



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 62577

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/48

A61K 36/185

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

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ АДАПТОГЕННОЇ ДІЇ

1

(21) 2003043257

(22) 11.04.2003

(24) 15.03.2006

(46) 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.

(72) Тихонов Олександр Іванович, Ярних Тетяна Григорівна, Яковлева Лариса Василівна, Міщенко Оксана Яківна, Лелека Марія Василівна, Данькевич Оксана Степанівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) RU 2192872 C1, 20.11.2002

Деримедведь Л.В., Тимченко В.А. БАДы на основе янтарной кислоты. Фармакологический анализ //Провизор.- 2002. - №13.- С.39-41.

Котенко О.М., Андреева С.В. та ін. Застосування квіткового пилку в медичній практиці // Вісник фармації.- 1993.- №1-2. - С.166-170.

Курякина Н.В., Алексеева О.А. и др. Лекарственные растения и препараты пчеловодства, применяемые в стоматологии. - Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2000.- С. 225-233.

Зарипов М.Х. Сок с росы небесной: Народная медовая энциклопедия.- Казань; Татарское кн. изд-во, 1995.- С.66-73.

2

Волошин О.І., Пішак О.В. та ін. Пилок квітковий (бджолина обніжка): клініко-експериментальні аспекти застосування у медицині //Ліки. - 1998.- №3.- С.31-38.

Рекомендации по применению биологически активной добавки к пище-пивных дрожжей с янтарной кислотой.

(57) 1. Фармацевтична композиція адаптогенної дії з вмістом бурштинової кислоти, яка **відрізняється** тим, що додатково містить квітковий пилок та наповнювач при співвідношенні компонентів (мас. %):

квітковий пилок	8-71
бурштинова кислота	3-30
наповнювач	решта.

2. Фармацевтична композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що як наповнювач містить аеросил або інший фармацевтично прийнятний замінник.3. Фармацевтична композиція за п.1 або п.2, яка **відрізняється** тим, що дозована у тверді желатинові капсули.

Винахід відноситься до медицини та фармації, а саме до фармацевтичних композицій на основі квітового пилку та бурштинової кислоти і може бути використаний як адаптогенний засіб для підвищення працездатності організму людини.

Підвищення адаптивних можливостей людини за допомогою лікарських засобів сприяє посиленню працездатності людини в ускладнених умовах, перешкоджає розвитку захворювань та може бути суттєвим елементом комплексної терапії патологічних станів, ось чому останніми роками зростає використання препаратів адаптогенної дії для профілактики та комплексної терапії захворювань різного генезу. З огляду на це, вивчення та створення нових адаптогенних засобів представляє науковий та практичний інтерес.

Підтримка працездатності організму в першу чергу залежить від стану системи енергопродукції.

Одним із відомих шляхів фармакологічної регуляції останньої є використання бурштинової кислоти та її солей як окремо, так і в комбінації з рослинними фенольними сполуками, які проявляють мембраностабілізуючі властивості та забезпечують ефективний антиоксидантний захист клітин [1]. Саме поєднання енергізуючих та мембраностабілізуючих властивостей дає змогу всебічно корегувати порушений гомеостаз організму та підвищувати його працездатність. Перевагу віддають препаратам на основі продуктів природного походження, що характеризуються відсутністю побічних ефектів та високою спорідненістю до організму людини. Серед природних об'єктів привертає увагу квітковий пилок (обніжка бджолини) (КП). Оригінальний біологічний склад КП визначає широкі можливості його використання. Провідні фармацевтичні фірми розвинених країн використовують КП

(13) C2

(11) 62577

(19) UA

у малих дозах не тільки як профілактичний засіб, але й як препарат для активізації та реабілітації фізичної і розумової діяльності при різних формах виснаження організму [2, 3, 4, 5].

До цих препаратів відносяться:

"Гранульований пилок", "Драже з пилом", "Поленепен", "Енергін" (Румунія), "Вітапростата-діст", "Блютенполен" (Німеччина), "Стимуланс-Діаб", "Апікомплекс" (Югославія), "Вітанол" (Аргентина), "Антиполен" (Японія), "Цернілтон" (Швеція), "Полен" (Польща). В даний час використовуються також харчові добавки, які містять обіжжя бджолине, такі як "Вітамінка квіткова", "Анти-каріес", "Анти-анемін", "Бі-полен", "Апілактин", "Апімонд", "Апісвіт", "Лактовіт", "Зелені манни" (Росія).

Проте названі препарати мають ряд загальних недоліків: нестійкість при зберіганні, короткий срок придатності, низьку біодоступність при пероральному застосуванні.

Перелік вітчизняних препаратів на основі КП дуже і дуже обмежений, що і виділяє завдання подальшого вивчення фармакологічної дії КП. З огляду на це представлялось актуальним створення комплексного адаптогенного засобу, що містить КП та БК.

