

Рекомендована д.ф.н., академіком АНТК України В.І.Чуєшовим

УДК 615.453+615.32+615.273.53

## РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З БДЖОЛИНОЮ ОТРУТОЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Т.В.Калініченко

Українська фармацевтична академія

**Вивчені фізико-хімічні властивості бджолиної отрути: втрата в масі при висушуванні — 5,44%; нерозчинні у воді домішки — 6,45%; справжність (час гемолізу) — 197 с.; активність фосфоліпази А — 148,00 МО; активність глюкозамінглікангідролазного комплексу — 91,14 мМО. На підставі фізико-хімічних та технологічних властивостей субстанції і таблеткових мас розроблені оптимальний склад і технологія таблеток. Встановлено, що оптимальні параметри якості таблеток досягаються при зволоженні таблетованої маси 2% розчином полівінілпіролідону.**

Тромбоемболічні ускладнення найчастіше зустрічаються при серцево-судинних захворюваннях і складають в середньому 72% за даними патолого-анатомічних розтинів. Серед таких захворювань основне місце належить атеросклерозу, гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, ревматизму і тривалому септичному ендокардиту. Уповільнення кровотоку при серцево-судинних захворюваннях сприяє тромбоутворенню, але не є основним патогенетичним фактором його реалізації. При цьому мають місце ураження судинної стінки внаслідок ішемії та гіпоксії, попереднього основного процесу і зміни згортаючих та протизгортаючих властивостей крові.

На жаль, до теперішнього часу ми не маємо достатньо надійних засобів впливу на судинну стінку, що запобігають виникненню тромбозу. Таку можливість ми одержали у вигляді антикоагулянтів, що імітують натуральні антизгортаючі механізми крові і є одним з патогенетичних методів профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Антикоагулянтна терапія бере початок з часів Гіпократата. Почалась вона із застосування п'явок. У 30-ті роки нашого сторіччя з секрету слинних залоз п'явок була вилучена особлива речовина — гірудин, що має здатність гальмувати згортання крові. Було встановлено, що гірудин являє собою біологічний антикоагулянт, без якого рід кровосмоктуючих медичних п'явок не міг би існувати. Зараз доведено, що антикоагулянтна дія гірудинотерапії не поширюється на згортаємість всієї циркулюючої крові, а спостерігається лише в місці прикладання п'явок. В зв'язку з цим п'явки можуть застосовуватись лише при локальних, поверхневих тромбоемболічних процесах.

Ще у 80-х роках минулого сторіччя І.П.Павлов у своїх ранніх роботах з вивчення кровоутворення звернув увагу на те, що кров, яка надходить до малого кола кровообігу, збагачується якоюсь речовиною, що утруднює її згортання. Він висунув припущення про печінкову природу останньої. У 1918 р. W.H.Howell та H.Holt, а в нашій країні у 1939 р. С.С.Брюхоненко вилучили з печінки тварин речовину, що чинить дуже сильну протизгортаючу (антитромбінову) дію, яка одержала назву "Гепарин" [5]. Вона міститься у великих кількостях в печінці, легенях; менше її у скелетних м'язах, селезінці, серцевому м'язі. Гепарин затримує згортання крові, приймає участь в обміні ліпідів, жирів та холестерину; він знайшов застосування в медицині, як інгібітор згортання крові, антикоагулянт (у вигляді натрієвої солі) [8].

Гепарин є антикоагулянтом прямої дії, до якого можна віднести і бджолину отруту, так як субстанція в дослідах *in vitro* чинить сильний протизгортаючий ефект.

Таким чином, метою нашої роботи стала розробка складу таблетованої лікарської форми з природною субстанцією "Отрута бджолина". Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити такі завдання:

- вивчити та узагальнити літературні дані про застосування бджолиної отрути в медицині;
- вивчити фізико-хімічні та технологічні властивості субстанції;
- теоретично та експериментально обґрунтувати склад таблетованого препарату з бджолиною отрутою;
- визначити показники якості одержаного препарату [1].

На якість таблеток впливає цілий ряд факторів, зокрема, властивості субстанції [3, 6]. В зв'язку з цим нашим завданням було вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей бджолиної отрути, яке проводилось на п'яти лабораторних зразках. Дані фізико-хімічних досліджень наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Дані фізико-хімічних досліджень бджолиної отрути

Вимоги ФС 42-2683-89 у відношенні отрути бджолиної	Усереднені результати
Втрати маси при висушуванні, % (не більше 12%)	5,44
Нерозчинні у воді домішки, % (не більше 10%)	6,45
Справжність, с (час гемолізу не більше 480 с)	197
Кількісне визначення:	
активність фосфоліпази А, МЕ (не менше 100 МЕ)	148,00
активність глюкозамінглікангідролізуючого комплексу, мМЕ (не менше 70 мМЕ)	91,14

Одержані результати свідчать про те, що бджолина отрута відповідає вимогам ФС 42-2683-89 і може бути використана для виробництва лікарських препаратів.

