

Рекомендована д.ф.н., академіком АНТК України В.І.Чуєшовим

УДК 661.122:615.451.16:628.511.132

СТАБІЛІЗАЦІЯ КАРОТИНОЇДІВ В МАЗІ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ КВІТКОВОГО ПИЛКУ

О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.М.Котенко, Н.В.Живора, Ю.В.Ковтун, С.О.Тихонова, В.Г. Гунько

Українська фармацевтична академія

Методом “прискороного старіння” проведена порівняльна оцінка ефективності введення різних концентрацій антиоксидантів БОТ і БОА та їх комбінацій в мазь з метою захисту каротиноїдів ліпофільного екстракту квіткового пилку (ЛЕКП). Встановлено, що введення БОА в концентрації 0,15% забезпечує стабільність каротиноїдів ЛЕКП в мазі при зберіганні.

Проблема лікування різноманітних ран залишається однією з актуальних у сучасній медицині. Особливо доцільне при місцевому застосуванні різних медикаментозних засобів диференційне використання препаратів в залежності від фази раневого процесу. Виходячи з патогенезу, вважають [3, 5], що лікарські засоби, які використовуються в першій фазі, повинні чинити антимікробну, дегідратаційну, ненаркотичну та, по можливості, знеболюючу дію, тобто сприяти пригніченню мікрофлори та швидкому очищенню рани, створюючи тим самим умови для наступної репарації. Мазі, рекомендовані при другій фазі раневого процесу, повинні захищати грануляційну тканину від вторинної інфекції, пригнічувати вегетуючу в рані мікрофлору, володіти протизапальним ефектом, а також стимулювати репаративні та обмінні процеси у шкірі, сприяти росту грануляцій і прискорювати епітелізацію.

Номенклатура мазей, що виробляються фармацевтичною промисловістю України, дуже обмежена, причому склад багатьох з них не відповідає медико-біологічним вимогам, які пред'являються сьогодні хірургією, комбустіологією. В переважній більшості випадків вітчизняні мазі готують на гідрофобних основах, які не поглинають раневий екссудат, сприяють проявленню “парникового ефекту” і не забезпечують необхідної терапевтичної дії [2]. Мазі на водорозчинних основах, які випускаються в Україні, проявляють значну осмотичну активність, яка забезпечує необхідну дегідратаційну дію на тканини в місці запалення, що важливо при лікуванні першої фази раневого процесу, але небажано при другій [3, 8].

З метою розширення арсеналу лікарських засобів для місцевого лікування другої фази ране-

вого процесу нами розроблена мазь на емульсійній основі типу олія-вода, у яку введені мінеральна олія, емульгатор №1, спирт етиловий 95%, поліетиленоксид-400, вода очищена. Для забезпечення репаративної дії до складу мазі введена нова біологічно активна субстанція природного походження — ліпофільний екстракт квіткового пилку (ЛЕКП), одержаний з бджолиного обніжжя. ЛЕКП являє собою комплекс ліповітамінів, зокрема каротиноїдів, а також насичених і ненасичених жирних кислот, у тому числі вітаміну F, токоферолів, терпенів, стеринів та інших речовин у їх природному сполученні. Його введення до мазі обгрунтовано високою репаративною дією, яка підтверджена результатами біологічних досліджень на лабораторних тваринах [8].

Відомо [1, 4, 9, 10], що каротиноїди (провітамін А) забезпечують структурну цілісність епітеліальної та сполучної тканини шкіри, нормалізують процеси репарації - швидкість новоутворення структур (проліферацію) та їх якість (диференціацію). Біологічна дія каротиноїдів зумовлена, перш за все, високою антиоксидантною активністю, що в той же час є причиною їх руйнування при зберіганні. Каротиноїди легко окислюються в місцях подвійних зв'язків з утворенням пероксидів і активних радикалів. Процес окислення розвивається аутокаталітично за рахунок участі радикалів в реакціях продовження ланцюга. В результаті утворюються оксиди і оксопохідні, а при більш глибокому окисленні — сполуки з меншою величиною молекули і ще більш прості речовини, що обумовлює часткову або повну втрату біологічної активності даних сполук [1, 7].