Найближчими за фармакологічною дією до заявленої фармацевтичної композиції є біологічно-активна добавка (БАД) - янтавіт, що містить бурштинову кислоту та глюкозу [6].

Недоліком засобу є подразнення шлунково-кишкового тракту, що приводить до ймовірності виразкоутворення.

Аналогом за терапевтичною дією та хімічним складом до заявленої композиції є БАД - пивні дріжджі з бурштиною кислотою у формі таблеток, що містять комплекс вітамінів, мікроелементів та бурштинову кислоту [Рекомендации по применению биологически активной добавки к пище пивных дрожжей с янтарной кислотой] (додаються).

Недоліком даної БАД є можливість розвитку алергічних реакцій, зростання маси тіла та ін.

Завданням винаходу є створення нової фармацевтичної композиції у формі капсул "Поллентар", в якій шляхом поєднання квіткового пилку з бурштиною кислотою, забезпечується одержання ефективного засобу з вираженою адаптогенною дією у стабільній лікарській формі з тривалим терміном придатності.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у фармацевтичній композиції адаптогенної дії з вмістом бурштинової кислоти додатково передбачено використання квіткового пилку та наповнювача при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

квітковий пилок	8-71
бурштинова кислота	3-30
наповнювач	решта.

Оптимальною є композиція наступного складу (мас. %):

квітковий пилок	70,57
бурштинова кислота	29,40
аеросил	решта.

Винаходом передбачено використання у якості наповнювача аеросилу або іншого фармацевтичне прийнятого замінника.

Передбачено також використання заявленої

композиції при дозуванні у тверді желатинові капсули.

Кількісний і якісний склад заявленого адаптогенного засобу "Поллентар" визначений експериментальним шляхом і забезпечує оптимальні фармакологічні та технологічні властивості препарату.

Якщо вміст квіткового пилку менше 8мас.%, то спостерігається зниження фармакологічної активності засобу, при підвищенні вмісту квіткового пилку більше, ніж 71мас.% спостерігається підвищення рівня нестабільності та вологопоглинання композиції.

При зниженні вмісту бурштинової кислоти менше 3мас.% відбувається падіння адаптогенної активності композиції, а підвищення вмісту бурштинової кислоти більше за 30мас.% призводить до зростання рівня токсичності композиції.

Активні діючі речовини - квітковий пилок та бурштинова кислота обумовлюють широкий спектр фармакологічної дії засобу "Поллентар".

Наповнювач забезпечує високі технологічні властивості лікарської форми: оптимальну плинність, вологопоглинання, стабільність одержаної композиції, що дозволяє не лише легко фасувати її у тверді желатинові капсули, але й підвищує фармакологічну доступність засобу.

Компоненти, які входять до складу заявленого засобу відомі, проте їх композиція, що заявляється, нова, не відома з джерел інформації.

Заявлений адаптогенний засіб "Поллентар" одержують таким чином. У млинок поміщають розраховану кількість квіткового пилку та аеросилу, подрібнюють, потім просіюють через сито з розміром отворів 0,25мм. Кислоту бурштинову також просіюють через сито з розміром отворів 0,25мм. При необхідності її також подрібнюють. Завантажують в реактор з мішалкою спочатку суміш квіткового пилку з аеросилом, а потім бурштинову кислоту. Перемішування проводимо протягом 10-15 хвилин. Дозування суміші в капсули здійснюється об'ємним методом.

Одержують лікарський засіб з вираженим адаптогенним ефектом, що досягається за рахунок актопротекторних, антигіпоксичних властивостей, тобто заявлений засіб охоплює різноманітні механізми адаптації. Засіб не має побічної дії, практично нетоксичний. Єдине протипоказання до застосування - індивідуальна непереносимість продуктів бджільництва.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Враховуючи, що інтегральним показником адаптивності людини є її працездатність, актопротекторну (підвищення працездатності, витривалості) дію заявленої композиції оцінювали на моделі швидкісного, силового навантаження та визначали наявність антигіпоксичного ефекту, який є необхідним при виникненні кисневої недостатності в процесі праці.

Вивчення впливу засобу "Поллентар" на швидкісну витривалість проводили на моделі бігу щурів на третбані. Засіб "Поллентар" та його складові субстанції: квітковий пилок (КП) та бурштинову кислоту (БК) вводили внутрішньошлунково 1 раз на день протягом 15 діб трьом групам тварин.

