



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41986 (13) C2

(51) 7 A61K35/64, A61K35/78

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

(54) ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ, АНТИМІКРОБНИЙ, РЕПАРАТИВНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

(21) 96093706

(22) 26 09 1996

(24) 15 10 2001

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Заболотний Вадим Олександрович, Супрун  
Ольга Всеволодівна, Серебрякова Ольга Володи-  
мирівна, Комісаренко Олена Пантелеївна(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФАР-  
МАЦЕВТИЧНА ФІРМА "ЗДОРОВ'Я"

(56) 1 Авторське свідоцтво СРСР

№ 1264946, кл. А61К 35/78, 1986

2 ЕР, заявка 0310757, кл. А61К 35/64, 1989

(57) Противовоспалительное, антимикробное, ре-  
паративное лекарственное средство, содержащее

экстракт прополиса, аскорбиновую кислоту и са-  
хар, отличающееся тем, что оно дополнительно  
содержит поливинилпирролидон, крахмал и стеа-  
рат магния, а в качестве экстракта прополиса -  
фенольный гидрофобный препарат прополиса,  
при следующем соотношении компонентов,  
мас. %

Фенольный гидрофобный препарат прополиса	3,3-3,7
Аскорбиновая кислота	5,9-6,6
Поливинилпирролидон	2,8-3,1
Крахмал	2,9-3,3
Стеарат магния	0,38-0,42
Сахар	Остальное

Изобретение относится к медицине и может  
быть использовано в качестве лекарства при вос-  
палительных, травматических, инфекционных и  
лучевых поражениях.

Для лечения гнойно-воспалительных забо-  
леваний в настоящее время применяются не-  
сколько десятков антибиотических препаратов.

Общим недостатком, имеющихся в наличии  
средств данного изобретения, является их невы-  
сокая активность, быстрое привыкание микроорга-  
низмов к наиболее часто применяемым антибио-  
тикам и наличие побочных эффектов. Этим недо-  
статкам во многом лишены антимикробные препа-  
раты природного происхождения.

Известно лекарственное средство в виде  
таблеток, обладающее антимикробными, против-  
воспалительными, противовирусными свойствами,  
содержащее экстракт прополиса, сахар, мятное  
масло и аскорбиновую кислоту.

В этом средстве массовое соотношение  
прополиса аскорбиновой кислоты составляет 0,8, а  
дальнейшее увеличение содержания аскорбино-  
вой кислоты приводит к уменьшению биологиче-  
ски активной части прополиса.

Задачей изобретения является повышение  
специфической и антимикробной активности сред-  
ства, а также повышение стабильности его при  
хранении за счет улучшения сохранения биологи-  
чески активной части прополиса.

Поставленная задача решена за счет того,  
что лекарственное средство, включающее пропо-  
лис, аскорбиновую кислоту и сахар, дополнительно  
содержит поливинилпирролидон, крахмал и  
стеарат магния, причем прополис содержится в  
виде фенольного гидрофобного препарата, при  
следующем соотношении компонентов, мас. %

Фенольный гидрофобный препарат прополиса	3,3-3,7
Аскорбиновая кислота	5,9-6,6
Поливинилпирролидон	2,8-3,1
Крахмал	2,9-3,3
Стеарат магния	0,38-0,42
Сахарная пудра	Остальное

Указанный состав лекарственного средства  
обеспечивает

— повышение фармакологической активнос-  
ти за счет введения вместо экстракта прополиса  
более эффективного фенольного гидрофобного  
препарата прополиса и повышенного содержания  
аскорбиновой кислоты,

— повышение стабильности лекарственного  
средства при хранении за счет улучшения условий  
сохранения биологически активной части прополи-  
са путем изоляции аскорбиновой кислоты поливи-  
нилпирролидоном, что способствует стабильному  
соотношению компонентов,

— более длительное время рассасывания  
таблеток во рту, что обеспечивает более длитель-  
ный контакт препарата со слизистой полости рта и

гортани, что обеспечивает высокий лечебный эффект

Лекарственное средство из указанных компонентов получают путем приготовления гранулята и дальнейшего таблетирования. Причем гранулят готовят в две стадии. Вначале на первой стадии смешивают аскорбиновую кислоту, сахарную пудру, крахмал и поливинилпирролидон, затем добавляют раствор фенольного препарата прополиса в этаноле и осуществляют влажное перемешивание. На второй стадии снова гранулируют, обеспечивая получение гранул с диаметром, составляющим 30–60% от диаметра гранул после первой стадии. Потом гранулят опудривают стеаратом магния и таблеттируют.

