

ПРОБЛЕМА СОЗДАНИЯ И ВНЕДРЕНИЯ АПИПРЕПАРАТОВ В УКРАИНЕ

А.И. Тихонов, доктор фармацевтических наук, профессор, **Т.Г. Ярных**,
О.С. Шпичак, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключевые слова: природное сырьё, прополис, обножка пчелиная, огнёвка пчелиная, лекарственная форма.

Продукты пчеловодства – прополис, пыльца цветочная, пчелиный яд, мед, маточное молочко – являются одним из богатых источников природного сырья для производства высокоэффективных лекарственных средств (Рис. 1).



Рис. 1. Объёмы заготовок продуктов пчеловодства на Украине в год

В проблему изучения многих вопросов теории и практики продуктов пчеловодства огромный вклад внесли выдающиеся ученые В.М. Артёмова, В.П. Кивалкина, С.А. Поправко, Б.Н. Орлов, Ш.М. Омаров, А.И. Тихонов, Т.Н. Вахонина, Л.И. Бондарчук и др., приоритетным направлением которых было изучение химической природы и лечебного действия лекарствен-

ных препаратов, созданных на их основе [3].

Целью данной статьи является обобщение результатов комплексных научных исследований проводимых на кафедре аптечной технологии лекарств НФаУ по разработке технологий стандартизованных биологически активных субстанций продуктов пчеловодства и их лекарственных препаратов (Рис. 2).



Рис. 2. Основные направления научных исследований кафедры аптечной технологии лекарств

Реализация научной программы по созданию апипрепаратов проводится уже около 50 лет. За этот период создана научная школа – подготовлено свыше 60 кандидатских и докторских диссертаций под руководством академика АНТК Украины А.И. Тихонова. В наших научных исследованиях опубликованных ранее были представлены материалы теоретических основ и экспериментальных данных по комплексной переработке и анализу качества прополиса, а также его субстанций и технологии лекарственных препаратов, ряд из которых выпускается фармацевтической промышленностью Украины, России, Польши [2,7].



