

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чушовим

УДК 615.014.24:615.451.2:547.42:638.135

## ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СОРБІТУ, ВОДНОГО РОЗЧИНУ ПРОПОЛІСУ ТА МЕДУ НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКОПОДІБНОГО У ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПІВ

О.І.Тихонов, Л.М.Унгурян

Національний фармацевтичний університет  
Одеський державний медичний університет

Проведені дослідження з визначення складу розроблюваного нового лікарського препарату-імуномодулятора. Вивчені показники стандартності нових вихідних субстанцій продуктів бджільництва та порошкоподібного сорбіту з метою їх подальшого використання у розробці технології лікарського засобу для застосування у широкій медичній практиці, включаючи педіатрію та геріатрію. Визначені фізико-хімічні, мікробіологічні показники їх якості, а також розроблені методики кількісного визначення фенольних сполук, цукрів у меді ліофілізованому, водній втяжці прополісу та сорбіті.

Згідно з останніми маркетинговими дослідженнями з'ясовано, що саме пероральні лікарські засоби є найбільш поширеними та популярними в медицині.

Аналізуючи переваги та недоліки всього різновиду ентеральних лікарських форм, можна відмітити, що лікарські препарати у формі сиропів і гранул найбільш придатні в медичній практиці, особливо у геріатрії та педіатрії. Саме такі лікарські форми дозволяють стабілізувати дію біологічно активних компонентів, корегувати дози, і, головне, покращувати органолептичні властивості препарату, що, в свою чергу, суттєво підвищує психоемоційний статус хворого.

Цей фактор особливо важливий у вирішенні питань поліпшення стану імунної системи організму та його репродуктивної функції. Зниження імунологічного захисту відбувається негативним чином шляхом загострення запальних процесів та їх наступної хронізації.

У зв'язку з наступним існує проблема створення складу та технології нового ефективного природного лікарського засобу, який підвищить рівень імунної системи організму за рахунок оптимізації метаболічних процесів і функцій регуляторних систем, стимуляції його життєвих функцій, пригнічених впливом фізіологічних навантажень і наявністю патологічних процесів.

В аспекті вищевикладеного метою наших досліджень стало теоретичне та експериментальне обґрунтування та створення нового лікарського препарату сиропу на основі сорбіту, що, на наш погляд, вирішить проблему лікування і профілактики імунодефіциту хворого і розширить сферу застосування його в медицині.

Виготовлення такого сиропу вимагає обґрунтованого добору комплексу біологічно активних речовин (БАР), допоміжних речовин (коригентів, стабілізаторів, консервантів тощо) і відповідних технологічних рішень у зв'язку з тим, що цукровмісні сиропи можуть створювати середовище для розвитку карієсу, появи кандидозів, дерматитів, а також впливати на мікробну контамінацію лікарських засобів.

Сорбіт має великі переваги перед іншими вуглеводами у фармакологічному, технологічному та мікробіологічному аспектах [2, 4].

Ця допоміжна речовина дозволена до застосування як харчова добавка, застосовується як замісник сахарози і відноситься до підсолоджуючих речовин, а монографії на розчини сорбіту різних

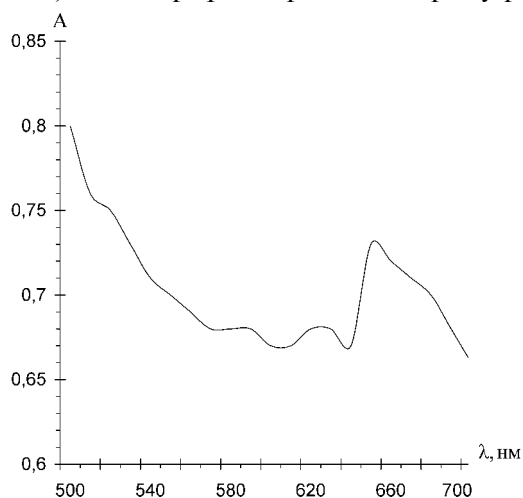


Рис. УФ-спектр поглинання розчину сорбіту 64%.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості деяких зразків сорбіту (х.ч. та х.п.)