"Поллентар" використовували в дозі 25мг/кг. Квітковий пилок та БК вводили відповідно в дозах 17,6мг/кг та 7,4мг/кг, що відповідають їх кількості в капсулах. Препаратом порівняння слугувала біологічно-активна добавка (БАД) - янтавіт в дозі 270мг/кг. Вказана доза перерахована з дози людини на дозу для щурів з використанням коефіцієнта стійкості за методом Риболовлева Ю.Р.. Тварини контрольної групи одержували еквівалентний об'єм дистильованої води. На тлі введення препаратів тварин тренували бігом на третбані протягом 10 хвилин при куті нахилу доріжки 10° і швидкості руху стрічки 25-28м/хв для створення стабільного фону працездатності і адаптації до тривалих навантажень. На 15-й день половині щурів кожної групи давали навантаження бігом до повного втомлення при швидкості руху стрічки 42м/хв і визначали тривалість бігу. Критерієм повного втомлення слугувала неспроможність тварин до подальшого бігу та втрата здатності реагувати на стимуляцію електричними розрядами на стартовій лінії бігової доріжки. Визначення часу виконання вправи проводили з точністю до 1 сек. З метою аналізу впливу вивчаємих об'єктів на метаболічні процеси визначали такі біохімічні показники у крові тварин: рівень глюкози, пірувата, лактата, ліпідів та рівень глікогену в печінці та м'язах. Показниками перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) слугував малоновий діальдегід (МДА), а показником антиоксидантного захисту відновлений глутатіон (ВГ). Одержані дані аналізували методом варіаційної статистики, використовуючи критерій Стьюдента.

Результати одержаних даних (табл.1) свідчать, що під впливом "Поллентару" відбувається вірогідне підвищення швидкісної витривалості тварин на 221% по відношенню до контрольної групи, коли препарат порівняння янтавіт сприяв приросту витривалості лише на 38%.

Актопротекторна активність квіткового пилку та бурштинової кислоти склала відповідно 128 та 112%, що вірогідно нижча за дію засобу "Поллентар".

Таблиця 1

Вплив засобу "Поллентар", квіткового пилку, бурштинової кислоти та таблеток "Янтавіт" на швидкісну витривалість тварин

Групи тварин	Доза, мг/г	Тривалість бігу "до відмови", хв.	Актопротекторна активність, %
Контроль			-
Поллентар	25,0		221%
Квітковий пилок	17,4		128%
Бурштинова кислота	7,6		112%
Таблетки "Янтавіт"	270		38%

Контроль (біг)		4,70±0,99	-
Поллентар	25,0	15,09±2,43	221%
Квітковий пилок	17,4	9,41±1,25/**	128%
Бурштинова кислота	7,6	9,98±1,11/**	112%
Таблетки "Янтавіт"	270	6,16±1,27/**	38%

* - відхилення вірогідні по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

Досліджені біохімічні показники свідчать, що введення засобу "Поллентар" та янтавіту на тлі фізичних тренувань сприяє адаптивній перебудові метаболічних процесів, що в кінцевому результаті приводить до підвищення ефективності тренувань та актопротекторного ефекту досліджуваних засобів.

За величиною актопротекторної активності засіб "Поллентар" перевершує препарат порівняння янтавіт, а їх адаптивний вплив на провідні ланки енергозабезпечуючих процесів: гліколіз та глюконеогенез, є більш багатограним та виразнішим, що проявляється більш вираженою активацією аеробних процесів, більш значному, у порівнянні з янтавітом, збереженню фонду глікогену в печінці. Композиція "Поллентар" більш інтенсивно, ніж янтавіт забезпечує антиоксидантний захист, тобто блокує ще один із відомих лімітуючих факторів працездатності - посилення ліпопероксидації.

Отже, актопротекторна дія засобу "Поллентар" зумовлена посиленням аеробних процесів метаболізму та антиоксидантною активністю.

Приклад 2

Здатність засобу "Поллентар" підвищувати силову витривалість тварин вивчали на моделі вису мишей на вертикальному стержні. "Поллентар" вводили дослідним групам тварин в дозах 12,5мг/кг, 25мг/кг, 50мг/кг та 100мг/кг протягом 7 діб та за годину до проведення тестування. Тварини контрольної групи одержували еквівалентний об'єм дистильованої води. Мишей фіксували на стержні за хвіст за допомогою еластичного шнура так, щоб голова ледве торкалася води. Тварини змушені були утримувати тіло так, щоб голова не занурювалась у воду. Критерієм повного втомлення слугувала неспроможність тварин до подальшого утримання тіла та занурення голови у воду на протязі 10сек.

