



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80953 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 35/64 (2006.01)

A61K 9/14

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АПІДОБАВКИ З ТРУТНЕВИХ ЛИЧИНОК І ПРОПОЛІСУ ЯК ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) 20040503584

(22) 13.05.2004

(24) 26.11.2007

(72) ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, UA,
БОГУЦЬКА ОЛЕНА ЄВГЕНІЙВНА, UA, ЧЕРКАСОВА
АНТОНІНА ІВАНІВНА, UA, ПРОХОДА ІРИНА
ОЛЕКСІЙВНА, UA, ЯРНИХ ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА,
UA, ДИКИЙ ІГОР ЛЕОНІДОВИЧ, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA, ТИХОНОВ ОЛЕКСАНДР
ІВАНОВИЧ, UA(56) RU 2 150 950 C1, 20.06.2000
RU 98104282 A, 27.02.1999

(57) Застосування апідобавки з трутневих личинок і прополісу як протитуберкульозного засобу, виготовленого переважно у формі ліофілізованого порошку, яке відрізняється тим, що вказаний протитуберкульозний засіб містить компоненти у співвідношенні (мас. % за сухою речовиною):

трутневі личинки 99,82 - 99,94
екстракт прополісу 0,06 - 0,18.

Винахід відноситься до фармації та медицини, а саме до лікарських засобів природного походження і призначений для лікування і профілактики туберкульозу.

Протягом останніх років спостерігається зростаюча динаміка захворюваності на туберкульоз як в цілому світі, так і в Україні. Цей фактор у сукупності з інтенсивним розвитком первинної стійкості та полірезистентності збудників захворювання до існуючих препаратів обумовлює актуальність пошуку нових ефективних лікарських засобів для боротьби з туберкульозом.

Сучасний арсенал протитуберкульозних препаратів представлений, насамперед, засобами синтетичного походження переважно імпортного виробництва, які відзначаються серйозними побічними ефектами і високою вартістю.

Відомі вітчизняні синтетичні протитуберкульозні препарати, такі як ізоніазид, канаміцин, піразинамід, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол тощо [1].

При різних механізмах дії на збудників туберкульозу та корекції патологічного стану відомі препарати об'єднують наявність великого переліку побічних ефектів: головний біль, безсоння, втрата пам'яті, поліневрити, атрофія

зорового нерву, судоми та ін. (ізоніазид), розвиток невриту слухового нерву, мікрогематурія, альбумінурія, циліндрурія (канаміцин), алергічні реакції, диспепсичні явища, неспокій (піразинамід), дисфункції печінки і підшлункової залози, лейкопенія, нефротоксичність (рифампіцин), дерматит, серцебиття, вестибулярні розлади, порушення слуху, можлива блокада нервово-м'язової проводимості навіть до зупинки дихання (стрептоміцин), артралгія, лихоманка, біль у животі, анорексія, галюцинації, порушення формули крові, жовтяниця тощо (етамбутол).

Відомо також використання у комплексній протитуберкульозній терапії засобів рослинного походження, зокрема зборів лікарських рослин [2]. У цьому випадку фітотерапія забезпечує вплив на туберкульозний процес протизапальними рослинами (солодка, малина, береза, ромашка, кульбаба та ін.) та зниження гепатотоксичної дії синтетичних засобів шляхом використання рослин з гепатопротекторною активністю (пижма, кроп, кропива, календула та ін.). Крім зазначеної фармакологічної дії за допомогою рослинних засобів вирішується питання загальнозміцнюючої, адаптогенної, психостимулюючої, енергезуючої, детоксикуючої, імуно корегуючої фітотерапії.

(13) C2

(11) 80953

(19) UA

Загальним недоліком цих лікарських рослин при використанні в терапії туберкульозу є їх невисока фармакологічна активність у відношенні до збудників туберкульозу.

Відоме використання у комплексній фармакотерапії туберкульозу продуктів бджільництва, зокрема, прополісної олії, 20% водно-спиртового розчину прополісу, 4% розчину прополісу з 0,1% настояюю чистотілу [3, 4], проте немає даних про виражену протитуберкульозну активність зазначених засобів.

Відомі харчові добавки з трутневих личинок і прополісу, які проявляють антиоксидантну, імуномодуючу, протипухлинну активність [5]. Добавки використовують у вигляді ліофілізованого порошку або паст.

Авторами вперше визначена протитуберкульозна активність зазначених добавок.