Показник	Метод	Норма		Сорбіт "х.ч."	Сорбіт "х.п."
		European Pharmacopoeia, 4 ed., 2002	сертифікат якості		
Описання	Візуальний органолептичний	Білий гранульований порошок (р. 2794-2795)	—	Білий гранульований порошок	
Ідентифікація	Якісна реакція	—	—	На фільтрувальному папері з розчином міді сульфату та розчином натру їдкоого синьо-фіолетове забарвлення	
Прозорість розчину	ДФУ, вид. 1, с. 15	—	—	Розчин у воді очищений (1:5) витримує порівняння з еталонним розчином II	
Забарвлення	ДФУ, вид. 1, с. 15	—	—	Розчин у воді очищений (1:5) безбарвний	
Показник заломлення	ДФУ, вид. 1, с. 21 (потенціометричний)	—	—	1,339±0,001	1,339±0,001
Розмір часток, мкм	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	200,0-600,0	200,0-450,0±2,0	200,0-450,0±2,0
Тонкошарова хроматографія, (ТШХ)	ДФУ, вид. 1, с. 41	—	—	Rf = 0,53±0,01, пляма жовтого кольору	Rf = 0,51±0,01, пляма жовтого кольору
Втрата в масі при висушуванні, %	ДФУ, вид. 1, с. 49	—	≤1,2	0,60±0,05	0,60±0,05
pH	ДФУ, вид. 1, с. 17	—	—	5,74±0,02	5,90±0,02
Плинність, с	ДФУ, вид. 1, с. 163	—	—	3,82±0,05	3,85±0,05
Кут відкосу	ДФУ, вид. 1, с. 163	—	—	15,0°±1,0	15,0°±1,0
Насипний об'єм, мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	50,0±2,0	47,0±2,0
Об'єм після усадки, мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	43,0±1,0	43,0±1,0
Здатність до усадки, мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	5,0±0,1	3,0±0,1
Насипна густина, г/мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	0,6021±0,0002	0,6397±0,0002
Густина після усадки, г/мл	ДФУ, вид. 1, с. 162	—	—	0,7007±0,0002	0,6961±0,0002
Коефіцієнт збільшення об'єму, мл/г	Розрахунковий (за різницею об'ємів води очищеної та розчину, отриманого після розчинення 1,0 г субстанції)	—	—	0,67±0,01	0,63±0,01
Розчинність	ДФУ, вид. 1, с. 525	Добре розчинний у воді, практично нерозчинний у спирті (р. 2794-2795)	—	Добре розчинний у воді, практично нерозчинний у спирті	

концентрацій мають закордонні Фармакопеї [1, 8, 9, 10]. Зі статті ДФ XI [3] сорбіт дозволений для використання у якості допоміжної речовини у технології ряду лікарських форм для внутрішнього застосування.

У зв'язку з вищенаведеним нами вивчені фізико-хімічні показники якості деяких зразків субстанції сорбіту (табл. 1) та розчинів на їх основі (табл. 2) з метою подальшого використання як дисперсійного середовища для розробки лікарських препаратів для гериатричної та педіатричної практики з урахуванням їх мікробіологічної чистоти.

У табл. 1 наведені показники фізико-хімічних властивостей деяких зразків сорбіту (х.ч. та х.п. — порошкоподібного).

Таким чином, як видно з даних табл. 1, 2 та рис., якість субстанцій сорбіту, отриманих за різними технологіями, відповідає вимогам їх сертифікатів і кожен з них може використовуватися у приготуванні сиропів як основного дисперсійного середовища.

