

О. І. Тихонов, Л. Г. Алмакаєва, О. С. Шпичак

Національний фармацевтичний університет, Україна

## Розробка технології ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолої

Онкологічні захворювання залишаються однією з найпоширеніших причин летальних наслідків серед населення більшості країн світу. У цьому аспекті на особливу увагу заслуговують нові лікарські субстанції з продуктів бджільництва, зокрема отрути бджолої, численні компоненти якої стимулюють та зміцнюють організм у цілому, а разом з тим і його захисні та відновні функції.

**Мета роботи.** Розробка технології ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолої.

**Матеріали та методи.** У ході створення та організації промислового виробництва лікарських засобів на основі отрути бджолої як технологічний прийом було запропоновано ліофілізацію, яка забезпечує довготривале зберігання лікарських засобів і використовується для отримання стабільних ліофілізованих порошоків, зокрема для приготування розчинів для ін'єкцій (наприклад, антибіотиків та ін.). Основним етапом експериментальних досліджень була розробка технології отримання ліофілізату для ін'єкцій. Для цього вивчалися умови заморожування розчину на основі отрути бджолої. Послідовно проводили визначення температури та способу заморожування розчину, вивчали вплив тривалості заморожування на якість кінцевого продукту та процес сублімаційного сушіння препарату.

**Результати та їх обговорення.** З метою встановлення евтектичної температури, що має конкретне значення для кожної речовини при заморожуванні розчину на основі отрути бджолої, нами було використано термічний спосіб, який вважається найбільш простим і вигідним. У процесі вивчення впливу швидкості заморожування на структуру препарату розчин на основі отрути бджолої розливали по 1 мл в ампули або у флакони і заморожували на полицях сублімаційної установки до  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , застосовуючи повільне (постадійне) та швидке заморожування. Оцінку впливу способу заморожування на якість ліофілізату для ін'єкцій отрути бджолої проводили за такими показниками: зовнішній вигляд препарату, прозорість, волога, розчинність, значення рН, кількісний вміст отрути бджолої (за мелітином), кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду.

**Висновки.** Розроблено технологію ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолої, а саме: вивчено та встановлено оптимальний режим ліофілізації. За результатами проведених досліджень встановлені показники якості препарату.

**Ключові слова:** розчин для ін'єкцій; ліофілізований порошок отрути бджолої; технологія

О. І. Tykhonov, L. G. Almaeva, O. S. Spychak

National University of Pharmacy, Ukraine

### Development of the technology of a lyophilized powder for preparing the solution for injections based on bee venom

Cancer remains one of the most common causes of death among the population of most countries of the world. In this aspect, special attention is paid to new medicinal substances from bee products, including bee venom, which numerous components stimulate and strengthen the body as a whole, and at the same time its protective and restorative functions.

**Aim.** To develop the technology of a lyophilized powder for preparing the solution for injections based on bee venom.

**Materials and methods.** When creating and organizing industrial production of medicines based on bee venom the lyophilization was proposed as a technological method. It provides a long-term storage of drugs and is used to obtain stable freeze-dried powders, in particular for preparing solutions for injections (e.g. antibiotics, etc.) The main stage of the experimental research was development of the technology for obtaining a lyophilizate for injections. For this purpose, the conditions for freezing the solution based on bee venom were studied. The determination of the temperature and method of freezing the solution was carried out sequentially, the effect of the freezing duration on the quality of the final product and the process of sublimation drying of the drug were studied.

**Results and discussion.** In order to determine the eutectic temperature having a specific value for each substance when freezing the solution based on bee venom we used the thermal method considered to be the most simple and advantageous. In the process of studying the effect of the freezing rate on the structure of the drug the solution based on bee venom was poured in 1 ml ampoules or in vials and frozen on the shelves of the sublimation unit to  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , applying slow (stage-by-stage) and rapid freezing. The effect of the freezing method on the quality of a lyophilizate for injections from bee venom was assessed according to the following indicators: the appearance of the preparation, transparency, moisture, solubility, pH, the quantitative content of bee venom (in the cell), the quantitative content of lidocaine hydrochloride.

**Conclusions.** The technology of a freeze-dried powder for preparing the solution for injections based on bee venom has been developed, namely: the optimal freeze-drying regime has been studied and determined. According to the results of the research the quality indicators of the drug have been determined.

**Key words:** solution for injections; lyophilized bee venom powder; technology

А. И. Тихонов, Л. Г. Алмакаева, О. С. Шпичак  
Национальный фармацевтический университет, Украина

### Разработка технологии лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе яда пчелиного

Онкологические заболевания остаются одной из самых распространенных причин летальных исходов среди населения большинства стран мира. В этом аспекте особого внимания заслуживают новые лекарственные субстанции из продуктов пчеловодства, в частности яда пчелиного, многочисленные компоненты которого стимулируют и укрепляют организм в целом, а вместе с тем и его защитные и восстановительные функции.

**Цель работы.** Разработка технологии лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе яда пчелиного.

**Материалы и методы.** В ходе создания и организации промышленного производства лекарственных средств на основе яда пчелиного в качестве технологического приема было предложено лиофилизацию, которая обеспечивает долговременное хранение лекарственных средств и используется для получения стабильных лиофилизированных порошков, в частности для приготовления растворов для инъекций (например, антибиотиков и др.). Основным этапом экспериментальных исследований была разработка технологии получения лиофилизата для инъекций. Для этого изучали условия замораживания раствора на основе яда пчелиного. Последовательно проводили определение температуры и способа замораживания раствора, изучали влияние продолжительности замораживания на качество конечного продукта и процесс сублимационной сушки препарата.

**Результаты и их обсуждение.** С целью установления эвтектической температуры, которая имеет конкретное значение для каждого вещества при замораживании раствора на основе яда пчелиного, нами был использован термический способ, который считается наиболее простым и выгодным. В процессе изучения влияния скорости замораживания на структуру препарата раствор на основе яда пчелиного разливали по 1 мл в ампулы или во флаконы и замораживали на полках сублимационной установки до  $-50^{\circ}\text{C}$ ;  $-60^{\circ}\text{C}$ , применяя медленное (постадийное) и быстрое замораживание. Оценку влияния способа замораживания на качество лиофилизата для инъекций яда пчелиного проводили по следующим показателям: внешний вид препарата, прозрачность, влажность, растворимость, значение pH, количественное содержание яда пчелиного (по меллитину), количественное содержание лидокаина гидрохлорида.

