

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ «АПІКАЇН-Р»

*Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Шпичак О.С., Бобро С.Г., Гуртовська А.А.,
Семенов А.М.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. За останнє десятиліття рак став однією з найпоширеніших причин серед смертності населення. Незважаючи на лікувальну роль хіміотерапії у цьому аспекті більшість хіміотерапевтичних препаратів проявляють й токсичну дію на здорові клітини [1]. Тому генотоксичний ефект хіміотерапії призводить до генерування вторинних злоякісних пухлин.

Виходячи з вищенаведеного, розробка лікарських препаратів протионкологічної дії на основі нових і ефективних, а головне нешкідливих для здоров'я людей субстанцій є актуальним завданням фармації. Тому, на наш погляд, особливої уваги заслуговують нові стандартизовані лікарські засоби на основі продуктів бджільництва. Одним із них є отрута бджолина ліофілізована очищена.

Сучасні експериментальні дослідження свідчать про те, що ліофілізований порошок отрути бджолиної очищеної є не тільки протионкологічним засобом, але й засобом, який підвищує загальну стійкість організму до дії шкідливих факторів зовнішнього середовища, проявляє всебічну регулюючу дію на організм людини [2, 3].

Мета дослідження. Метою даної роботи є наукове обґрунтування технології розробленого апіпрепарату для ін'єкцій «Апікаїн-Р» на основі стандартизованої субстанції ліофілізованої отрути бджолиної для лікування онкопатологій.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті фармакопейні методи дослідження: фізико-хімічні, фізичні, фармако-технологічні, мікробіологічні, фармакологічні, математичні, які на підставі експериментально одержаних результатів, дозволяють об'єктивно та у повній мірі оцінити якісні та кількісні показники отриманого препарату.

Основні результати. Необхідність створення лікарського препарату «Апікаїн-Р» зумовлена тим, що отрута бджолина містить близько 40 компонентів, які є надзвичайно ефективними у лікуванні різних захворювань [2-4]. Основна діюча речовина отрути бджолиної – мелітин. Також до складу бджолиної отрути входить адолапін – речовина, яка здатна усувати больовий синдром і запалення. Важливим її компонентом є гіалуронідаза, вміст якої у висушеній отруті складає близько 1-3 %, фосфоліпаза Н, вміст якої в отруті міститься до 14 % та МСД-пептид [1].

Мелітин у поєднанні з іншими складовими частинами отрути бджолиної стимулює імунну систему та прискорює процес відновлення уражених тканин. Хімічні процеси, викликані дією отрути бджолиної, стимулюють викидання у кров гормону кортизону, а також особливих речовин (допамін, серотонін, норадреналін), кожен з яких може допомогти полегшити біль і повернути

колишню рухливість суглобу, ушкодженого артритом [3-5]. Крім того, отрута бджолина може бути використана і для лікування ракових захворювань [5].

Разом з цим, нашими основними дослідженнями було одержання ін'єкційної лікарської форми в ампулах, для чого готували модельні розчини трьох серій та піддавали випробуванням (табл. 1). Статистичну обробку результатів експериментів проводили відповідно до вимог ДФУ [6-8].

Таблиця 1.

Склади 3-х серій розчинів отрути бджолиної

Компонент розчину	Кількість компоненту у розчині		
	Серія 10210 (0,1%)	Серія 20210 (0,05%)	Серія 30210 (0,01%)
Отрута бджолина	0,1 г	0,05 г	0,01 г
Вода для інекцій	До 100 мл	До 100 мл	До 100 мл

Розчини готували ваго-об'ємним способом та візуально проводили спостереження. В серії 10210 розчин був каламутним, в серії розчинів 20210 та 30210 не розчинених часток отрути бджолиної не спостерігали. Після цього кожний розчин фільтрували крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,2 мкм, виробництва «Domnik Hunter» (Англія) з фільтруючою мембраною із поліефірсульфону (тип фільтру PROPOR PES). Процес фільтрації вели за допомогою лабораторної установки для фільтрації фірми «Millipore» (США). Фільтрацію проводили під тиском стиснутого повітря. Після фільтрації розчини отрути бджолиної розливали за допомогою ручного дозатора у стерильні ампули місткістю 5 мл і запаювали.

