеции и гирсутизма.

Ранее применявшиеся методы

Простата представляет собой железу, расположенную непосредственно под мочевым пузырем. ДГП является заболеванием, наблюдающимся более чем у половины мужчин старше 50 лет. ДГП состоит в увеличении мышечных волокон и эпителиальной структуры железы, результатом чего может быть непроходимость мочевых путей, которая часто требует хирургического вмешательства для облегчения симптомов задержки мочи, таких как нарушения мочеиспускания, включая никтuriю (Madsen et Bruske witz, Curr Opinion Nephrol Hipert 4: 455-459, 1995). В то время как хирургическая операция, в частности - трансуретральная резекция, остается основным средством лечения пациентов, страдающих от указанной патологии, в последнее время появилось множество новых способов ее лечения (Oesterling, New Engl. J. Med 332: 99-109, 1995; Geller et al., J. Clin. Endocrinol Metab. 80, 745-756, 1995), среди которых неинвазивные хирургические процедуры и различные виды лекарственной терапии, например, применение ингибиторов фермента 5α -редуктазы (Boyle et al. Urology; 48: 398-405, 1996), антагонистов альфа-адренорецепторов и фитотерапевтических экстрактов.

Мужские половые гормоны играют очень важную роль в патологической этиологии заболевания; в частности, это относится к тестостерону, который с помощью 5α -редуктазы оказывается преобразованным в свое более активное производное вещество - дигидротестостерон (ДГТ), связываемый с андрогенными рецепторами и способствующий синтезу белка и обусловленному им росту клеток. Предполагается, что повышенная активность 5α -редуктазы может приводить к ДГП, так как у пациентов, страдающих от указанной патологии, отмечается повышение уровня ДГТ в 4-6 раз.

Точная причина развития ДГП неизвестна, однако несомненно, что это заболевание связано с функцией яичек, а его частота увеличивается с возрастом. Андрогеном, обуславливающим рост простаты, является ДГТ, который образуется в простате из тестостерона; при этом катализатором реакции является фермент 5α -редуктаза. Проведенные исследования показали, что рост простаты непосредственно связан с повышением уровня ДГТ. В то же время, у мужчин старше 50 лет, выработка эстрадиола

увеличивается по сравнению с андрогенами; при этом в экспериментальных моделях эстрогены способствуют развитию гиперплазии простаты, действуя в качестве синергистов ДГТ.

5 Симптомы ДГП связаны с непроходимостью или раздражением уретры, беспокоящих пациентов. Среди наблюдаемых симптомов отмечаются следующие: никтурия, дизурия, снижение объема и силы мочеотделения, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря и задержка мочи. Большинство симптомов развиваются постепенно, но с прогрессирующим заболеванием усиливаются, что приводит к необходимости назначения лекарственной терапии.

10 Поэтому для лечения ДГП широко применяются α -адренергические антагонисты, такие как альфузозин (alfuzosin), доксазозин (doxazosin), теразозин (terazosin) и т.п. (Chappie, Eur. Urol 29, 129-144, 1996), а также экстракты некоторых растений. В настоящее время фитотерапевтические средства широко распространены в Европе и Соединенных Штатах, составляя 80% всех лекарств, применяемых для лечения ДГП.

15 В частности, хорошо известны экстракты плодов Пальмы сереноа (*Sabal serrulata*, син. *Serenoa repens*) и корня Крапивы двудомной (*Urtica dioica*). Были проведены контролируемые клинические испытания двойным слепым методом, целью которых было сравнение действия экстрактов Пальмы сереноа и финастерида, являющегося сильнодействующим ингибитором 5 α -редуктазы. Результаты испытаний показали, что 6-месячные курсы лечения с применением каждого из средств обнаружили их одинаковую
20 эффективность (Carrago et al. Prostate 29, 231-240, 1996; Marks et al. Journal of Urology 163: 1451-1456, 2000). В то же время, в клинической практике для лечения ДГП используется экстракт корня Крапивы двудомной (*Urtica dioica*). Некоторые биологические и гистологические данные подтвердили влияние экстрактов корня на рост
25 андроген-зависимых клеток простаты.

