

## **ПРОПОЛІСОЗИД—ПОЛІФЕНОЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ПРОПОЛІСУ В АЕРОЗОЛЬНИЙ УПАКОВЦІ ТА ЙОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

*О. І. ТИХОНОВ, Д. П. САЛО, Н. Г. РИБАЛКО, О. Р. ПРЯХІН*

*Запорізький медичний інститут. Харківський фармацевтичний інститут*

Проблема всебічного вивчення продуктів бджольництва, широкого їх використання як лікарських засобів викликає певний інтерес як у нашій країні, так і за кордоном (1, 3, 14). Особливо цікавим з цих продуктів є прополіс, що містить комплекс біологічно активних природних сполук, які зумовлюють широкий спектр його терапевтичної дії (7, 9, 13).

Будова прополісу вивчалася багатьма авторами (5, 6, 12), які в цілому визначали різні класи хімічних речовин. Як екстрагенти вони використовували дистильовану воду, бензин, ефіри, спирт етиловий різної концентрації, бензол, розчин оцтової кислоти та інше. Результати досліджень показали, що компонентами прополісу є смоли, ефірні та інші леткі інгредієнти, віск, вуглеводні і механічні домішки. Крім того, до його складу входять дубильні речовини і пилок (6). На нашу думку, ці дані надто загальні, без глибокого біофармацевтичного аналізу і аж ніяк не відбивають суті хімічної будови прополісу і різновиду його біологічних властивостей.

Необхідність розв'язати питання про залежність терапевтичної активності прополісу від його складу на науковій основі, що дуже важ-

ливо при розробці технології раціональних лікарських форм, які відповідають сучасним державним стандартам, змусила нас провести більш глибоке дослідження цієї сполуки як лікарського сировинного джерела природного походження з застосуванням сучасних методів фізико-хімічного аналізу (ультрафіолетова, інфрачервона, мас-спектроскопія, хроматографія та ін.).

З точки зору актуальності поставлених завдань безсумнівний інтерес викликають результати досліджень прополісу, одержані співробітниками Інституту хімії природних сполук АН СРСР, Харківського науково-дослідного хіміко-фармацевтичного, Харківського фармацевтичного і Запорізького медичного інститутів і Науково-дослідного інституту бджільництва Міністерства сільського господарства РРФСР (4, 8, 10), які довели, що основними діючими речовинами прополісу є сполуки фенольної природи, присутні в його складі практично завжди, незалежно від району збирання і породи бджіл. Даних же про одержання з прополісу більш раціонального для приготування ліків препарату, який містив би комплекс його діючих начал і піддавався стандартизації, в літературі відсутні.

У цьому аспекті (11) було розроблено технологію одержання сумарного фенольного біологічно активного сипкого порошокподібного препарату, вичерпно очищеного від смол, воску та інших супровідних речовин, зручного для приготування різноманітних лікарських форм як для зовнішнього, так і для внутрішнього вживання. Особливість фізико-хімічних властивостей одержаного препарату, відсутність восків, механічних домішок, відповідність якісного складу його діючих речовин вихідній сировині — прополісу-сирцю — усе це дало можливість на його основі юзробити регламент виробництва аерозольної лікарської форми.

Остання являє собою водний розчин препарату, що має терапевтичну активність під час лікування дихальних шляхів і уражень слизової оболонки ротової порожнини. Вона проста і зручна під час використання в дитячій практиці вдома і в умовах дитячих лікувальних закладів. Згідно з вимогами номенклатурної комісії Фармакологічного комітету Міністерства охорони здоров'я СРСР препарат названо «прополісози-дом». До його складу входять поліфенольний препарат прополісу, солю-білізатор—твін 80 і ефірні олії — евкаліптова та гвоздична. Через не-іонний характер твіну ми використовували його як поверхнево-активну речовину, що сприяло приготуванню саме водних розчинів препарату прополісу, терапевтична активність яких виявилася оптимальною в межах 0,25—5% концентрації.