Рис. 3. Схема комплексной переработки прополиса

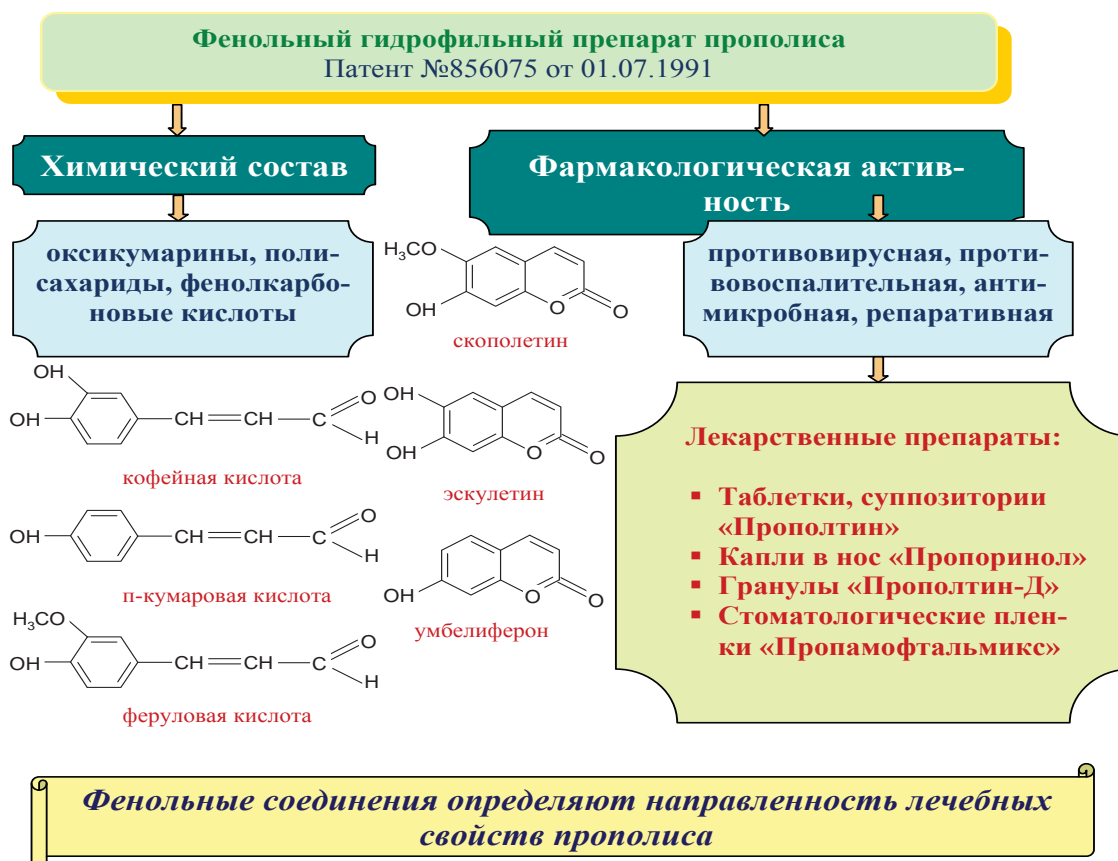


Рис. 4. Химический состав и фармакологическая активность фенольного гидрофильного препарата прополиса

В результате исследований были разработаны методические основы создания составов и технологий новых лекарственных апипрепаратов, обоснованы пути регулирования технологических свойств исходного сырья, биологически активных субстанций, а также методы их получения с оптимальными физико-химическими и терапевтическими свойствами [8,9].

Методология определения химического состава прополиса и его биологически активных фракций, с последующим выявлением зависимости «состав-структура-действие» была установлена академиком АНТК Украины А.И. Тихоновым и в последствии развита его учениками (проф. Т.Г. Ярных, проф. С. А. Тихоновой, проф. Т.Н. Будниковой и др.), что определило концепцию комплексной переработки и использования продуктов пчеловодства в различных областях фармации, медицины, ветеринарии, птицеводства и пчеловодства (Рис. 3, 4, 5).