Процесу окислення та аутоокислення сприяє наявність у препаратах кисню повітря, води, каталізаторів окислення — важких металів, деяких ферментів, ненасичених жирних кислот і продуктів їх окислення, а також кислотність середовища та вплив світла і температури.

Гальмуюча дія різних добавок на окислювальні процеси може бути обумовлена двома типами реакцій: антиоксидант або безпосередньо реагує з перекисними радикалами, зменшуючи їх кон-

центрацію (інгібітори ланцюгових реакцій), або руйнує гідроперекиси, які є розгалужуючим агентом ланцюгової реакції.

Проведеними нами дослідженнями встановлено (див. рис.), що вже протягом перших діб зберігання мазі починається окислення каротиноїдів ЛЕКП. Це обумовило необхідність введення до складу мазі з ЛЕКП антиоксидантів, ефективність яких заздалегідь оцінити неможливо внаслідок впливу комплексу перелічених факторів.

До інгібіторів ланцюгових реакцій відносять сполуки типу фенолів (вітамін Е, К, убіхінон, галова кислота та її ефіри, бутилокситолуол (БОТ), бутилоксіанізол (БОА), сантохін, етоксин, дилуїдин та інші). З перелічених речовин в теперішній час звичайно використовують різні похідні галової кислоти, а також БОТ і БОА.

Недоліком галової кислоти та її етилового, лаурилового, цетилового, пропілового та інших ефірів є слабка розчинність в жирах і термолабільність. Найбільш ефективні для стабілізації каротиноїдів синтетичні інгібітори ланцюгових реакцій: БОТ (іонол, 2,6-ди-третбутил-4-метилфенол) та БОА (3,2-третбутил-4-метоксифенол). Їх антиокислювальна активність проявляється вже в концентрації 0,005%, відмічена висока стійкість їх до термічної обробки, особливо БОА [7, 11].

Метою нашої роботи є вибір антиоксиданту та обґрунтування його ефективної концентрації для стабілізації каротиноїдів в мазі з ліпофільним екстрактом квіткового пилку.

Експериментальна частина.

Об'єктами досліджень були мазі з ЛЕКП, до складу яких вводили антиоксиданти БОА та БОТ

у різних концентраціях (див. табл.). Попередніми дослідженнями встановлено, що найбільша стабільність ЛЕКП досягається при його введенні в масляну фазу емульсії при температурі 55-60°C безпосередньо перед емульгуванням. Антиоксиданти вводили теж в масляну фазу, враховуючи їх фізико-хімічні властивості: розчинність в маслах, високу температуру плавлення.

Для вивчення ефективності дії антиоксидантів зразки мазей обробляли методом "прискореного старіння" при температурі (40±2)°C в банках зі звичайного скла протягом 90 діб, що відповідає одному року зберігання при температурі 20°C. Для оцінки стабільності каротиноїдів визначали перекисне число мазі (загальноприйнята методика - ДЕСТ - 8285; характеризує наявність перекисних сполук) та вміст суми каротиноїдів (запропонована нами методика кількісного визначення-(6). Для контролю використовували зразок мазі з ЛЕКП без антиоксидантів. На підставі отриманих результатів будували кінетичні криві залежності вмісту каротиноїдів (ВК, мг%) і перекисного числа (ПЧ, %) від терміну зберігання (див.рис.).

Результати та їх обговорення.

Проведені дослідження показали (табл.), що при зберіганні мазі з ЛЕКП без антиоксиданта на протязі 90 діб при температурі 40°C вміст суми каротиноїдів знижується до 11,18% від початкового, одночасно перекисне число підвищується до 1,315%. Це свідчить про інтенсивні процеси окислення каротиноїдів в мазі без антиоксидантів. Введення антиоксидантів значно сповільнює процеси окислення і забезпечує стабільність каротиноїдів ЛЕКП в мазі (див. рис.).