Механизм действия экстракта Пальмы сереноа до конца не выяснен и, по-видимому, является комплексным действием нескольких факторов. Так, проведенные исследования показали, что он может вызывать неконкурентное торможение альфа-адренорецепторов, что предполагает действие, аналогичное действию тамсулозина (tamsulosin). Другие
30 авторы полагают, что вещества, содержащиеся в Пальме сереноа приводят к сжатию эпителия, возможно, вызываемому разрывом железы, что позволяет предположить механизм действия, аналогичный воздействию финастерида, связанного с торможением фермента 5 α -редуктазы, которое, по-видимому, и лежит в основе фармакологического действия экстракта (Niederprum et al., Annals N.Y. Acad Sci, 768, 227-30, 1995).

35 Андрогенная алопеция часто встречается среди мужчин и женщин и является андроген-зависимой, т.к. облысение напрямую связано с уровнем фермента 5 α -редуктазы; при этом андрогеном, отвечающим за выпадение волос, является ДГТ, получаемый из тестостерона под действием вышеупомянутого фермента. Так, в лобной зоне облысевших мужчин было отмечено повышение уровня 5 α -редуктазы (Bingham KD et al., J. Endocrinology 57,
40 111, 1973), в то время как мужчины, испытывающие дефицит фермента 5 α -редуктазы, не страдают от облысения (Ebling FJ, Clin Endocrinol Metab 319, 1986).

Известно, что облысение представляет собой широко распространенное явление, которое может начинаться уже с завершением периода полового созревания. Поэтому существует необходимость в разработке средств, которые использовались бы для
45 профилактики облысения как среди мужчин, так и среди женщин.

Как известно, липидные экстракты Пальмы сереноа (*Saw palmetto*) тормозят выработку гормона ДГТ, блокируя 50% центров связывания ДГТ с рецепторами и его проникновение в ядра клеток простаты, сильно замедляя деятельность фермента 5 α -редуктазы. Поэтому
50 экстракты плодов растения указанного вида используются в лечении алопеции (WO 9702041, USA 6019976 и WO 9833472).

Экстракт Пальмы сереноа (*Saw palmetto*), применяемый в фармацевтической промышленности для лечения ДГП, представляет собой смесь жирных кислот, содержащих стеринны и высокомолекулярные спирты, получаемые из плодов растения одним из

известных способов (EP 0541853, EP 0492305, EP 0250953, USA Patent 6039950, Cristoni, Fitoterapia 68, 355, 1997; DeSwaef Nat Prod Letters 7, 223, 1996). Однако лишь немногие авторы указывали на какой-либо метод, который был бы таким простым и экономичным, как тот, что предлагается в настоящем изобретении для получения лекарственного препарата из плодов растения семейства арековых (Arecaceae), в данном случае - плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*).

Раскрытие изобретения

Процедура получения препарата, составляющего предмет настоящего изобретения, основана на сушке зрелых плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*). Зрелые плоды измельчают до получения мелкого порошка, размер частиц которого составляет менее 5000 мкм. Затем этот порошок подвергается (или не подвергается) щелочному гидролизу, проводимому с участием гидроксидов щелочных или щелочноземельных металлов, а также органических гидроксидов, в частности - тех из них, которые отличаются низким молекулярным весом, особенно, гидроксидов натрия, калия, кальция или аммония; за описанным процессом следует селективная экстракция в органических растворителях или селективная экстракция при помощи CO₂ в надкритическом состоянии.

Растительное сырье (прошедшее или не прошедшее гидролиз) подвергается экстракции в обычном адсорбционном экстракторе, где жирные кислоты и/или сложные эфиры отделяются от остальных компонентов, содержащихся в плодах, методом селективной экстракции в подходящем растворителе (например, в спиртах с 1-3 атомами углерода или углеводородах с 5-8 атомами углерода). К таким растворителям относятся метанол, этанол, 2-пропанол, гексан, пентан, изопентан, гептан и октан.

Выход получаемого продукта составляет от 5 до 20%. В полученный состав смеси кислот входят насыщенные кислоты с 12, 14, 16 и 18 атомами углерода, а также ненасыщенные кислоты с содержанием атомов углерода, равным 16:1 и 18:1. Их качественный и количественный состав приведен в Таблице 1.