**Выводы.** Разработана технология лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе яда пчелиного, а именно: изучен и установлен оптимальный режим лиофилизации. По результатам проведенных исследований установлены показатели качества препарата.

**Ключевые слова:** *раствор для инъекций; лиофилизированный порошок яда пчелиного; технология*

**Вступ.** У сучасних умовах онкологічні захворювання залишаються однією з найпоширеніших причин летальних наслідків серед населення більшості країн світу. Патологія онкозахворювань має не лише соціальне значення, але й потребує обов'язкового вирішення на державному рівні [1]. Незважаючи на ефективну фармакотерапевтичну роль хіміотерапії при лікуванні раку різної етіології, більшість антинеопластичних препаратів спричиняє токсичну дію безпосередньо на здорові клітини організму, а генотоксичний ефект хіміотерапевтичних препаратів призводить до генерування вторинних злоякісних пухлин [2].

У цьому аспекті на особливу увагу заслуговують нові лікарські субстанції з продуктів бджільництва [3]. Численні компоненти отрути бджолиної (ОБ) стимулюють та зміцнюють організм у цілому, а разом з тим і його захисні та відновні функції. Тривале вживання такої природної сировини підвищує опір організму до онкопатологій, стимулює роботу імунної системи [4]. Отрута бджолина як сировина є нестійкою сполукою, у зв'язку з чим створення лікарського засобу (ЛЗ) на її основі потребує розробки відповідної технології виготовлення [5].

**Матеріали та методи.** З метою створення та організації промислового виробництва ЛЗ на основі ОБ необхідно було розробити оптимальну технологію одержання лікарського препарату, яка б забезпечила збереження фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних, фармакологічних та інших властивостей впродовж не менше 2-х років. Такий технологічний прийом як ліофілізація забез-

печує тривале зберігання ЛЗ і використовується для отримання стабільних ліофілізованих порошків, зокрема для приготування розчинів для ін'єкцій (наприклад, антибіотиків та ін.) [6].

Ліофілізація є перспективним технологічним прийомом для забезпечення стабільності ЛЗ, але в кожному конкретному випадку потребує науково-експериментального підходу. Враховуючи вищезазначене, актуальною є розробка науково-практичних підходів і впровадження у фармацевтичне виробництво ЛЗ протипухлинної та імуностимулюючої дії на основі ОБ, що є певним вирішенням проблеми лікування хворих з послабленим імунітетом та мієлосупресією, викликаною цитостатичною терапією.

Необхідність створення ЛЗ для ін'єкцій на основі ОБ зумовлена тим, що ОБ містить близько 40 БАР, які є надзвичайно ефективними у лікуванні різних захворювань [4, 7]. Основний АФІ в ОБ – мелітин, який у поєднанні з іншими складовими частинами ОБ стимулює імунну систему та прискорює процес відновлення уражених тканин. Хімічні процеси, викликані дією ОБ, стимулюють викид у кров гормону кортизону, а також особливих речовин (допаміну, серотоніну і норадреналіну), кожен з яких може допомогти полегшити біль і повернути колишню рухливість суглобів, ушкоджених артритом [4, 7, 8]. Крім того, ОБ може бути використана як імуностимулятор для лікування пухлинних захворювань [4, 7].

Основним етапом експериментальних досліджень була розробка технології отримання ліофілізату для ін'єкцій. Концентрація розчинів з ОБ була обрана

на основі літературних даних і проведених попередніх фармакологічних досліджень і становила у перерахунку на мелітин 1 мг/мл, що відповідає терапевтичній концентрації АФІ в аналогічних препаратах на основі ОБ [9-11].

При розробці готової ЛФ – ліофілізату ОБ по 1 мг у флаконах більш детально вивчали умови проведення процесу ліофілізації. Технологічні дослідження з розробки режиму ліофілізації виконувались на базі ПАТ «Фармстандарт-Біолік» (м. Харків).

Заморожування розчину – перша стадія процесу ліофілізації, від якого багато в чому залежить ефективність всього процесу. Наприкінці стадії заморожування близько 70-90 % вихідної вологи знаходиться у замороженому стані, а її кількість, що залишилася, знаходиться в адсорбованому вигляді. Температура та швидкість заморожування і ступінь охолодження – важливі фактори, що впливають на загальний час сушіння та якість продукту. На підставі фізичних і хімічних властивостей продукту можна оптимізувати алгоритм дій при заморожуванні з метою досягнення найбільш ефективних результатів ліофілізації, особливо таких, як висока якість препарату і тривалість сушки [12, 13].

Для розробки режиму ліофілізації спочатку вивчали умови заморожування розчину на основі ОБ. Послідовно проводили визначення температури та способу заморожування розчину; вивчення впливу тривалості заморожування на якість кінцевого продукту та процес сублімаційного сушіння препарату.

**Результати та їх обговорення.** При розробці технології ліофілізації препарату на основі ОБ для встановлення певної температури заморожування розчину необхідно визначити евтектичну температуру, що має конкретне значення для кожної речовини [14].

Нами був використаний термічний спосіб визначення евтектичної температури, як найбільш простий. В основі даного способу лежить фіксування температури зразка, замороженого нижче за евтектичну точку в процесі повільного відтаювання. На кривій вимірювання температури матеріалу при досягненні евтектичної точки утворюється плато, відповідне часу, коли тепло, яке надходить ззовні, не призводить до підвищення температури, а витрачається на плавлення льоду при даній евтектичній «концентрації» розчину. Для заморожування використовували розроблений нами розчин ОБ з концентрацією 1 мг/мл, який розливали по 1 мл в ампули або флакони. Використовуючи термічний метод, встановлювали точку евтектики розчину на основі ОБ – 5 °С.