Таблиця

Стабільність ЛЕКП в мазі в залежності від введеного антиоксиданту

№ п/п	Антиоксидант, концентрація, %	Вміст суми каротиноїдів, мг/%, строк зберігання				Перекисне число, %			
		початковий	30 діб	60 діб	90 діб	початковий	30 діб	60 діб	90 діб
1	БОТ 0,05	10,04±0,28	4,09±0,13	2,95±0,05	1,90±0,05	0	0,58±0,011	0,775±0,019	0,905±0,007
2	БОТ 0,1	9,74±0,17	5,60±0,27	3,62±0,03	3,08±0,08	0	0,51±0,009	0,705±0,017	0,842±0,018
3	БОТ 0,15	9,79±0,16	6,49±0,25	4,53±0,05	3,82±0,09	0	0,436±0,0013	0,616±0,015	0,759±0,009
4	БОА 0,05	9,94±0,12	7,32±0,17	6,40±0,15	5,62±0,10	0	0,31±0,008	0,430±0,017	0,576±0,013
5	БОА 0,1	10,01±0,26	8,89±0,15	7,75±0,1	6,44±0,13	0	0,16±0,005	0,251±0,013	0,326±0,015
6	БОА 0,15	9,85±0,23	9,78±0,23	9,60±0,07	9,56±0,18	0	0,103±0,002	0,162±0,007	0,180±0,005
7	БОТ 0,1 БОА 0,15	9,98±0,19	9,87±0,26	9,75±0,15	9,69±0,25	0	0,092±0,003	0,149±0,005	0,175±0,007
8	БОТ 0,05 БОА 0,08	10,03±0,23	9,31±0,3	8,38±0,15	7,11±0,15	0	0,11±0,005	0,260±0,012	0,312±0,001
9	Без антиоксиданту	10,02±0,15	3,09±0,26	1,56±0,18	1,12±0,02	0	1,105±0,007	1,230±0,009	1,315±0,31

Примітка: n = 5; температура 40±2°C.