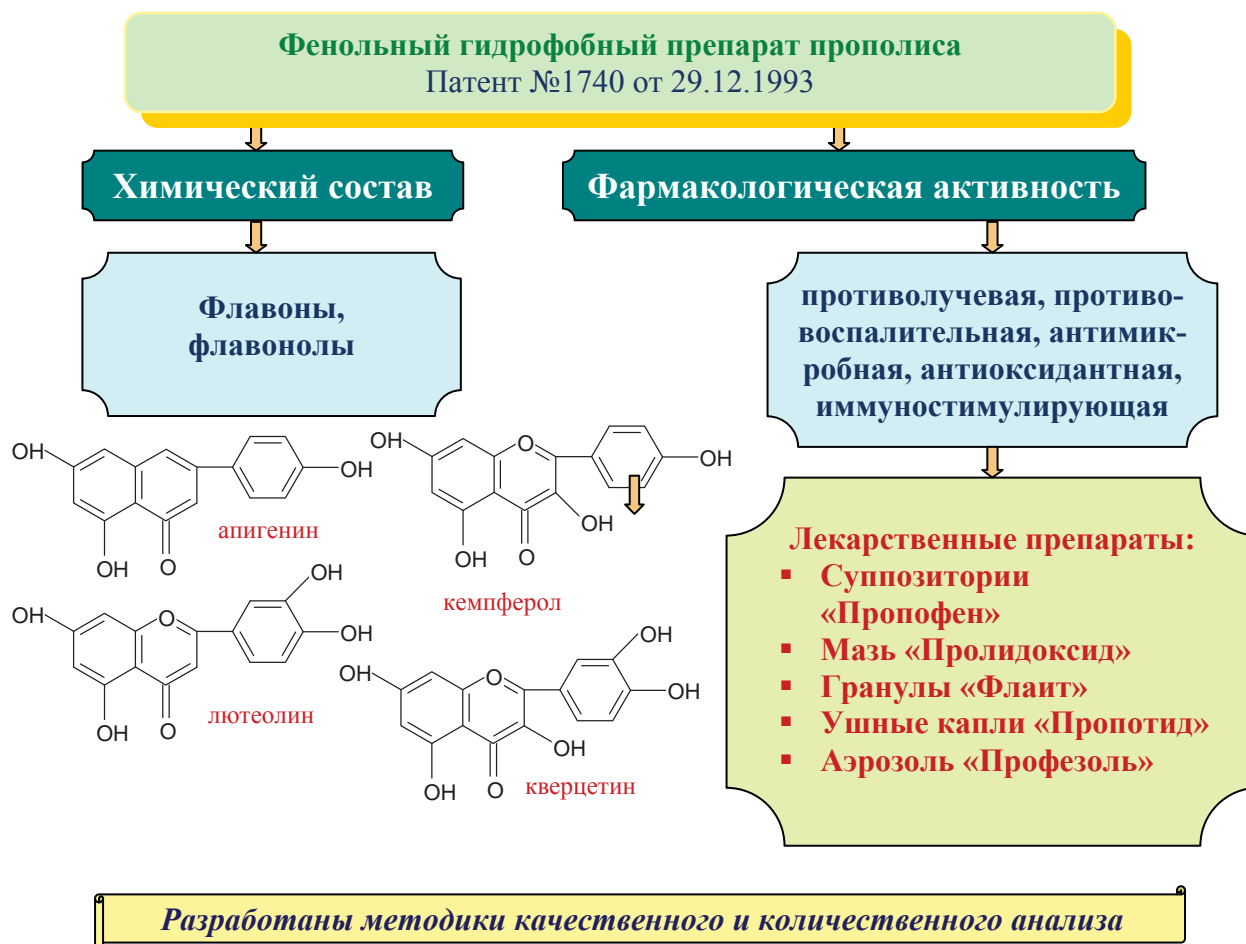


Рис. 5. Химический состав и фармакологическая активность фенольного гидрофобного препарата прополиса

Итогом этой работы явилось создание 4 лекарственных препаратов, выпускаемых промышленностью [10] и 9, находящихся на различных стадиях внедрения [3,11].

В настоящее время получены важные результаты по изучению пыльцы цветочной (обножки пчелиной). На рис. 6 представлена технология комплексной безотходной переработки обножки пчелиной (ОП), позволяющая получить две стандартизованные субстанции – липофильный экстракт обножки пчелиной (ЛЭОП) (Рис. 7) и ферментный комплекс «Полленаза» (Рис. 8), с интенсификацией процессов переработки, повышением выхода действующих веществ, современным технологическим и аппаратным оформлением процессов. Шрот ОП используется в качестве кормовой добавки в птицеводстве.



Рис. 6. Схема комплексной переработки обножки пчелиной

ЛИПОФИЛЬНЫЙ ЭКСТРАКТ ОБНОЖКИ ПЧЕЛИНОЙ (ЛЭОП) – новая биологически активная субстанция, представляет собой густую однородную массу желто-оранжевого цвета с приятным характерным запахом
 Патент Украины №25670А от 30.10.98 г.
 (ТУ 02010936-002-95)

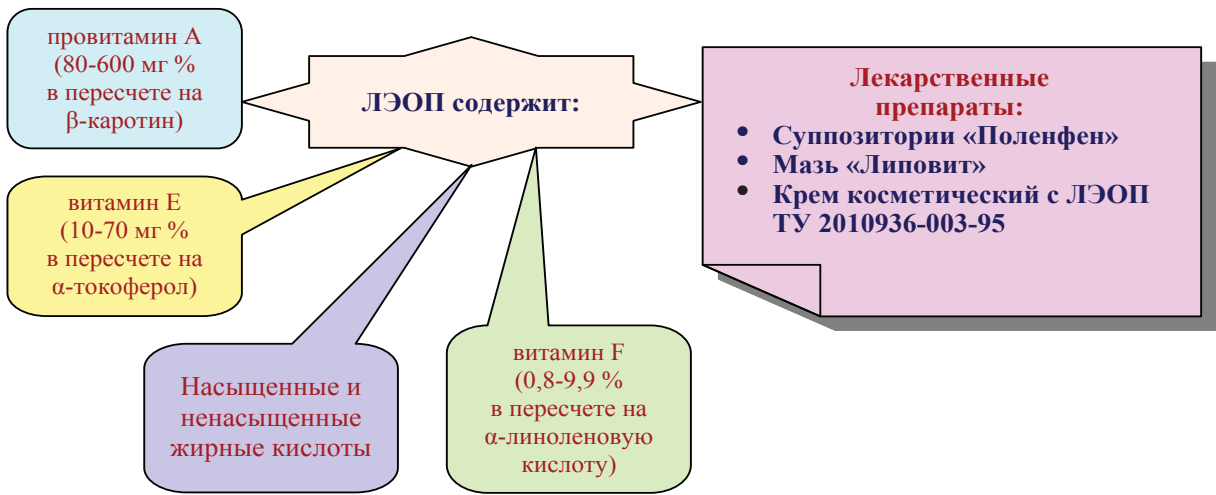


Рис. 7. БАВ входящие в состав липофильного экстракта обножки пчелиной (ЛЭОП) и разработанные на его основе лекарственные препараты