Для приготування, наприклад, 0,5% розчину застосовували таку технологію: 0,5 г порошокподібного препарату прополісу старанно розтирали і змішували у попередньо підігрітій ступці з поверхнево-активною речовиною твіном 80 (1:10) до одержання прозорого розчину, до якого додавали по 0,03 г евкаліптової і гвоздичної олії. Суміш знову старанно перемішували і розводили з рівним об'ємом води для ін'єкцій, що відповідала вимогам Державної фармакопеї СРСР X видання. Одержаний розчин кількісно переносили у вимірювальну колбу, доводили зазначеним розчинником до 100 мл і фільтрували через скляний фільтр № 1 або № 2.

Приготовлений таким чином водний розчин поліфенольного препарату прополісу, який має світло-вишневе забарвлення і специфічний присмний запах, зберігають при температурі +2—+5°. Строк придатності — до двох років.

Паперовохроматографічним аналізом одержаного розчину в різних системах розчинників (15% розчин оцтової кислоти, н-бутанол — оцтова кислота — вода (4 : 1 : 2) та ін.) доведено, що його якісний склад тотожний якісному складу вихідного поліфенольного препарату ітрополісу.

Приготовлений водний розчин поліфенольного препарату прополісу вводили в аерозольні балончики методом, розробленим у Харківському науково-дослідному хіміко-фармацевтичному інституті (2). Як пропелент для евакуації препарату використовували азот, що створював тиск до 6 *at*. До комплектності препарату входить також запобіжний ковпачок для штоку клапана і розпилювач.

### **Визначення залежності зміни тиску в аерозольній упаковці від часу зберігання**

В аерозольних балончиках тиск визначали за допомогою манометра-стандарту (ГОСТ 2405-63 МХД), ціна тиску якого становить 0,1 *at*. Дослідження фактора зміни тиску проводили в динаміці через 3, 6, 12 місяців, беручи за основу показання в день заповнення місткості. Зберігання аерозольного препарату здійснювали при кімнатній температурі (18—20°), а також при +2—+5°, використовуючи різноманітні балони з однієї і тієї ж партії. Досліди показали, що через три місяці зберігання тиск в аерозольній упаковці зменшився в першому випадку на 0,35 *at*, в другому — на 0,30 *at*, через шість місяців — відповідно на 0,65 і 0,55 *at*, через рік — на 0,8 і на 0,75 *at*. Отже, через рік зберігання тиск в аерозольному балоні становив 5,2 *at*, тоді як початковий тиск був 6 *at*. Як показали досліди, для повного випускання вмісту в балоні необхідний остаточний тиск 2,9—3,0 *at*, оскільки за цієї умови забезпечується терапевтична дисперсність препарату «прополісозид». Зберігання зазначеної лікарської форми при температурі, нижчій за кімнатну, істотно не впливає на зміни показників внутрішнього тиску, але при цьому спостерігається краща її цілісність, яка характеризується відсутністю помутніння розчину, стійкістю специфічного запаху, стабільністю лікувального ефекту, незмінного складу, що також підтверджується результатами хроматографічного аналізу.

### **Фізико-хімічні властивості препарату**

Для дослідження готували розчини з різними концентраціями препарату прополісу і твіну 80. Вивчалися деякі їх фізико-хімічні константи (рН, електропровідність, поверхневий натяг, в'язкість).

Для приготування розчинів використовували воду для ін'єкцій (рН 6,75). Вимірювання проводили в термостатованих умовах при температурі 25±0,02°. Для визначення рН використовували потенціометр ЛМП-60М, попередньо відкалібрований за стандартними буферними розчинами.

Електропровідність досліджуваних розчинів вимірювали мостом змінного струму (Р-568) з компенсацією як активного, так і реактивного складових опор. Використовуване вічко з електродами з платинової платини мало постійну — 0,4803.

Поверхневий натяг визначали за методом Ребіндера в установці а мікрокранами. Це дало можливість довести час проскакування бульбашок повітря до 15 хв.

