ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором І.А.Єгоровим

УДК 615.453.2:661.183.1.:547.562:638.17.(001.8)

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИСИПКИ З НАСТОЙКОЮ ПРОПОЛІСУ І СТРЕПТОЦИДОМ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ "ПРОПОЦИД"

О.Є.Макарова, С.О.Тихонова, Т.В.Жукова

Національна фармацевтична академія України

Досліджені фізико-хімічні і технологічні властивості присипки з настойкою прополісу і стрептоцидом. Проведено якісний аналіз фенольних сполук препарату хроматографічними методами. Встановлено, що якісні показники розробленої присипки не змінюються, і препарат залишається стабільним у процесі зберігання в звичайних умовах протягом 12 місяців.

Продукти бджільництва, зокрема прополіс і його препарати, виявляють широкий спектр терапевтичної дії (антимікробну, протизапальну, противірусну, капіляроукріплюючу, ранозагоюючу) разом з відсутністю або мінімальною кількістю проявів побічних ефектів навіть при довготривалому лікуванні. З літературних джерел відомо про вміст у хімічному складі прополісу біологічно активних речовин (БАР), які відносяться до різних класів хімічних сполук (фенолкарбонові кислоти, смоли, флавони, флавонони, флавоноли, похідні коричної кислоти та ін.) [7, 12, 13, 14]. Перспективним класом у фармакологічному відношенні є фенольні сполуки, під дією яких ефективно послаблюється і усувається ексудативний компонент запалення, що пояснюється мембраностабілізуючою і мембраноукріплюючою дією фенолів, а також здатністю їх мобілізувати в організмі власні механізми гомеостазу. Протизапальна і репаративна активність проявляється за рахунок утворення нерозчинних комплексних сполук з білками шкіри і слизової оболонки (альбумінатів). Осаджені білки утворюють тонку плівку на поверхні пошкоджених тканин, забезпечуючи тим самим захист чутливих нервових закінчень від подразнюючої дії продуктів розпаду і як наслідок пом'якшуючи больові відчуття. Крім того фенольні сполуки прополісу сприяють звуженню патологічно розширених кровоносних судин, послаблюючи ексудативну фазу запального процесу [7, 13, 14, 15].

З метою створення нових вітчизняних препаратів на основі продуктів бджільництва та розширення асортименту засобів для лікування захворювань і пошкоджень шкіри нами проводяться дослідження з розробки присипки під умовною назвою "Пропоцид". В якості діючих речовин до складу присипки входять настойка прополісу 10% [3, 5, 7, 8, 9] та стрептоцид [2, 3, 5]. Клінічними проявами терапевтичного ефекту при місцевому застосуванні настойки прополісу є зменшення ступеня запалення, очищення ранової поверхні від некротичних мас, стимуляція грануляцій одночасно з гальмуванням їх надлишку, скорочення термінів розсмоктування інфільтратів. Настойка прополісу виявляє кровоспинну і ранозагоюючу дію при пошкодженнях шкіри, навіть більш значну, ніж спиртові розчини йоду, які застосовуються традиційно для обробки ран. Загоєння оброблених настойкою ран прискорюється майже вдвічі. При цьому не виникає появи резистентності мікроорганізмів [7, 13, 14]. Сульфаніламіди є препаратами відносно широкого спектра і бактеріостатичного типу дії, виявляють хіміотерапевтичну активність при інфекціях, викликаних грам-позитивними і грам-негативними мікроорганізмами. Стрептоцид за часом виділення з організму є препаратом відносно короткої дії. Місцево застосовується у якості антимікробного засобу для лікування і профілактики ранової інфекції. Стрептоцид порушує процес асиміляції мікробною клітиною "ростових факторів" — фолієвої кислоти та подібних до неї речовин, у склад яких входить пара-амінобензойна кислота (ПАБК). Подібність хімічної структури сульфаніламідів та ПАБК дозволяє їм конкурувати з кислотою, що блокує біохімічні системи, призначені для зв'язування ПАБК, і тим самим порушується обмін речовин, призупиняється ріст і розмноження мікроорганізмів. Стрептоцид виявляє антимікробну дію по

