

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

УДК 615.453.6:638.178.8

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК З БДЖОЛИНОЮ ОТРУТОЮ ПОВІДОМЛЕННЯ II

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

Українська фармацевтична академія

Визначені параметри якості таблеток: міцність — $29,40 \pm 1,12$ Н; стираємість — $0,84 \pm 0,05\%$; розпадаємість — $300 \pm 6,0$ с; вологовміст — $2,50 \pm 0,01\%$. Кількість розчиненої за 45 хв. у воді лікарської речовини — $87 \pm 2\%$. Експериментально визначена стабільність таблеток з бджолиною отрутою протягом 2 років зберігання при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$ та $4 \pm 1^\circ\text{C}$.

Цілісність кровоносної системи підтримується завдяки взаємодії між ендотелієм судин, макромолекулами, що входять до складу субендотелію, тромбоцитами та плазмовими факторами згортання крові. Порушення існуючої в нормі рівноваги між прокоагулянтною та антикоагулянтною активностями може стати причиною кровотечі або тромбоемболії [9]. Етіологія більшості тромбоемболічних захворювань до кінця не визначена, хоча в деяких випадках причини відомі. Розвитку тромбоемболічних ускладнень можуть сприяти: 1) спадковий дефіцит антитромбіну III, протеїнів C та S; 2) вагітність; 3) злоякісні новоутворення; 4) тривала нерухомість; 5) застійна серцева недостатність; 6) паління. Із придбаним дефіцитом антитромбіну III може бути почасти пов'язаний розвиток тромбозів у хворих з нефротичним синдромом. Найбільш частими проявами тромбоемболічних захворювань є: гостра артеріальна оклюзія, венозні тромбози, тромбофлебіт поверхневих вен, тромбоз глибоких вен та його ускладнення — тромбоемболія легеневої артерії.

Лікування тромбоемболічних захворювань зводиться в основному до проведення антикоагулянтної терапії. Проте, перш ніж застосовувати антикоагулянти, необхідно співставити створюваний ними ризик кровотеч з ризиком тромбозу або емболії при їх відсутності. Слід своєчасно виявляти відносні протипоказання до лікування цими засобами [3, 9].

Основним представником антикоагулянтів прямої дії є гепарин — природний глікозаміноглікан, який активує антитромбін III [9]. Гепарин виробляється в організмі людини та тварин базо-

фільними (тучними) клітинами. Одержується з легенів великої рогатої худоби. Для медичного застосування випускається у вигляді натрієвої солі. Протизгортаюча дія гепарину настає при його введенні у вену, у м'язи та під шкіру. Найбільш постійний ефект спостерігається при внутрішньовенному введенні [6].

Внаслідок складності лікування гепарином почалися пошуки більш простих і доступних засобів та методів антикоагулянтної терапії. До таких можна віднести електрофорез із бджолиною отрутою.

Механізм зміни згортаємість крові при дії бджолиної отрути є досить складним. У досліджах *in vitro* показано, що отрута бджіл має добре виражену антикоагулянтну активність (Н.Дускерhoff, R.Marx, 1943; Н.М.Артёмов, Т.А.Шухгальтер, 1951; Ш.М.Омаров, 1967 та ін.). Внутрішньовенне введення отрути також значно уповільнює згортаємість крові (М.Arthus, 1919; R.Lyssy, 1921; Н.Е.Еsex, С.Мarkowitz, F.С.Mann, 1930; Н.М.Артёмов, Т.А.Шухгальтер, 1951 та ін.). На підставі робіт даних авторів бджолину отруту почали відносити до групи тваринних отрут, що гальмують процес гемокоагуляції [8]. Вивчення впливу бджолиної отрути, мелітину та фосфоліпази А на різні етапи згортання крові показало, що під дією цих речовин значно збільшується час рекальцифікації плазми, знижується активність факторів V, VI, VII, XI та X. Це вказує на порушення першої фази згортання крові — утворення активного тромбoplastину. Крім інактивуючої дії на плазмовий і тканинний тромбoplastин бджолина отрута, мелітин і фосфоліпаза знижують протромбінову активність [10].

Фармакологічними дослідженнями підтвержена протизгортаюча дія бджолиної отрути. У першому повідомленні нами представлені матеріали з розробки складу та технології таблеток з бджолиною отрутою для лікування тромбоемболічних захворювань. Дана стаття присвячена дослідженню готової лікарської форми — таблеток на її основі.