Общий анализ вещества, полученного из плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*), показывает, что его состав отличается высокой безопасностью и хорошо переносится, что представляет собой существенное преимущество, подтверждаемое результатами испытаний на токсичность, проводившихся на грызунах и не выявивших токсичности, связанной с тестируемым веществом.

Цель настоящего изобретения подробно описывается (хотя и не ограничивается) следующими примерами.

Пример 1

Берут 5 кг свежих плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) и выдерживают в печи при постоянно контролируемой температуре 45°C в течение 7 дней. В мельнице сухие плоды измельчают до частиц размером 1500-2000 мкм; берут 1000 г полученного порошка и помещают в смесительный реактор, где проводится щелочной гидролиз. Затем продукт подвергается экстракции при участии 10 л гексана, нагревании до 55°C и постоянном перемешивании в течение 36 часов. Затем продукт отфильтровывают и выпаривают до состояния сухости при температуре 50°C с использованием вакуума. Масса продукта на выходе составляет 98,5 г; в Таблице 2 показан его состав, определенный методом газовой хроматографии.

Пример 2

Берут 10 кг свежих плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) и выдерживают в печи при постоянно контролируемой температуре 45°C в течение 7 дней. В мельнице сухие плоды измельчают до частиц размером не более 1500 мкм; берут 1500 г полученного порошка и подвергают щелочному гидролизу. Затем продукт подвергается экстракции при нагревании до 60°C в течение 48 часов в аппарате Сокслета при участии 10 л этанола. После этого органический раствор удаляют, отфильтровывают и выпаривают до состояния сухости при температуре 50°C с использованием вакуума. Полученный экстракт взвешивают и подвергают анализу методом газовой хроматографии. Состав экстракта приведен в Таблице 3.

Пример 3

Берут 5 кг свежих плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) и выдерживают в печи при постоянно контролируемой температуре 45°C в течение 7 дней. В мельнице сухие плоды измельчают до частиц размером 1500-1800 мкм; берут 1000 г полученного порошка и подвергают щелочному гидролизу. Затем продукт подвергается экстракции при участии 10 л гептана, нагревании до 60°C и постоянном перемешивании в течение 50 часов. После этого растворитель удаляют и выпаривают до состояния сухости при температуре 65°C с использованием вакуума. Полученный экстракт взвешивают и подвергают анализу методом газовой хроматографии. Состав экстракта приведен в Таблице 4.

Пример 4

Берут 5 кг свежих плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) и выдерживают в печи при постоянно контролируемой температуре 45°C в течение 7 дней. В мельнице сухие плоды измельчают до частиц размером 1000-1800 мкм; берут 1000 г полученного порошка и обрабатывают гидроксидом аммония до увлажнения всего порошка. Затем порошок подвергается экстракции при участии 10 л гексана, нагревании до 55°C и постоянном перемешивании в течение 36 часов. После этого растворитель удаляют и выпаривают до состояния сухости при температуре 50°C с использованием вакуума. Полученный экстракт взвешивают и подвергают анализу методом газовой хроматографии. Состав экстракта приведен в Таблице 5.

Пример 5

Для оценки действия липидного экстракта, полученного из плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*), самцы белых мышей (OF1), весящие 30-40 г, были взяты для прохождения периода адаптации к лабораторным условиям в течение 7 дней, при контролируемой температуре (25±2°C) и влажности. По окончании адаптационного периода животные были произвольно разделены на несколько опытных групп. Экстракт плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) был взвешен в растворе Tween-20/H₂O; при этом дозы вводились перорально (5 мл/кг); контрольное животное получало дозу раствора. Осажденный тестостерон растворялся в растительном масле и однократно вводился внутримышечно (в/м) в количестве 100 мг/кг. Животные были произвольно разделены на следующие группы: 1) отрицательная контрольная группа; 2) положительная контрольная группа (животным вводили тестостерон и перорально давали вышеупомянутый раствор); 3), 4) и 5) животным внутримышечно (в/м) вводили тестостерон и перорально давали экстракт плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) в количестве 200, 400 и 800 мг/кг соответственно; и 6) животным вводили тестостерон и перорально давали экстракт плодов Пальмы сереноа (*Saw palmetto*) в количестве 400 мг/кг.