Визначення фізико-хімічних характеристик розчину сорбіту 64% проводили згідно з відповідними методиками ДФУ (вид. 1, 2001): густина — за допомогою пікнометра, в'язкість — на віскози-

Таблиця 2

Фізико-хімічні показники розчину сорбіту в інтервалі концентрацій від 10 до 64%

Показник	Метод	Розчин сорбіту в інтервалі концентрацій						
		10%	20%	30%	40%	50%	60%	64%
Описання (зовнішній вигляд, колір, запах, смак)	Візуальний органолептичний	Безбарвна прозора в'язка рідина без запаху з солодким смаком						
Ідентичність	Якісна реакція	Якісна реакція на сорбіт (на фільтрувальному папері з розчином міді сульфату і розчином їдкого натру—синьо-фіолетове забарвлення)						
Значення рН середовища	ДФУ, вид. 1, с. 17 (потенціометричний)	5,0±0,2	5,4±0,2	5,5±0,2	6,0±0,2	6,2±0,2	6,4±0,2	6,5±0,2
Густина, г/см <sup>3</sup>	ДФУ, вид. 1, с. 19	1,2300±0,0001	1,2440±0,0001	1,2560±0,0001	1,2660±0,0001	1,2740±0,0001	1,2800±0,0001	1,2840±0,0001
В'язкість (при 20 об/хв), мПа	ДФУ, вид. 1, с. 23	60,0±1,0	70,0±1,0	90,0±1,0	110,0±1,0	130,0±1,0	150,0±1,0	160,0±1,0
Показник заломлення	ДФУ, вид. 1, с. 21	1,3568±0,0001	1,3682±0,0001	1,3812±0,0001	1,3891±0,0001	1,3943±0,0001	1,4125±0,0001	1,4198±0,0001
Оптична густина (при довжині хвилі 650 нм)	ДФУ, вид. 1, с. 36	0,39±0,02	0,40±0,02	0,43±0,02	0,55±0,02	0,66±0,02	0,70±0,02	0,73±0,02
Тонкошарова хроматографія (ТШХ), R <sub>f</sub>	ДФУ, вид. 1, с. 41	0,53±0,01	0,52±0,01	0,53±0,01	0,54±0,01	0,53±0,01	0,55±0,01	0,55±0,01

Таблиця 3

Фізико-хімічні та мікробіологічні показники якості водної витяжки прополісу (КОД СПЦ-СР-95) версія: 01  
 Специфікація (сертифікат якості водної витяжки прополісу)

