



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77331** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 35/64** (2006.01)  
**A61K 9/20**  
**A61P 7/02** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ З АНТИКОАГУЛЯНТНОЮ ДІЄЮ

1

(21) a200501532  
(22) 18.02.2005  
(24) 15.11.2006  
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.  
(72) Тихонов Олександр Іванович, Калініченко Тетяна Володимирівна, Малоштан Людмила Миколаївна, Должикова Олена Вікторівна  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
(56) Юбилейная X конференция "Нейроиммунология".- Сборник материалов.- Т. 2, 2001. - С. 223.  
SU A 596246 05.03.78  
Механизмы действия биологически активных веществ (Витамины и животные яды, т.2).- Ученые записки. - Вып.140, 1972. - С. 70 - 76

2

(57) Лікарський засіб у формі таблеток для електрофорезу з антикоагулянтною дією, що містить бджолину отруту, який **відрізняється** тим, що містить останню у ефективній дозі та додатково вміщує маніт, кальцію стеарат, аеросил, полівінілпіролідон низькомолекулярний при наступному співвідношенні компонентів (г на одну таблетку):

бджолина отрута	0,004-0,008
маніт	0,085-0,093
кальцію стеарат	0,001
аеросил	0,001-0,002
полівінілпіролідон низькомолекулярний	0,0004-0,0007.

Винахід відноситься до фармацевтичної галузі, а саме до лікарських засобів на основі продуктів бджільництва, зокрема до таблеток для електрофорезу з бджолою отрутою.

При наявності достатньої сировинної бази вітчизняні препарати на основі природної субстанції бджолою отрути відсутні.

Відомі препарати закордонного виробництва на основі бджолою отрути: мазі "Апізартрон" (Німеччина), "Унгапівен" (Латвія) [1] для лікування ревматичних захворювань. Проте існуючі препарати різної фармакологічної дії на основі бджолою отрути не призначені для використання у якості антикоагулянтів.

Традиційно як антикоагулянт використовують гепарин та його синтетичні аналоги ("Варфарин", "Фраксипарин" тощо) у формі мазі або розчину для ін'єкцій [1]. До недоліків цієї групи препаратів можна віднести складність лікування та сильну побічну дію.

Найближчим до заявленого засобу за складом є препарат "Апіфор" [2]. До складу "Апіфору" входить бджолина отрута в кількості 0,001г та допоміжні речовини до отримання таблетки масою 0,1г. Засіб має протизапальну фармакологічну дію і не використовується як антикоагулянт, крім того це

дорогий імпортований препарат, відсутній на фармацевтичному ринку України.

Завданням винаходу є створення нового лікарського засобу у формі таблеток для електрофорезу "Апівен" на основі продуктів бджільництва, в якому шляхом створення композиції з бджолою отрути та допоміжних речовин досягається оптимальне поєднання технологічних властивостей лікарської форми з вираженням лікувальним ефектом, в результаті чого одержують ефективний лікарський засіб з антикоагулянтною дією.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що лікарський засіб у формі таблеток для електрофорезу з антикоагулянтною дією "Апівен", що містить бджолину отруту, згідно з винаходом містить останню у ефективній дозі та додатково містить маніт, кальцію стеарат, аеросил, полівінілпіролідон низькомолекулярний при співвідношенні компонентів (г на одну таблетку):

бджолина отрута	0,004-0,008
маніт	0,085-0,093
кальцію стеарат	0,001
аеросил	0,001-0,002
полівінілпіролідон низькомолекулярний	0,0004-0,0007.

(19) **UA** (11) **77331** (13) **C2**

Якісний і кількісний склад заявленого засобу у формі таблеток для електрофорезу з антикоагулянтною дією "Апівен" (далі - "Апівен") визначений експериментальним шляхом на основі фізико-хімічних, технологічних і фармакологічних досліджень.

