ДО ПИТАННЯ РОЗРОБКИ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА

О.І.Тихонов, С.О.Тихонова, М.Л.Сятиня, Т.В.Калініченко, І.А.Сокуренко*

Українська фармацевтична академія
Представництво "Гедеон Ріхтер" в Україні*

Ключові слова: технологія; дослідження; продукти бджільництва; тверді лікарські форми

Представлені підсумки багаторічних комплексних наукових досліджень щодо створення твердих лікарських форм на основі продуктів бджільництва та впровадження їх у медичну практику. Науково обгрунтовані принципи використання продуктів бджільництва при створенні твердих лікарських форм. Розроблені 15 твердих лікарських форм у вигляді таблеток, гранул, капсул, стоматологічних плівок, карамелей, які знаходяться на різних етапах впровадження. Дві субстанції (фенольний гідрофобний препарат прополісу та фенольний гідрофільний препарат прополісу) і таблетки "Прополін" впроваджені у промислове виробництво.

Сучасна епоха характеризується високим темпом життя, зростаючим рівнем нервової напруги, збільшенням забруднення навколишнього середовища промисловими відходами, підвищенням радіаційного фону. У зв'язку з цим актуальним стає створення нових лікарських препаратів на основі природної сировини.

В наш час основна маса вітчизняних лікарських препаратів (близько 80%) випускається у вигляді твердих лікарських форм (таблеток, гранул, спансул, капсул, драже).

За дисперсологічною класифікацією тверді лікарські форми являють собою вільні чи зв'язані твердофазні дисперсні системи, що складаються з одного або декількох компонентів.

За ступенем зв'язаності тверді лікарські форми можуть бути: вільнодисперсними (порошки); частковозв'язаними (гранули, спансули); повністю зв'язаними (при пресуванні — таблетки, при нашаруванні — драже).

Порошки та гранули випускають в однодозових упаковках. Гранули як лікарська форма використовуються насамперед для препаратів, в яких сума лікарських та допоміжних речовин в одній дозі має масу більше одного грама. Гранульована лікарська форма дозволяє підвищити стабільність лікарських речовин, поліпшити смак ліків, прискорити розчинність та розпад. Особливо часто гранули готують з лікарських речовин рослинного походження, що вимагають для застосування великих доз, які не вміщуються в одній таблетці.

При виробництві гранул використовують такі ж лікарські та допоміжні речовини, технологічні прийоми та обладнання, що й при таблетуванні. Найбільш поширеною твердою лікарською формою на теперішній час є таблетки, виробництво яких щороку зростає на 10-15%.

У країнах СНД обсяг виробництва звичайних таблеток складає близько 90%, дражированих — 9,4%, з сухим покриттям — 0,5%, з плівковим — близько 0,1%.

Широке використання таблеток пояснюється рядом переваг у порівнянні з іншими лікарськими формами:

— зручністю використання твердих лікарських форм, точність дозування, регулювання всмоктування лікарських речовин з таблеток за місцем локалізації (шлунок, кишечник та ін.), можливістю поєднувати несумісні за фізико-хімічними властивостями та терапевтичною дією лікарські речовини, можливістю маскувати неприємний запах, смак, колір;

— можливістю повної механізації та автоматизації виробництва; високою продуктивністю та економічністю; гігієнічністю виробництва;

— високою компактністю, портативністю, стійкістю до впливу несприятливих механічних та кліматичних факторів, зручністю транспортування, зберігання [7].

Тенденція щодо ТЛЗ надійно прогнозується і на наступні роки. На кафедрі аптечної технології ліків Української фармацевтичної академії під керівництвом акад. О.І.Тихонова створено 15 твердих лікарських форм у вигляді таблеток та гранул, які знаходяться на різних етапах впровадження (рис.):

— освоєний промисловий випуск 3 препаратів;

О.І.Тихонов — доктор фарм. наук, професор, завідувач кафедри аптечної технології ліків, проректор з наукової роботи Української фармацевтичної академії (м. Харків)

М.Л.Сятиня — кандидат фарм. наук, директор представництва "Гедеон Ріхтер" в Україні (м. Київ)

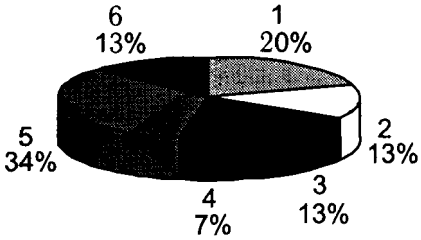

Рис. Тверді лікарські форми на основі продуктів бджільництва за рівнем впровадження у виробництво: 1 — освоєний промисловий випуск; 2 — дозволені до медичного застосування та промислового випуску; 3 — завершені клінічні випробування; 4 — проходять клінічні випробування; 5 — завершені доклінічні випробування; 6 — проходять доклінічні випробування.