Таблиця 1

Фізико-технологічні властивості експериментальних зразків присипки

Показники	**Зразок №1** Магнію карбонату осн. 30,0, Тальку 18,0, Стрептоциду 2,0, Наст. прополісу 6 мл	**Зразок №2** Цинку окису 10,0, Тальку 34,0, Аеросилу 1,0, Стрептоциду 5,0, Наст. прополісу 12 мл	**Зразок №3** Магнію карбонату осн. 43,5, Аеросилу 2,2, Стрептоциду 2,0, Наст. прополісу 18 мл	**Зразок № 4** Тальку 25,0, Стрептоциду 4,3, Наст. прополісу 15 мл	Присипка "Дитяча" (Луганський ХФЗ)	"Pucier propolisowy 3%" ("Apipol-Farma", Польща)
Сипкість, г/сек	2,30±0,03	1,4±0,04	2,95±0,03	1,61±0,03	0,40±0,05	0,43±0,03
Насипна маса, г/см^3	0,50±0,03	0,83±0,02	0,63±0,03	0,64±0,03	1,11±0,03	0,83±0,02
Кут природного відкосу	41±1	41±1	40±1	39±2	39±2	39±1
Втрата ваги при висушуванні, %	2,43±0,04	0,26±0,05	0,78±0,04	0,39±0,05	1,49±0,05	0,76±0,04
Вологопоглинання, %	2,97±0,10	0,39±0,05	3,45±0,10	0,52±0,10	1,68±0,10	0,93±0,10

Примітка: отримані дані є середнім результатом п'яти визначень

відношенню до великої кількості різновидів збудників: стрептокока, протея, кишкової, дизентерійної інфекції, паличок сибірської виразки та дифтерії, збудників трахоми, пахового лімфогранулематозу та інших. Показаннями до призначення стрептоциду є різні інфекційні захворювання, а також профілактика і лікування ранових інфекцій (ран, виразок, тріщин, опіків), інфекційних захворювань шкіри [3, 5, 6].

Розроблена присипка повинна забезпечувати при застосуванні для місцевої терапії гнійно-некротичних процесів пригнічення інфекції, нормалізацію місцевого гомеостазу, активацію відторгнення некротизованих тканин, адсорбцію токсичного ексудату рани та зменшення больового синдрому і стимуляцію ранозагоєння. Лікарська форма у вигляді присипки дає можливість безболісного нанесення лікувальних речовин на поверхню відкритих ран, а також інфікованих

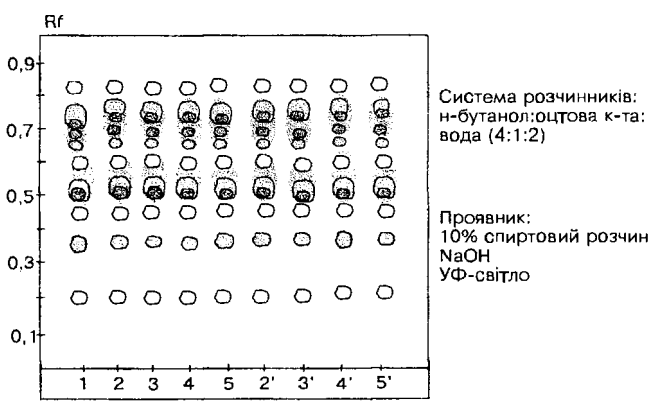

Рис. 1. Схема висхідної паперової хроматограми водно- спиртового вилучення з присипки. 1 — настойка прополісу; 2, 3, 4, 5 — водно-спиртові вилучення зі зразків присипки №1, 2, 3, 4 відповідно; 2^1, 3^1, 4^1, 5^1 — водно-спиртові вилучення зі зразків присипки №1, 2, 3, 4 через 12 місяців зберігання у банках жовтогарячого скла з нагвинчуваними кришками.