Фенольный гидрофобный препарат прополиса получают следующим образом.

7,5 кг прополиса сырья загружали в реактор с теплообменником и обрабатывали его острым паром. Затем отключали мешалку на 5 мин, и после чего снова подавали острый пар. Аналогично вышеописанному операцию повторяли каждый час в течение 10–12 часов. При этом избыток пара конденсировался в теплообменнике и в виде конденсата воды возвращался в реактор. Обработку сырья острым водяным паром вели до образования в реакторе конденсата воды в количестве 150 л. Экстракцию вели при температуре  $95 \pm 5^\circ\text{C}$ . Горячие водные извлечения самотеком сливались в сборники и охлаждались до комнатной температуры ( $20^\circ\text{C}$ ). При этом на поверхности экстракта образовывался твердый слой воска, который собирался и выводился из производства. После освобождения прополиса от влаги и воска к содержанию реактора добавляли самотеком 22,5 л хлороформа, включали мешалку и подавали воду на теплообменник. Сырье с экстрагентом нагревали до температуры  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  и экстракцию вели при перемешивании 0,5 часа. Хлороформные извлечения сливали через нижний сливной кран в сборник. Аналогичным образом проводили экстракцию еще 2 раза.

Очищенный прополис в реакторе освобождался под вакуумом от остатков хлороформа.

Получение фенольного гидрофобного остатка после удаления хлороформа проводилось горячим 95% этиловым спиртом в том же реакторе. Для этого в реактор с очищенным прополисом заливали  $22,5 \pm 0,5$  л горячего 95% этилового спирта, включали мешалку, подавали холодную воду в теплообменник и пар в рубашку реактора. Сырье с экстрагентом нагревалось до температуры  $75^\circ\text{C}$ . Экстракцию вели при перемешивании в течение 30 мин. По истечении времени экстрагирования подачу пара и нагрев реактора прекращали. Спиртовые извлечения охлаждали до температуры  $20^\circ\text{C}$  подачей холодной воды в рубашку реактора и через нижний сливной кран самотеком сливали в отстойник.

Процесс экстракции проводили еще 1–2 раза до полного истощения сырья. Очистку спиртовых извлечений от шрота проводили на воронке Бюхнера и колбе Бунзена через слой фильтровальной бумаги и бязи. Спиртовые экстракты упаривали под вакуумом до густого кубового остатка, который затем разливали на лотки из нержавеющей стали и помещали в вакуум-сушильный

шкаф. Сушку вели при температуре  $60 \pm 5^\circ\text{C}$ . После чего сухой экстракт подавали на шаровую мельницу для размолта. Полученный фенольный гидрофобный препарат прополиса направлялся для изготовления таблеток.

Фенольный гидрофобный препарат прополиса по своим свойствам отличается от этанол-экстракта прополиса следующим: являясь основной фракцией прополиса и содержащий основные действующие вещества прополиса, обладает ярко выраженным антимикробным эффектом и обладает широким спектром терапевтической активности при воспалительных, травматических, инфекционных и лучевых поражениях, а также показывает выраженные противовоспалительные, капилляроукрепляющие, адаптогенные, противолучевые, противовирусные и репаративные свойства.

В заявленном лекарственном средстве фенольный гидрофобный препарат прополиса является действующим веществом и в совокупности с остальными компонентами проявляет выраженный антимикробный эффект и обладает широким спектром терапевтической активности при воспалительных, травматических, инфекционных и лучевых поражениях, оказывает выраженные противовоспалительные, капилляроукрепляющие, адаптогенные, противолучевые, противовирусные и репаративные свойства.