ЛЭОП (ТУ 02010936-002-95) – новая биологически активная субстанция, выделенная из полифлерной ОП, представляет собой поливитаминный комплекс природного происхождения и содержит провитамин А (80-600 мг % в пересчете на β-каротин), витамин F (0,8-9,9 % в пере-

счете на α -линоленовую кислоту), витамин Е (10-70 мг % в пересчете на α -токоферол), а также насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты и другие необходимые человеку вещества в их природных пропорциях.

ЛЭОП оказывает выраженную репаративную, противовоспалительную и андрогенную активность. Получены результаты его положительного влияния на половое поведение самцов крыс с низким уровнем сексуальной активности. Установлено отсутствие алергизирующего, местнораздражающего, общетоксического действия, что свидетельствует о безвредности ЛЭОП. Кроме того, длительное накожное нанесение ЛЭОП активирует пролиферативные процессы в эпидермисе кожи, морфофункционально стимулирует почки, печень, селезенку, миокард, клетки Лейдинга в семенной железе. На основе ЛЭОП нами разрабатываются мази и суппозитории [4,6].

«ПОЛЛЕНАЗА» – новая ферментная субстанция, представляет собой порошок желтого цвета с кремоватым оттенком со специфическим запахом.

Патент Украины №48030 от 15.08.2002 г.

ВФС 42У-34-478-97, Рег. № Р/98/21/13



Рис. 8. БАВ входящие в состав ферментной субстанции «Полленаза» и разработанные на ее основе лекарственные препараты

“Липовит» (Рис. 9) – комбинированная мазь на эмульсионной основе типа масло в воде. Она оказывает противовоспалительное действие, стимулирует репаративные процессы в ране, ускоряет её грануляцию и эпителизацию, повышает местные защитные реакции от инфекций. Применяется для лечения ран различной этиологии во второй фазе раневого процесса, ожогов I-II степеней, пролежней, трофических язв. Для регламентирования качества мази «Липовит» предложены качественные цветные реакции на каротиноиды и количественное определение содержания суммы каротиноидов спектрофотометрическим методом.

Теоретически и экспериментально доказана целесообразность разработки суппозиториев с ЛЭОП для применения в андрологической и проктологической практике (Рис. 10) под названием «Поленфен».



«ЛИПОВИТ» –
комбинированная мазь липофильного
экстракта обножки пчелиной на
эмульсионной основе
Патент №25669 А от 30.10.1998 г.

Липовит оказывает противовоспалительное действие, стимулирует репаративные процессы в ране, ускоряет её грануляцию и эпителизацию, повышает местные защитные реакции от инфекций.

Применяется для лечения ран различной этиологии во второй фазе раневого процесса, ожогов I-II степеней, пролежней, трофических язв.
В плане выпуска ОАО «ХФЗ «Красная звезда»

Рис. 9. Фармакологическая активность и медицинское применение комбинированной мази «Липовит»

На основании проведенных физико-химических, технологических, биофармацевтических и биологических исследований научно обоснованы состав и технология суппозиторий «Поленфен», определен температурный режим введения лекарственного вещества в суппозиторную основу. Методом термогравиметрии изучена возможность взаимодействия биологически активного вещества и носителя. Установлено отсутствие нежелательного физико-химического взаимодействия между ЛЭОП, антиоксидантом и суппозиторной основой [12].



«ПОЛЕНФЕН» –
суппозитории
желто-оранжевого цвета,
содержащие 25 мг
ЛЭОП.
Патент №59683 А
от 15.09.2003 г.

Поленфен андрогенное, противовоспалительное, репаративное средство.

Поленфен эффективен при лечении сексуальных расстройств, связанных с задержкой эякуляции, проктитов, трещин прямой кишки, геморроя, для стимулирования заживления поврежденных тканей.