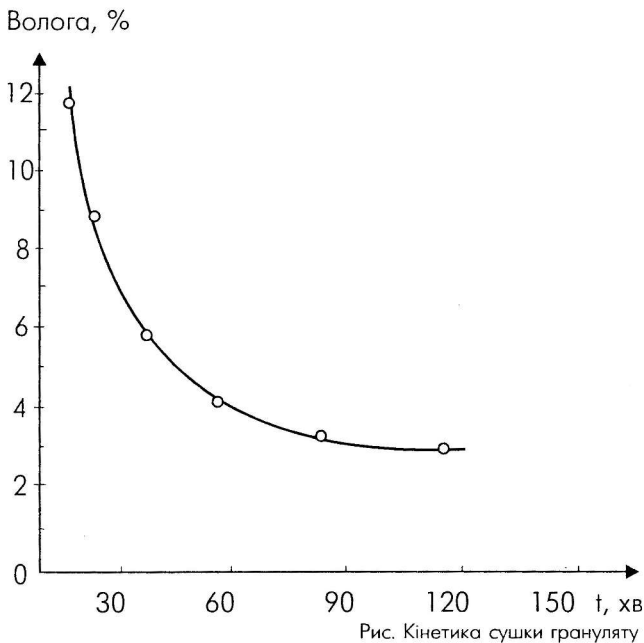


Рис. Кінетика сушки грануляту

Експериментальна частина

Проведеними експериментами (повідомлення І) був визначений найбільш оптимальний склад таблеток із бджолиною отрутою, який містить:

- Бджолиної отрути 0,0060
- Маніту 0,0914
- Кальцію стеарату 0,0010
- Аеросилу 0,0010
- Полівінілпіролідону 0,0006

(в розрахунку на одну таблетку середньою масою 0,10 г).

Просіювання компонентів виконували (під тягою з дотриманням умов праці зі шкідливими речовинами) крізь шовкове сито №32 ДГСТ 4403-67. Змішування інгредієнтів здійснювали у спеціальній ємкості протягом 20 хв. до однорідної маси. Готували 2% розчин ПВП шляхом розчинення сухої речовини у воді. Сушили вологий гранулят до залишкової вологості 2,3% при температурі $36 \pm 1^\circ\text{C}$. Сушу грануляцію проводили шляхом протирання крізь сито з діаметром отворів 2 мм.

Опудрювали кальцію стеаратом і таблетували пуансоном діаметром 6 мм. Одержані таблетки знепилювали. Зовнішній вигляд, середню масу, розпадання, розчинення визначали за методиками ДФ СРСР XI видання [1].

Для оцінки механічної міцності визначали два показники: стираємість та міцність на стискання. Визначення міцності на стискання проводили на приладі ТВТ комплексу "Ервека" (Німеччина); визначення стираємості таблеток-ядер проводили на фріабіляторі типу 545 Р-АК-8 Жданівського ЗТО протягом 5 хв. при швидкості обертання 20 об/хв. Результати параметрів якості таблеток представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники якості таблеток-ядер, одержаних вологою грануляцією

№ п/п	Параметри	Одиниці виміру	Значення характеристик таблеток
1	Міцність	Н	$29,40 \pm 1,12$
2	Стираємість	%	$0,84 \pm 0,05$
3	Розпадаємість	с	$300 \pm 6,0$
4	Вологовміст	%	$2,50 \pm 0,01$

Відхилення в масі окремих таблеток складає $\pm 5\%$; кількість розчиненої за 45 хв. у воді лікарської речовини — $87 \pm 2\%$.

Для визначення терміну придатності та умов зберігання препарату ми визначали якісні та кількісні показники в таблетках. Справжність (час гемолізу суспензії еритроцитів) вимірювали за величиною оптичної густини на фотоелектроколориметрі при довжині хвилі 600 нм і реєстрували час, протягом якого величина оптичної густини на протязі 3 с залишається постійною [11]. Визначення активності ферментів фосфоліпази А та гіалуронідази, які кількісно характеризують бджолину отруту, здійснювали за методикою, описаною у ФС 2683-89 [11], узявши для аналізу 10 таблеток.