В гидрофобной фенольной фракции прополиса содержатся флавоны и флавонолы, основными компонентами являются лютеолин, апигенин, кверцетин, кемпферол и рабидол.

Ввод в лекарственное средство аскорбиновой кислоты и сахарной пудры в указанных пределах способствует лучшему усвоению фенольного гидрофобного препарата прополиса и усилению его биологической активности и лечебного действия. В свою очередь, прополис оказывает протекторное действие в отношении слизистой оболочки желудка и кишечника, что приводит к предотвращению отрицательного влияния даже больших доз аскорбиновой кислоты.

Поливинилпирролидон в данном лекарственном средстве выполняет функцию связующего для всех компонентов и функцию изолирующего вещества для аскорбиновой кислоты, предотвращающего ее взаимодействия с остальными компонентами и, в первую очередь, с фенольным гидрофобным препаратом прополиса, а также для улучшения условий сохранения компонентов биологически активной части прополиса.

Сахарная пудра вводится в качестве вкусовой добавки, для улучшения условий сохранения компонентов биологически активной части прополиса и улучшения его усвоения.

Используемые компоненты лекарственного средства соответствуют требованиям нормативных документов:

- фенольный гидрофобный препарат прополиса – ВФС 42-1870-88,
- аскорбиновая кислота – ВФС 42-2668-89,
- поливинилпирролидон – ВФС 42-1194-78,
- сахарная пудра – ГОСТ 22-78,
- стеарат магния – ГОСТ 7699-78.

Получение средства может быть осуществлено с помощью смесителя, гранулятора с двумя

наборами сит, при этом диаметры отверстий во втором наборе составляют 30–60% от диаметра отверстий в первом наборе, сушилки и пресса

Выбор граничных параметров процентного содержания компонентов определен экспериментально на основе результатов исследований лекарственных форм и фенольными соединениями прополиса. Соотношение диаметра гранул на первом и втором этапе определено опытным путем

Для определения специфической и антимикробной активности заявленного лекарственного средства были приготовлены составы с граничными и оптимальными значениями всех компонентов, а также с содержанием компонентов, выходящими за граничные значения (см таблицу 1)

Клиническое изучение таблеток заявленного средства с составами 1–5 таблицы 1 показало наибольшую эффективность составов 2, 3 и 4

Всесторонние клинические исследования таблеток из заявленного лекарственного средства с оптимальным соотношением компонентов, соответствующим составу 3 из таблицы 1 позволили сделать следующие выводы

Выявлено отсутствие токсического действия препарата на центральную нервную систему, возбудимость, сократимость и проводимость миокарда, кроветворение, функциональное состояние печени, почек, поджелудочной железы. Морфологические исследования подтвердили отсутствие токсических эффектов препарата на органы и системы крыс, кроликов и собак при введении его в дозах 2,5 ЕД<sub>50</sub>, 10 ЕД<sub>50</sub>, 25 ЕД<sub>50</sub> в течение 3-х месяцев

В серии опытов при макроскопическом и микроскопическом исследовании полости рта и желудочно-кишечного тракта экспериментальных изменений, свидетельствующих о проявлении местно-раздражающего действия препарата, выявлено не было

Изучение острой токсичности препарата при внутрижелудочном введении на белых крысах, мышцах и собаках подтвердили практическую нетоксичность препарата. Исследование кумулятивных свойств препарата на белых крысах обоего пола в течение 28 суток позволило отнести препарат к слабо кумулирующим веществам (эффект кумуляции наблюдается с 13-х суток испытания)

Изучение аллергизирующих свойств препарата по методу Брусиповского Е.С. и Фиалковского А.М. в опытах на 12 морских свинках показало, что количество лейкоцитов у животных, получавших препарат, статистически не отличается в сравнении с контрольной группой, лейкоцитарная формула у животных была в пределах нормы, отсутствовала выраженная эозинофилия и базофилия, то есть выраженная аллергизирующая активность лекарственной формы отсутствует