Першим етапом при розробці технології ліофілізації розчину з ОБ було вивчення режимів заморожування препарату (повільний та швидкий). Наступним етапом був процес сублімаційного сушіння. Досліджували декілька режимів сублімаційного сушіння (режими 1-4).

У процесі вивчення впливу швидкості заморожування на структуру препарату розчин на основі ОБ розливали по 1 мл в ампули або у флакони і заморожували на полицях сублімаційної установки до -50 °С;

-60 °С, застосовуючи наступні способи заморожування [6, 14-15]:

**1. Повільне (постадійне) заморожування** – препарат завантажували на полиці камери при температурі +20 °С, охолоджували полиці до -20 °С і витримували впродовж 2 год. Далі полиці охолоджували від -20 °С до -30 °С і витримували ще 2,5 год, потім знижували температуру полиць від -30 °С до -40 °С і витримували препарат ще 2,5 год. Далі температуру знижували до -50 °С і витримували препарат впродовж 13 год при даній температурі.

**2. Швидке заморожування** – препарат завантажували на полиці сублімаційної камери при температурі +20 °С, охолоджували його за 1 год до -20 °С, ще за 1 год – до -30 °С, за наступну годину – до -50 °С, після чого температура препарату сягала -50 °С, та витримували його при даній температурі впродовж 5 год.

Оцінку впливу способу заморожування на якість ліофілізату для ін'єкцій ОБ проводили за такими показниками: зовнішній вигляд препарату, прозорість, волога, розчинність, значення рН, кількісний вміст ОБ за мелітином, кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду. Показники якості ліофілізату для ін'єкцій на основі ОБ представлені в табл. 1.

Ліофілізацію ЛЗ проводили в сублімаційній установці ТГ-50 [12, 16, 17]. Для оптимізації технологічного процесу та отримання якісного препарату вивчали вплив швидкості підігріву продукту, тривалість сублімаційного сушіння і температури досушування. Розчин ОБ дозували по 1 мл у флакони ємністю 5 мл (товщина шару становила 9-10 мм) і піддавали швидкому заморожуванню. Після цього проводили сублімаційне сушіння замороженого розчину ОБ, використовуючи при цьому наступні режими:

**Режим 1.** Полиці витримували при температурі -50 °С і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °С до -10 °С зі швидкістю 3 °С/год. Потім полиці нагрівали від -10 °С до 10 °С – зі швидкістю 20 °С/год, а від +10 °С до +22 °С – зі швидкістю 4 °С/год. Після досягнення препаратом температури +22 °С (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при даній температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 41 год (рис. 1).

**Режим 2.** Полиці витримували при температурі -50 °С і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °С до -10 °С зі швидкістю 6 °С/год. Потім полиці нагрівали від -10 °С до +50 °С зі швидкістю 30 °С/год, а від +5 °С до +15 °С – зі швидкістю 2 °С/год. Далі полиці нагрівали від +15 °С до +22 °С зі швидкістю 3 °С/год. Після досягнення препаратом температури +22 °С (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при даній температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 33 год (рис. 2).

**Режим 3.** Полиці витримували при температурі -50 °С і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °С до -100 °С зі швидкістю 10 °С/год. Потім полиці нагрівали від

Таблиця 1

Результати вивчення впливу способу заморожування на стабільність ліофілізованого препарату на основі отрути бджолоїної

Показники якості	Тривалість зберігання, міс.	Спосіб заморожування	
		повільний	швидкий
Зовнішній вигляд (суха пориста маса білого кольору)	0 (вихідні дані)	суха пориста маса білого кольору	суха пориста маса білого кольору
	12	суха пориста маса білого кольору	суха пориста маса білого кольору
Після розчинення у воді для ін'єкцій			
Прозорість (має бути прозорим порівняно з водою P)	0	прозорий	прозорий
	12	прозорий	прозорий
рН (4,0-6,0)	0	5,50 ± 0,05	5,55 ± 0,06
	12	5,40 ± 0,04	5,45 ± 0,04
Розчинність (легко розчинний в 1 мл впродовж 1 хвилини)	0	відповідає	відповідає
	12	відповідає	відповідає
Вологість (не більше 4,0 %)	0	2,60 ± 0,02	2,62 ± 0,03
	12	2,62 ± 0,01	2,63 ± 0,02
Кількісний вміст ОБ в перерахунку на мелітин, мг/мл (0,90-1,10)	0	0,96 ± 0,04	0,97 ± 0,03
	12	0,96 ± 0,02	0,96 ± 0,03
Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду, мг/мл (0,45-0,55)	0	0,49 ± 0,03	0,50 ± 0,02
	12	0,48 ± 0,03	0,49 ± 0,02

Примітка: кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

-10 °C до 10 °C зі швидкістю 5 °C/год, а від +10 °C до +22 °C – зі швидкістю 10 °C/год. Після досягнення препаратом температури +22 °C (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при цій температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 26 год (рис. 3).

**Режим 4.** Полиці витримували при температурі -50 °C і мініальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °C до -10 °C

зі швидкістю 4 °C/год. Потім полиці нагрівали від -10 °C до 0 °C зі швидкістю 2 °C/год, а від 0 °C до +22 °C – зі швидкістю 5 °C/год. Після досягнення препаратом температури +22 °C (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при цій температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 33 год (рис. 4).