Перелік показників якості	Нормативний показник	Метод визначення
Зовнішній вигляд	Мутно-опалесцююча рідина темно-сірого кольору з зеленувато-коричневим відтінком та запахом прополісу	Водна витяжка прополісу являє собою мутно-опалесцюючу рідину темно-сірого кольору з зеленувато-коричневим відтінком і запахом прополісу
Ідентифікація	Ультрафіолетовий спектр поглинання розчину препарату, приготованого для кількісного визначення, в області від 220 нм до 320 нм має максимум при довжині хвилі (290±2) нм (фенольні сполуки)	(ДФУ, 4.1.1, код 1049500, код 1048400, код 1043500). Додавання до 2 мл фільтрату досліджуваного розчину А 0,25 мл розчину свинцю (III) ацетату основного Р, випадає осад зеленувато-жовтого кольору (фенольні сполуки). Додавання до 5 мл фільтрату досліджуваного розчину А 0,1 г Магнію Р та по краплях додають 0,05 мл кислоти хлористоводневої концентрованої Р, викликає поступову появу злегка рожевого забарвлення (реакція на флавоноїди)
Рн	Від 3,0 до 5,0	ДФУ 1.1, 2.2.3
Сухий залишок	Не менше 1,0%	ДФУ 1.1, с. 490
Кількісне визначення (вміст фенольних сполук)	Не менше 0,5%	Визначення проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-області (ДФУ I вид., 2.2.25)
Мікробіологічна чистота	Категорія 2. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 <sup>2</sup> (бактерій та грибів сумарно) в 1 мл. Не допускається наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл	ДФУ 1.1, 2.6.12, 2.6.13. <b>Випробування на мікробіологічну чистоту.</b> <b>Досліджуваний зразок А.</b> 10 мл середньої проби субстанції поміщають у мірний посуд, доводять об'єм до 100 мл стерильним фосфатним буферним розчином з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0 і перемішують. <b>Досліджуваний зразок Б.</b> 10 мл середньої проби препарату поміщають у 100 мл лактозного бульйону, перемішують та інкубують при температурі від 35°C до 37°C на протязі від 2 до 5 год. <b>Визначення загального числа бактерій.</b> По 1 мл досліджуваного зразка А висівають двошаровим методом у кожну з двох чашок Петрі зі щільним поживним середовищем для вирощування бактерій (В, №1). <b>Визначення загального числа грибів.</b> По 1 мл досліджуваного зразка А висівають двошаровим методом у кожну з двох чашок Петрі зі щільним поживним середовищем для вирощування бактерій (С, №2). <b>Визначення присутності ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій.</b> <b>Визначення на присутність бактерій роду Enterobacteriaceae.</b> 10 мл досліджуваного зразка Б вносять у 100 мл поживного середовища для бактерій роду Enterobacteriaceae. (Е, №3). <b>Визначення присутності Pseudomonas aeruginosa та Staphylococcus aureus.</b> 10 мл досліджуваного зразка А вносять у 100 мл поживного середовища для вирощування бактерій (А, №8). <b>Категорія 2.</b> У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 <sup>2</sup> (бактерій та грибів сумарно) в 1 мл. Не допускається наявність ентеробактерій та деяких інших грамнегативних бактерій в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл.
	Категорія 3А. У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 <sup>3</sup> бактерій і не більше 10 <sup>2</sup> грибів в 1 мл. Не допускається наявність бактерій роду Enterobacteriaceae в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл	ДФУ 1.1, 2.6.12, 2.6.13. <b>Категорія 3А.</b> У препараті допускається загальне число життєздатних аеробних мікроорганізмів: не більше 10 <sup>3</sup> бактерій і не більше 10 <sup>2</sup> грибів в 1 мл. Не допускається наявність бактерій роду Enterobacteriaceae в 1 мл. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa в 1 мл. Не допускається наявність Staphylococcus aureus в 1 мл
Періодичність контролю	Кожну серію (операцію)	

Таблиця 4

Фізико-хімічні та мікробіологічні показники якості меду натурального порошкоподібного (ТУ У 15.8-02010936-001:2007), зареєстровані 31.08.2007 у книзі обліку за №04725906/011315. Специфікація (сертифікат якості меду натурального порошкоподібного)

