

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ОТРУТИ БДЖОЛИНОЇ

*АЛМАКАЄВА Л.Г., ТИХОНОВ О.І.,
СКРИПНИК-ТИХОНОВ Р.І.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків
Військово-медичний клінічний центр Північного регіону,
м. Харків

Бджолина отрута є дуже цінним лікарським засобом при лікуванні хворих найрізноманітнішими захворюваннями в певних терапевтичних дозах. Історія використання бджолиної отрути з лікувальною метою бере свій початок в глибокій давнині. Апітерапія була відома в стародавньому Єгипті, Індії, Китаї, Греції. У 1864 році професор Петербурзької лісової академії М. И. Любарский опублікував статтю, в якій вказував на користь бджолиної отрути при ревматизмі, подагрі, мігрені та інших захворюваннях [1,2].

Перше хімічне і фармакологічне дослідження бджолиної отрути провів професор педіатрії Празького університету Лапгер в 1897 році, ним же в 1915 році був отриманий перший препарат бджолиної отрути. Заслуга поширення апітерапії в нашій країні в дореволюційний час належить лікареві Н. В. Любарському, за радянських часів - академікові М. Б. Кролю. Незважаючи на давнє використання бджолиної отрути з лікувальною метою, вона майже не знаходила застосування в науковій медицині [1-4].

Більшість препаратів бджолиної отрути не можна вживати внутрішньо, оскільки отрута руйнується ферментами шлункового і кишкового соків. Незважаючи на безліч пропонованих методів стандартизації активності бджолиної отрути, жоден з них не задовольняє усім вимогам сучасних вимог, тому науковці продовжують роботу в цій області. Найбільш широке застосування бджолина отрута знаходить при лікуванні ряду захворювань суглобів запального характеру в лікарських формах у вигляді мазей та парентеральних препаратів [3,5].

Тому перед нами стояла задача з розробки лікарської форми бджолої отрути у вигляді парентерального препарату. Важливим етапом при розробці складу препарату є вибір допоміжних речовин для забезпечення фармакологічної дії та стабільності лікарської форми на протязі терміну зберігання.

Першим етапом наших досліджень була розробка науково обґрунтованого складу та технології парентерального водного розчину на основі бджолої отрути. Але вони не дали позитивного результату, оскільки субстанція дуже чутлива до підвищених температур (термолабільна), світла (фотолабільна), та піддається дії кисню в повітрі. [3-5]. Тому подальші дослідження були направлені на застосування технології розробки парентерального препарату методом ліофілізації. Використання такого методу у виробництві парентеральних ЛЗ дозволяє отримувати стандартні, стабільні препарати.

До допоміжних речовин, використовуваних у виробництві ліофільних препаратів, відносяться: розчинники, солюбілізатори, наповнювачі, консерванти, стабілізатори, кріопротектори. Вони забезпечують збереження належного терапевтичного ефекту і стабільність показників якості лікарського препарату [10].

Вміст отрути бджолої в лікарській формі невеликий 1 мг/мл, тому для отримання ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій ми застосовували різні формоутворюючі наповнювачі. В якості наповнювачів найчастіше використовують високомолекулярні сполуки: полівінілпіролідон; полісахариди (камеді, пектини); дисахариди (сахароза, лактоза); багатоатомні спирти: маніт, сорбіт [7-9]. В якості наповнювача для отримання ліофільного препарату на основі бджолої отрути нами був використаний багатоатомний спирт маніт, в концентрації - 2%. Маніт підвищує масу ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій, його компактність, впливає на швидкість проведення процесу ліофілізації, на значення кінцевої вологості [9].

Ін'єкції лікарських препаратів на основі отрути бджолої дуже болючі при внутрішньом'язовому введенні, тому до складу препарату був введений місцевий анестетик лідокаїну гідро-

хлорид в концентрації 0,05%. Така концентрація вибрана на основі літературних даних та присутності на ринку України ін'єкційних лікарських засобів з лідокаїну гідрохлоридом [1-3].

Однією з вимог, що пред'являються до ін'єкційних лікарських засобів, є ізотонічність розчину, що обумовлює необхідність доведення осмотичного тиску розчину до рівня осмотичного тиску біологічних рідин організму за допомогою додавання допоміжних речовин, здатних збільшувати осмотичність [10].

Нами запропоновано в якості регулятора ізотонічності використовувати натрію хлорид, що одночасно виконує роль наповнювача. Для визначення необхідної кількості натрію хлориду, що забезпечує ізотонічність розроблювального лікарського засобу, використовували розрахунок по закону Вант-Гоффа, за допомогою рівняння Клапейрона. Дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Осмотичний тиск компонентів препарату без натрію хлориду

Діюча і допоміжні речовини	m, г/л	i	M	P
Бджолина отрута	1,00	-	-	-
Маніт	20,00	1,00	182,17	2,79
Лідокаїну гідрохлорид	0,50	1,86	288,80	0,08
Разом:				2,87

Загальний осмотичний тиск розчину за законом Дальтона складається з осмотичного тиску всіх компонентів, тобто загальний осмотичний тиск P в розчині без натрію хлориду становить 0,1 атм. Осмотичний тиск ізотонічного розчину дорівнює осмотичному тиску крові та становить 7,4 атм, тому розчин необхідно ізотонувати додаванням натрію хлориду в кількості, здатній збільшити осмотичний тиск на $7,4 - 2,87 = 4,53$ атм. Ця кількість розраховують за формулою:

$$X_{\text{NaCl}} = \frac{(7,4 - P) \times M_{\text{NaCl}}}{24,42 \times i_{\text{NaCl}}} = \frac{4,53 \times 58,44}{25,42 \times 1,86} = 5,59 \text{ г / л (мг / мл)}$$

Таким чином, для досягнення ізотонічності розчину слід додати натрію хлорид в кількості близько 6 мг/мл. На основі вивчення літературних даних і теоретичних розрахунків був обраний наступний склад препарату на основі отрути бджолоїної, який приведений в таблиці 2.