По завершении периода дозирования (14 дней) мышей умертвили, их брюшную полость вскрыли надрезом по срединной брюшной линии, простаты отделили и взвесили. Результаты в испытуемой и контрольной группах были сопоставлены методом Манна-Уитни. Результаты теста приведены в Таблице 6.

Как выяснилось, внутримышечные (в/м) инъекции осажденного тестостерона (100 мг/кг) вызвали значительное увеличение массы простаты в абсолютном выражении и в отношении к массе тела, по сравнению с отрицательной контрольной группой.

Пероральное введение препарата, составляющего предмет изобретения (200-800 мг/кг), в течение 2 недель привело к значительному (и зависящему от дозы) ингибированию индуцированному увеличению размеров простаты; при этом наиболее высокий показатель ингибирования тестостерона (92,7%) наблюдался при введении максимальной дозы (800 мг/кг). Кроме того, было отмечено значительное (и зависящее от дозы) ингибирование увеличения отношения массы простаты к массе тела; при этом наиболее высокий показатель ингибирования (96,6%) также наблюдался при введении максимальной дозы (800 мг/кг). В то же время, многократное введение доз экстракта Пальмы сереноа (*Saw palmetto*) (400 мг/кг) ингибировало увеличение простаты на 62% и уменьшило отношение МП/МТ на 59%, оказавшись менее эффективным по сравнению с экстрактом плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*), который при тех же дозах дал показатели

ингибирования, равные 77% и 72% соответственно.

Результаты, полученные в настоящем эксперименте, подтверждают эффективность экстракта плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) при ГП, индуцированной у мышей, выразившуюся в дозозависимом уменьшении размеров простаты; при этом показатель ингибирования достигал 96,6% при введении дозы, равной 400 мг/кг, что превышает соответствующий показатель ингибирования, полученный при введении такой же дозы экстракта Пальмы сереноа (*Saw palmetto*).

Пример 6

Для оценки действия липидного экстракта, полученного из плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*), самцы крыс Sprague Dawley, весящие 250-270 г, были взяты для прохождения периода адаптации к лабораторным условиям в течение 7 дней при контролируемой температуре ($25\pm 2^\circ\text{C}$) и влажности. По окончании адаптационного периода животные были произвольно разделены на несколько опытных групп. Экстракт плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) был взвешен в растворе Tween-20/ H_2O ; при этом дозы вводились перорально (5 мл/кг); контрольное животное получало дозу раствора. Пропионат тестостерона растворялся в растительном масле и вводился подкожно (п/к) в количестве 4 мг/кг в течение 14 дней.

Крысы были произвольно разделены на 6 опытных групп: 1) отрицательная контрольная группа (растительное масло); 2) положительная контрольная группа (вышеупомянутый раствор + тестостерон); 3), 4) и 5) животным внутримышечно (в/м) вводили тестостерон и перорально давали экстракт плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) в количестве 50, 200 и 400 мг/кг соответственно; и 6) животным вводили тестостерон и перорально давали экстракт плодов Пальмы сереноа (*Saw palmetto*) в количестве 400 мг/кг.

По завершении периода дозирования (2 недели) крыс умертвили кровопусканием, их брюшную полость вскрыли надрезом по срединной брюшной линии, простаты отделили и взвесили. Результаты в испытуемой и контрольной группах были сопоставлены методом Манна-Уитни. Результаты теста приведены в Таблице 7.

Как выяснилось, внутримышечные (в/м) инъекции осажденного тестостерона (100 мг/кг) вызвали значительное увеличение массы простаты в абсолютном выражении и в отношении к массе тела, по сравнению с отрицательной контрольной группой.