Перелік показників якості	Нормативний показник	Метод визначення
Зовнішній вигляд	Однорідний порошок без сторонніх включень. Допускається наявність невеликих грудочок, що розпилюються при легкій механічній дії	Визначення зовнішнього вигляду проводять візуально. При цьому МНП розміщують на білому папері та роздвляються його при денному освітленні. Колір, смак, запах визначають згідно з ДСТУ 4497
Колір	Світло-жовтий	Згідно з ДСТУ 4497
Смак	Солодкий, приємний, без стороннього прикусу	Згідно з ДСТУ 4497
Запах	Приємний, від слабкого до сильного, без стороннього запаху	Згідно з ДСТУ 4497
Механічні домішки	Не допускаються	5,00 г МНП поміщують у мірну колбу місткістю 50 см <sup>3</sup> та розчиняють у воді очищеній. Доводять об'єм розчину до мітки водою очищеною. Видимі механічні домішки осідають на дно колби або спливають на поверхню
Масова частка води та летких речовин	Не більше 8%	Згідно з ДФУ, 1 вид., стор. 49. п. 2.2.32
Масова частка відновних вуглеводів (до безводної речовини)	Не менше 70%	Згідно з ДСТУ 4497
Масова частка сахарози (до безводної речовини)	Не більше 6%	Згідно з ДСТУ 4497
Діастазне число до безводної речовини, од. Готе	Не менше 7	Згідно з ДСТУ 4497
Вміст гідроксиметилфурфуролу, мг/кг	Не більше 25	Згідно з ДСТУ 4497
Кислотність, міліеквівалент натрію гідроксиду (0,1 моль/дм <sup>3</sup> ) на 1 кг	Не більше 50	Згідно з ДСТУ 4497
<b>Токсичні елементи</b>		
Вміст проліну, мг/1 кг	Не менше 300	Згідно з ДСТУ 4497
Арсен	Не більше 0,5 мг/кг	ГОСТ 26930
Свинець	Не більше 1,0 мг/кг	ГОСТ 26932 ГОСТ 30178
Кадмій	Не більше 0,05 мг/кг	ГОСТ 26933 ГОСТ 30178
<b>Пестициди</b>		
Гексахлоран (сума ізомерів)	Не більше 0,005 мг/кг	МУ №4120
ДДТ (сума ізомерів)	Не більше 0,005 мг/кг	МУ №4120
<b>Антибіотики</b>		
Тетрациклін, од/г	Не допускається	МВ №15-14/318
Стрептоміцин, од/г	Не допускається	МВ №15-14/344
Левоміцетин (хлорамфенікол), мкг/кг	0,3	МВ №15-14/320
Нітрофуран (АОЗ), мкг/кг	0,6	МВ №34
Нітрофуран (АМОЗ), мкг/кг	0,6	МВ №34
Кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, КУО/г, не більше	2,5 · 10 <sup>4</sup>	СанПин 42-123-4940
БГКП (колі форми) в 1,0 г	Не допускаються	СанПин 42-123-4940
Staphylococcus aureus, в 1,0 г	Не допускаються	СанПин 42-123-4940
Патогенні мікроорганізми, у т.ч. бактерії роду Сальмонела, в 50 г	Не допускаються	СанПин 42-123-4940
Цвільові гриби сумарно, КУО/г, не більше	1 · 10 <sup>2</sup>	СанПин 42-123-4940
Дріжджі сумарно, КУО/г, не більше	50	СанПин 42-123-4940
<b>Найменування радіонуклідів</b>		
137 Cs	Не більше, 200 Бк/кг	Згідно з методиками, затвердженими у встановленому порядку

метрі BROOKFIELD DV — 11 + PRO (США) з циркуляційною банею, показник заломлення — на рефрактометрі ІРФ 454Б, значення рН середовища — на потенціометрі, оптичну густину розчину — на спектрофотометрі, ТШХ проводили в системі розчинників: концентрований розчин аміаку — етанол — вода (2:40:10) на пластинках “Сорбфіл”, проявник плям — розчин калію перманганату.

Кількісне визначення розчину сорбіту проводили спектрофотометричним методом. У результаті проведених досліджень була встановлена лінійна залежність показника заломлення розчину сорбіту в інтервалі концентрацій від 10 до 64%.

Спектрофотометричне визначення базується на утворенні забарвленого у синій колір комплексу сорбіту з міді сульфатом у лужному середовищі і присутності характерного максимуму поглинання

при довжині хвилі 650 нм (розчин сорбіту в інтервалі концентрацій від 10 до 64%) (рис.).

Наступним етапом досліджень було вивчення фізико-хімічних властивостей другої субстанції — водного розчину прополісу [6], яка у подальшому буде нами використана у розробці лікарського препарату-сиропу як лікарської форми, завдяки тому, що вона має протівірусну, антимікробну, репаративну, протизапальну, протипроменеву дію.

Враховуючи вищезазначене, ми провели експериментальні дослідження з розробки та створення “Специфікації водної витяжки прополісу” [5], як стандарту заводу-переробника продукту бджільництва — прополісу (табл. 3) і одного з основних складових біологічно активних компонентів розроблюваного нами імуномодулюючого лікарського препарату.

Враховуючи той факт, що препарат буде застосовуватися як імуномодулюючий лікарський засіб, ми також до його складу включили нову субстанцію порошкоподібний мед [7], вперше

одержану у НФаУ на кафедрі аптечної технології ліків, яка ідентична за складом вихідній сировині — натуральному меду і володіє актопротекторною, протизапальною дією.