Процес наповнювання і запайки ампул здійснювали в асептичних умовах у зоні класу А, з ламінарним потоком повітря. Розчини різної концентрації перевіряли на відсутність механічних домішок. Експериментальні дані наведені в табл. 2.

Таблиця 2.

Результати дослідження розчинів для ін'єкцій з отрутою бджолиною

Серія	Термін зберігання розчину, добах		
	1	5	14
	Зовнішній вигляд		
10210	Прозорий розчин	Помутніння розчину	Каламутний розчин
20210	Прозорий розчин	Прозорий розчин	Помутніння розчину
30210	Прозорий розчин	Прозорий розчин	Прозорий розчин
	Механічні частки		
10210	відсутні	завись	осад
20210	відсутні	відсутні	опалесценція
30210	відсутні	відсутні	відсутні
	pH		
10210	5,22±0,02	5,10±0,02	4,84±0,01
20210	5,24±0,04	5,18±0,02	4,96±0,03
30210	5,21±0,01	5,10±0,03	5,07±0,3

З даних табл. 2 видно, що використання як вищих, так і нижчих концентрацій отрути бджолиної не приводить до отримання необхідних

результатів. Зберігається тенденція до зниження рН та зміна зовнішнього вигляду розчину. У зв'язку з цим, була розглянута можливість їх стабілізації шляхом використання ряду допоміжних речовин. Для дослідження були обрані багатоатомні спирти: пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленоксид-300, спирт етиловий. Як консервант нами було використано спирт бензиловий. Результати досліджень представлені в табл. 3.

Таблиця 3.

Склад серій ін'єкційних розчинів з отрутою бджолою

№ серії	Склад, %						
	Отрута бджолина	Гліцерин	ПЕГ-300	Спирт етиловий 96%	Пропіленгліколь	Натрію метабісульфіт	Спирт бензиловий
1070213	0,1	15	-	20	-	0,05	-
2070213	0,1	-	20	20	-	0,05	-
3070213	0,1	10	10	10	-	0,05	1
3A070213	0,1	10	10	10	-	0,05	1
4070213	0,1	10	10	10	10	0,05	1

Зразки готували об'ємним способом. Після цього кожний розчин отрути бджолою фільтрували крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,2 мкм виробництва «Dominik Hunter» (Англія) та розливали в ампули, як описано вище.

Одержані розчини аналізували за зовнішніми характеристиками (колір, прозорість, відсутність механічних домішок) та за кількісним вмістом мелітину по розробленій методиці.

Проте в результаті спостережень було виявлено, що отримати стабільні розчини для ін'єкцій не вдалося, оскільки в кожній серії зразків протягом 2,5 місяців відмічалось зниження кількості мелітину, помутніння розчину, а в деяких серіях випадіння осаду. Також змінювались показники рН розчинів в кислу сторону.

Висновки. Подальші дослідження були направлені на одержання стабільної парентеральної лікарської форми із застосуванням метода ліофілізації відповідно до вимог ДФУ [7].

Список літератури

1. Desai P. Stress spectrum disorders in oncology / P. Desai, A. Ronson // *Current Opinion in Oncology*. – 2008. – Vol. 20. – Issue 4. – P. 378–385.
2. Яд пчелиный в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение) : моногр. / А. И. Тихонов, Л. И. Бондарчук, С. А. Тихонова и др. ; под ред. А. И. Тихонова. – Х. : Оригинал, 2010. – 280 с.
3. Jad pszczeli w farmacji i medycynie (teoria, technologia, zastosowanie lecznicze) / A. I. Tichonow, L. I. Bodnarczuk, S. A. Tichonowa et al. ; pod redakcja A.I. Tichonowa. – Myslenice : Apipol-Farma, 2011. – 240 s.

4. Котов А. Г. Кумарини *Echiacea purpurea* Moench / А. Г. Котов, Н. Ф. Комісаренко та ін. // Фармаком. – 1996. – № 4–5. – С. 50-51.
5. Knapp J. Z. Overview of the International Conference on Particle Detection, Metrology, and Control / J. Z. Knapp, T. A. Barbel // J. Parent. Sci. Technol. – 1990. - Vol. 44, № 5. – P. 257-263.
6. Державна Фармакопея України / ДП «Науково–експертний фармакопейний центр». – 1–е вид., 1 допов. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 494 с.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
8. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учеб. / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.