Как показали наблюдения, подкожное введение тестостерона в количестве 4 мг/кг в течение 14 дней привели к значительному увеличению массы простаты и отношения массы простаты к массе тела, по сравнению с отрицательной контрольной группой. Введение перорально экстрактов плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) и Пальмы сереноа (*Saw palmetto*) в количестве 400 мг/кг в течение 2 недель значительно ингибировало увеличение размеров простаты, индуцированное введение тестостерона; при этом показатель ингибирования составил 41 и 58% соответственно. Введение экстракта плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) в количестве 400 мг/кг также существенно уменьшило отношение массы простаты к массе тела; при этом показатель ингибирования составил 45%.

Результаты, полученные в ходе исследования, подтверждают эффективность курса лечения экстрактом плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) при дозировке, равной 400 мг/кг, в течение 14 дней, в отношении крыс, ранее получавших тестостерон; при этом было отмечено ингибирование увеличения размеров простаты относительно массы тела (45%), что является положительной оценкой потенциального терапевтического применения экстракта плодов королевской пальмы.

Пример 7

Для оценки действия липидного экстракта, полученного из плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*), самцы крыс Sprague Dawley, весящие 250-270 г, были взяты для прохождения периода адаптации к лабораторным условиям в течение 7 дней при контролируемой температуре ($25\pm 2^\circ\text{C}$) и влажности. По окончании адаптационного периода животные были произвольно разделены на несколько опытных групп. Пропионат тестостерона растворялся в растительном масле и вводился подкожно (п/к) ежедневно в

количествах 3 и 4 мг/кг в течение 14 дней.

Экстракт плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) был взвешен в растворе Tween-20/H₂O; при этом дозы вводились перорально (5 мл/кг), контрольные животные получали дозу раствора.

5 Крысы, получавшие тестостерон в количестве 3 мг/кг, были разделены на 5 опытных групп: 1) отрицательная контрольная группа (растительное масло); 2) положительная контрольная группа (вышеупомянутый раствор + тестостерон); 3), 4) экстракты плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) (50 и 200 мг/кг) + тестостерон и 5) экстракт плодов Пальмы сереноа (*Saw palmetto*) (200 мг/кг) + тестостерон. В свою очередь, 10 животные, получавшие тестостерон в количестве 4 мг/кг, были разделены на 6 опытных групп: 1) отрицательная контрольная группа (растительное масло); 2) положительная контрольная группа (вышеупомянутый раствор + тестостерон); 3, 4, 5) экстракты плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) в количествах 50, 200 и 400 мг/кг + тестостерон, 6) экстракт плодов Пальмы сереноа (*Saw palmetto*) в количестве 400 мг/кг + 15 тестостерон. Продолжительность экспериментов составляла 14 дней для всех экспериментальных курсов. Результаты исследований показаны в Таблицах 8 и 9.

Пример 8

В исследовании принимали участие кролики массой от 4 до 5 кг. Перед началом исследования и по окончании курса приема экстракта плодов Королевской пальмы 20 (*Roystonea regia*) производились замеры длины волос каждого из кроликов. Длина волос измерялась до, во время и после перорального введения экстракта плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*); интервал между замерами составлял 4 недели. После седации у каждого животного был выбрит участок спинной части площадью один квадратный дюйм, после чего произведено взвешивание волос, снятых с этого участка.

25 После бритья кролики были разделены на 4 группы, по 5 кроликов в каждой. Кролики группы 1 получали один раз в день экстракт плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) в количестве 400 мг, в то время как кролики группы 2 получали один раз в день дозу контрольного раствора. Кролики группы 3 ежедневно получали 400 мг экстракта плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*), в две дозы по 200 мг, а кролики группы 4 30 получали контрольный раствор, распределенный на 2 дозы, аналогично группе 3.

Произошедшие изменения массы волос, росших на указанных участках, были сопоставлены с помощью Дисперсионного анализа для сравнения данных, полученных в 2 группах, а также критерия Уилкоксона для парных выборок изменений внутри группы. Такие изменения считались значительно различающимися при $p < 0,05$

35 Результаты данного исследования показывают, что рост волос кроликов из групп 1 и 3 значительно превосходил рост волос кроликов из групп 2 и 4; при этом было также отмечено увеличение массы волос по сравнению с ее первоначальным значением. Такие результаты подтверждают возможность применения экстракта плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) для лечения алопеции.