Одержані дані представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Актопротекторна активність засобу "Поллентар" на моделі силового навантаження

Назва препарату	Доза, мг/кг	Термін вису тварин на шесті, хв.	Актопротекторна дія, %
Контроль		109,43±9,9	-
Поллентар	12,5	136,1±11,4*	24,3
Поллентар	25	141,8±10,2*	29,5
Поллентар	50	220,3±31,9*	101
Поллентар	100	129,6±6,2	18,6
БАД (півні дріжджі з бурштиновою кислотою)	586	121,3±4,2*	10,8

*- відхилення вірогідні по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

На даній моделі засіб "Поллентар" проявляє виражений актопротекторний ефект. За виразністю актопротекторної дії на моделі силового навантаження у мишей "Поллентар" перевершує об'єкт порівняння - БАД (пивні дріжджі з бурштиновою кислотою) в 2,3-9,4 рази.

Приклад 3

Враховуючи, що при інтенсивному фізичному навантаженні в працюючих органах розвивається гіпоксія, метою подальшого дослідження стало вивчення антигіпоксичної активності засобу "Поллентар".

Антигіпоксичну дію препарату оцінювали на

моделі нормобаричної гіперкапічної гіпоксії у мишей. Тварин поміщали в герметичну ємкість 0,2л та реєстрували час життя тварин в хв. до першого атонального вдиху. Засіб "Поллентар" вводили профілактично внутрішньошлунково в дозах 12,5мг/кг, 25мг/кг, 50мг/кг та 100мг/кг протягом 7 діб та за годину до гіпоксії. Препаратом порівняння слугувала БАД - пивні дріжджі з бурштиновою кислотою в дозі 586мг/кг. Вказана доза розрахована з середньотерапевтичної дози для людини на дозу для мишей за методом Риболовлева Ю.Р.

Одержані дані представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Антигіпоксична активність засобу "Поллентар" на моделі нормобаричної гіпоксії у мишей

Назва препарату	Доза,мг/кг	Термін життя тварин, хв.	% антигіпоксичної дії
Контроль		21,39±0,72	-
Поллентар	25	23,80±0,61*	11,3
Поллентар	50	25,87±1,71*	20,9
Поллентар	100	25,37±0,72*	18,6
БАД(пивні дріжджі з бурштиновою кислотою)	586	25,43±1,17*	18,8

*- відхилення вірогідні по відношенню до контролю, $P \leq 0,05$.

Одержані дані (табл. 3) свідчать, що "Поллентар" проявляє вірогідну антигіпоксичну дію на рівні 11-23,5%, що відповідає аналогічній дії засобу - порівняння.

Отже, за результатами фармакологічних досліджень встановлено, що засіб "Поллентар" проявляє виражену актопротекторну дію на моделі швидкісного та силового навантаження та антигіпоксичну активність. За виразністю актопротекторного ефекту "Поллентар" в інтервалі доз 25-50мг/кг перевершує об'єкти порівняння БАД: Янтавіт та пивні дріжджі з бурштиновою кислотою. Саме поєднання бурштинової кислоти, що виконує в організмі роль субстрата-енергізатора та квітового пилку, що містить цілий комплекс БАД: амінокислоти, вітаміни, фосфоліпіди, вуглеводи, які забезпечують обмінні процеси в тканинах; макро- та мікроелементи необхідні для нормального функціонування ферментних систем, та мембранопротектори - фенольні сполуки, в засобі "Поллентар" і забезпечує інтенсифікацію енергетичних процесів, що сприяє проявленню вираженої актопротекторної та антигіпоксичної активності.

Таким чином, заявлено нову фармацевтичну композицію, яка проявляє адаптогенну дію. Засіб "Поллентар" достовірно перевищує дію існуючих препаратів для підвищення працездатності. Засіб "Поллентар", як варіант композиції, має ефективну

адаптогенну дію і може використовуватись для підвищення працездатності.

Джерела інформації

1. Трифонова О.Ю., Смирнова Н.Б., Хазанова В.А. Клинико-экспериментальные данные применения регулятора энергетического обмена «Янтарь-кардиофито» // В кн.: Регуляторы энергетического обмена (материалы симпозиума) под ред: В.А.Хазанова.- Москва.-2002.- С.50-56.
2. Волошин О.1., Пішак О.В., Сенюк Б.П. та інш. Пилок квітковий (бджолина обніжка): клініко-експериментальні аспекти застосування у медицині // Ліки. - 1998.- №3.- С.31-38.
3. Зарипов М.Х. Сок с росы небесной: Народная медовая энциклопедия.- Казань; Татарское кн. изд-во, 1995.- 413с.
4. Курякина Н.В., Алексеева О.А., Третьякова Т.А., Макарова В.Г. Лекарственные растения и препараты пчеловодства, применяемые в стоматологии. - Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2000.- 279с.
5. Котенко О.М., Андреева С.В., Черненко В.П. та інші. Застосування квітового пилку в медичній практиці // Вісник фармації.- 1993.- №1-2.- С.160-170.
6. Деримедведь Л.В., Тимченко В.А. БАДы на основе янтарной кислоты. Фармакологический анализ //Провизор.- 2002. - №13.- с.39-41.