опіків I-II ступеня, коли немає глибоких пошкоджень тканин, рівномірно розподіляючись по поверхні, забезпечуючи адсорбування ексудату і вивільнення лікувальних речовин. Наша присипка може бути також рекомендована у дитячій дерматологічній практиці для лікування "пелюшкових" дерматитів, опрілостей, запалень шкірних складок з проявами гіперемії та набряку. До того ж прополіс, який входить до складу присипки, виявляє протисвербіжну та анестезуючу дію, що є доречною перевагою його застосування при лікуванні вищеназваних патологій.

З метою теоретичного обгрунтування складу і технології присипки з настойкою прополісу і стрептоцидом нами проводилося вивчення фізико-технологічних властивостей діючих і допоміжних речовин і десяти виготовлених дослідних зразків препарату, різних за складом і співвідношенням інгредієнтів.

Матеріали та методи

У цій роботі узагальнені результати вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей розроблюваного препарату під умовною назвою "Пропоцид". Об'єктами досліджень були лабораторні зразки присипки з різним складом і співвідношенням інгредієнтів. Визначалися такі показники: органолептичні, технологічні (сипкість, кут природного відкосу, насипна маса, втрата ваги при висушуванні, вологопоглинання), якісне визначення фенольних сполук, стабільність у процесі зберігання. При дослідженні названих параметрів нами були використані загальноприйняті методики органолептичних, технологічних, фізико-хімічних досліджень, які дають змогу оцінити якість присипки на основі отриманих даних [1, 2, 4, 10, 11, 12].

За результатами проведених попередніх досліджень фізико-технологічних показників нами були відібрані для подальшого вивчення чотири зразки:

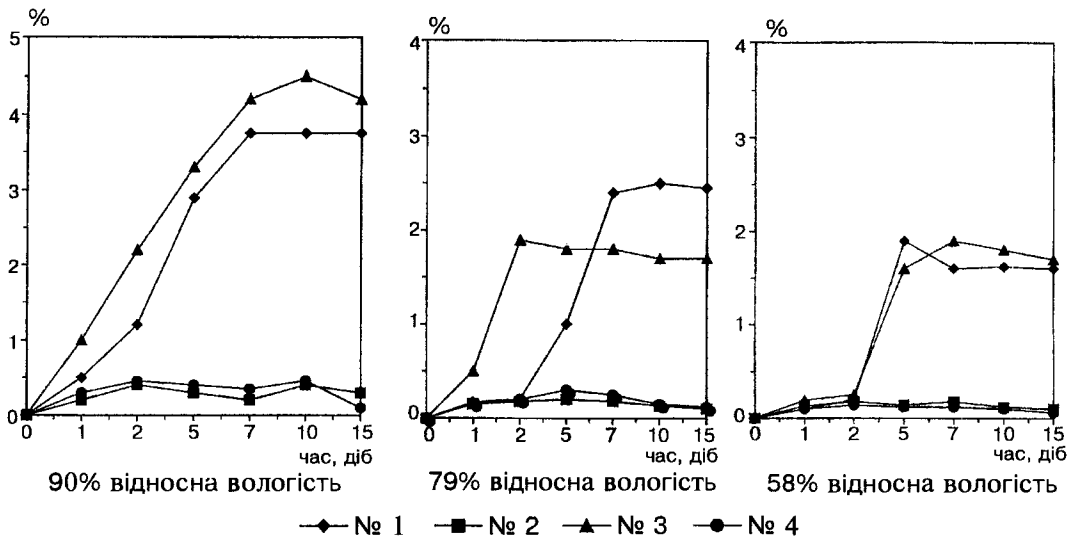

Рис. 2. Дослідження вологопоглинання зразків присипки.

№3, 5, 6, 9 (далі — №1, 2, 3, 4) з виготовлених десяти. У відібраних зразках визначали додатково вологопоглинання.