Таблиця 2. Якісний та кількісний склад препарату

Найменування компонентів	Кількісний вміст у флаконі, мг	Функціональне призначення компонента
Отрута бджолоїної	1	Діюча речовина
Маніт	20	Формоутворюючий наповнювач
Лідокаїну гідрохлорид	0,5	Анестезуючий агент
Натрію хлорид	6,0	Ізотонічний регулятор
Вода для ін'єкцій	До 1,0 мл	Розчинник

З метою підтвердження теоретично обраного складу препарату на основі бджолоїної отрути напрацьовані 3 серії препарату даного складу і вивчені його показники якості в процесі зберігання. Результати досліджень представлені в таблиці 3.

Використання натрію хлориду у складі препарату як речовини що надає розчину ізотонічність і речовини-наповнювача маніту дозволяє отримати після ліофільної сушки добре сформованому таблетку лікарського засобу (ліофілізату для приготування розчину для ін'єкцій), що розчиняється в 1 мл води для ін'єкцій протягом 1-2 хв.

Як видно з таблиці 3, обраний склад дозволяє отримати ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолоїної, за показниками якості відповідає вимогам МКЯ на момент випуску і в процесі зберігання (12 міс).

Таблиця 3

Показники якості препарату бджолоїної отрути у процесі зберігання

Показники якості	Тривалість зберігання, міс.	Номера серій		
		5	6	7
Зовнішній вигляд (суха пориста маса білого кольору)	вихідні дані	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	12	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Розчинність (легко розчинний у 1 мл протягом 1 хвилини)	вихідні дані	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	12	Відповідає	Відповідає	Відповідає
рН (4,0-6,0)	вихідні дані	5,50	5,35	5,40
	12	5,45	5,30	5,35
Прозорість (прозорий в порівнянні водою Р)	вихідні дані	Прозорий	Прозорий	Прозорий
	12	Прозорий	Прозорий	Прозорий
Вологість (не більше 4,0 %)	вихідні дані	2,3	2,5	2,7
	12	2,3	2,5	2,6
Кількісний вміст отрути бджолоїної в перерахунку на мелітин, мг/мл (0,95-1,05)	вихідні дані	0,98	0,97	0,99
	12	0,97	0,97	0,98
Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду, мг/мл (0,45-0,55)	вихідні дані	0,51	0,50	0,51
	12	0,51	0,50	0,51

Висновки

1. На основі вивчення літературних даних і фізико-хімічних властивостей субстанції бджолоїної отрути та експериментальних досліджень вибрана парентеральна лікарська форма у вигляді ліофілізату.
2. Вибрані допоміжні речовини, що збільшують масу ліофільного препарату і її компактність, та забезпечують ізотонічність розчину і комфортність при внутрішньом'язовому введенні.

3. Встановлені показники якості парентерального ЛЗ на основі бджолиної отрути які ввійшли до проекту МКЯ. За даними показниками якості препарат відповідає вимогам проекту МКЯ в процесі зберігання протягом 12 місяців.

Література

1. Артемов Н. М. Лечебное действие пчелиного яда. М. 1960 г. 127 с.
2. Буров М. Лечение пчелиным ядом. Серия «Панацея». Ростов-на-Дону. «Феникс». 2005 г. 32 с.
3. Сулим Н.И. `Лечение пчеложалением опорно-двигательной системы человека.` НовГУ им. Ярослава Мудрого. Великий Новгород. 2010 г. 279 с.
4. Лазебный А. Пчелиная аптека: все о медолечении и пчеложалении. Ростов-на-Дону. 2012 г. 384 с.
5. Тихонов А.И. и др. Яд пчелиный в фармации и медицине. Харьков. Издательство «Оригинал». 2010 г. 279 с.
6. Хисматуллина Н.З. Практическая апитерапия. Пермь. Изд-во «ЭксЛибрум». 2009 г. 336 с.
7. О. Ю. Аршинова , Н. А. Оборотова , Е. В. Санарова . Вспомогательные вещества в технологии лиофилизации лекарственных препаратов . // Разработка и регистрация лекарственных средств, 2013.- № 1(2) .- С.16-17.
8. Kamath L. Practical Technologies for Lyophilization // Genetic Engineering & Biotechnology News. – 2006. – Vol. 26, № 20. – P. 1-4.
9. Kasper J. C., Friess W. The freezing step in lyophilization: Physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2011. – Vol. 78. – P. 248–263.
10. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов. – Т. 2. – Харьков: ИГ «РИРЕГ». - 2000. – С. 369 – 373.