В'язкість досліджуваних розчинів визначали за швидкістю протікання з використанням віскозиметра ВК системи Пінкевича з постійною  $C = 0,35208 \text{ ссм/сек}$ . Результати дослідів наведені в таблиці 1.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, зі зміною концентрації препарату прополісу при постійній концентрації поверхнево-активної речовини (ПАР) — твіну 80 відбувається зміна як рН, так і питомої електропровідності розчинів. При цьому значення рН зменшується, а величини питомої електропровідності зростають у міру збільшення концентрації препарату прополісу. Синхронна зміна даної величини, очевидно, пов'язана з наявністю зв'язку між ними, зокрема, зростання елек-

Таблиця 1

Результати фізико-хімічного дослідження розчинів зі спирторозчинним поліфенольним препаратом прополісу різної концентрації\*

Концентрація препарату у %	Концентрація твіну 80 у %	pH розчинів	Питома електропровідність $\times 10^{-5}$ ом <sup>1</sup> /Гж <sup>-1</sup>	Поверхневий натяг $\sigma$ цкв/см
0,05	2,0	5,92	6,6	39,8
0,10	2,0	5,38	7,3	39,7
0,15	2,0	4,92	7,9	39,8
0,25	2,0	4,86	8,1	39,8

\* Наведені результати є середніми з семи визначень.

тропровідності розчину є результатом збільшення кількості іонів водню в розчині за рахунок зростання кількості фенольних сполук.

Вивчення залежності величини поверхневого натягу від концентрації препарату прополісу показало відсутність зв'язку між цими факторами. Очевидно, препарат відноситься до поверхнево-інертних речовин і не концентрується в поверхневому шарі системи. Навпаки, введення зростаючої кількості твіну 80 зменшує поверхневий натяг (див. рис. 1).

Поряд з цим нами було вивчено залежність зміни властивостей досліджуваних розчинів від одночасного збільшення концентрацій як препарату прополісу, так і твіну у співвідношенні 1 : 10 відповідно. Одержані результати наведені в таблиці 2.

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, значення pH розчинів при паралельному збільшенні наявності компонентів, що входять до їх скла-

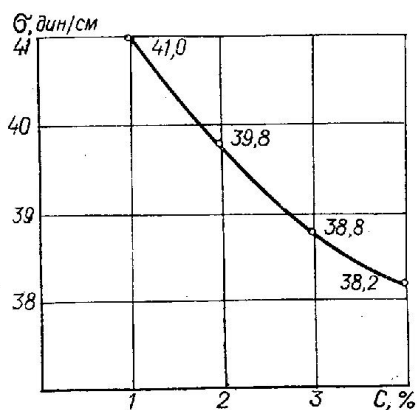


Рис. 1. Залежність між концентрацією твіну 80 (C) і поверхневим натягом ( $\sigma$ ) у розчині препарату прополісу.

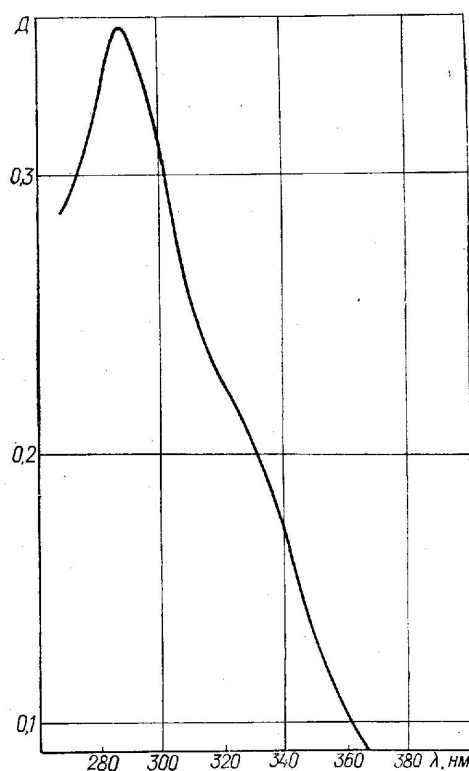


Рис. 2. УФ спектр вбирання спирторозчинного поліфенольного препарату прополісу у диметилформаміді.