У табл. 4 наведені фізико-хімічні та мікробіологічні властивості даної біологічно активної субстанції.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження по стандартизації якості субстанцій і розчинів сорбіту, водної витяжки прополісу та меду натурального порошкоподібного.

2. Доведена можливість створення нового лікарського препарату імуномодулюючої дії на основі біологічно активних речовин продуктів бджільництва та розчину сорбіту в якості дисперсійного середовища.

3. Вивчені мікробіологічні властивості біологічно активних субстанцій прополісу та меду натурального.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Булдаков А.С. *Пищевые добавки: Справочник.* — С.Пб., 1996. — С. 68-69.
2. Вереникина С.Г., Заруцкий В.В. *Химико-фармацевтическое производство: Обзорная информация,* — ВНИИСЭНТИ Минмедпрома СССР. — Вып. 1 — М., 1991.
3. *Государственная фармакопея СССР.* — М.: Медицина. — Вып. 1, 1987. — С. 24, 33, 87, 102, 113, 199. — Вып. 2, 1990. — С. 20, 23, 155, 160, 187, 193.
4. Синева Т.Д., Потехина Т.С., Витенберг И.Г. // *Хим.-фармац. журн.* — №12. — С. 26-29.
5. Тихонов О.І., Унгуриян Л.М., Тимченко А.Ю. *Специфікація водної витяжки прополісу.* — X. — Код СПЦ-СР-95, Версія: 01, 15.02.2007. — 12 с.
6. Тихонов О.І., Ярних Т.Г., Тихонова С.О. *Безвідходний спосіб одержання біологічно активних сполук прополісу. Патент на винахід №5509 (Україна). Заявл.: 19.06.2002 р. №2002065083 А61К35/64.* — Бюл. №1, 17.01.2005 р.
7. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Унгуриян Л.М. *Мед натуральный порошкообразный. ТУ У 15.8-02010936-001:2007 от 31.08.2007.* — 21 с.
8. *British Pharmacopoeia (2004), Addendum 2005, Art. Syrups — Electronic complete, Ed. CD, London, The stationary office copyright.* — 2005.
9. *European Pharmacopoeia, 4-th TD. (2004) (version 4.8 CD).* — P. 4800-4801.
10. *United States Pharmacopoeia, 28,23 The National Formulary, Twinbrook Parkway, Rochville (2005).* — P. 1795, 3085, 3086, 3097.

УДК 615.014.24:615.451.2:547.42:638.135

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОРБИТА, ВОДНОГО РАСТВОРА ПРОПОЛИСА И МЕДА НАТУРАЛЬНОГО ПОРОШКООБРАЗНОГО В ТЕХНОЛОГИИ СИРОПОВ

А.И.Тихонов, Л.М.Унгуриян

Проведены исследования по определению состава разрабатываемого нового лекарственного препарата-иммуномодулятора. Изучены показатели стандартности исходных новых субстанций продуктов пчеловодства и порошкообразного сорбита с целью их дальнейшего использования в разработке технологии лекарственного средства для применения в широкой медицинской практике, включая педиатрию и гериатрию. Определены физико-химические, микробиологические показатели их качеств, а также разработаны методики количественного определения фенольных соединений, сахаров в меде лиофилизированном, водном извлечении прополиса и сорбите.

UDC 615.014.24:615.451.2:547.42:638.135

THE STUDY OF POSSIBILITIES OF USING SORBITE, PROPOLIS AQUEOUS EXTRACT AND POWDERED NATURAL HONEY IN THE FORMULATION OF SYRUPS

A.I.Tikhonov, L.M.Unguryan

The research in determining the composition of the new medicine — immunomodulator developed has been conducted. The standardization parameters of initial new substances of apiculture products and powdered sorbite have been studied with the purpose of their further use in the development of the medicine's formulation for a wide application in medical practice, including pediatrics and geriatrics. The physical and chemical, microbiological parameters of their properties have been determined, as well as the methods of quantitative determination of phenolic compounds, sugars in lyophilized honey, propolis aqueous extract and sorbite have been developed.