Таблиця 2

Середні результати експериментального вивчення стабільності таблеток у процесі зберігання

Назва показників	Термін зберігання таблеток при температурі $20 \pm 2^\circ\text{C}$ у банках жовтогарячого скла					
	після приготування, міс.	6	9	12	18	24
Зовнішній вигляд	Таблетки-ядра білого кольору з сірим відтінком					
Справжність (час гемолізу суспензії еритроцитів, с), не більше 480 с	193	195	198	196	200	204
Розпадаємість, с	300	300	300	270	270	270
Кількісне визначення:						
1) активність фосфоліпази А, МО (не менше 100 МО)	140,00	138,00	138,00	135,00	134,00	128,00
2) активність гіалуронідази, мМО (не менше 70 мМО)	92,48	90,05	91,00	89,30	88,50	87,00

Таблиця 3

Середні результати експериментального вивчення стабільності таблеток у процесі зберігання

Назва показників	Термін зберігання таблеток при температурі 20±2°C у банках жовтогогарячого скла					
	після приготування, міс.	6	9	12	18	24
Зовнішній вигляд	Таблетки-ядра білого кольору з сірим відтінком					
Справжність (час гемолізу суспензії еритроцитів, с), не більше 480 с	199	205	208	216	221	230
Розпадаємість, с	360	360	360	330	330	300
Кількісне визначення:						
1) активність фосфоліпази А, МО (не менше 100 МО)	128,70	125,40	125,65	122,04	121,30	118,30
2) активність гіалуронідази, мМО (не менше 70 мМО)	84,00	83,10	82,70	81,00	82,40	80,05

Таблетки, закладені на зберігання, при двох температурних режимах дають чіткі позитивні якісні реакції на всіх етапах експериментів. Величини активності фосфоліпази А та гіалуронідази коливаються в межах помилки вимірювань. Результати досліджень наведені в табл. 2 та 3.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що таблетки зберігають стабільність при двох температурних режимах (20±2°C та 4±1°C) протягом 2 років у банках жовтогогарячого скла з натягненими кришками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1, 2. Общие методы анализа (Лек. раст. сырье) МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 366 с.
2. Кольман-Иванов Э.Э. Таблетирование в химической промышленности. — М.: Химия, 1976. — 200 с.
3. Лекарственные средства в клинической кардиологии и ревматологии. / Грицюк А.И., Терно В.С., Чувикина В.Т. и др. — К.: Здоров'я, 1992. — 424 с.
4. Маркова Е.В., Грошовий Т.А. // Фармац. журн. — 1992. — №5-6. — С. 59-63.
5. Маххамов С.М., Икрамова Х.Х. Некоторые аспекты применения методов брикетирования в производстве таблеток // В кн.: Тез. докл. научн. конф. II съезда фармацевтов Узбекистана. — Ташкент, 1982. — С. 56-57.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2. — 10-е изд. стер. — М.: Медицина, 1985. — 576 с.
7. Методы гранулирования фармацевтических материалов и их влияние на свойства гранулятов и таблеток. / ЦБНТИ Минмедбиопрот. Сост. Б.С.Александров. — М., 1976. — Вып. 9. — 22 с.
8. Носовицкая С.А., Борзунов Е.Е., Сафиулин Р.М. Производство таблеток. — М.: Медицина, 1969. — 136 с.
9. Омаров Ш.М. Пчелиный яд и свертывающая система крови. — Махачкала, Дагестанское кн. изд-во. — 1977. — 43 с.
10. Терапевтический справочник Вашингтонского ун-та: перевод с англ. / Под ред. М.Вудли, А.Уэлан. — М.: Практика, 1995. — 832 с.
11. Фармакопейная статья 42-2683-89. Яд пчелиный.
12. Шапиро А.М., Вальцева И.А., Бажутина Г.А. Действие пчелиного яда на некоторые показатели крови. В кн.: Механизмы действия зоотоксинов. — Горький, ГГУ., 1976. — С. 80-84.

УДК 615.453.6:638.178.8
 ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТОК С ПЧЕЛИНЫМ ЯДОМ
 А.И.Тихонов, Т.Г.Ярных, Т.В.Калиниченко
 Определены параметры качества таблеток: прочность — 29,40±1,12 Н; истираемость — 0,84±0,05%; распадаемость — 300±6,0 с; влагосодержание — 2,50±0,01%. Количество растворенного за 45 минут в воде лекарственного вещества — 87±2%. Экспериментально определена стабильность таблеток с пчелиным ядом на протяжении 2 лет хранения при температуре 20±2°C и 4±1°C.

UDC 615.453.6:638.178.8
 PHYSICO-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL INVESTIGATIONS OF TABLETS WITH BEE POISON
 A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, T.V.Kalinichenko
 The parameters of quality of tablets: for firmness — 29,40±1,12 N and grate — 0,84±0,05%; breaking up — 300±6,0 s; content of moisture — 2,50±0,01%. The quantity of the medicine, which dissolves in water during 45 min. is 87,00±2%. The stability of tablets with bee poison, which valid for 2 years under temperature from 4 up to 20°C is fixed during the experiment.