В плане выпуска ЗАО «Лекхим-Харьков»

Рис. 10. Фармакологическая активность и медицинское применение суппозиторий «Поленфен»

Для идентификации ЛЭОП в составе суппозиториев предложены качественные реакции, которые подтверждают наличие каротиноидов (реакция с раствором сурьмы хлорида – зеленое окрашивание), токоферолов (реакция с раствором кислоты фосфорно-молибденовой – зеленое окрашивание) и стероидов (реакция Либермана-Бухарда).

На указанные апипрепараты разработаны проекты технологических регламентов, апробированные в условиях промышленного производства.

ОП – ферментная субстанция «Полленаза», представляет собой порошок желтого с кремоватым оттенком цвета, со специфическим запахом. Это многокомпонентный природный комплекс, состоящий из различных ферментов (гликопротеидов) простых углеводов, аминокислот, олигосахаридов, аминокислот. Основным активным компонентом Полленазы является фермент инвертаза, катализирующий превращение сахарозы в инвертные сахара – глюкозу и фруктозу.



**«ПОЛЕНЗИМ» –
таблетки, покрытые
кишечно-растворимой
оболочкой розового цвета,
содержащие 50 мг
“Полленазы”
ВФС 42 У-34-479-97
Патент №27140
от 28.02.2000 г.**

*Полензим обладает осаживающей, инвертазной, желчегонной и гепато-
защитной активностью, улучшает микроциркуляторные процессы в слизистой
кишечника.*

*Эффективен при лечении хронического энтероколита, панкреатита, гепатита, хо-
лецистита, в комплексной терапии диабетических энтеропатий у больных сахарным
диабетом.*

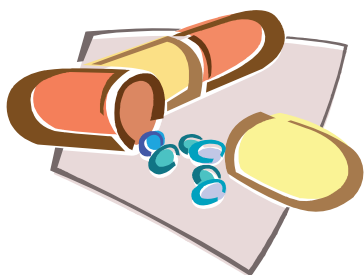
В плане выпуска Филиал ООО «Опытный завод ГНЦЛС»

*Рис. 11. Фармакологическая активность и медицинское применение
таблеток «Полензим»*

На основе данной субстанции нами разработаны таблетки “Полензим” (Рис. 11), покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета, которые обладают осаживающей, инвертазной, желчегонной и гепато-защитной активностью, улучшают микроциркуляторные процессы в слизистой кишечника. Препарат эффективен при лечении хронического энтероколита, панкреатита, гепатита, холецистита, в комплексной терапии диабетических энтеропатий у больных сахарным диабетом.

Кроме того, на основе ОП и янтарной кислоты нами создан новый отечественный лекарственный препарат в виде капсул адаптогенного и актопротекторного действия «Поллентар». Для этого были изучены фармако-технологические свойства ОП, кислоты янтарной и их смеси (поверхность кристаллов, влагосодержание, измельченность, текучесть, угол природного откоса и др.), экспериментально обоснована необходимость добавления вспомогательных веществ. При разработке оптимального состава препарата установлена взаимосвязь между влиянием вспомогательных веществ (МКЦ, Vitocel, Prosolv, Kollidon, Ludipress, лактоза, аэросил и др.) и

параметрами качества порошковых смесей для наполнения твердых желатиновых капсул № 2. Доказано, что наибольшее влияние осуществляет аэросил, являясь влагорегулятором, а также Prosolv, Kollidon 17 PF и Ludipress [1].



«ФЕПОЛЕН-ЗДОРОВЬЕ»
капсулы по 60 мг/100 мг
№10, в контурных
ячейковых упаковках,
содержащие обножку
пчелиную и ФГПП

Феполен обладает противовоспалительной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей активностью, оказывает корректирующее влияние на гормональный уровень, проявляет регенеративное действие на клетки предстательной железы, влияет на все звенья патологического процесса при простатите, уменьшает болевые ощущения.

Феполен рекомендуется для лечения простатитов, синдрома воспалительной хронической тазовой боли (простатодиния), бессимптомного воспалительного простатита и в комплексной терапии бактериального простатита.

В плане выпуска

ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье»

Рис. 12. Фармакологическая активность и медицинское применение капсул «Феполен»

Препараты на основе меда и обножки пчелиной

Таблетки на основе сублимированного мёда

Препарат повышает иммунобиологическую реактивность, улучшает обменные процессы в тканях мозга, печени, сердечной мышцы, почках и др., оказывает антимикробное действие по отношению к кокковым бактериям, а также успокаивающее, отхаркивающее, потогонное.