Таблиця 2

**Результати фізико-хімічного дослідження розчинів з постійним співвідношенням концентрації спирторозчинного поліфенольного препарату прополісу і твіну 80**

Концентрація препарату у %	Концентрація твіну 80 у %	рН розчинів	Питома електропровідність $\times 10^{-5}$ ом <sup>-1</sup> /см <sup>-1</sup> *	Поверхневий натяг о дин/сж	В'язкість тJ-спз
0,1	1,0	5,14	3,2	44,9	1,408
0,25	2,5	5,10	7,8	39,8	1,478
0,5	5,0	5,13	11,0	39,8	1,619

Таблиця 3

**Питомий показник вбирання спирторозчинного поліфенольного препарату прополісу в диметилформаміді**

Довжина хвилі у нм	Концентрація мг/100 мл	Оптична густина D	Питомий показник вбирання	Метрологічні характеристики
287	0,8	0,217	271,50	$X = 270,86$
	1,0	0,270	270,00	$c = \pm 1,62$
	1,2	0,328	273,33	$c_x = \pm 0,51$
	1,4	0,380	271,42	$I_{0,95} = 1,33$
	1,6	0,430	268,75	$A = \pm 0,49\%$
	1,8	0,486	270,00	
	2,0	0,540	270,00	
	2,2	0,602	273,63	
	2,4	0,650	270,81	
	2,6	0,700	269,23	

ду, практично залишаються незмінними, в той час як питома електропровідність значно зростає. Цей факт свідчить про збільшення рухливості іонів у розчині, що, природно, сприяє глибшому проникненню діючих речовин препарату через слизову оболонку або шкірний покрив на уражених ділянках макроорганізму, а це в свою чергу збільшує терапевтичний ефект, зменшує строки лікування хворих, робить можливою економію препарату і розширює діапазон його застосування в медичній практиці. В'язкість розчинів при цьому також зростає прямо пропорціонально, створюючи один з елементів пролонгованої дії «прополісозиду».

**Кількісне визначення поліфенольного препарату прополісу у «прополісозиді»**

Вивчення спектрів вбирання спирторозчинного препарату прополісу з використанням як розчинника диметилформаміду показало, що спектральна крива характеризується смугою вбирання при  $X$  287 нм (Рис. 2).

Експериментально було встановлено, що світловбирання розчинів спирторозчинного поліфенольного препарату прополісу в диметилформаміді підпорядковується закону Бугера — Ламберта — Бера при  $X$  287 нм (в межах концентрацій 0,8—2,6 мг у 100 мл). Результати визначення наведені в таблиці 3.

Для кількісного визначення точну наважку (0,021 г) ліофобного препарату прополісу розчиняли в диметилформаміді в мірній колбі на 100 мл. 10 мл одержаного розчину в аналогічних умовах знову розводили до 100 мл диметилформамідом і спектрофотометрували. Результати дослідів наведені в таблиці 4. Відносна помилка не перевищує  $\pm 0,93\%$ .

Для проведення кількісного визначення 1% розчину аерозольного поліфенольного препарату прополісу «прополісозиду» 2 мл останнього

Таблиця 4

Результати спектрофотометричного визначення спирторозчинного поліфенольного препарату прополісу і його 1% розчину в диметилформаміді

Довжина хвилі в нм	Концентрація мг/100 мл	Оптична густина D	Результати визначення в %	Метрологічні характеристики
<i>Спирторозчинний поліфенольний препарат прополісу</i>				
287	1,5	0,407	100,17	$\bar{X} = 99,93$ $\sigma = \pm 0,80$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,35$ $I_{0,95} = 0,93$ $A = \pm 0,93\%$
	1,7	0,460	99,89	
	1,9	0,513	99,60	
	2,1	0,570	100,20	
	2,3	0,622	99,80	
<i>1% розчин</i>				
287	0,8	0,215	99,21	$\bar{X} = 99,84$ $\sigma = \pm 1,69$ $\sigma_{\bar{X}} = \pm 0,69$ $I_{0,95} = 1,79$ $A = \pm 1,79\%$
	1,0	0,272	100,42	
	1,2	0,326	100,25	
	1,4	0,377	99,66	
	1,6	0,431	99,45	
	1,8	0,488	100,08	

вносили в мірну колбу на 100 мл і доводили диметилформамідом до мітки (розчин А). Для дослідження 4, 5, 6, 7 і 9 мл заздалегідь приготовленого розчину А розводили в об'ємі 100 мл відповідно. Приготовлені розчини спектрофотометрували і визначали величини їх оптичних густин (див. табл. 4). Відносна помилка —  $\pm 1,79\%$ .