Після завершення процесу сушіння вакуум у сушілльній камері гасили чистим азотом, пропущеним

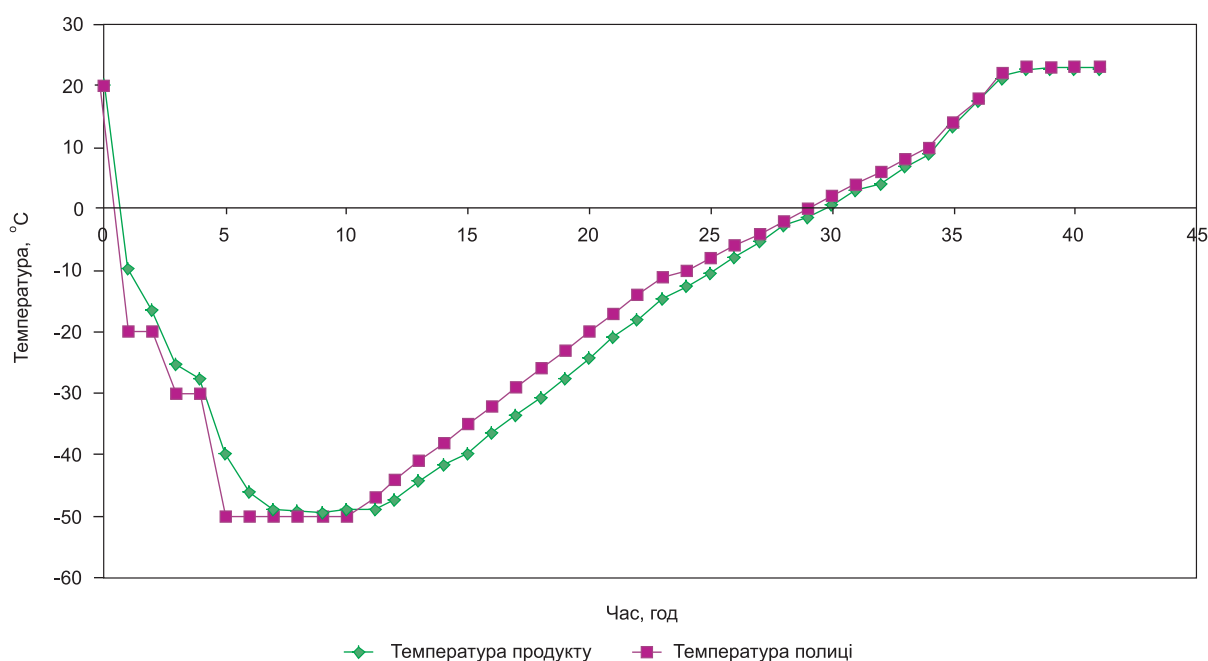


Рис. 1. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 1

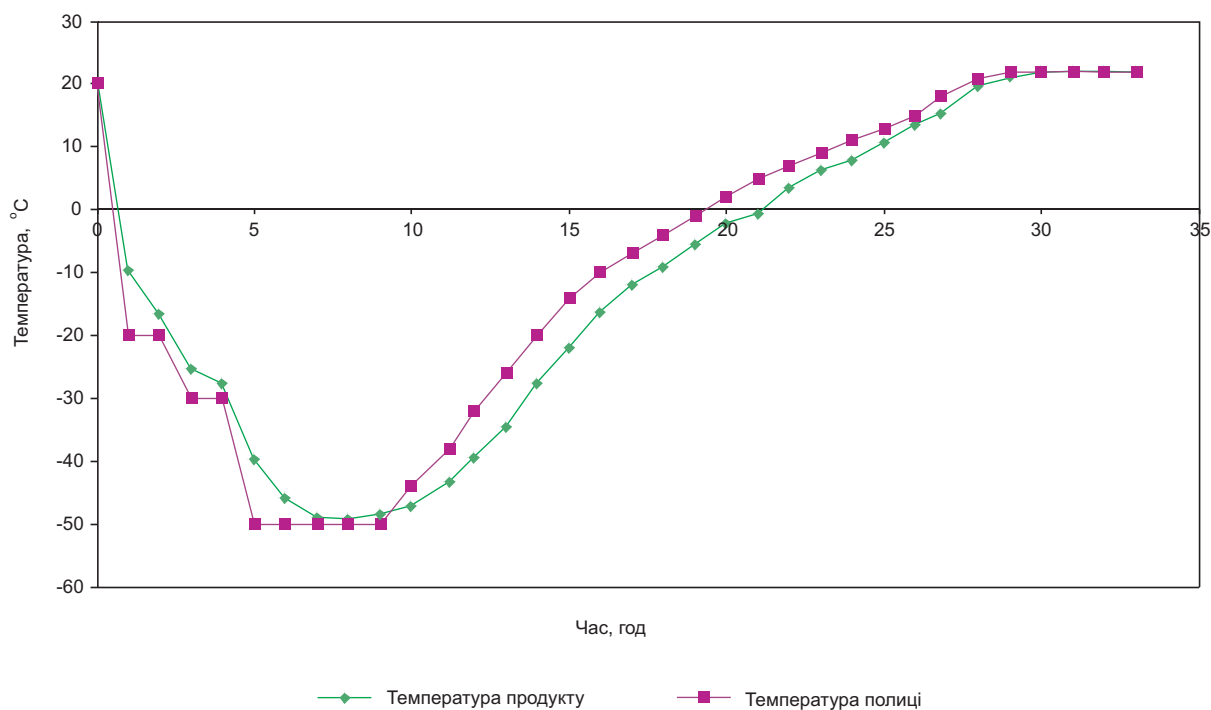


Рис. 2. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 2

через стерильний фільтр з розміром пор 0,22 мкм. Флакони з препаратом вивантажували із сублімаційної камери, закривали пробками і герметизували за допомогою алюмінієвих ковпачків.

За результатами проведених досліджень препарат відповідав показникам якості: опис (колір, пористість, однорідність), розчинність у воді, прозорість і значення рН після розчинення в 1 мл води для ін'єкцій, втрата у масі при висушуванні [10].

При аналізі отриманих даних був обраний оптимальний режим ліофілізації, при якому можна отримувати препарат на основі ОБ, що відповідає всім встановленим параметрам якості (табл. 2).

Таким чином, нами розроблено режим ліофілізації розчину для ін'єкцій на основі ОБ при швидкому заморожуванні напівпродукту та при режимі ліофілізації № 4. Обраний режим вимагає меншого часу сушіння, тобто менших енерговитрат з отриманням продукту відповідної якості та з найменшою вологістю продукту – 2,6 %.

На основі проведених нами досліджень було розроблено та апробовано у промислових умовах тех-

мувати препарат на основі ОБ, що відповідає всім встановленим параметрам якості (табл. 2).