— дозволені до медичного застосування та промислового випуску 2 препарати;

— завершені клінічні випробування 2 препаратів;

— проходить клінічні випробування в Україні та Росії 1 препарат;

— завершені доклінічні випробування 5 препаратів;

— проходять доклінічні випробування 2 препарати.

З давніх часів люди використовували в народній медицині продукти бджільництва (бджолиний мед та яд, маточне молочко, квітковий пилок, прополіс).

Прополіс (бджолиний клей) є продуктом життєдіяльності бджіл та має широкий діапазон фармакологічної дії (антимікробну, протизапальну, противірусну, анестезуючу, регенеруючу).

Методом фракційного екстрагування з прополісу були вилучені дві біологічно активні субстанції: фенольний гідрофобний препарат прополісу (патент №856075) [1] та фенольний гідрофільний препарат прополісу (патент №484871) [3], які дозволені МОЗ України та Росії до медичного застосування та промислового виробництва. Відсутність в цих субстанціях восків, смол, добрі технологічні властивості використання дозволяють досягти точності дозування при виготовленні різноманітних лікарських форм [11].

Широке застосування у фармацевтичній технології знайшла водорозчинна субстанція — фенольний гідрофільний препарат прополісу (ФГПП). До складу ФГПП входять фенолкарбонові кислоти, оксикумарини та флавони, флавоноли. Кількісний вміст суми фенольних сполук, згідно з розробленою нами ФС 42У-34/42-112-96 [13], складає не менше 25%. Хімічний склад обумовлює лікувальну дію ФГПП: антимікробну, протизапальну, ранозагоюючу.

У результаті проведених фармакологічних досліджень було вста-

Таблиця 1

Тверді лікарські форми на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу (патент №484871 Росії)

№ п/п	Назва лікарського препарату	Форма випуску	Фармакологічні властивості, показання до застосування	Рівень впровадження, автори
1	Прополтин	Таблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою, які містять 0,05 фенольного гідрофільного препарату прополісу	Протизапальна, мембраностабілізуюча дія, антивірусна активність щодо ентеральних серотипів коронавірусів. Рекомендований для лікування гастроентероколітів коронавірусної етіології, перитонітів	Препарат пройшов клінічні випробування в Україні та Росії з позитивним результатом. Нак. №2 від 26.02.98 р. ФК МОЗ України (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.О.Тихонова, Л.І.Яковенко, Л.А.Панченко, Л.В.Яковлева)
2	Прополтин	Гранули в однодозових пакетах	Рекомендований для застосування в педіатричній практиці для лікування колітів, ентеритів коронавірусної етіології	Препарат пройшов клінічні випробування в Україні та Росії з позитивним результатом. Нак. №2 від 26.02.98 р. ФК МОЗ України (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, С.О.Тихонова, Л.А.Панченко, Л.В.Яковлева)
3	Прополтин (капсули)	50 капсул по 0,1 фенольного гідрофільного препарату прополісу	Антихелікобактерна, протизапальна та репаративна активність. Застосовується для лікування виразкової хвороби шлунка та хронічного гастриту	Завершені доклінічні випробування. Подані документи до ФК МОЗ України, лист №5.12-398/А від 19.04.99 р. (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.С.Данькевич)
4	Фепрогіт	Таблетки, покриті оболонкою, які вміщують 0,1 фенольного гідрофільного препарату прополісу	Антимікробна, протизапальна та протикашлева дія. Рекомендується для лікування стоматитів, ангіни, а також заспокоєння подразнень порожнини рота та глотки	Препарат проходить клінічні випробування в Україні та Росії. Нак. №13 ФК МОЗ Росії від 08.07.93 р. (О.І.Тихонов, В.М.Левковський)
5	Стоматологічні плівки з фенольним гідрофільним препаратом прополісу	Плівки в контурно-чарунковій упаковці по 10 штук	Протизапальна, регенеруюча, місцевоанестезуюча та антимікробна дія. Сприяє прискоренню епітелізації уражень слизової оболонки порожнини рота, зменшує запальний процес та біль. Рекомендується для лікування стоматитів різноманітної етіології, тріщин губ. Застосування препарату приводить до швидкої та безболісної епітелізації слизової оболонки	Завершені доклінічні випробування. Лист №211-2581-10/2845 ФК МОЗ Росії від 30.10.89 р. (О.І.Тихонов, В.Д.Куценко)

