

## **СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ С МЕДОМ НАТУРАЛЬНЫМ ПОРОШКООБРАЗНЫМ**

*ЕМЕЛЬЯНОВ А.В., ТИХОНОВ А.И., АЛМАКАЕВА Л.Г.*

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков  
ЧАО «Лекхим-Харьков», г. Харьков

В последнее время все больше внимания уделяется поиску новых источников природных субстанций, которые потенциально способны выступать в качестве активного фармацевтического ингредиента для разработки новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Одним из таких источников являются продукты пчеловодства, в частности мед натуральный [1].

Современные экспериментальные исследования подтверждают способность пчелиного меда оказывать общеукрепляющее действие, повышать общую устойчивость организма к действию вредных факторов окружающей среды, а также проявлять многостороннее регулирующее действие на организм человека. Широкий комплекс биологически-активных веществ, содержащихся в меде натуральном, стимулирует работу иммунной системы и в целом укрепляет организм, а вместе с тем и его защитные свойства [2, 3]. Однако применение нативного пчелиного меда в качестве активного фармацевтического ингредиента при фармацевтической разработке затруднено относительно высоким содержанием воды и способностью к кристаллизации при хранении.

Поэтому, под руководством академика Украинской АН, профессора Тихонова А.И., была разработана технология получения стандартизированной субстанции меда натурального порошкообразного. Проведенными физико-химическими исследованиями было доказано, что разработанная технология позволяет сохранить весь комплекс биологически-активных веществ натурального пчелиного меда в полученной субстанции [4]. Кроме того, фармакологическими исследованиями, проведенными на базе ДУ «Институт микробиологии и имму-

нологии им. И.И. Мечникова АМН Украины», было установлено, что полученная субстанция меда натурального порошкообразного обладает выраженными иммуностимулирующими свойствами [5].

На основании вышеизложенного, а также результатов анализа рынка лекарственных средств иммуностимулирующего действия было установлено, что разработка нового препарата в форме раствора для инъекций с медом натуральным порошкообразным в качестве активного фармацевтического ингредиента является актуальным заданием фармации [6].

В процессе фармацевтической разработке данного лекарственного средства было принято во внимание то, что при производстве и хранении многих лекарственных препаратов, особенно в виде водных растворов, нередко наблюдается изменение некоторых их свойств, которое может происходить с разной скоростью и степенью проявления. Данные изменения, как правило, приводят к дестабилизации лекарственного средства, что в свою очередь может быть причиной уменьшения срока годности препарата, снижения его фармакологической активности, а в некоторых случаях и проявления токсических эффектов.

Поэтому вопросу повышения стабильности лекарственных средств постоянно уделяется особое внимание.

Первым и одним из наиболее ответственных этапов разработки состава лекарственного средства в виде раствора для инъекций является выбор растворителя. Поскольку субстанция меда натурального порошкообразного хорошо растворима в воде, то в качестве растворителя была выбрана вода для инъекций.

Как известно, вещество, находящееся в растворенном виде, обладает более высокой реакционной способностью по сравнению с твердой формой, что в свою очередь может оказать негативное влияние на стабильность готового раствора в процессе хранения. Поэтому, при разработке состава парентерального лекарственного средства особое внимание необходимо уделять каждому компоненту, входящему в состав и

тщательно изучать влияние вспомогательных веществ на качество полученного препарата.

С целью обоснования необходимости добавления каких-либо вспомогательных веществ, был приготовлен модельный образец раствора, который содержал в своем составе только мед натуральный порошкообразный и воду для инъекций. При наблюдении за внешним видом полученного раствора в течение 5 дней было установлено, что препарат является нестабильным. Результаты экспериментальных исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Результаты исследования раствора для инъекций  
с медом натуральным порошкообразным**

Наименование показателя	Срок хранения раствора, дни		
	1	3	5
Внешний вид	Прозрачный раствор	Помутнение раствора	Мутный раствор
Видимые механические включения	Отсутствуют	Взвесь	Осадок
pH	4.20	3.51	3.03

С представленных в таблице данных видно, что уже после 3-х дней хранения в растворе появилась взвесь, а после 5-ти дней хранения – образовался нерастворимый осадок, что является недопустимым для инъекционных лекарственных средств [7].

Исходя из этого, для получения стабильного раствора для инъекций необходимо вводить в состав лекарственного средства специальные вспомогательные вещества – стабилизаторы.