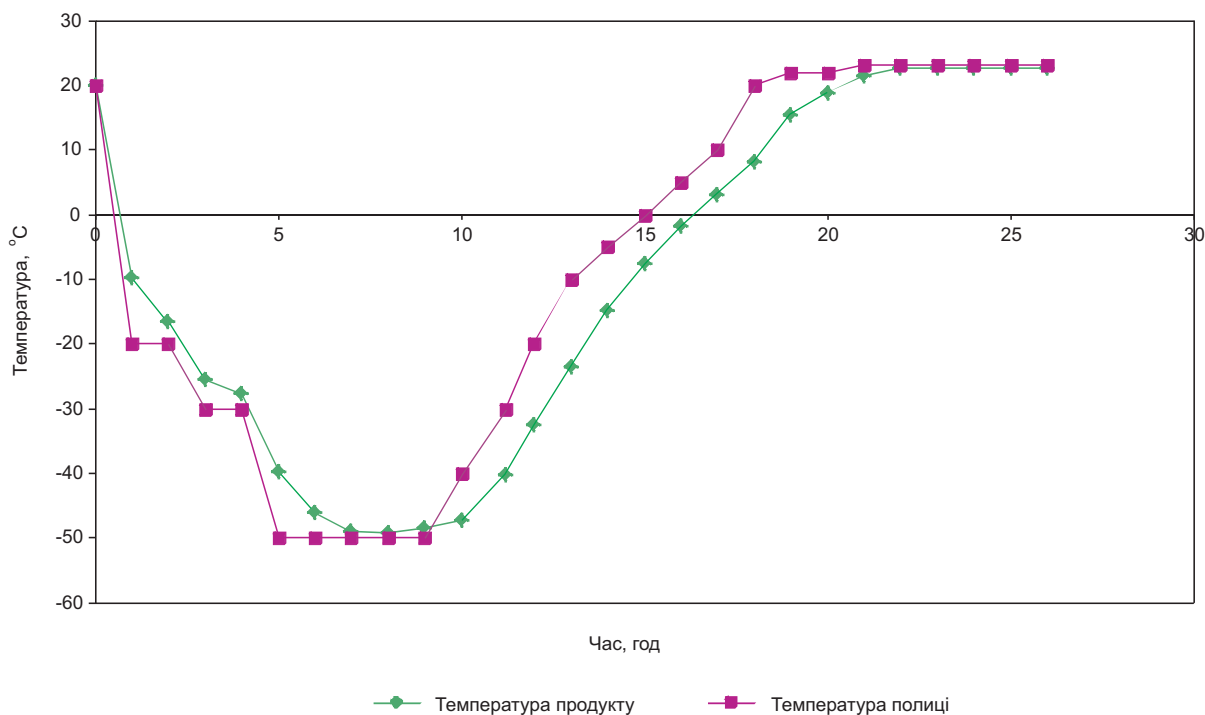


Рис. 3. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 3

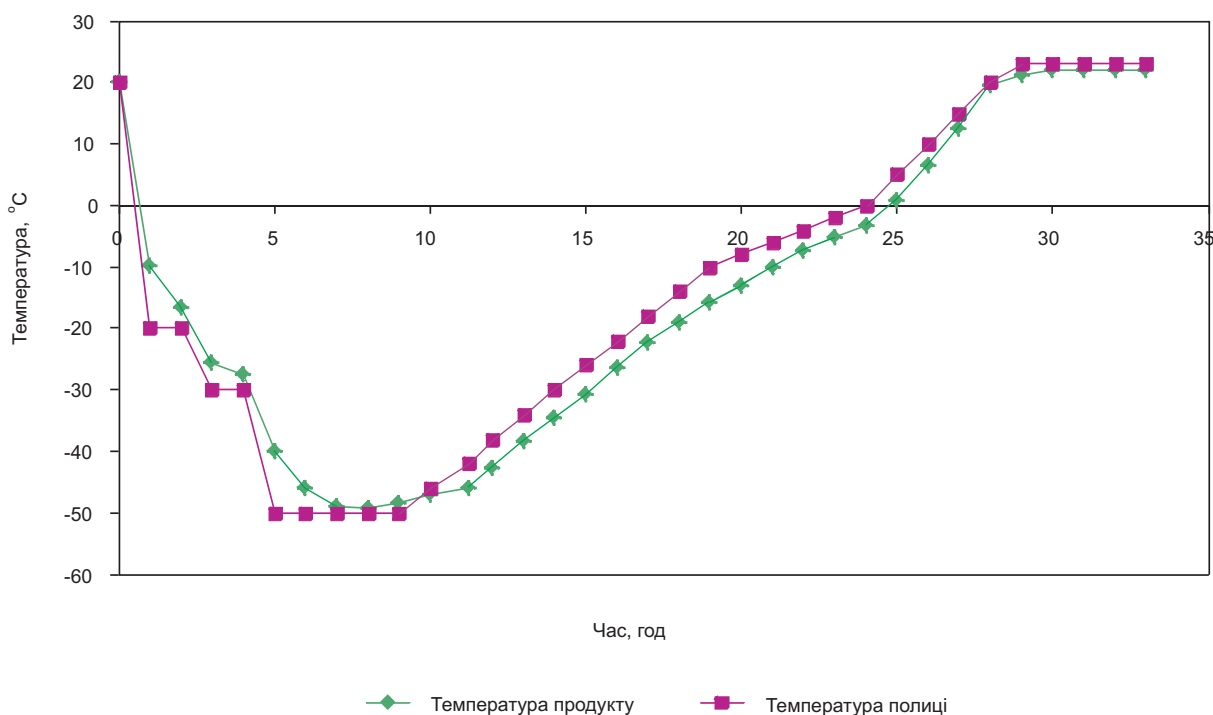


Рис. 4. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 4

нологію отримання ЛЗ «Апікаїн-Р», ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій по 1 мг у скляних флаконах на 5 мл.