З усіх технологічних параметрів на процес таблетування найбільше впливає насипна маса, сип-

кість та пресуємість субстанції. Результати аналізу наведені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, бджолину отруту можна віднести до поганотекучих матеріалів. Дуже впливає на текучість та пресуємість порошоків (гранулятів) вміст вологи у матеріалі. Високі значення вологовмісту знижують сипкість за рахунок утворення масивних адсорбційних шарів на частинках, підвищують їх адгезійні властивості як у відношенні один до одного, так і до поверхонь, що стикаються з ними. Тому при виборі допоміжних речовин слід було звернути увагу на використання наповнювачів, що поліпшують сипкість.

Терапевтична ефективність лікарських форм та вибір раціональної технології здебільшого залежать від форми, характеру поверхні та лінійних розмірів порошокоподібних речовин. Як видно з табл. 2, бджолина отрута має низьку пресуємість, отже, введення великої кількості розкришуючих речовин нераціональне. Для одержання таблеток без механічних дефектів (сколів, фасок, задирок) до складу таблетованої маси треба вводити плинучі та змазуючі речовини.

Науково обґрунтований вибір допоміжних речовин є однією з важливих умов одержання таблеток з максимальною терапевтичною активністю та мінімальною побічною дією.

Аналіз результатів вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей бджолиної отрути показав, що субстанція має високі вологосорбційні властивості, низьку сипкість та відносно низьку пресуємість. Тому найбільш раціонально здійснювати підбір допоміжних речовин таким чином, щоб їх суміші з бджолиною отрутою не утворювали мас, що відсіривають, і мали добру сипкість та пресуємість. В зв'язку з цим нами була вивчена здатність сумішей, приготованих з бджолиної отрути з натрію гідрокарбонатом, винною кислотою, натрію хлоридом, манітом та аеросилом, поглинати вологу з повітря. З цією метою суміші поміщали до ексикатора, в якому підтримувалась вологість 90%. Бджолина отрута не утворювала сумішей, що відсіривають, з жодною з вивчаємих допоміжних речовин. Значне зниження вологосорбційних властивостей викликала присутність маніту. Аеросил у гранично припус-

Таблиця 2

Технологічні властивості природної субстанції "Отрута бджолина"

№ серії	Насипна маса, г/см <sup>3</sup>	Об'ємна густина, г/см <sup>3</sup>	Сипкість, г/с	Пресуємість, Н	Сила виштовхування, Н	Вологовміст, %	УЕО
1	0,255±0,003	0,326±0,002	0,48±0,03	9,8	392±40,83	6,66±0,5	41±2
2	0,250±0,003	0,327±0,002	0,49±0,04	10,78	490±50,88	6,80±0,5	42±2
3	0,251±0,003	0,327±0,002	0,48±0,03	9,8	392±40,83	6,40±0,4	41±2
4	0,250±0,004	0,325±0,002	0,47±0,02	9,8	441±40,83	6,50±0,5	40±1
5	0,250±0,004	0,330±0,003	0,48±0,03	10,78	490±50,88	6,60±0,5	41±2

Таблиця 3

Склади та властивості таблеткових мас з бджололиною отрутою

Інгредієнти/№ маси	1	2	3	4	5	6	7
Бджолина отрута	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006	0,006
Натрію гідрокарбонат	0,035	0,050	0,050	0,050	-	-	-
Винна кислота	0,058	0,043	-	0,042	-	-	-
Лимонна кислота	-	-	0,043	-	-	-	-
Натрію хлорид	-	-	-	-	0,093	-	-
Маніт	-	-	-	-	-	0,093	0,092
Аеросил	-	-	-	0,001	-	-	0,001
Кальцію стеарат	0,001	0,001	0,001	-	0,001	0,001	0,001
Стеаринова кислота	-	-	-	0,001	-	-	-
Середня маса	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сипкість, г/с	6,0±0,3	5,0±0,2	3,0±0,2	6,5±0,4	8,0±0,5	8,5±0,3	8,2±0,2
Розпадаємість, хв.	2,0±0,5	1,0±0,3	0,5±0,2	1,5±0,4	7,0±1,0	5,0±0,4	4,1±0,3
Міцність, Н	9,8±1,96	29,4±5,88	19,6±3,92	9,8±2,94	29,4±9,8	39,2±4,9	39,2±4,9

тимій кількості істотно не впливав на вологосорбційні властивості субстанції. Сипкість мас зберігалася протягом 30 діб при експозиції в середовищі з відносною вологістю 90%. Таким чином, з врахуванням вологосорбційних властивостей можливе використання досліджуваних допоміжних речовин в технології таблеток з природною субстанцією "Отрута бджолина".