В таблице 2 приведены составы модельных растворов для инъекций меда натурального порошкообразного с использованием различных типов стабилизаторов.

Таблица 2.

**Составы модельных растворов для инъекций меда натурального порошкообразного с применением стабилизаторов**

Наименование компонента	Количественный состав раствора					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Пропиленгликоль	20 г	40 г	-	-	20 г	-
Спирт бензиловый	-	-	1.0 г	-	-	-
Нипагин	-	-	-	0.08 г	0.08 г	-
Нипазол	-	-	-	0.009 г	0.009 г	-
Натрия метабисульфит	-	-	-	-	-	0.1 г
Вода для инъекций	до 100 мл					

Как видно из таблицы 2, в качестве стабилизаторов были использованы как химические стабилизаторы (неводные растворители, антиоксиданты), так и микробиологические (консерванты).

Однако при наблюдении за внешним видом приготовленных модельных образцов в течение 5-ти дней было установлено, что они также являются нестабильными – выпадает осадок, а показатель рН смещается в кислую сторону.

Одним из широко применяемых методов стабилизации водных растворов является создание буферной системы, значение рН которой находится в четко заданных и экспериментально подобранных пределах.

Кроме того, установлено, что основной фактор, обеспечивающий стабильность водного раствора глюкозы, которая является одним из основных компонентов пчелиного меда – это значение рН среды, которое предпочтительно должно находиться в пределах 3.5-6.0 [7].

На основании этого, а также значения рН раствора меда натурального порошкообразного, были приготовлены модельные образцы раствора для инъекций с использованием цитратных буферных систем, позволяющих поддерживать необходимое значение рН раствора. Составы приготовленных растворов приведены в таблице 3.

Таблица 3.

**Составы модельных растворов для инъекций меда натурального порошкообразного с применением цитратных буферных систем**

Наименование компонента	Количественный состав раствора			
	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10
Кислота лимонная безводная	0.065 г	0.045 г	0.020 г	0.005 г
Натрия цитрат	0.010 г	0.030 г	0.060 г	0.030 г
Вода для инъекций	до 100 мл			
<b>pH раствора</b>	<b>3.02</b>	<b>4.00</b>	<b>5.01</b>	<b>6.01</b>

С представленных в таблице 3 данных видно, что в качестве буферных систем были использованы цитратные буферные растворы с различными значениями pH среды.

При наблюдении за внешним видом приготовленных растворов в течение 5-ти дней было установлено, что уже на третий день хранения в образцах № 7, № 9 и № 10 была обнаружена опалесценция, а в течение 5-ти дней хранения образовалась взвесь. В образце № 8 на протяжении всего срока наблюдения не было отмечено никаких видимых изменений внешнего вида раствора.

На основании этого можно сделать вывод, что состав модельного образца № 8 со значением pH раствора = 4.0 является оптимальным. Кроме того, при дальнейших исследованиях стабильности приготовленного раствора для инъекций с медом натуральным порошкообразным, содержащим в качестве стабилизатора указанный цитратный буфер, была подтверждена стабильность препарата на протяжении всего предполагаемого срока годности.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования по выбору способа стабилизации раствора для инъекций, содержащего в качестве действующего вещества мед натуральный порошкообразный, подтверждают рациональность использования цитратных буферных систем в качестве стабилизаторов.

#### Список литературы.

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.: іл. 16 с.
2. Molan P.C. Why honey is effective as a medicine. 1. Its use in modern medicine / P.C. Molan // *Bee World*. – 1999. Vol. 80, № 2. – P. 80-92.
3. Molan P.C. Why honey is effective as a medicine. 2. The scientific explanation of its effects / P.C. Molan // *Bee World*. – 2001. Vol. 82, № 1. – P. 22-40.
4. Тихонов О.І. Дослідження амінокислотного складу продуктів бджільництва / О.І. Тихонов, А.В. Ємельянов, О.О. Ковальова // *Апітерапія: сьогоднішня та майбутня фармація* : матеріали IV з'їзду апітерапевтів України, 12-13 трав. 2011 р. – Х.: Оригінал, 2011. – С. 189-194.
5. Тихонов О.І. Дослідження дії субстанції меду натурального порошкоподібного на показники а активності імунокомпетентних клітин / О.І. Тихонов, А.В. Ємельянов // *Фармац. журн.* – 2009. - № 6 – С. 75-80.
6. Державний реєстр лікарських засобів України – <http://www.drlz.com.ua/>.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1125 с.