Результати та їх обговорення

При вивченні фізико-технологічних показників нами була виявлена невисока сипкість препарату, проте значно вища, ніж у препаратів порівняння — присипки "Дитячої" (вітчизняного виробництва) і присипки "Puder propolisowy 3%" (виробництва Польщі). Включення до складу препарату цинку окису знижує показники сипкості, а магнію карбонату та аеросилу — підвищує їх. Вища сипкість присипки сприяє більш рівномірному розподілу по поверхні при обробці рани чи пошкодженої шкіри (опіків, пролежнів, опрілостей).

У табл. і наведені результати вивчення фізико-технологічних властивостей лабораторних зразків, виконаного за загальноприйнятими методиками [1, 2, 4].

З літературних джерел відомо про вміст у складі прополісу біологічно активних речовин фенольної природи. Вивчення хімічного складу препарату проводилося при використанні хроматографічних методів і реакцій тотожності для виявлення фенольних сполук і стрептоциду (кольорових і реакцій осадження). Для проведення якісного аналізу брали водно-спиртові вилучення з присипки: свіжовиготовленої і далі через кожні три місяці зберігання у банках з жовтогарячого скла з нагвинчуваними кришками. Наявність у складі присипки допоміжних речовин не заважає проведенню якісних реакцій на основні діючі речовини. Для виявлення фенольних сполук застосовувалися такі реакції справжності:

- ціанідинову пробу (Bryant, 1950): до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%) додавали 3-4 краплі хлористоводневої кислоти, 2 мл октанолу і 2-3 крупинки магнієвої стружки. Через 1-2 хвилини суміш розводили 2 мл води і збовтували. Спостерігали забарвлення октанольного шару у темно-рожевий колір;
- з розчином заліза окисного хлориду: до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%) додавали 2-3 краплі 10% розчину заліза окисного хлориду і спостерігали появу буро-зеленого забарвлення, яке свідчить про присутність флавоноїдів з вільною гідроксильною групою у фенольному кільці;
- з нейтральним розчином ацетату свинцю: до 2 мл спиртового вилучення з присипки (95% спиртом етиловим) додавали кілька крапель 10% розчину ацетату свинцю. Випадає осад жовтого кольору;
- зі спиртовим розчином лугу: до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%) додавали 3-4 краплі спиртового розчину натрію гідроксиду. Спостерігали появу коричнево-жовтого забарвлення;
- зі спиртовим розчином алюмінію хлориду: до 2 мл спиртового вилучення з присипки (95% спиртом етиловим) додавали 3-5 крапель спиртового розчину алюмінію хлориду. Спостерігали появу жовтого забарвлення.

Для виявлення стрептоциду у препараті до 2 мл спирто-водного вилучення з присипки (з вмістом спирту за об'ємом 40%), підкисленого 2-3 краплями розведеної хлористоводневої кислоти, додавали 3-5 крапель 0,1 М розчину натрію нітриту і 4-5 крапель лужного розчину β-нафтолу. Спостерігали появу коричнево-червоного забарвлення (характерна реакція на первинні ароматичні аміни).

У всіх зразках органолептичні показники тонких порошків світложовтого кольору, шовковистих і "масних" при розтиранні пальцями, зі слабким специфічним запахом настойки прополісу при використанні всіх реактивів мали позитивні значення, що є свідченням незмінності складу діючих речовин прополісу і наявності стрептоциду у присипці.

Таблиця 2

Результати хроматографічного дослідження фенольних сполук у препараті "Пропоцид" методом висхідної паперової хроматографії

Об'єкти	Показники		
	№ плям	значення Rf у системі БОВ (4:1:2)	колір плям після проявлення парами аміаку (в УФ-світлі)
1	2	3	4
Настойка прополісу (1:10)	1	0,20	блакитний
	2	0,34	жовтий
	3	0,44	жовто-зелений
	4	0,53	жовто-бурий
	5	0,56	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,62	жовто-зелений
	8	0,66	блакитний
	9	0,68	жовтий
	10	0,72	бурий
	11	0,80	жовто-зелений
Зразок №1	1	0,20	блакитний
	2	0,36	жовтий
	3	0,45	салатний
	4	0,52	жовто-бурий
	5	0,54	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,63	салатний
	8	0,67	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	бурий
	11	0,80	салатний
Зразок №2	1	0,21	блакитний
	2	0,36	жовтий
	3	0,45	салатний
	4	0,51	жовто-бурий
	5	0,53	блакитний
	6	0,59	жовтий
	7	0,64	салатний
	8	0,68	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	жовто-бурий
	11	0,80	салатний
Зразок №3	1	0,21	блакитний
	2	0,35	жовтий
	3	0,46	салатний
	4	0,51	жовто-бурий
	5	0,53	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,65	салатний
	8	0,68	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	бурий
	11	0,80	салатний