Для остаточного вибору допоміжних речовин оцінювали 7 різних таблеткових мас (див. табл. 3), приготовлених методом вологої грануляції. Таблетування одержаних мас проводили на однопуансонному таблетковому пресі "Korsch" фірми "Ервека" при тиску 120 МПа. Одержані таблетки оцінювались за міцністю та розпадаємістю.

Всі склади відповідали технологічним вимогам, проте шипучі таблетки (склади 1-4) нестійкі в процесі зберігання і вимагають нанесення захисної оболонки, що небажано при проведенні електрофорезу. Крім цього, при його проведенні в розчині не повинні бути присутні вільні електроліти або їх необхідно усувати за допомогою спеціального приладу — електродіалізатора.

Тому ми зупинились на складі №7 як найбільш оптимальному. В ролі зволожувачів були використані вода очищена, 1, 2, 3, 5% розчини метилцелюлози, 1, 2, 3, 5% розчини ПВП. Був вивчений вплив різних зволожувачів на процес таблетування. Експериментально було встановлено, що найбільш оптимальним зволожувачем є 2% розчин ПВП. Зараз вивчається стабільність таблеток в процесі зберігання для визначення строків придатності даного лікарського препарату. Препарат проходить доклінічні випробування.

#### ВИСНОВКИ

1. Вивчені фізико-хімічні і технологічні властивості природної субстанції "Отрута бджолина", що дозволило провести цілеспрямований відбір допоміжних речовин для розробки таблетованого препарату.

2. На підставі вивчених фізико-хімічних і технологічних досліджень розроблений оптимальний склад та технологія таблеток з природною субстанцією "Отрута бджолина".

3. Вивчені показники якості таблеток.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Агафонов Б.В., Можереньков В.П. Застосування продуктів бджільництва в медицині. — Москва, 1981. — №1. — С. 27.
2. Апітератія сьогодні. — Бухарест. Апімондія. — 1982. — 88 с.
3. Асафова Н.Н., Орлов Б.Н. Біологічні аспекти розробки лікарських препаратів на основі бджололиної отрути. — Горківський університет ім. Н.І.Лобачевського. — 1990.
4. Клінічна ревматологія: Посібник для лікарів. / Насонова В.А., Астапенко М.Г. АМН СРСР. — М.: Медицина, 1989. — 592 с.
5. Лекарственные средства в клинической кардиологии и ревматологии. / А.И.Грицюк, В.С.Терно, В.Т.Чувикина, П.А.Ангелуца. — 1992.
6. Орлов Б.Н., Омаров Ш.М., Корнева Н.В. Фізіологічне обґрунтування анітокситерапії. Бджолина отрута як лікарський засіб. Механізми дії зоотоксинів. — Горький. ГДУ. — 1980. — С. 3-27.

7. Поліщук В.П., Пилипенко В.П. Бджільництво: Довідковий посібник. — К.: Вища школа. — 1990. — С. 171-173.
8. Посібник для лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії. Навч.-метод. посібник для вузів. / Л.М.Вороніна, В.Ф.Десенко, В.М.Кравченко та ін. Під ред. В.Ф.Десенко. — Х.: Основа, 1996. — 432 с.
9. Френкель М.М. Препарати бджолоїної отрути. Бджільництво. — 1983. — №5. — С. 29-30.

УДК 615.453:615.32:615.273.53

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК С ПЧЕЛИНЫМ ЯДОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Т.В.Калиниченко

Изучены физико-химические свойства пчелиного яда: потери в массе при высушивании — 5,44%; нерастворимые в воде примеси — 6,45%; подлинность (время гемолиза) — 197 с.; активность фосфолипазы А — 148,00 МЕ; активность глюкозамингликангидролазного комплекса — 91,14 мМЕ. На основании физико-химических и технологических свойств субстанции и таблеточных масс разработаны оптимальный состав и технология таблеток. Установлено, что оптимальные параметры качества таблеток достигаются при увлажнении таблетированной массы 2% раствором поливинилпирролидона.

UDC 615.453:615.32:615.273.53

DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETS WITH BEE POISON FOR TREATMENT OF THROMBOSIS AND THROMBOPHLEBITIS

A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, T.V.Kalinichenko

The physico-chemical properties of bee poison have been studied: loss of material while drying — 5,44%; insoluble in water admixtures — 6,45%; time of haemolyse — 197 s.; the reactivity of phospholipase A — 148,00 IU; the activity of glucosaminoglycanhydrolyze complex — 91,14 mIU. Regarding the physico-chemical and technological properties of the substance and tablet material the optimal composition and technology of tablets have been developed. The experimental result demonstrated, that the optimal parameters of tablets quality have been achieved by moistening of the tablet material with 2% polyvinylpyrrolidon solution.

**Триває передплата  
на журнал**

**ВІСНИК  
ФАРМАЦІЇ**



Індекс

**74103** -для підприємств

**74102** -для індивідуальних передплатників

**Пізнайте новини фармації разом з нами!**