Завданням винаходу є одержання нового протитуберкульозного засобу „Білар” природного походження з високою фармакологічною активністю і відсутністю негативних побічних ефектів. Єдиним протипоказанням до застосування засобу є індивідуальна алергічна реакція на продукти бджільництва.

Поставлене завдання вирішується шляхом використання апідобавок, які містять трутневі личинки і екстракт прополісу, у якості протитуберкульозного засобу.

Винаходом передбачено, що протитуберкульозний засіб, виготовлений переважно у формі ліофілізованого порошку, містить компоненти у співвідношенні (мас.% за сухою речовиною):

- трутневі личинки:	99,94-99,82
- екстракт прополісу	0,06-0,18.

Протитуберкульозна активність нового засобу визначається, насамперед, трутневими личинками, що обумовило їх високий вміст у засобі.

Екстракт прополісу використовується в заявленому засобі переважно як консервант. Самі трутневі личинки не проявляють антимікробної дії по відношенню до грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Додавання екстракту прополісу суттєво збільшує строки зберігання засобу „Білар” з декількох місяців до 1-го року. Вибір в якості консерванту прополісу зумовлений тим, що він відноситься до сировини природного походження і має виражену антимікробну дію. Вміст екстракту прополісу визначено експериментальним шляхом. В перерахунку на суху речовину, кількість екстракту прополісу складає від 0,06 г до 0,18 г на 100,0 г готового засобу „Білар”. Вміст 0,06 г екстракту прополісу за сухою речовиною відповідає допустимій концентрації консервантів у харчових добавках. Виходячи з того, що екстракт прополісу відноситься до практично нетоксичних лікарських засобів, можливе його використання як консерванту в заявленому засобі у кількості 0,18 г. Подальше збільшення концентрації екстракту

прополісу недоцільне, оскільки збільшуються тривалість технологічного процесу (час сушки), зростають витрати спирту етилового та прополісу, вартість, погіршуються органолептичні властивості засобу (гіркий смак).

Протитуберкульозний засіб „Білар” одержують шляхом подрібнення трутневих личинок до гомогенного стану, фільтрації гомогенату отриманої пастоподібної маси, змішування зі спиртовим екстрактом прополісу, заморожування, сублимаційної сушки.

Авторами вивчено хімічний склад засобу „Білар”, який містить різноманітні амінокислоти, жирні кислоти, мікроелементи, вітаміни та інші біологічно-активні речовини.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Для одержання протитуберкульозного засобу „Білар” 417,0г трутневих личинок піддавали грубому подрібненню на подрібнювачі типу м'ясорубки МИМ-300 та подрібнювачі тканин МРВW, потім гомогенізували шляхом пропускання через протирочну машину МП-80. Гомогенат трутневих личинок змішували з 1,3мл 10% спиртового екстракту прополісу в гомогенізаторі Usefestr FG 0,3. Для приготування 10% спиртового екстракту прополісу прополіс подрібнювали до розміру часток 1-5мм і проводили екстракцію 96% спиртом етиловим (співвідношення 1:10) протягом 32 годин при температурі 20-24°C з наступною фільтрацією через латунний фільтр. Засіб можна використовувати у формі паст як пезпосередньо, так і для виготовлення інших лікарських форм.

Для отримання засобу у формі ліофілізованого порошку гомогенат трутневих личинок „Білар” заморожували при температурі -20°C, і піддавали сублимаційній сушці.

Одержали 100,0 г готового продукту у формі ліофілізованого порошку наступного складу (г):

трутневі личинки:	99,94
екстракт прополісу	0,06

Одержаний протитуберкульозний засіб „Білар” у формі ліофілізованого порошку має жовтий колір та солодкий смак, гігроскопічний, добре розчинний в воді очищеній.

За допомогою різноманітних фізико-хімічних, хроматографічних та спектрофотометричних методів аналізу проведено фізико-хімічні дослідження та встановлено якісний склад біологічно-активних речовин заявленого засобу „Білар”. Суха речовина складає 95,0±4,1%. Засіб у формі ліофілізованого порошку містить 51,2±2,1% білка, 30,0±1,5% редуруючих цукрів, 4,8±1,0,5% жирів. Масова частка деценових кислот складає 7,9±1,0,4, сульфгідрильних груп - 1160,1±42,7 (мг/г). До складу засобу „Білар” входить багато макро- і мікроелементів: (Na, K, Mg, Ca, Zn, Cu, Mn та ін.), вітамінів (A, B₁ B₂, B₃, B₅, B₆, E). Токоферолі представлені А-токоферолом, (3-, у-токоферолом, а-токоферолом, які є дуже важливими біологічно-активними речовинами з антиоксидантною дією. В одержаному засобі виявлено 18 зв'язаних амінокислот. Особливо важливо, що „Білар” містить у своєму складі незамінні амінокислоти, які не синтезуються в