Рекомендуется при простудных заболеваниях, острых и хронических синуситах, ларингитах, фарингитах, трахеобронхитах, язвенных болезнях желудка и 12 перстной кишки, гастритах, гепатитах, воспалениях желчных путей, при сердечно-сосудистых заболеваниях, гипертонической болезни, заболеваниях ЦНС.

«ПОЛЛЕНТАР» –
капсулы,
содержащие
модифицированную
обножку пчелиную
и кислоту янтарную.
Патент №62577 А
от 15.12.2003 г.



Поллентар обладает актопротекторным и церебропротекторным действием.

Рис. 13. Лекарственные препараты, разработанные на основе меда и обножки пчелиной

На основании проведенного комплекса исследований установлен оптимальный технологический режим получения капсул «Поллентар», определены методики качественного и количественного содержания действующих веществ. Разработан и апробирован в промышленных условиях проект технологического регламента и проект аналитической нормативной документации.

Фармакологическими исследованиями доказано актопротекторное, антигипоксическое и церебропротекторное действие капсул «Поллентар».

На основе ОП и фенольного гидрофобного препарата нами разработан комплексный препарат «Феполен» (Рис. 12) в форме капсул для лечения простатитов. Комбинация вышеуказанных компонентов обуславливает широкий спектр его фармакологических свойств: противовоспалительную, антиоксидантную, мембранопротекторную, обезболивающую, репаративную активность и корректирующее влияние на уровень андрогенов. Препарат способствует регенерации клеток простаты, уменьшает болевые ощущения и устраняет воспалительную реакцию.



Рис. 14. Лекарственные препараты, разработанные на основе меда и пчелиного яда

Нами экспериментально обоснован способ введения и порядок смешивания компонентов, отработана технология препарата в промышленных условиях, разработан комплект технологической и аналитической нормативной документации.



Рис. 15. Гомеопатические лекарственные средства

Проблемным направлением научных исследований НФаУ является также создание аллопатических моно и комплексных лекарственных препаратов на основе меда, обножки пчелиной, пчелиного яда, а также гомеопатических лекарственных средств на основе продуктов пчеловодства, отвечающих требованиям Государственной фармакопеи Украины (Рис. 13, 14, 15, 16).



Рис. 16. Фармакологическая активность и медицинское применение гомеопатических гранул "Apis C₆" и матричной настойки "Apis Mellifica"

Одним из приоритетных направлений работы кафедры АТЛ является и создание лекарственных препаратов с противотуберкулезным действием. Нами был разработан состав и технология комплексного препарата «Мелофит» в форме сложной настойки на основе биологически активных веществ биомассы большой пчелиной огневки (ББПО) и лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Установлены оптимальные параметры экстрагирования биологически активных веществ при разработке технологии извлечения из ББПО и ЛРС. Определен качественный состав и количественное содержание основных биологически активных веществ настойки «Мелофит»: комплекс аминокислот, сахаров, экдистероидов, жирных кислот, фенольных соединений (флавоноидов, дубильных веществ, простых фенолов и др.), микроэлементов, пигментов (хлорофиллов и каротиноидов) и др. [5,10].


Фармакологическими исследованиями были изучены антимикробная и иммуностимулирующая активность, а также обоснована целесообразность использования сложной настойки «Мелофит» в качестве иммуномодулятора при вакцинации БЦЖ с целью существенного повышения уровней специфической профилактики туберкулеза.



Рис. 17. БАВ входящие в состав биомассы большой пчелиной огневки (ББПО) и разработанные на ее основе лекарственные препараты

Анализируя выше изложенные данные, следует, что научное направление по созданию и внедрению в промышленное производство лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства на кафедре аптечной технологии лекарств Национального фармацевтического университета МЗ Украины (г. Харьков) развивается динамично, имеют перспективу и способствуют улучшению лекарственного обеспечения населения Украины. Результаты комплексных научных исследований представлены на рис. 19-21.