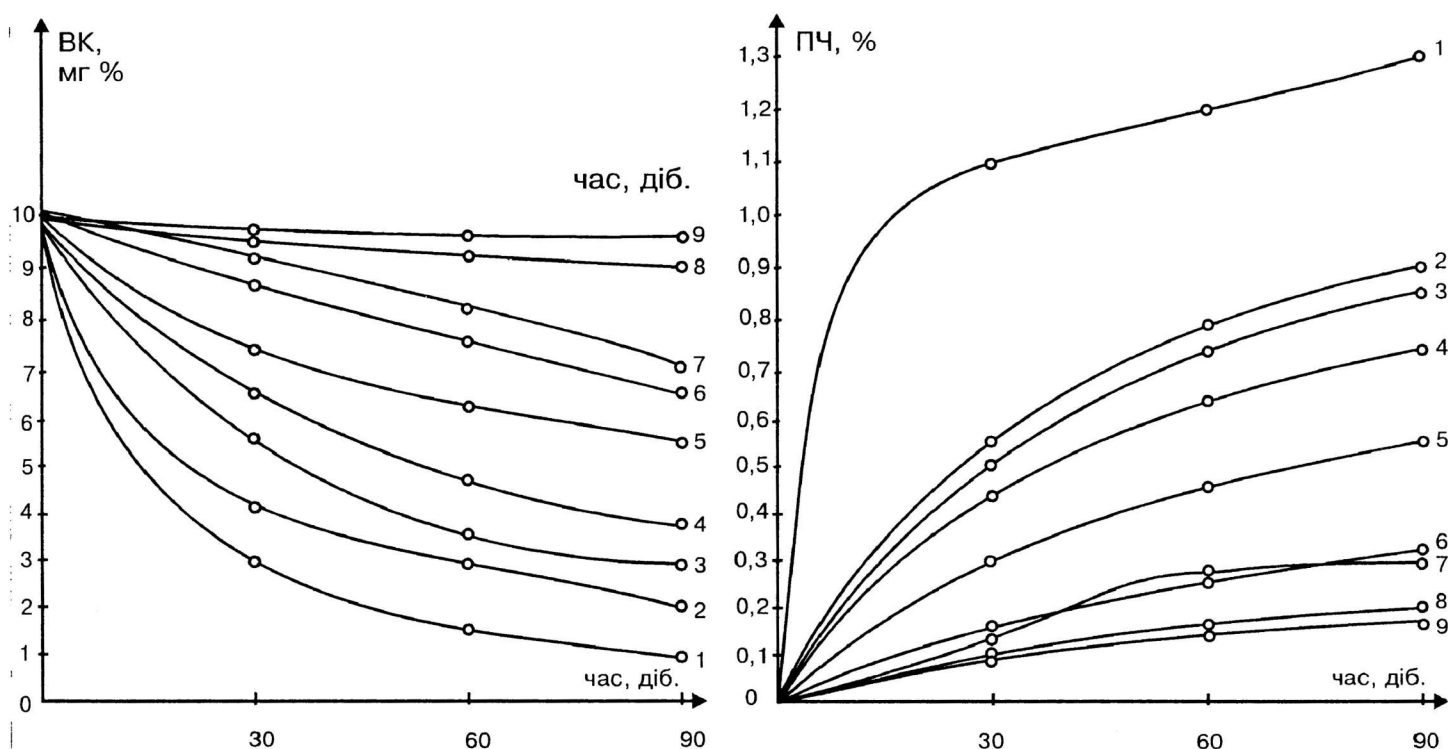


Рис. Залежність вмісту каротиноїдів (ВК) та перекисного числа (ПЧ) від часу зберігання мазі: 1 — без антиоксидантів; 2 — 0,05% БОТ; 3 — 0,1% БОТ; 4 — 0,15% БОТ; 5 — 0,05% БОА; 6 — 0,1% БОА; 7 — 0,05% БОТ та 0,08% БОА; 8 — 0,15% БОА; 9 — 0,15% БОА та 0,1% БОТ.

Так, введення БОА в концентрації 0,15% до складу мазі з ЛЕКП забезпечило збереження 94% каротиноїдів ЛЕКП в мазі на протязі трьох місяців в умовах "прискороного старіння". Початкове значення перекисного числа при цьому незначно підвищується протягом зберігання і наприкінці спостережень складає 0,18%, що обумовлено пригніченням процесів окислення на всіх рівнях.

Менш виражена антиоксидантна дія БОТ, яка з нашої точки зору, зумовлена наявністю у складі ЛЕКП ненасичених жирних кислот, що зменшують його ефективність. Збільшення концентрації БОТ до 0,15% в мазі не приводить до підвищення його антиоксидантної активності.

Для зниження концентрації БОА в складі мазі з ЛЕКП вивчена антиоксидантна активність комбінацій БОТ та БОА в різній сумарній концентрації. Встановлено, що комбінація 0,1% БОТ і 0,15% БОА (співвідношення 1:1,5) незначно пере-

вищує стабілізуючу здатність БОА у концентрації 0,15%. Вміст суми каротиноїдів після зберігання складає 9,69 мг% (97% від початкового), а перекисне число — 0,175%. Антиоксидантна активність комплексу 0,05% БОТ та 0,08% БОА в мазі з ЛЕКП поступається ефективності БОА у концентрації 0,15%; перекисне число складає 0,312%, вміст суми каротиноїдів — 7,11 мг % (70% від початкового). Найбільш вірогідно, що це пов'язано зі зменшенням сумарної кількості антиоксидантів (0,13%) у мазі.

ВИСНОВКИ

1. Для стабілізації каротиноїдів ЛЕКП в мазі проведена порівняльна оцінка ефективності введення антиоксидантів БОТ та БОА в різних концентраціях та їх комбінацій.

2. Введення БОА в концентрації 0,15% забезпечує стабільність каротиноїдів ЛЕКП в мазі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биофизические и физико-химические исследования в витаминологии: К 170-летию открытия электрофореза Ф.Ф.Рейсом, опубл. МОИП/. Материалы симпоз. по витаминам антиоксидантного действия//Редкол.: А.И.Журавлев /отв.ред./ и др. — М.: Наука, 1981. — 201 с.
2. Ляпунов М.О., Дранік Л.І., Безугла О.П.. Стан розробки та виробництва м'яких лікарських засобів за кордоном і в Україні//Фармац. журн. — 1994. — №3. — С. 19-28.
3. Местное медикаментозное лечение гнойных ран: Методические рекомендации /М.И.Кузин, Б.М.Костюченко, Б.М.Доценко и др. — М., 1985. — 17 с.
4. Недостаточность витамина А и ксерофтальмин. Докл. совмест. совещ. ВОЗ/ЮСЛИД (Пер. с англ.). — М.: Медицина, 1979. — 94 с.
5. Раны и раневая инфекция. Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. /Под ред. М.И.Кузина, Б.М.Костюченко. — М.: Медицина. — 1990. — 592 с.
6. Розробка методик аналізу дерматологічної мазі з ліпофільним екстрактом квіткового пилку /І.О.Тихонов, О.М.Котенко, Н.В.Живора// Актуальні питання фармацевтичної науки та практики/ Матеріали міжрегіональної науково-практичної конференції 23-24 листопада 1995 р. — Запоріжжя — 1995 р. — С. 25-26.