Введення бджолоїної отрути до складу "Апівену" визначає фармакологічну активність препарату. Біохімічні та фармакологічні дослідження свідчать про те, що вміст бджолоїної отрути у препараті менший за 0,004 суттєво знижує антикоагулянтну дію препарату, а у концентрації нижчій ніж 0,003 препарат взагалі не має антикоагулянтної активності та не впливає на біохімічні показники крові лабораторних тварин. Препарат з концентрацією бджолоїної отрути понад 0,008 має антикоагулянтну дію але змінює формулу крові лабораторних тварин. Таким чином, найбільш оптимальною концентрацією бджолоїної отрути при введенні її в таблетки "Апівен" є 0,006 (0,004-0,008).

Головним критерієм для підбору допоміжних речовин при створенні таблеток для електрофорезу є їх швидка розчинність у воді, до того ж вони повинні бути неелектролітами, бо шляхом електрофорезу повинна вводитися тільки бджолоїна отрута.

У ролі наповнювача використано маніт, який не тільки забезпечує необхідну масу таблетки, але і є вологорегулятором, що дуже важливо при наявності у складі бджолоїної отрути - дуже гігроскопічної речовини.

Технологічними дослідженнями встановлено, що збільшення концентрації маніту від 0,093 веде до значного зміцнення таблетки, що не бажано при проведенні електрофорезу, бо вона повинна якомога швидше розчинятися у воді чи у фізіологічному розчині. Зменшення концентрації маніту від 0,085 веде до передчасного розпаду і незадовільного зовнішнього вигляду таблеток.

В якості антифрикційної слизької речовини до складу таблеточної маси був введений колоїдний двоокис кремнію - аеросил. Введення аеросилу у концентрації меншій, ніж 0,001 призводило до отримання таблеток з нерівними поверхнями та вкрапленнями. Введення аеросилу у кількості більше ніж 0,002 перешкоджало проведенню електрофорезу.

У ролі антифрикційної змащуючої речовини введений кальцію стеарат у кількості 0,001. Дер-

жавна фармакопея регламентує введення цієї речовини у кількості не більше 1 %.

В якості зв'язуючої речовини до складу таблеточної маси введений полівінілпіролідон низькомолекулярний (ПВП) у кількості 0,0004-0,0007. Введення ПВП у концентрації меншій ніж 0,0004 недоцільне, тому що таблеточна маса має незадовільні значення пресування, а у концентрації понад 0,0007 спостерігалось прилипання таблеточної маси до прес-інструменту.

Препарат одержують за наступною технологією: попередньо висушену бджолоїну отруту до залишкової вологості 2,5-3,0% змішують з інгредієнтами до однорідної маси. Здійснюють вологу грануляцію. Сушать вологий гранулят до залишкової вологості 2,0%. Сушу грануляцію проводять шляхом протирання крізь сито з діаметром отворів 2мм. Одержаний гранулят опудрюють кальцію стеаратом. Таблеточну масу таблетують на роторному пресі пуансоном діаметром 6 мм. Одержані таблетки пропускають крізь установку барабанного типу для знепилення та галтовки. Одержаний лікарський засіб - таблетки білого кольору з сірим відтінком; час гемолізу суспензії еритроцитів в межах 199-240 сек; розпад - 360-378сек; активність фосфоліпази А - 129-137МО.

Винахід ілюструється прикладами

Приклад 1.

Для отримання 1000 таблеток масою 0,1г до 91,4г маніту додають 0,6г ПВП, 1,0г аеросилу та 6,0г бджолоїної отрути, змішують. Зволожують таблеточну масу 2 % розчином ПВП у кількості 10-15% від ваги таблеточної маси. Сушать вологий гранулят при температурі  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  до залишкової вологості 2%. Проводять суху грануляцію і опудрюють суміш кальцію стеаратом у кількості 1,0г, таблетують. Одержують 100,0 г таблеточної маси наступного складу (г):

бджолоїної отрути	6,0
маніту	91,4
кальцію стеарату	1,0
аеросилу полівінілпіролідону	1,0
низькомолекулярного	0,6
m =	100,0

Приклад 2.