40

| Состав жирных кислот, содержащихся в липидном экстракте плодов Королевской пальмы (<i>Roystonea regia</i>) | | Таблица 1. |
|--|--|------------|
| Компонент | Относительное содержание жирных кислот в смеси (%) | |
| Каприловая кислота (C8:0) | <3,0 | |
| Калриновая кислота (C10:0) | <3,0 | |
| Лауриновая кислота (C12:0) | 3,0-40,0 | |
| 45 Миристиновая кислота (C14:0) | 4,0-15,0 | |
| Пальмитиновая кислота (C16:0) | 10,0-80,0 | |
| Пальмитолеиновая кислота (C16:1) | 0,15-20,0 | |
| Октадекановая кислота (C18:0) | 0,1-5,0 | |
| Олеиновая кислота (C18:1) | 3,0-50,0* | |

50 *Соответствует хроматографическому пику, в котором происходит извлечение олеиновой кислоты (60-70% пика), линолевой кислоты (25-40% пика) и линоленовой кислоты (<10% хроматографического пика)

| Состав жирных кислот, содержащихся в липидном экстракте плодов Королевской пальмы (<i>Roystonea regia</i>) | | Таблица 2. |
|--|--|------------|
| Компонент | Относительное содержание жирных кислот в смеси (%) | |

| | |
|----------------------------------|------|
| Каприловая кислота (C8:0) | 1,0 |
| Каприновая кислота (C10:0) | 1,0 |
| Лауриновая кислота (C12:0) | 5,7 |
| Миристиновая кислота (C14:0) | 4,4 |
| Пальмитиновая кислота (C16:0) | 75,1 |
| Пальмитолеиновая кислота (C16:1) | 1,9 |
| Октадекановая кислота (C18:0) | 1,9 |
| Олеиновая кислота (C18:1) | 9,1 |

5

Таблица 3.

Состав жирных кислот, содержащихся в липидном экстракте плодов Королевской пальмы (Roystonea regia)

| Компонент | Относительное содержание жирных кислот в смеси (%) |
|----------------------------------|--|
| Каприловая кислота (C8:0) | 1,0 |
| Каприновая кислота (C10:0) | 1,0 |
| Лауриновая кислота (C12:0) | 3,2 |
| Миристиновая кислота (C14:0) | 5,5 |
| Пальмитиновая кислота (C16:0) | 27,1 |
| Пальмитолеиновая кислота (C16:1) | 18,5 |
| Октадекановая кислота (C18:0) | 0,3 |
| Олеиновая кислота (C18:1) | 43,4 |

10

15

Таблица 4.

Состав жирных кислот, содержащихся в липидном экстракте плодов Королевской пальмы (Roystonea regia)

| Компонент | Относительное содержание жирных кислот в смеси (%) |
|----------------------------------|--|
| Каприловая кислота (C8:0) | 1,0 |
| Каприновая кислота (C10:0) | 1,0 |
| Лауриновая кислота (C12:0) | 31,6 |
| Миристиновая кислота (C14:0) | 12,7 |
| Пальмитиновая кислота (C16:0) | 13,0 |
| Пальмитолеиновая кислота (C16:1) | 1,7 |
| Октадекановая кислота (C18:0) | 2,3 |
| Олеиновая кислота (C18:1) | 36,6 |

20

25

Таблица 5.

Состав жирных кислот, содержащихся в липидном экстракте плодов Королевской пальмы (Roystonea regia)

| Компонент | Относительное содержание жирных кислот в смеси (%) |
|----------------------------------|--|
| Каприловая кислота (C8:0) | 1,0 |
| Каприновая кислота (C10:0) | 1,0 |
| Лауриновая кислота (C12:0) | 19,7 |
| Миристиновая кислота (C14:0) | 9,7 |
| Пальмитиновая кислота (C16:0) | 14,8 |
| Пальмитолеиновая кислота (C16:1) | 0,2 |
| Октадекановая кислота (C18:0) | 3,8 |
| Олеиновая кислота (C18:1) | 49,8 |

30

35

40

Таблица 6.

