



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38993 (13) A

(51) 7 A61K35/64

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ІН'ЄКЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ МАТОЧНОГО МОЛОЧКА БДЖІЛ

(21) 2000127423

(22) 22.12.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Лизогуб Віктор Григорович, Троян Тимофій Федорович, Загорій Володимир Антонович

(73) Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

(57) Ін'єкційний препарат маточного молочка бджіл, що включає ліофілізоване маточне молочко

і воду, який відрізняється тим, що додатково містить спирт етиловий ректифікат (96%) та розчин лугу, наприклад, гідроокису натрію, при наступному співвідношенні компонентів в розрахунку на 100 мл готового ін'єкційного препарату:

Ліофілізоване маточне молочко	0,5 - 1,0 г
Спирт етиловий ректифікат (96%)	5,0 - 10,0 мл
0,1N розчин гідроокису натрію	20,0 - 25,0 мл
Вода бідистильована для ін'єкцій	до 100 мл

Винахід, відноситься до медицини, точніше до експериментальної фармакології, а більш точно - до створення ін'єкційного препарату на основі маточного молочка бджіл.

Маточне молочко бджіл (ММ) - це комплексний біопродукт, що має унікальний набір біологічно активних речовин і здавна використовується в медицині. Проте широкого розповсюдження набула тільки таблетована форма ММ (наприклад, у Апілак [1]) і численні косметичні та лікувальні креми (наприклад, Віта апіноль [2]). Неодноразові спроби створити ін'єкційний препарат ММ для парентерального введення досі були невдалими. Це були, в основному, емульсії на фізіологічному розчині чи водні розчини ММ, які не повністю відповідали вимогам до ін'єкційної форми і тому не ввійшли в медичну практику, залишившись здобутком експериментальної фармакології.

Так, в експериментальній фармакології відомий ін'єкційний препарат ММ, який являє собою 1-2% емульсію натурального ММ на фізіологічному розчині [3]. У випробуваннях на дослідних тваринах цей препарат демонстрував протимікробну дію, низку серцево-судинних ефектів і загально-тонізуючу дію. Однак вказані ефекти, як відзначали самі дослідники, проявлялись нестабільно. Причини цього могли бути наступними: (1) для підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій використовувалось натуральне нестандартизоване ММ, отримане в різних виробничих умовах; (2) емульсія ММ на фізіологічному розчині погано всмоктується після ін'єкційного введення; і (3) ММ є лише частково розчинним у фізіологічному розчині, чим зумовлюється низька біодоступність його біологічно активних речовин.

Найближчим аналогом (прототипом) ін'єкційного препарату ММ, є відомий в експериментальній фармакології 1-2% розчин ліофілізованого ММ у воді [4]. У випробуваннях на дослідних тваринах цей препарат після внутрішньом'язового введення значно знижував артеріальний тиск, але негативно впливав на роботу серця. Ці ефекти можна пояснити відносно високим вмістом в ММ ацетилхоліну, що залишався негідролізованим в ін'єкційному препараті. Крім того, цей препарат є водним розчином ліофілізованого ММ, тобто містить тільки водорозчинні його компоненти. Як результат, біодоступність активних речовин ММ є низькою. За цих обставин 1-2% розчин ліофілізованого ММ у воді не було впроваджено в фармацевтичну і лікувальну практику.

Задача, яка вирішується винаходом полягає в забезпеченні більш повного розчинення біоактивних компонентів ММ, а також в зменшенні несприятливих побічних ефектів.

Технічний результат, що досягається винаходом, полягає в підвищенні ефективності ін'єкційного препарату маточного молочка бджіл за рахунок збільшення біодоступності його активних компонентів і інактивації (гідролізу) ацетилхоліну, що входить до складу маточного молочка, без термічної обробки.

Поставлена задача вирішується тим, що відомий ін'єкційний препарат маточного молочка бджіл, який включає ліофілізоване маточне молочко і воду, згідно винаходу, додатково містить спирт етиловий ректифікат (96%) та розчин лугу, наприклад гідроокису натрію, при наступному співвідношенні компонентів в розрахунку на 100

мл готового ін'єкційного препарату:

Ліофілізоване маточне молочко	0,5 - 1,0 г
Спирт етиловий ректифікат (96%)	5,0 - 10,0 мл
0,1N розчин гідроокису натрію	20,0 - 25,0 мл
Вода бідистильована для ін'єкцій	до 100 мл

Відмінною особливістю запропонованого ін'єкційного препарату ММ є використання в його складі складного водно-спиртово-лужного розчинника, адекватного багатокомпонентному складу такого унікального біопродукту, яким є ММ. Це дозволяє: (1) перевести в розчин всі біологічно активні його складові, (2) уникнути необхідності в термічній стерилізації препарату і (3) гідролізувати ацетилхолін, який негативно впливає на серцево-судинну систему. Як результат, значно підвищується ефективність ін'єкційного препарату ММ і знижується частота несприятливих побічних ефектів.