організмі а надходять з їжею. В засобі „Білар” міститься 4,8 % жирів. Загальний холестерин складає - 0,0484 мг/100 мг, у тому числі холестериноліпопротеїдів високої густини - 0,0029 мг/100мг. Кількість тригліцеридів - 0,830 мг/100 мг. До складу засобу „Білар” у формі ліофілізованого порошку входять 15 вищих жирних кислот (лінолева, ліноленова, арахідонова, стеаринова, пальмітинова, лаурінова, олеїнова та ін). Виявлені жирні кислоти, особливо поліненасичені (так звані „незамінні” або есенціальні кислоти) необхідні для нормального функціонування та розвитку організму. Вони приймають участь в побудові клітинних мембран та синтезі простогландинів, сприяють виведенню з організму холестерину. Крім жирних кислот в засобі „Білар” виявлено 4 види жовчних кислот (холестерол, літохолева, дезоксихолева, урсодезоксихолева).

Таким чином, до складу ліофілізованого порошку „Білар” входять життєво-важливі біологічно-активні речовини, такі як білки, жири, цукри, макро- і мікроелементи, вітаміни. „Білар” містить велику кількість деценових кислот, а також сульфідрильних сполук.

Приклад 2

При вивченні протитуберкульозної активності заявленого засобу „Білар” визначали його концентрацію, яка інгібує ріст мікобактерій при вирощуванні їх на щільному поживному середовищі культури штаму „Академія”. У досліді використовували стандартне середовище Левінштейна-Йенсена.

Були досліджені концентрації засобу „Білар” 15 мг/мл, 20 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл, 200 мг/мл. Отримані дані наведено в табл. 1.

- не має побічних ефектів (протипоказання: непериносимість продуктів бджільництва);
- виготовлений з природної вітчизняної сировини (достатня сировинна база);
- може бути виготовлений на хіміко-фармацевтичному виробництві з використанням стандартного обладнання;
- технологічний процес одержання екологічно безпечний.

Список джерел інформації:

1. Лекарственные препараты Украины (1999-2000). Справочник в 3-х томах, Харьков, «Прапор», Изд-во УкрФА, 1999. - Т. 1. - С. 430-432, С. 511-512. Т. 2. - С. 301-302, С. 411-413, С. 505-508. - Т. 3. - С. 231-234.
2. Барнаулов О. Д. Фитотерапия больных лёгочным туберкулёзом. ЗАО «ВЕСЬ», Санкт-Петербург, 1999, 415с.
3. Nerio H., Gadsikowska M. Propolis - kifereseh // Farm.pol. - 1981. - N 3. -S.133-135.
4. Дудов И.А., Филиппов А.А., Филиппова А.Ю. Прополис в комплексном лечении туберкулеза легких // Апитерапия Сегодня (сборник IV). Материалы IV научно-практической конференции по апитерапии (11-13 июня 1995 г.). Рыбное, 1995. - С. 96-97.
5. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. - В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. - М., 1973. - Вып. 13. - С. 47-57.

Таблица 1

Протитуберкульозна активність заявленого засобу „Білар”

Активність	Концентрація засобу									
	200 мг/мл		100 мг/мл		50 мг/мл		20 мг/мл		15 мг/мл	
	МІК	ММБК	МІК	ММБК	МІК	ММБК	МІК	ММБК	МІК	ММБК
	Активний	Активний	Активний	Активний	Активний	Активний	Активний	Активний	Активний	Активний

Примітка. МІК - мінімальна інгібуюча концентрація.

ММБК - мікобактерицидна концентрація.

Визначення токсичності заявленого протитуберкульозного засобу „Білар”, одержаного за заявленим способом, проводили на білих щурах лінії Вістар масою 150-170 г при пероральному і внутрішньобрюшинному введенні.

Згідно класифікації Сидорова К.К. [5], препарат є практично нетоксичним. ЛД₅₀ складає при введенні per os - біля 15000 мг/кг маси тварини, а при внутрішньобрюшинному - біля 5000 мг/кг.

Таким чином, авторами вперше вивчено протитуберкульозну активність апідобавок з вмістом трутневих личинок та екстракту прополісу і заявлено новий протитуберкульозний засіб „Білар”. Новий засіб має переваги перед існуючими протитуберкульозними засобами:

- має високу протитуберкульозну активність;
- практично нетоксичний;