Действие липидного экстракта плодов Королевской пальмы (Roystonea regia) на мышей с индуцированной гиперплазией простаты (ГП)

| Вводимое средство | Дозы (мг/кг) | Кол-во | МТ | МП | МП/МТ | % I |
|--------------------------|--------------|--------|-----------|-----------------|--------------|------|
| Контрольная группа (-) | - | 10 | 36,0±0,7 | 25,7±3,2 | 0,72±0,09 | - |
| Контрольная группа (+) | - | 10 | 35,5±0,68 | 54,7±3,8+++ | 1,55±0,12+++ | - |
| Экстракт Roystonea regia | 200 | 10 | 35,4±0,77 | 38,7±2,6**55,1 | 1,09±0,08* | 55,4 |
| Экстракт Roystonea regia | 400 | 9 | 33,7±1,2 | 32,3±1,2**77,2 | 0,96±0,03** | 71,8 |
| Экстракт Roystonea regia | 800 | 11 | 33,6±0,7 | 26,6±1,9***96,6 | 0,78±0,04*** | 92,7 |
| Экстракт Saw palmetto | 400 | 8 | 34,3±0,84 | 36,6±2,5**62,1 | 1,06±0,06** | 59,0 |

МТ - масса тела (г),
 МП - масса простаты (мг),
 % I - ингибирование в %,
 +++ - p<0,001 отношение между показателями отрицательной и положительной контрольной групп, тест Манна-Уитни,
 * p<0,05,
 ** p<0,01,
 *** p<0,001, по сравнению с контрольной группой.

50

Таблица 7.

Действие липидного экстракта плодов Королевской пальмы (Roystonea regia) на крыс с индуцированной гиперплазией простаты (ГП)

| Вводимое средство | Дозы (мг/кг) | Кол-во | МТ | МП | % I | МП/МТ | % I |
|--------------------------|--------------|--------|------------|----------------|-----|-------------|-----|
| Контрольная группа (-) | 0 | 10 | 354,7±6,9 | 576,03±51,4 | - | 1,6±0,15 | - |
| Контрольная группа (+) | 0 | 10 | 339,5±6,5 | 916,07±34,4+++ | - | 2,7±0,12+++ | - |
| Экстракт Roystonea regia | 50 | 9 | 322,5±10,2 | 895,4±34,6 | 6 | 2,7±0,11 | 0 |
| Экстракт Roystonea regia | 200 | 9 | 335,3±6,4 | 838,05±30,9 | 23 | 2,5±0,09 | 19 |
| Экстракт Roystonea regia | 400 | 10 | 342,4±6,4 | 776,01±35,4* | 41 | 2,2±0,11* | 45 |

МТ - масса тела (г),
 МП - масса простаты (мг),
 % I - ингибирование в %,
 +++ - p<0,001 отношение между показателями отрицательной и положительной контрольной групп,
 * p<0,05,
 ** p<0,01,
 *** сравнение с контрольной группой, тест Манна-Уитни.

Таблица 8.

Действие липидного экстракта плодов Королевской пальмы (Roystonea regia) на крыс с индуцированной гиперплазией простаты (ГП)

| Вводимое средство | Дозы (мг/кг) | Кол-во | МТ | МП |
|--------------------------|--------------|--------|--------------|------------------------|
| Контрольная группа (-) | 0 | 9 | 507,0±35 | 1,43±0,09 |
| Контрольная группа (+) | 0 | 8 | 886,0±78,8++ | 2,69±0,26+++ |
| Экстракт Roystonea regia | 50 | 10 | 684,8±34,7* | 2,05±0,11* |
| Экстракт Roystonea regia | 200 | 10 | 693,1±36,5* | 2,11±0,13 ^a |
| Экстракт Saw Palmetto | 200 | 10 | 710,0±43,3 t | 2,08±0,14 ^a |

МТ - масса тела (г),
 МП - масса простаты (мг),
 ++ p<0,01,
 +++ - p<0,001 отношение между показателями отрицательной и положительной контрольной групп,
 * p<0,05,
^a: p=0,05, сравнение с контрольной группой, тест Манна-Уитни.

Таблица 9.