Продовження табл. 2

1	2	3	4
Зразок №4	1	0,20	блакитний
	2	0,36	жовтий
	3	0,44	салатний
	4	0,51	жовто-бурий
	5	0,53	блакитний
	6	0,60	жовтий
	7	0,65	салатний
	8	0,68	блакитний
	9	0,70	жовтий
	10	0,73	бурий
	11	0,80	салатний

Примітка: У таблиці представлені дані досліджень водно-спиртових вилучень з присипки через 12 місяців зберігання у порівнянні з настойкою прополісу.

Для якісного аналізу фенольних сполук були також використані методи висхідної хроматографії на папері та тонкошарової хроматографії на пластинках із закріпленим шаром сорбенту "Silufol", "Sorbfil", "Armsorb" з розмірами 5x15 см у системах розчинників:

- Хлороформ — етилацетат — оцтова кислота (45:15:5);
- Бензол — етилацетат — оцтова кислота (50:50:1);
- н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2) (БОВ (4:1:2));
- 15% оцтова кислота.

У якості проявників для речовин поліфенольної природи були використані:

- пари аміаку;
- 1% розчин алюмінію хлориду спиртовий;
- 10% розчин натру їдкого спиртовий;
- 5% розчин заліза окисного хлориду спиртовий.

Довжина пробігу речовин складала 12,5 см при ТШХ та 25 см при висхідній паперовій хроматографії. Плями на хроматографічний папір фабрики ім. Володарського, "Filtrak" виробництва Німеччини та хроматографічні пластинки наносили за допомогою скляного капіляра на лінію старту на відстані 2 см від краю аркуша хроматографічного паперу чи пластинки. Співвідношення розчинників у системах для хроматографування, вказані цифрами, взяті в об'ємних частинах. Використовували розчинники для приготування систем марки "ч.д.а." і "х.ч.". Спостерігали зміну забарвлення досліджуваних речовин у денному та УФ-світлі після обробки реактивами з використанням здатності фенольних сполук поглинати або флуоресціювати в УФ-світлі — до та після обробки хроматограм парами аміаку. На рис. 1 та у табл. 2 наведені результати хроматографічного вивчення дослідних зразків присипки за допомогою висхідної паперової хроматографії у системі н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:2).

Виявлено, що основні діючі речовини прополісу наявні у всіх зразках присипки "Пропоцид", як свіжовиготовлених, так і після зберігання протягом 12 місяців. Якісний склад зразків присипки, виявлений за допомогою ТШХ, у процесі зберігання не змінювався.

Вологопоглинання лабораторних зразків присипки досліджувалося за методикою визначення вмісту вологи, наведеною у ДФ XI видання. З метою дотримання постійних умов експерименту точні наважки у бюксах вміщували в герметично закриті камери з різними відсотковими значеннями вологості середовища: 90%, 79% та 58%. Результати аналізу відображені у табл. 1 та на рис. 2, з якого видно, що протягом перших двох діб вологопоглинання відбувається найбільш активно у зразках №1 і №3, а незначне зростання вологості спостерігається у зразках №2 і №4. Найбільше зростання вмісту вологи спостерігається при 90% відносній вологості повітря. На п'яту добу спостерігається незначне коливання їх вологовмісту, яке через 10 діб стабілізується і складає 3,75% у зразку №1, 0,15% — у зразку №2, 4,2% — у зразку №3 та 0,45% — у зразку №4. При візуальному обстеженні зразків зроблено висновок, що визначений вологовміст не впливає на їх органолептичні показники. Витримка зразків в умовах підвищеної вологості протягом ще кількох діб не призводила до подальшого зростання вмісту вологи.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені фізико-хімічні і технологічні характеристики лабораторних зразків присипки "Пропоцид": органолептичні показники, сипкість, кут природного відкосу, втрата ваги при висушуванні, вологопоглинання, визначення якісного складу фенольних сполук. Виявлено, що вказані параметри залишаються незмінними при контролі через кожні три місяці після виготовлення та протягом терміну спостереження (12 місяців).