**Препараты, разработанные на основе биомассы
большой пчелиной огневки (ББПО)**



Мелофит – сложная настойка, разработанная на основе биомассы большой огневки пчелиной и лекарственного растительного сырья

Мелофит обладает антимикробными, иммуномодулирующими и противотуберкулёзными свойствами.
Применяется при заболеваниях верхних дыхательных путей, а также в качестве иммуномодулятора при вакцинации БЦЖ с целью существенного повышения уровней специфической профилактики туберкулеза.

Рис. 18. Лекарственные препараты, разработанные на основе биомассы большой пчелиной огневки (ББПО)



Результаты комплексных научных исследований

Разработаны методические основы создания составов и технологий новых лекарственных апипрепаратов

Разработаны и утверждены ТНД, АНД на субстанции продуктов пчеловодства и их лекарственные препараты

Обоснованы пути регулирования технологических свойств исходного сырья, биологически активных субстанций, а также методы их получения с оптимальными физико-химическими и терапевтическими свойствами

Рис. 19. Результаты комплексных научных исследований кафедры аптечной технологии лекарств

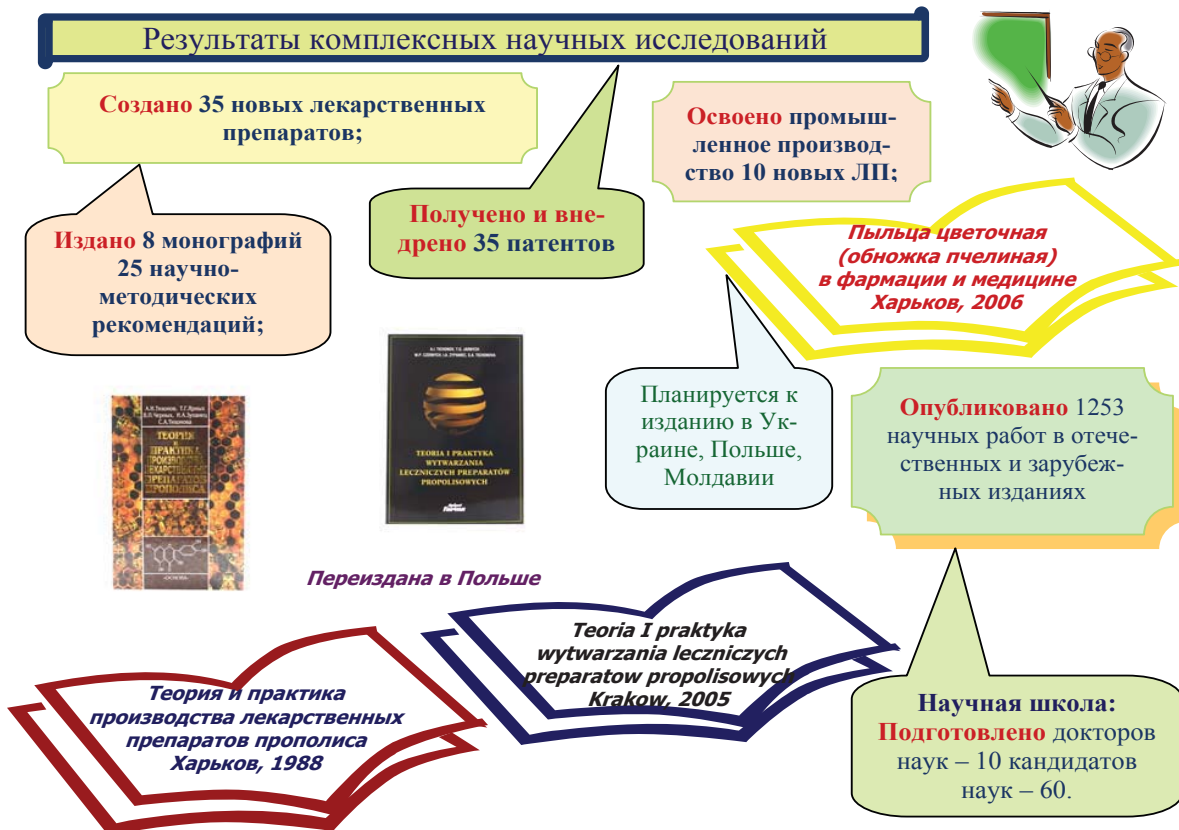


Рис. 20. Результаты комплексных научных исследований кафедры АТЛІ



Рис. 21. Результаты комплексных научных исследований кафедры АТЛІ

Выводы

Представлены основные направления исследований кафедры аптечной технологии лекарств НФаУ по созданию и внедрению отечественных апипрепаратов в Украине.