7. Ростовский В.Г., Городник Л.И.. Витамини и их изменения в процессе технологической обработки (Лекции). — Донецк, 1987. — 32 с.
8. Тихонов О.И., Ярних Т.Г., Курченко И.Н., Буднікова Т.М.// Вісник фармації. — 1996. — №1-2. — С. 75-79.
9. Яковлев Т.Н. Лечебно-профилактическая витаминология. — Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1981. — 199 с.
10. Hennekens C.H., Buring I.E., Peto. R. Antioxidant vitamins — benefits not yet proved.// N.Engl. J. Med. — 1994 — 330.15 — 1080-1081. Bibliogr.: 1081.
11. Manufacturing chemist and aerosol news. — 1983. — Vol. 54. — №2. — P.17.

УДК 661.122:615.451.16:628.511.132

СТАБИЛИЗАЦИЯ КАРОТИНОИДОВ В МАЗИ С ЛИПОФИЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ ЦВЕТОЧНОЙ ПЫЛЬЦЫ

А.И.Тихонов, Т.Г.Ярних, А.М.Котенко, Н.В.Живора, Ю.В.Ковтун, С.А.Тихонова, В.Г.Гулько

Методом "ускоренного старения" проведена сравнительная оценка эффективности введения различных концентраций антиоксидантов БОТ и БОА, а также их комбинаций в мазь с целью защиты каротиноидов липофильного экстракта цветочной пыльцы (ЛЭЦП). Установлено, что введение БОА в концентрации 0,15% обеспечивает стабильность каротиноидов ЛЭЦП в мази при хранении.

UDC 661.122:615.451.16:628.511.132

STABILIZATION OF KAROTINOIDS IN OINTMENT WITH LYPOPHILIC EXTRACT OF FLOWER POLLEN

A.I.Tikhonov, T.G.Yarnykh, A.M.Kotenko, N.V.Zhivora, Yu.V.Kovtun, S.A.Tikhonova, V.G. Gunko

With the help of method "quickened aging" the comparative estimation of effectivity addition different concentrations of antioxidants BOT and BOA and combinations of them in ointment with the aim of protection karotinoids of lypophilic extract of flower pollen (LEFP) has been carried out. It is established, that BOA in concentration 0,15% ensures stabilization of karotinoids LEFP in ointment during storage.

Розроблено в УкрФА • Розроблено в УкрФА • Розроблено в УкрФА • Розроблено в УкрФА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

ЛІПОФІЛЬНИЙ ЕКСТРАКТ КВІТКОВОГО ПИЛКУ

Ліпофільний екстракт квіткового пилку — нова біологічно активна субстанція, виділена з квіткового пилку (бджолиного обніжжя). Містить значну кількість вільних жирних кислот (в тому числі більше 50% ненасичених), суму каротиноїдів, вітаміни.

Фармакологічні властивості

Ліпофільний екстракт квіткового пилку має виражену репаративну та протизапальну дію.

Показання до застосування

Ліпофільний екстракт квіткового пилку рекомендується в ролі біологічно активної суб-

станції для введення в лікарські та косметичні засоби.

Побічні явища

Не встановлені.

Протипоказання

Не встановлені.

Умови зберігання

В захищеному від світла, сухому, прохолодному місці.

Розроблювач — кафедра аптечної технології ліків УкрФА

Запрошуємо до співробітництва • Запрошуємо до співробітництва • Запрошуємо до співробітництва