Технологічний процес одержання ЛЗ включає наступні стадії [18-20]: санітарна підготовка виробництва; підготовка первинного пакування; приготування і фільтрація розчину; наповнення флаконів розчином; ліофілізація; герметизація флаконів; контроль на механічні вклучення та інші види браку; маркування та пакування флаконів.

Приготування та ліофілізацію розчину на основі ОБ відпрацьовували на промислових установках сублимаційної сушки ТГ-50 в умовах підприємства ПАТ «Фармстандарт-Біолік», м. Харків». У промислових умовах проводилась оптимізація критичних параметрів технологічного процесу.

Процес виробництва ЛЗ «Апікаїн-Р» здійснюється у приміщеннях із класами чистоти С (зона А), D, які визначаються за максимально припустимим вмістом механічних часток і мікроорганізмів у повітрі робочої зони. У класі чистоти С здійснюються процеси приготування розчинів; у класі С (А) проводять сте-

рилізуючу фільтрацію, наповнення флаконів розчином, ліофілізацію та герметизацію. У приміщеннях класу чистоти D проводять підготовку первинного пакування (мийку, сушіння і стерилізацію флаконів, пробок та ковпачків), перегляд флаконів із препаратом на механічні вклучення, маркування та пакування флаконів у пачки або коробки.

Приготування розчину для ЛЗ «Апікаїн-Р» здійснюють у реакторі з нержавіючої сталі, оснащеним якірною мішалкою і паровою сорочкою для підігріву та охолодження вмісту реактора. З установки водопідготовки води для ін'єкцій по трубопроводу самопливом у реактор заливають близько 70 л води для ін'єкцій по мітці на мірному склі реактора при температурі  $(80 \pm 5)$  °C. При подачі в парову сорочку реактора холодної води охолоджують воду для ін'єкцій у реакторі до температури  $(25 \pm 5)$  °C. Включають мішалку реактора та завантажують у нього відважену на вагах розраховану кількість натрію хлориду та маніту, перемішують впродовж 10-15 хвилин. Одночасно проводять барботацію розчину, подаючи в реактор інертний газ (азот). Потім додають розраховану

Таблиця 2

Результати впливу різних режимів ліофілізації на якість препарату

Режим сушки	Опис	Розчинність	Залишкова вологість, %	Прозорість
№ 1	Суша щільна маса білого кольору	Розчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 3 хв	2,0	прозорий
№ 2	Суша пориста маса білого кольору	Розчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 5 хв	3,0	прозорий
№ 3	Неоднорідна пориста маса	Розчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 5 хв, розчин мутний	3,8	не прозорий
№ 4	Суша пориста маса білого кольору	Легкорозчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 1 хв	2,6	прозорий

кількість ОБ та розраховану кількість лідокаїну гідрохлориду, перемішують впродовж 15-20 хвилин. Після повного розчинення відключають мішалку і доводять об'єм розчину до позначки на мірному склі 80,0 л водою для ін'єкцій, включають мішалку і перемішують впродовж 5-10 хв.

Після приготування розчину проводять відбір проби на аналіз перед фільтрацією та наповненням у флакони за наступними показниками: прозорість, кольоровість, рН, кількісний вміст. Згідно зі специфікацією до МКЯ розчин має бути прозорим, кольоровість – не перевищувати У5, рН – від 4,0 до 6,0; вміст в 1 мл препарату: ОБ (у перерахунку на мелітин) – 0,90 мг до 1,10 мг, лідокаїну гідрохлориду – 0,45 мг до 0,55 мг [10].

Після одержання позитивних результатів аналізу розчин передають на фільтрацію через систему фільтрів за допомогою інертного газу азоту. Діаметр пор послідовних фільтруючих елементів складає 0,45 мкм та 0,22 мкм. Підготовлену систему для фільтрації перевіряють на герметичність.

Приготовлений розчин ЛЗ з реактора під тиском азоту 0,6 МПа через нижній зливний кран подається через систему фільтрації у проміжний збірник чистого розчину. Через 15-20 хв з початку фільтрації відбирають пробу фільтрованої розчину для контролю на відсутність механічних включень неозброєним оком у світлі електролампи 60 Вт на чорно-білому екрані. Механічні включення у фільтрованому розчині повинні бути відсутні.

Розчин зі збірника подається на установку для наповнення флаконів розчином. У процесі виробництва використовуються флакони зі скла марки УСП-1 місткістю 5 мл, пробки з гумової суміші марки 52-599/1 та ковпачки алюмінієві типу К-2-14.

Перед початком наповнення налагоджують машину для наповнення на відповідний об'єм розчину у флаконі (1 мл). Після заповнення системи розчином перевіряють дозу наповнення об'ємним способом за допомогою шприца. Стерильні флакони в касетах подають до машини на дозуючий пристрій установки. Наповнені флакони за допомогою передаточного диску збирають у спеціальні касети, в яких їх подають у камеру ліофільної установки.

Ліофілізацію проводять в установках сублімаційної сушки типу ТГ-50. Спочатку проводять заморожування продукту. Препарат завантажували на полиці камери при температурі від +20 °С, охолоджували полиці до -20 °С і витримували 1 год. При заморожуванні продукту застосовували розроблений нами метод швидкого заморожування № 2.

Після повного циклу заморожування препарату включали підігрів полиць від -50 °С до -10 °С зі швидкістю 4 °С/г. При сушінні використовували розроблений нами спосіб № 4. Процес сушіння продовжувався 33 год. Після досягнення атмосферного тиску в камері касети з препаратом вивантажують і передають на операцію укупорки і герметизації флаконів.

Флакони з ліофілізатом закривають попередньо підготовленими стерильними гумовими пробками, а потім герметизують алюмінієвими ковпачками на установці. Обтиснені флакони подають на стіл для перегляду якості укупорки та інших видів браку. Відбирається проба для аналізу вологості, рН розчину, середньої маси; рН розчину знаходиться в межах від 4,0 до 6,0, втрата в масі при висушуванні (вологість) – не більше 4,0 %, середня маса контейнера – від 0,0266 – 0,0326 г.