2. За результатами проведених досліджень для подальшого вивчення вирішено зупинитися на зразках №2 і №4.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Государственная фармакопея СССР: В 2-х т. Вып. 1. Общие методы анализа. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.*
2. *Государственная фармакопея СССР. X.изд. — М.: Медицина, 1968. — С. 342.*
3. *Машковский М.Д. Лекарственные средства. — В двух томах. — Т. 2. — Изд. 13-е, новое. — Х.: Торсинг, 1997. — 592 с.*
4. *Сборник научных трудов ГНЦЛС. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: ООО "Рирег", 1996. — С. 545.*
5. *Современные лекарственные препараты: справочник с рецептурой (серия "Спутник врача"). — С.-Пб.: Изд-во "Питер", 2000. — 928 с.*
6. *Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: OVPEE — АстраФармСервис, 2000. — 1408 с.*
7. *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.*
8. *ФС 42 У-34-18-95. Прополис.*
9. *ФС 42 У-34-19-95. Настойка прополиса.*
10. *Хроматография на бумаге. Пер. с чешского. / Под ред. И.М.Хайса и К.Мацека. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1962. — 852 с.*
11. *Шаршунова М., Шварц В., Михалец И. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. — М.: Мир, 1980. — Т. 2. — 535 с.*
12. *Aulf J.M., Ruley C.M., Meitzer N.M., Zunte C.E.// Pharm. Res. — 1994. — Vol. 11. — P. 1631-1639.*
13. *Metzner J., Beremeir П., Scheidewind E. Bioautographische Erfgesung der antimikrobiologischen wirksamen Inhaltsstoffe von Propolis // Pharmazie. — 1985. — Bd. 30, №12. — S. 799-800.*
14. *Schmidt J.O. Bee products: Chemical composition and application. — New York: Plenum Press, 1996. — H. 15-26.*
15. *Volpert R., Elstner Erich F. Interaction of different extracts of propolis with leycocytes enzymes // Arzneim. — Forsch. — 1996. — 46, №1. — P. 47-51.*

УДК 615.453.2: 661.183.1.: 547.562: 638.17 (001.8.)

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИСЫПКИ С НАСТОЙКОЙ ПРОПОЛИСА И СТРЕПТОЦИДОМ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ "ПРОПОЦИД"

О.Е.Макарова, С.А.Тихонова, Т.В.Жукова

Исследованы физико-химические и технологические свойства присыпки с настойкой прополиса и стрептоцидом. Проведен качественный анализ фенольных соединений препарата хроматографическими методами. Установлено, что качественные показатели разработанной присыпки не изменяются, и препарат остается стабильным в процессе хранения в обычных условиях на протяжении 12 месяцев.

UDC 615.453.2: 661.183.1.: 547.562: 638.17 (001.8.)

PHYSICO-CHEMICAL RESEARCHES OF POWDER WITH TINCTURA OF PROPOLIS AND STREPTOCID UNDER THE CONVENTIONAL NAME "PROPOCID"

O.Y.Makarova, S.A.Tikhonova, T.V.Zhukova

The physico-chemical and technological properties of powder with tinctura of propolis and streptocid have been researched. The qualitative analysis of phenol compounds of the preparation by the chromatographic methods is carried out. It has been established that the qualitative parameters of studied powder do not change, and the preparation remains stable during conservation under usual conditions during 12 months.