Таблиця 2

Тверді лікарські форми на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу (патент №1740 України, патент №856075 Росії)

№ п/п	Назва лікарського препарату	Форма випуску	Фармакологічні властивості, показання до застосування	Рівень впровадження, автори
1	Прополін	Таблетки, покриті оболонкою, які містять 0,01 фенольного гідрофобного препарату прополісу	Антиульцерогенна, гепатозахисна, репаративна та антиоксидантна дія. Рекомендований при виразках шлунка та дванадцятипалої кишки, ураженнях печінки	Освоєний промисловий випуск. Наказ №270 ФК МОЗ України від 07.10.94 р. Реєстраційний номер 94/270/3 (О.І.Тихонов, Т.М.Буднікова)
2	Флаїт	Гранули в однодозових пакетах, які містять по 0,02 фенольного гідрофобного препарату прополісу	Гепатопротекторна та мембраностабілізуюча дія. Рекомендований для лікування виразок шлунка у дітей різних вікових груп, а також гепатопатій різноманітної етіології	Препарат проходить доклінічні випробування (О.І.Тихонов, Лао Саветхі)

новлено, що ФГПП має більш широкий спектр активності, зокрема, у відношенні коронавірусу, який викликає кишкові інфекції.

Разом з тим, незважаючи на інтенсивний скринінг, що проводиться у всьому світі, кількість противірусних препаратів для лікування ряду інфекцій обмежена. Тому доцільним стало створення антикоронавірусного препарату у формі таблеток та гранул для лікування гострих кишкових інфекцій.

На підставі комплексу проведених досліджень відпрацьований технологічний процес отримання таблеток під умовною назвою "Прополтин", покритих кишковорозчинною оболонкою, і розроблений пусковий регламент на їх виробництво.

У результаті клінічних досліджень таблеток "Прополтин" було встановлено, що препарат має позитивний вплив на динаміку клінічних показників у хворих на гострий гастроентерит коронавірусної етіології, не чинить побічного впливу, добре переноситься пацієнтами, не викликає алергійних реакцій. У ряді випадків має помірно виражений ефект на показники клітинного імунітету у хворих з гострими кишковими інфекціями.

Окрім "Прополтину" на основі фенольного гідрофільного препарату прополісу розроблені препарати "Фепрогіт" та стоматологічні плівки. Дані наведені у табл. 1.

На основі фенольного гідрофобного препарату прополісу були розроблені 2 препарати — "Прополін" [5] та "Флаїт", які мають гепатопротекторну, мембраностабілізуючу та антиоксидантну дію. Дані наведені у табл. 2.

На кафедрі аптечної технології ліків під керівництвом акад. О.І.Тихонова розроблений новий препарат у формі карамелі з фенольним гідрофобним препаратом прополісу. Експериментальними дослідженнями доведено, що оптимальним є склад карамелі, яка містить ФГПП, ментол, олію евкаліптову, кислоту лимонну, цукор, патоку. Карамелі мають антимікробну, протизапальну, анестезуючу, репаративну дію.

Ментол вводили як дезінфікуючий, анестезуючий, освіжаючий засіб, який звужує судини при захворюваннях носоглотки та знімає набряк. Евкаліптова олія застосовувалась для полегшення кашлю і кращого відділення харкотиння. Лимонна кислота була введена для корекції смаку. Вона надає карамелі більш приємного кисло-солодкого смаку, сприяє кращому слюновідділенню, а це, в свою чергу, поліпшує розсмоктування карамелі у порожнині рота. Лимонна кислота, розчинена у цукровому сиропі, також сприяє нарощенню інвертних цукрів, які прискорюють утворення у карамельній масі аморфної структури на відзнаку від кристалічної сахарози. На сьогодні проводяться фізико-хімічні та фармакологічні дослідження.