Наступною стадією є контроль на механічні включення та інші види браку (цілісність флаконів, герметичність, якість укупорки). Для контролю на механічні включення відбирають 5-10 флаконів з серії і розчиняють фільтрованою водою для ін'єкцій в кількості 1 мл. Перегляд флаконів з розчином проводиться неозброєним оком у світлі електролампи потужністю 60 Вт на чорно-білому екрані на столі для перегляду.

Флакони передають для етикетування на машину, де на флакони наклеюються етикетки, виготовлені друкарським способом з паперу етикетного. Номер серії і термін придатності препарату на етикетку наносяться методом тиснення на цьому ж автоматі. По 5 флаконів із препаратом поміщають у блістер. Блістер разом з інструкцією із застосування поміщають у пачку з картону хром-ерзац на пакувальному столі. Проводять відбір проби на відповідність готового продукту вимогам МКЯ за всіма показниками. Після одержання задовільних результатів аналізу продукцію з аналітичним паспортом направляють на склад готової продукції.

Результати проведених досліджень показали, що розроблений ЛЗ «Апікаїн-Р» за розробленою нами технологією за всіма показниками відповідає вимогам проекту МКЯ. Лікарський препарат «Апікаїн-Р» внесено до перспективного плану розвитку виробництва ПАТ «Фармстандарт-Біолік», м. Харків.

#### **Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. На основі обґрунтованого раціонального складу розроблено технологію ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолоїної.

2. Вивчено та встановлено оптимальний режим ліофілізації: перший етап – швидке заморожування при зниженні температури від +20 °С до -50 °С з інтервалом витримки впродовж 8 год; другий етап – сублімаційне сушіння впродовж 33 год при температурі -50 до +22 °С з витримкою при кінцевій температурі впродовж 4 год.

3. За результатами проведених досліджень встановлені показники якості препарату за такими показниками: опис (колір, пористість, однорідність), розчинність у воді, прозорість, кольоровість і значення рН (4,0-6,0) після розчинення в 1 мл води для ін'єкцій, втрата у масі при висушуванні. Кількісний вміст ОБ (у перерахунку на мелітин) у ліофілізаті – 0,90-1,10 мг/мл, а лідокаїну гідрохлориду – 0,45-0,55 мг/мл.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Маркова, М. В. Стан та перспективи розвитку сучасної психоонкології / М. В. Маркова, О. В. Піонтковська, І. Р. Кужель // Укр. вісник психоневрол. – 2012. – Т. 20, Вип. 4 (73). – С. 86–91.
2. Desaive, P. Stress spectrum disorders in oncology / P. Desaive, A. Ronson // *Current Opinion in Oncol.* – 2008. – Vol. 20, Issue 4. – P. 378–385. <https://doi.org/10.1097/coo.0b013e328302166a>
3. Current status of the apipreparation the national university of pharmacy / A. I. Tikhonov, O. S. Shpychak, R. I. Skrypnyk–Tkhonov et al. // *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology : International scientific congress, 29 September – 2 October 2015. – Lviv, 2015.* – P. 190–195.
4. Яд пчелиный в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение) : моногр. / А. И. Тихонов, Л. И. Бондarchuk ; под ред. А. И. Тихонова. – X. : Оригинал, 2010. – 280 с.
5. Florea, A. Bee Venom Induced in vivo Ultrastructural Reactions Of Cells Involved In The Bone Marrow Erythropoiesis And Of Circulating Red Blood Cells / A. Florea, C. Craciun // *Microscopy and Microanalysis.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 123–127. <https://doi.org/10.1017/s1431927612014195>
6. Kasper, J. C. The freezing step in lyophilization: Physico–chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals / J. C. Kasper, W. Friess // *Eur. J. of Pharmac. and Biopharmac.* – 2011. – Vol. 78. – P. 248–263. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.010>
7. 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.
8. Тихонов, А. И. Состояние и перспективы создания лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : вид–во ЗДМУ, 2006.* – Т. 2, Вип. XV. – С. 275–280.
9. Скрипник–Тихонов, Р. І. Технологія розчинів отрути бджолоїної різної концентрації / Р. І. Скрипник–Тихонов, П. С. Сирота // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матер. І Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., (м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р.), – X. : НФаУ, 2014.* – С. 157–158.
10. Скрипник–Тихонов, Р. І. Фізико–хімічні дослідження розчину для ін'єкцій отрути бджолоїної / Р. І. Скрипник–Тихонов, Г. Б. Юр'єва // *Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матер. всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, присвяч. 140–річчю з дня народж. д–ра фармац. та хім. наук, проф. Миколи Овксентійовича Валяшка, (м. Харків, 21–22 квіт. 2011 р.). – X., 2011.* – С. 224–225.
11. Skrypnyk–Tichonov, R. I. Application of high frmagments for fluids in progress chromatography methods for determining the quality of bee venov / R. I. Skrypnyk–Tichonov, P. S. Syrota // *Topical issues of new drugs development : abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and students (23.04.2015).* – Kh. : Publishing Office NUPh, 2015. – P. 223.
12. Филиппо, Назо. Основы сублимационной сушки // *BOC Edwards Pharmaceutical Systems : Междунар. конф. – М., 2005.* – С.2–47.
13. Aurelie, H. Sublimation kinetics during freeze–drying of pharmaceutical protein formulation / H. Aurelie, A. Julien, V. Severine // *Drying Technology.* – 2007. – Vol. 25, № 4–6. – P. 753–758. <https://doi.org/10.1080/07373930701370126>
14. Вибір оптимальних режимів фільтрації та заморожування для ліофілізованого препарату на основі бджолоїної отрути / Р. І. Скрипник–Тихонов, П. С. Сирота, О. І. Тихонов та ін. // *Фармац. журн.* – 2015. – № 3. – С. 45–52.
15. Kamath, L. Practical Technologies for Lyophilization / L. Kamath // *Genetic Engineering & Biotechnol. News.* – 2006. – Vol. 26, № 20. – P. 1–4.
16. Бахтин, И. А. Совершенствование процесса сублимационного высушивания лекарственных препаратов : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / И. А. Бахтин. – Пермь, 2012. – 26 с.
17. Нежуга, А. А. Разработка научно–обоснованных режимов сублимационной сушки биопрепаратов / А. А. Нежуга // *Биотехнол.* – 2001. – № 6. – С. 59–67.
18. Губин, М. М. Современный технологический комплекс для изготовления стерильных растворов в аптеках / М. М. Губин, С. З. Умаров // *Фармация.* – 2006. – № 2. – С. 25–29.
19. Моисеева, Е. В. Влияние технологического процесса на качество инфузионных растворов / Е. В. Моисеева // *Фармация.* – 2005. – № 2. – С. 20–24.
20. *Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. – X. : ИГ «РИРЕГ», 2000.* – Т. 2. – С. 369–373.