Создано четыре биологически активные субстанции из прополиса, обножки пчелиной, на основе которых теоретически и экспериментально обоснованы составы и технология лекарственных препаратов в форме таблеток, мазей, суппозиторий, капсул и др.

Получено разрешение к медицинскому применению и промышленному производству 10 лекарственных препаратов. Пять лекарственных препаратов различной направленности действия: противовоспалительного, антимикробного, андрогенного, противотуберкулезного, противолучевого, находятся на стадиях доклинического и клинического изучения.

Rezumat

Sunt prezentate direcțiile principale de cercetare ale catedrei Tehnologie de farmacie a medicamentelor a Universității Farmaceutice Naționale din Ucraina privind crearea și implementarea medicamentelor obținute din produsele de apicultură. Au fost descrise substanțele biologice active obținute, precum și formele farmaceutice ale acestora elaborate în cadrul catedrei.

Summary

The main research directions concerning creation and implementation of medicines obtained from beekeeping in department of Pharmacy Technology of Drugs of National Pharmaceutical University of Ukraine are presented. The obtained biological active substances, as well as pharmaceutical forms are described.

Выборочная библиография

1. Дослідження фармако-технологічних показників при розробці капсул з янтарною кислотою та обніжжям бджолиним / Ярних Т.Г., Данькевич О.С., Лелека М.В., Сорокіна Е.В. // Фармацевтичний журнал, 2002, № 5, С. 81-85.

2. Пат. 55059 Україна 7А 61К35/64, Безвідходний спосіб одержання біологічно-активних сполук прополісу / Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Тихонова С.О. Заявл.19.06.2002; Опубл. 17.01.2005; Бюл. №1.

3. Тихонов А.И., Ярних Т.Г., Черных В.П., Зупанец И.А., Тихонова С.А., *Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса* / Под ред. акад. А.И.Тихонова, Х.: Основа, 1998, 384 с.

4. Тихонов О.І., Щєбликіна Л.І., *До питання можливості застосування ліпофільного екстракту квіткового пилку в андрології* // Вестник проблем биологии и медицины, 1998, № 3, С. 44-54.

5. Шпичак О.С., Тихонов О.І., Богуцька О.Є., *Хроматографічне дослідження амінокислотного складу настойки "Фіто-Гретевіск"* // Фармаком, 2003, № 4, С. 72-76.

6. Щєбликіна Л.І., *Розробка складу супозиторіїв з ліпофільним екстрактом обніжжя бджолиного* // Вісник фармації, 2001, № 3, С. 186.

7. *Prospects of creating of soft medications on the basis of phenolic hydrophobic propolis drug* / T.G. Yarnykh, O.V. Lukienko, N.V. Khokhlenkova, G.R. Kozyr // XL Naukowa Konferencja pszczelarska, Pulawy, 2003, P.138.

8. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Tikhonova S.O., *Technology problem of complex propolis processing* // Sci. Pharm, 2001, 69 (3), p. 266-267.

9. Tichonov A.I., Jarnych T.G., Czernych W.P., Zupaniec I.A., Tichonowa S.A., *Teoria I praktyka wytwarzania leczniczych preparatów propolisowych* / Pod redakcja akademika A.I. Tichonowa Redaktor wydania polskiego prof. dr hab. Bogdan Kedzia // Drukaznia «Marka», Krakow, 2005, 274 с.

10. Tikhonov A.I., Shpichak O.S. Bogutskaya E.E., *Modern problems in treatment of a tuberculosis* // XL Naukowa konferencja pszczelarska. Puławy, 11-12 marca, 2003, p. 136.

11. Tikhonov A.I., Yarnykh T.G., Khokhlenkova N.V., *Research of ointment with phenolic hy-*

drophobic propolis preparation // International Scientific Conference “Pharmacy in contemporary society”, Kaunas, 2003, p. 93-97.

12. Zolotukhina V., Tikhonov A., Shcheblykina L., *Stimulation of sexual activity in male rats with lipophilic extract of flower pollen* // Abstr. of Second National Congress of Andrology with International Participation, Sofia, Bulgaria, 1999, p. 92-93.