## ВИСНОВКИ

1. Вперше з прополісу виділено ліофобний порошкоподібний поліфенольний препарат.

2. Розроблено технологію нового препарату «прополісозид» в аерозольній упаковці з використанням як розчинника дистильованої води для застосування в дитячій практиці.

3. Визначено співвідношення між поліфенольним препаратом прополісу, евкаліптовою, гвоздичною оліями та поверхнево-активною речовиною твіном 80, при яких можливе розведення суміші необмеженою кількістю води.

4. Вивчено фізико-хімічні властивості «прополісозиду» різних концентрацій і знайдені їх характеристики (рН, електропровідність, поверхневий натяг, в'язкість).

5. Розроблено спектрофотометричний метод кількісного визначення поліфенольного препарату прополісу в аерозольній лікарській формі, помилка якого становить  $\pm 1,79\%$ .

6. Показано, що зберігати «прополісозид» потрібно при температурі  $+2$ — $+5^\circ$ .

## ЛІТЕРАТУРА

- Астраханцева Л.З. Гериатрическая фармакология, М., «Медицина», 1972, 222.-2.
- Башура Г.С., Хаджай Я.И., Лабунский З.В., Фармация, 1971, № 5, 23.— 3. Биляш Г.Д., Харнаж В., Артемов Н.М., Труды Международного симпозиума по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии, Бухарест, «Апимондия», 1972.— 4. Вахонина Т.В., Бреева Л.Г., Бодрова Р.Н. и др., В сб.: Труды научно-исследовательского института пчеловодства, М., «Московский рабочий», 1972, 296.— 5. Исмаилова В.Н., Хазанович Р.Л., Шипил ов с к а я Л.Т., Медицинский журнал Узбекистана, Ташкент, «Медицина», 1963, № 1,

55.— 6. Каблук И. А., О меде, воске, пчелином клее и их примен., М., 1941, 131.— 7. Оркин В. Ф., Автореферат кандидатской диссертации, Саратов, 1971.— 8. Поправке С. А., Гуревич А. И., Колосов М. Н., ХПС, 1969, № 6, 476.-9. Скалзуб Л. С., Мельникова Н. А., В сб.: «Материалы медицинской секции и секции «Аэрозольные баллоны» II Всесоюзной конференции по аэрозолям», М., 1972, 103.— 10. Тихонов О. И., Кривенчук П. С., Литвиненко В. И., Путятин И. В., У зб.: «Праці II з'їзду фармацевтів Української РСР», К., «Здоров'я», 1974, 175.— 11. Тихонов А. И., Кривенчук П. Е., Авторское свидетельство № 395087, Бюл. № 35, 1973.— 12. Ушкалова В. Н., Гопалова О. В., Пчеловодство, 1973, № 6, 30.— 13. Черняк Н. Ф., Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Саратов, 1974.— 14. Шатуров А. Г., Автореф. диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Иркутск, 1964.

Надійшла 10.11.1975 р.

PROPOLISOSIDE — A POLYPHENOL AEROSOL PROPOLIS PREPARATION  
AND ITS INVESTIGATION

A. I. TIKHONOV, D. P. SALO, N. G. RYBALKO, O. R. PRIAKHIN

*Zaporozhye Medical Institute, Kharkov Pharmaceutical Institute*

SUMMARY

A powder-like polyphenol preparation isolated from propolis was used for development of the technology of an aerosol drug form to be employed in pediatric practice. A method of quantitative determination of the preparation was developed and the physico-chemical constants were determined (pH, specific electroconductivity and oth.) were established.