## REFERENCES

1. Markova, M. V., Piontkovska, O. V., Kuzhel, I. R. (2012). *Ukrainskyi Visnyk psykhonevrolohi*, 20 (4(73)), 86–91.
2. Desaive, P., & Ronson, A. (2008). Stress spectrum disorders in oncology. *Current Opinion in Oncology*, 20 (4), 378–385. <https://doi.org/10.1097/coo.0b013e328302166a>
3. Tikhonov, A. I., Shpychak, O. S., Skrypnyk–Tkhonov, R. I. (2015). Current status of the apipreparation the national university of pharmacy. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology: International scientific congress.* Lviv, 190–195.
4. Tikhonov, A. I., & Bondarchuk, L. I. (2010). *Jad pchelinyi v farmacii i medicynie (teoriia, tekh nologiiia, meditsinskoe primenenie) : Monografiia.* Kharkiv : Original, 280.
5. Florea, A., & Crăciun, C. (2013). Bee Venom Induced In Vivo Ultrastructural Reactions of Cells Involved in the Bone Marrow Erythropoiesis and of Circulating Red Blood Cells. *Microscopy and Microanalysis*, 19 (2), 393–405. <https://doi.org/10.1017/s1431927612014195>
6. Kasper, J. C., & Friess, W. (2011). The freezing step in lyophilization : Physico–chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78 (2), 248–263. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.010>
7. Tikhonov, A. I., Bondarchuk, L. I., Tichonowa, S. A. (2011). *Jad pszczeli w farmacji i medycynie (teoria, technologia, zastosowanie lecznicze).* Myslenice : Apipol–Farma, 240.



8. Yarnykh, T. H., Shpychak, O. S. (2006). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*. Zaporizhzhia : ZDMU, 2(XV), 275–280.
9. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Syrota, P. S. (2014). *Tekhnolohichni ta biofarmatsevychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii : materialy I Mizhnar. nauk.–prakt. internet–konf*. Kharkiv : NFaU, 157–158.
10. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Yur'ieva, H. B. (2011). *Aktualni pytannia stvorennia novykh likarskykh zasobiv : materialy vseukr. nauk.–prakt. konf. stud. ta molodykh vchenykh, prysviach. 140–richchiu z dnia narodzh. d–ra farmats. ta khim. nauk, prof. Mykoly Ovsentiiovycha Valiashka*. Kharkiv, 224–225.
11. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Syrota P. S. (2015). *Application of high fragments for fluids in progress chromatography methods for determining the quality of bee venom*. Topical issues of new drugs development: abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and student. Kharkiv : NFaU, 223.
12. Filippo, Nazo. (2005). *Osnovi sublimatsionnoi sushki. VOS Edwards Pharmaceutical Systems : Mezhdunar. konf*. Moscow, 2–47.
13. Hottot, A., Andrieu, J., & Vessot, S. (2007). Sublimation Kinetics during Freeze-Drying of Pharmaceutical Protein Formulation. *Drying Technology*, 25 (5), 753–758. <https://doi.org/10.1080/07373930701370126>
14. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Syrota, P. S., Tykhonov, O. I., Almakaeva, L. H., Naumenok, L. H. (2015). *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 45–52.
15. Kamath, L. (2006). Practical Technologies for Lyophilization. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 26 (20), 1–4.
16. Bakhtin, I. A. (2012). Sovershenstvovanie protsessa sublimatsionnogo vysushivaniia lekarstvennykh preparatov. *Extended abstract of candidate's thesis*. Perm, 26.
17. Nezhuta, A. A. (2001). *Biotekhnologiya*, 6, 59–67.
18. Gubin, M. M., Umarov, S. Z. (2006). *Farmatciia*, 2, 25–29.
19. Moiseeva, E. V. (2005). *Farmatciia*, 2, 20–24.
20. *Tekhnologiya i standartizatsiia lekarstv*. (2000). Kharkiv: IG “RIREG”, 2, 369–373.

**Відомості про авторів:**

**Тихонов О. І.**, д-р фармац. наук, професор кафедри косметології та ароматології, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>

Алмакаєва Л. Г., д-р фармац. наук, професор, завідувач науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів, Національний фармацевтичний університет. E-mail: [almakaeva@ukr.net](mailto:almakaeva@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Шпичак О. С., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>. ORCID: <http://www.researcherid.com/rid/I-7577-2018>.

ORCID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

**Information about authors:**

**Tykhonov O. I.**, Doctor of Pharmacy, profesor of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>

Almakaeva L. G., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Research Laboratory of Parenteral and Oral Liquid Medicines, National University of Pharmacy. Email: [almakaeva@ukr.net](mailto:almakaeva@ukr.net)

Shpychak O. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economy, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy, Kharkiv. E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>. ORCID: <http://www.researcherid.com/rid/I-7577-2018>.

ORCID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

**Сведения об авторах:**

**Тихонов А. И.**, д-р фармац. наук, профессор кафедры косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>

Алмакаева Л. Г., д-р фармац. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией парентеральных и оральных жидких лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: [almakaeva@ukr.net](mailto:almakaeva@ukr.net).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Шпичак О. С., д-р фармац. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации и экономики, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета. E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>. ORCID: <http://www.researcherid.com/rid/I-7577-2018>.

ORCID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

Надійшла до редакції 16.05.2019 р.