На кафедрі аптечної технології ліків вперше створена безвідхідна технологія біологічно активної субстанції квіткового пилку "Поленаза" та таблеток "Полензим", покритих кишковорозчинною оболонкою. На підставі експериментальних даних технологічною комісією Держкоммедбіопрому України розроблені та затверджені пускові регламенти на їх виробництво. Розроблені та затверджені Фармакопейним комітетом МОЗ України також ТФС.

Ферментна субстанція "Поленаза" [2, 3] та таблетки "Полензим" дозволені до медичного застосування і промислового виробництва (нак. №5 від 30.05.97 р., нак. МОЗ України №21 від 05.02.98 р., р.п. №Р/98/21/13).

Таблетки "Полензим" застосовуються для замісної терапії при первинній і вторинній недостатності дисахаридаз. Препарат ефективний при лікуванні хронічного ентероколіту, панкреатиту, гепатиту, холециститу, гастродуоденіту, а також у комплексній терапії діабетичних ентропатій у хворих на цукровий діабет (табл. 2) [6, 9].

Певний інтерес для розробки лікарських препаратів має отрута бджолина (якість регламентується ФС 42-2683-89) [12] завдяки широкому спектру фармакологічної дії. На основі бджолиної отрути на кафедрі аптечної технології ліків під керівництвом акад. О.І.Тихонова була створена нова лікарська форма — таблетки для електрофорезу "Апівен", які міс-

Таблиця 3

Тверді лікарські форми на основі ферментної субстанції "Поленаза", бджолиної отрути, сублімованого меду, спіруліни та обніжжя бджолиного

№ п/п	Назва лікарського препарату	Форма випуску	Фармакологічні властивості, показання до застосування	Рівень впровадження, автори
1	Поленаза	Порошок кремового кольору зі специфічним запахом	Інвертазна, амілолітична, ліполітична активність. Рекомендована як засіб замісної терапії захворювань шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з уродженими та придбаними ензимопатіями	Дозволений до медичного застосування і промислового випуску. Пр. №1 ФК МОЗ Росії від 14.01.93 р. (О.І.Тихонов, О.С.Смирнова, С.О.Тихонова)
2	Полензим	Таблетки, покриті оболонкою, розчинною в кишечнику, які містять 50 мг ферментної субстанції	Інвертазна, оцукрююча, жовчогінна та гепатозахисна активність. Відновлює мікроциркуляторні процеси у слизовій кишечника, чинить протизапальну і репаративну дію. Рекомендований для замісної терапії первинної і вторинної недостатності при дисахаридах, а також при хронічному ентериті, панкреатиті, гепатиті	Дозволений до медичного застосування і промислового випуску. Пр. №1 ФК МОЗ Росії від 14.01.93 р. (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Г.Ю.Меркур'єва, С.О.Тихонова)
3	Полензим-Д	Таблетки, покриті кишковорозчинною оболонкою	Ензиматична активність. Рекомендований для лікування колітів, ентероколітів, кишкових ензимопатій	Завершені доклінічні дослідження. Лист №143-96 ФК МОЗ України від 01.03.96 р. (О.І.Тихонов, В.В.Літка, С.О.Тихонова)
4	Апівен	Таблетки для електрофорезу по 20 штук, які містять по 0,006 бджолиної отрути	Антиоксидантна, антитромботична дія. Блокує біосинтез тромбіну, зменшує агрегацію тромбоцитів, активує фібринолітичні властивості крові, поліпшує коронарний кровоток, має гіполіпідемічну дію	Завершені доклінічні випробування. Лист №1995 ФК МОЗ України від 03.04.98 р. (О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, Т.В.Калініченко)
5	Спірумел	Таблетки №50,покриті оболонкою,які містять 0,300 спіруліни та 0,150 меду сублімованого	Виражена актопротекторна та мембраностабілізуюча дія. Рекомендовані як лікувальний та профілактичний засіб при підвищених розумових та фізичних навантаженнях для поліпшення обмінних процесів організму	Завершені доклінічні випробування. Лист №2820 ФК МОЗ України від 23.03.99 р. (О.І.Тихонов,І.А.Сокуренко, С.О.Тихонова,Л.В.Яковлева, Д.Ю.Матвієнко)

тять по 0,006 бджолиної отрути [10]. Дані по препарату наведені у табл. 3.