Ін'єкційний препарат ММ, згідно винаходу, готують наступним чином. Натуральне ММ піддають ліофілійній сушці. Із отриманого таким чином ліофілізованого ММ шляхом використання складного розчинника (з розрахунку на 0,5-1,0 г ліофілізованого ММ):

спирт етиловий ректифікат (96%)	5,0 - 10,0 мл
0.1N розчин гідроокису натрію	20,0 - 25,0 мл
вода бідистильована для ін'єкцій	до 100 мл

готують розчин, який фільтрують через 0,45-мкм чи більш тонкий мембранний фільтр і піддають ультрафіолетовому опроміненню впродовж 10-15 хвилин. В стерильних умовах отриманий 0,5-1,0% розчин ММ розфасовують в ампули ємністю 2, 5 чи 10 мл, призначені для внутрішньом'язового, внутрішньовенного чи внутрішньовенного крапельного введення. Зменшення концентрації ММ нижче 0,5% (і разової дози нижче 0,01 г) призведе до зниження ефективності препарату, а збільшення концентрації ММ вище 1,0% (і разової дози вище 0,05г) - до погіршення розчинності маточного молочка і посилення небажаного стимулюючого ефекту на центральну нервову систему. Оптимальний ефект від ін'єкційного препарату ММ досягається саме у вказаному діапазоні його концентрації.

Маточне молочко бджіл має добре встановлену безпечність. При внутрішньом'язовому введенні ММ в дозах 5, 10 і 20 мг/кг в гострих і хронічних дослідах на білих мишах, щурах і кроликах токсичної дії виявлено не було. Токсична дія в дослідах на білих мишах і кроликах виявлялась тільки після введення їм дуже високих доз - 100 мг/кг і вище - і характеризувалась пригніченням респіраторної функції та зниженням маси тіла [4]. Пероральний прийом 20-30 мг ММ на добу не спричиняв ні побічної, ні токсичної дії у людей [5].

Як показали випробування ін'єкційного препарату ММ за винаходом після внутрішньовенного введення 0,5-1,0% розчину в дозах 5, 10 і 20 мг/кг теплокровним тваринам (кішкам і кроликам) він спричинював виражений кардіотонічний ефект - посилював скоротливу діяльність інтактного серця

на 22-35% впродовж 10-15 хвилин. Артеріальний тиск у піддослідних тварин при цьому істотно не змінювався. Вказаний кардіотонічний ефект ін'єкційного препарату ММ не проявлявся в присутності 2,4-динітрофенолу, який, як відомо, блокує процеси окислювального фосфорування і синтез АТФ. Таким чином, є підстави вважати що запропонований препарат ММ істотно впливає на процеси окислювального фосфорування і синтез макроергічних сполук фосфору. Це знайшло підтвердження в подальших біохімічних дослідженнях.

0,5-1,0% розчин ММ за винаходом, в дозах 10 і 20 мг/кг при внутрішньо-черевному введенні білим щурам спричиняв істотний вплив на метаболічні енергозабезпечуючі процеси в міокарді: підвищував вміст АТФ ($p < 0,02$), активність АТФ-ази ($p = 0,02$) при незмінній активності фосфорілази, а також підвищував вміст SH-груп тіолових ферментів ($p < 0,05$).

0,5-1,0% розчин ММ за винаходом, в дозах 5 і 10 мг/кг при внутрішньовенному введенні кішкам збільшував об'ємну швидкість коронарного кровообігу на 21-37% впродовж 30-45 хвилин в залежності від дози. Артеріальний тиск при цьому істотно не змінювався.

0,5-1,0% розчин ММ за винаходом в дозах 5 і 10 мг/кг при внутрішньовенному введенні жабам і кішкам проявляв потужний антидотний ефект в умовах токсичної дії тілової отрути - нітрату кадмію (16 мг/кг внутрішньовенно) - на серцево-судинну систему тварин і запобігав їх загибелі.

Враховуючи тісний зв'язок між функцією міокарда, енергетичним обміном в міокарді і коронарним кровотоком, можна стверджувати, що ін'єкційний препарат ММ може стати перспективним підходом до лікування хронічної серцевої недостатності, оскільки він здатний істотно покращити енергетичний обмін в міокарді, зокрема підвищити концентрацію АТФ і АДФ в міокарді, а також активність тіолових ферментів у в тому числі АТФ-ази.

Таким чином, приведені експериментальні дані дають підставу рекомендувати ін'єкційний препарат ММ, для клінічного вивчення в якості (1) кардіопротекторного препарату метаболічної дії, який суттєво покращує енергозабезпечуючі процеси в міокарді, коронарний кровообіг і може бути перспективним в лікуванні хронічної серцевої недостатності, в тому числі III і IV функціональних класів, і (2) потужного антидоту для лікування хворих з гострою і хронічною інтоксикацією тіловою отрутою в токсикологічній і реанімаційній практиці.

Література:

1. Лупачев В.Ф. Апилак при лечении больных коронарным атеросклерозом и некоторые вопросы его фармакологии, Автореф. канд. дис., Калинин, 1966, с. 3-17.
2. Пейчев Г., Стойчев И., Торева Д. Относно противомикробното действие на пчелното млечице. Хигиена, 1963, 5, с.44-47.
3. Тодоров В. Някои фармакологични изследвания препарата от пчелното млечице апитонин. Експерим. мед. и морфол., 1963, том 2, № 4, с. 28-34.
4. Лупачев В.Ф. К фармакологии апилака. Ж.

Фармакология и токсикология. 1963, том 26, № 3, с. 333-338.

5.Кропачева Н.Н. К вопросу о лечебном эффекте апилака у больных атеросклерозом и

гипертонической болезнью. В кн.: XXI научная конференция. Вопросы морфологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Ярославль, 1965, с. 110-113.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