Действие липидного экстракта плодов Королевской пальмы (Roystonea regia) на крыс с индуцированной гиперплазией простаты (ГП)

| Вводимое средство | Дозы (мг/кг) | Кол-во | МТ | МП | МП/МТ | % I |
|--------------------------|--------------|--------|------------|----------------|-------------|------|
| Контрольная группа (-) | 0 | 10 | 354,7±6,90 | 576,03±51,4 | 1,6±0,15 | - |
| Контрольная группа (+) | 0 | 10 | 339,5±6,50 | 916,07±34,4+++ | 2,7±0,12+++ | - |
| Экстракт Roystonea regia | 50 | 9 | 322,5±10,2 | 895,40±34,6 | 2,7±0,11 | 6,0 |
| Экстракт Roystonea regia | 200 | 9 | 335,3±6,40 | 838,05±30,9 | 2,5±0,09 | 22,9 |
| Экстракт Roystonea regia | 400 | 10 | 342,4±6,40 | 776,01±35,4* | 2,2±0,11* | 41,2 |
| Экстракт Saw palmetto | 400 | 10 | 328,5±6,80 | 720,1±41,8** | 2,2±0,12* | 57,6 |

МТ - масса тела (г),
 МП - масса простаты (мг),
 % I - показатель ингибирования (%),
 ++ p<0,01,
 +++ - p<0,001 отношение между показателями отрицательной и положительной контрольной групп,
 * p<0,05,
 ** p<0,01,
 t: p=0,06 сравнение с контрольной группой, тест Манна-Уитни.

Формула изобретения

1. Лекарственный препарат для лечения и/или предотвращения доброкачественной гиперплазии простаты, простатита и алопеции, полученный из зеленых или зрелых плодов Королевской пальмы (Roystonea regia), содержащий смесь основных жирных кислот с количеством атомов углерода от 8 до 18, включая следующие жирные кислоты, свободные кислоты и/или эфиры: каприловая кислота (C8:0), каприновая кислота (C10:0), лауриновая кислота (C12:0), миристиновая кислота (C14:0), пальмитиновая кислота (C16:0), пальмитолеиновая кислота (C16:1), октадекановая кислота (C18:0) и олеиновая кислота (C18:1), которая также включает линолевую кислоту (C18:2) и линоленовую (C18:

3) при следующем соотношении компонентов, %:

| | | |
|---|----------------------------------|-----------|
| 5 | Каприловая кислота (C8:0) | <3,0 |
| | Каприновая кислота (C10:0) | <3,0 |
| | Лауриновая кислота (C12:0) | 3,0-40,0 |
| | Миристиновая кислота (C14:0) | 4,0-15,0 |
| | Пальмитиновая кислота (C16:0) | 10,0-80,0 |
| | Пальмитолеиновая кислота (C16:1) | 1,5-20,0 |
| | Октадекановая кислота (C18:0) | 0,1-5,0 |
| | Олеиновая кислота (C18:1) | 3,0-50,0, |

10 при этом препарат используется в ежедневных дозах от 50 до 1000 мг и преимущественно в дозах от 150-1000 мг в одной единице твердой формы (капсулы, мягкие гелевые капсулы, таблетки), в жидкой форме (эмульсии), в виде суппозиторий, настоек, лосьонов или шампуней местного действия.

15 2. Способ получения лекарственного препарата из плодов Королевской пальмы (*Roystonea regia*) по п.1, включающий их сушку, помол, щелочной гидролиз гидроксидом щелочных или щелочноземельных металлов или гидроксидом аммония, экстракцию спиртом с 1-3 атомами углерода или углеводородом с 5-8 атомами углерода при нагревании и перемешивании, удаление органического растворителя, фильтрование и выпаривание до сухого состояния.

20 3. Способ по п.2, где сушку проводят при температуре от 10 до 100°C в течение 1-1000 ч, помол осуществляют до размера частиц менее 6000 мкм, экстрагируют в течение 1-50 ч при температуре от 0-70°C.

4. Способ по п.2 или 3, где углеводород выбран из группы пентан, гексан, гептан, октан.

25 5. Способ по п.2 или 3, где спирт выбран из группы метанол, этанол, n-пропанол, 2-пропанол.

30

35

40

45

50