Одним з перспективних напрямків є створення комплексних препаратів на основі продуктів бджільництва і реліктових форм рослин. Тому при розробці препарату "Спірумел" у вигляді таблеток була використана природна біологічно активна субстанція синьо-зелена водорость (спіруліна) (проект ТФС 42У-), сублімований мед (проект ТФС 42У-).

Добре збалансований комплекс амінокислот у спіруліні й меді бджолиному, наявність у субстанціях комплексу біологічно активних речовин дозволили розглядати комбінацію спіруліни та меду як перспективний засіб з актопротекторною (адаптогенною) активністю (табл. 3).

Таким чином, проведені багаторічні комплексні дослідження зі створення твердих лікарських форм з продуктами бджільництва. Пропонуються для застосування в медичній практиці 15 твердих лікарських форм у вигляді таблеток, капсул, гранул, стоматологічних плівок.

ВИСНОВКИ

1. Науково обгрунтовані принципи використання продуктів бджільництва при створенні твердих лікарських препаратів.

2. Розроблені 15 твердих лікарських форм та 3 субстанції на основі продуктів бджільництва, 2 субстанції і 1 препарат випускаються промисловістю.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. 856075 СССР МКИ А 61 К 35/64. Тихонов А.И., Барабой В.А., Маршук М.И. — 2697559. — Заявл.: 18.12.78.

2. А.с. 1672633 СССР МКИ А 61 К 37/158. Тихонов А.И., Кабачный П.И., Чернобай В.Т. и др. // Открытия. Изобретения. — 1990. — Бюл. №17.

3. Пат. 1672633 СРСР від 04.01.88. Поленаза.

4. Пат. 484871 РФ МКИ А 61 К 17/00. Тихонов А.И. — 2010178/28-13. //Открытия. Изобретения. — Заявл.: 27.03.74. Опубл.: 25.09.75. — Бюл. № 35. — Приоритет 27.03.74.

5. Пат. 1748318 РФ МКИ А 61 К 35/64, 9/20. Тихонов А.И., Порохняк А.А., Будникова Т.Н., Рогожин Б.А. — 4784733/14. //Открытия. Изобретения. — Заявл.: 11.12.89.

6. Пат. 2057538 від 10.04.96. Полензим.

7. Сборник научных трудов ГНЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ООО "Рирег", 1996. — С. 545.

8. Тихонов А.И., Сокуренко И.А., Пашнев П.Д. //Междунар. сб. науч. тр. IV науч.-практ. конф. по созданию и апробации новых лекарственных средств "Лекарства — человеку". — Х., 1997. — Т. III. — С. 324-330.

9. Тихонова С.О. //Фармац. журн. — 1999. — № 1. — С. 71-75.

10. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Калініченко Т.В. // Вісник фармації. — 1997. — №2(16). — С. 2-5.

11. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Черних В.П. та ін. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. О.І.Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.

12. ФС 42-2683-89. Яд пчелиный.

13. ФС 42У-34/42-112-96. Фенольный гидрофильный препарат прополиса.

Адреса для листування: 310176, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (0572) 67-91-84.
Українська фармацевтична академія

Надійшла до редакції 30.05.1999 р.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату **"Ніфедипін"** (табл. по 0,02 г) виробництва компанії "Pliva" (Хорватія)

У хворого 39 років з гіпертонічною хворобою II ст. з приводу основного захворювання разом з капотеном був призначений ніфедипін (0,06 г перорально на добу). Після початку лікування останнім на 3 добу виникли тахікардія, гіперемія шкіри обличчя, відчуття жару, головний біль. Відміну або корекцію дози ніфедипіну не проводили, лікування продовжувалось, зазначені явища зникли без наслідків.

В минулому хворий скаржився на виникнення головного болю при застосуванні каптоприлу (капотену). Через 9 днів з'явився сухий кашель, який виникав періодично, протеїнурія. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений.

Інформація надійшла від Центральної клінічної лікарні м. Києва.