Варіюючи вміст компонентів препарату "Апівен" одержали ряд варіантів таблеток по 0,1г, наведених у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти складів таблеток для електрофорезу "Апівен"

Інгредієнти	Склад за варіантом 1, г	Склад за варіантом 2, г	Склад за варіантом 3, г
Бджолоїна отрута	0,006	0,003	0,009
Маніт	0,0914	0,0934	0,0877
Кальцію стеарат	0,001	0,001	0,001
Аеросил	0,001	0,002	0,002
Полівінілпіролідон низькомол.	0,0006	0,0006	0,0003
Маса таблетки	0,1	0,1	0,1

Композиція за варіантом 1 відповідає якісному та кількісному вмісту компонентів таблеток для електрофорезу "Апівен" і має задовільні фармакологічні, фізико-хімічні і технологічні характеристики.

Композиція за варіантом 2 зі зниженою кількістю діючої речовини має незадовільну фармакологічну активність.

Композиція за варіантом 3, де знижено кількість допоміжних речовин, має незадовільні технологічні та фізико-хімічні характеристики лікарської

форми. Збільшення вмісту діючої речовини впливає на формулу крові.

Приклад 3.

Дослідження антикоагулянтної активності проводили на кролях масою 2-2,5кг в дослідях in vivo.

Для досліджень тваринам на депельовану ділянку шкіри наносили "Апівен" шляхом електрофорезу в дозі 0,3мг/мл та препарат порівняння - гепаринову мазь в дозі 100МО в 1г.

Вплив препаратів на тромбоутворення оцінювали за коагулограммою. Результати досліджень наведені відповідно у таблиці 2.

Таблиця 2.

Вивчення антикоагулянтної дії „Апівену” у порівнянні з гепариноюв маззю (n = 4)

Група, доза	Початок зсідання, с	Тривалість процесу зсідання, с
Контроль	117,50±16,99	222,50±17,00
Гепаринова мазь 100 МО в 1 г	156,70±17,48*	330,00±15,07*
Апівен 0,3 мг/мл	138,30±8,56*	593,30±19,32*

\* - достовірність відмінностей в порівнянні з контролем (P<0,05)

Дані коагулограм показують, що "Апівен" за антикоагулянтною дією у вивченій дозі перевищує гепаринову мазь. В дослідях „Апівен” збільшує час початку зсідання крові у порівнянні з контролем, та за цим показником наближається до препарату порівняння - гепаринової мазі. У досліді тривалість процесу зсідання крові „Апівен” збільшує у 2,6 рази у порівнянні з контролем, та 1,7 рази у порівнянні з гепариноюв маззю.

Базуючись на отриманих результатах можна зробити висновок, що „Апівен” має достовірно виражену антикоагулянтну активність.

Таким чином заявлено новий вітчизняний ефективний лікарський засіб у формі таблеток для електрофорезу "Апівен" з антикоагулянтною дією. Препарат практично нетоксичний, відрізняється

простою технологією одержання. Шлях введення за допомогою електрофорезу дозволяє створити депо препарату у шкірі, що подовжує час його впливу на організм. Для організації виробництва "Апівену" в Україні існує достатня вітчизняна сировинна база.

Джерела інформації:

1. М.Д.Машковский Лекарственные средства / Пособие для врачей / Т. 1; 2 - Москва, 000 "Новая волна", издатель С.Б.Дивов, 2002. с.325, 455.

2. Новый препарат пчелиного яда апифор / Н.М.Артемов, М.И.Микк, Л.Ф.Раков, А.Я.Синка, И.Г.Солодуха, Н.А.Черепанова // В кн.: Механизмы действия биологически активных веществ. - Горький, 1972. - С.70-77.