Специфическая активность заявленного лекарственного средства определялась в трех сериях экспериментов

В первой серии опытов исследовалась антимикробная активность в отношении 75 штаммов бактерий и 10 штаммов патогенных грибов. В качестве тест-объектов были выбраны 15 штаммов стафилококков, синегнойной палочки, кишечной палочки, бактерий родов протеус и клебсиелл. Для

изучения возможного фунгицидного действия изучаемого препарата исследована его активность в отношении родов кандиды. Полученные результаты антимикробной активности приведены в таблице 2

Во второй стадии экспериментов изучалось ранозаживляющее действие препарата при раневом поражении слизистой оболочки полости рта у кроликов породы Шиншилла. Результаты экспериментов сведены в таблицу 3

Исследования показали, что антимикробная активность заявленного лекарственного средства существенно более высокая в отношении стафилококков (выше в 123,8 раза), кишечной палочки (в 3,5 раза), клебсиелл (в 1,6 раза), протеус (в 3,52 раза), фунгицидная активность выше, чем у нистатина в 76 раз

Как видно из приведенных данных, эффективность заявленного лекарственного средства выражена в большей степени, чем у фарингосепта

В третьей серии опытов, проведенных на белых крысах обоего пола, ставилась задача определения противовоспалительного действия заявленного лекарственного средства в условиях острого воспаления слизистой оболочки полости рта и носоглотки. Результаты опытов приведены в таблице 4

Учитывая приведенные данные, можно сделать вывод о высокой противовоспалительной эффективности заявленного препарата. При изучении общепарафармакологического действия заявленного лекарственного средства использовалось его влияние на течение воспалительного процесса, анальгетическая и антигипоксическая активность. Противовоспалительную активность изучали на модели отека у мышей, вызванного введением в толщу мышц бедра правой задней лапки 0,1 мл 2,5% раствора формалина. Анальгетическое действие оценивали по способности устранять корчи у мышей, вызванные внутривенным введением 3% уксусной кислоты в дозе 300 мг/кг. Исследования антигипоксического действия проводили на модели острой гипоксической гипобарической гипоксии путем имитации подъема животных на высоту 11000 м. Результаты исследований приведены в таблицах 5, 6 и 7

Экспериментальное изучение лечения отравлений, связанных с передозировкой препарата, показали, что для получения летальной дозы необходимо принять порядка 3000 штук таблеток, то есть возможность возникновения острого отравления препаратом при рекомендуемой дозе ежедневной 10–12 таблеток практически исключается

Таким образом, результаты проведенных исследований (см табл 1–7) позволяют сделать вывод о том, что заявленный препарат обладает противовоспалительным действием и анальгетической активностью, а также умеренным антигипоксическим действием

Заявленное лекарственное средство успешно прошло клинические испытания и рекомендовано Фармакологическим комитетом Украины к применению

Таблица 1

Наименование компонентов	Содержание компонентов в лекарственном средстве, мас. %				
	1	2	3	4	5
Фенольный гидрофобный препарат прополиса	3,2	3,3	3,5	3,7	3,8
Аскорбиновая кислота	5,8	5,9	6,3	6,6	6,7
П В П	2,7	2,8	3,0	3,1	3,2
Крахмал	2,8	2,9	3,1	3,3	3,4
Стеарат магния	0,37	0,38	0,4	0,42	0,43
Сахарная пудра	Ост	Ост	Ост	Ост	Ост
Этанол экстракт прополиса, 80%	–	–	–	–	–
Мятное масло	–	–	–	–	–
Показатели фармакологической активности					
Антимикробная активность в отношении стафилококков мг 10 <sup>3</sup>	0,18	0,20	0,21	0,21	0,21
То же после 200 дней хранения	0,18	0,20	0,21	0,21	0,21
Противовоспалительная активность (доза 50 мг/кг) % угнетения отека	20	22	23	23	23
То же после 200 дней хранения	20	22	23	23	23
Анальгетическая активность, % (доза 50 мг/кг)	27	30	31	31	31
То же после 200 дней хранения	27	30	31	31	31

Примечание: 1 – уменьшение специфической и антимикробной активности,  
 2–4 – специфическая и антимикробная активность высокая,  
 5 – содержание компонентов превышает оптимальные значения

Таблица 2

Антимикробная активность заявленного лекарственного средства и фарингосепта

№ пп	Наименование микроорганизмов	Кол-во штаммов	Антимикробная активность мг x 10 <sup>-3</sup>	
			заявленное средство	фарингосепт
1	Стафилококки	15	0,21±0,05	26,5±5,1
2	Кишечная палочка	15	8,3±1,3	29,4±4,2
3	Синегнойная палочка	15	22,9±2,6	32,1±4,3
4	Клебсиеллы	15	23,6±0,37	37,5±4,2
5	Протеи	15	10,8±1,5	38,0±4,2
6	Кандида албиканс	10	0,3±0,08	Не обнаружена

Таблица 3

Влияние заявленного препарата на эпителизацию ран слизистой оболочки полости рта кроликов

Наименование препарата	Кол-во животных	Вода, мг/кг	Сроки эпителизации, сутки	ЕД, мг/кг
Контроль (без печения)	10	–	9,5±1,1	
Заявленное лекарственное средство (в пересчете на препарат прополиса)	6	10	7,4±1,0	ЕД <sub>30</sub> 25
	6	25	6,3±0,8	
	6	50	4,7±0,7	
	6	75	4,6±0,4	ЕД <sub>50</sub> 50
	6	100	4,4±0,6	

Продолжение табл 3

Наименование препарата	Кол-во животных	Вода, мг/кг	Сроки эпителизации, сутки	ЕД, мг/кг
Фарингосепт	6	10	8,6±0,8	ЕД <sub>30</sub> 100
"-	6	25	7,1±0,6	
"-	6	50	6,8±0,4	
"-	6	75	6,5±0,4	
"-	6	100	6,4±0,5	

Таблица 4

Сроки лечения стоматита

Группа	Число животных в группе	Доза, мг/кг	Сроки выздоровления (сутки)	Гибель животных
Нелеченные животные	30	—	28,6±0,5	10
Заявленное лекарственное средство	10	25	20,6±0,7	—
	10	50	12,7±0,7	—
	10	100	10,8±0,6	—
Фарингосепт	10	25	24,3±0,5	—
"-	10	50	18,0±0,9	—
"-	10	100	11,1±0,7	—

Таблица 5

Результаты исследования противовоспалительной активности

Препарат	Доза, мг/кг	Прирост массы отеочной лапки, мг	% угнетения отека
1 Заявленное	10	112,2±10,4	10
2 Лекарственное средство	25	100,8±2,4	19
3    "-	50	95,8±7,25	23
4    "-	75	85,6±4,81	31
5    "-	100	85,0±8,00	31
6 Бутадион	100	85,8±7,85	31
7 Контроль	—	134,1±8,00	—

Таблица 6

Результаты исследования анальгетического действия

Препарат	Доза, мг/кг	Среднее количество корчей на животное	Анальгетическая активность, %
Заявленное лекарственное средство	10	19,3±1,6	17
	25	19,1±1,5	19
	50	18,4±1,9	31
	100	18,0±1,3	33
	150	18,4±0,3	31
Анальгин	50	11,5±1,2	51
Контроль	—	124,1±8,00	—

## Результаты исследования антигипоксической активности

Препарат	Доза, мг/кг	Среднее время жизни, сек.	Антигипоксическая активность, %
Заявленное лекарственное средство "-"	10	140,8±24,5	107
	25	138,4±15,7	107
	50	173,0±33,0	133
	100	178,3±22,0	136
Аскорбиновая кислота	40	176,4±21,5	134
Контроль	–	130,0±31,6	100

---

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

---