

*Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашиневим*

УДК 615.324:638.124.48]:615.453.6].012

## РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ТА РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

О.І.Тихонов, Т.М.Буднікова, В.М.Левковський, В.В.Літка

Українська фармацевтична академія

**Вивчені технологічні властивості фенольного гідрофобного препарату прополіса: сипучість 4,54 г/сек, насипна маса 0,50 г/см<sup>3</sup> об'ємна густина 0,70 г/см<sup>3</sup>, вміст води 3,6%, температура розм'якшування 75 - 81<sup>0</sup>С; експериментально підібрана коригуюча суміш для маскування гірко-пекучого смаку ФГПП та ментолу. Досліджений вплив зв'язувальних речовин на технологічні властивості гранулята та на показники якості таблеток. В результаті досліджень встановлено, що оптимальні параметри якості таблеток досягаються при зволоженні таблетованої маси 5% розчином метилцелюлози. Одержані таблетки-ядра мають міцність 4,6 кг/см<sup>2</sup> і розпадаються у воді при кімнатній температурі за 18 хвилин.**

Проблема лікування та попередження лорингологічних захворювань далека від розв'язання. Асортимент протизапальних та антимікробних засобів, які застосовуються в терапії даної патології, невеликий. Серед них знайшли застосування препарати на основі прополісу.

Нами розроблені склад та технологія сублінгвальних твердих лікарських форм, які містять фенольний гідрофобний препарат прополісу [9]. Одержані таблетки не мали оболонки, і наприкінці другого року зберігання показники розпаду міцності мали тенденцію до збільшення.

Метою даної роботи є удосконалення складу та технології сублінгвальних таблеток, які виявляють стійкий антимікробний ефект в процесі використання та зберігання.

Реалізація цієї мети вимагала вирішення ряду завдань:

- обґрунтування складу таблеток-ядер;
- вивчення залежності показників якості таблеток від застосованих зволожувачів;
- обґрунтування теоретичного складу та експериментальної розробки дражированого покриття і введення до його складу ефірних олій з метою пролонгування терапевтичної дії;
- розроблення методик якісного та кількісного визначення діючих речовин, вивчення терміну зберігання препаратом своїх властивостей та умов зберігання.

В цій роботі нами висвітлені питання пошуку допоміжних речовин та результати дослідження впливу зволожувачів на показники якості таблеток-ядер.

Основним діючим засобом, який забезпечує антимікробні, протизапальні, місцевоанестезуючі, репаративні ефекти, є фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), дозволений до промислового випуску та медичного застосування (рег. № 89/263/2). До складу таблеток-ядер ввели також ментол, який виявляє легку місцевоанестезуючу антисептичну дію. Смакові характеристики цих засобів наведені в табл. 1.

Біологічним дослідженням на тваринах встановлено оптимальне поєднання фенольного гідрофобного препарату прополісу та ментолу на одну дозу, що складає: ФГПП — 0,035 г, ментолу — 0,002 г.

Смакові якості виготовленої з цих речовин суміші потребують корекції, так як готовий препарат виявлятиме терапевтичний ефект протягом 30-40 хвилин, контактуючи постійно з органами

Таблиця 1.  
Смакові характеристики лікарських засобів

№ п/п	Назва засобу	НТД	Характеристики
1	Фенольний гідрофобний препарат прополісу	ТФС № 42-1870-88	Гіркий, пекучий смак
2	Ментол	ФС № 387 ДФ Х вид. стор. 405	Сильний запах перечної м'яти, прохолодний смак

ротової порожнини, які мають рецептори смаку, розташовані на слизовій оболонці язика, його кінчику, на піднебенні та задній стінці глотки [6, 8].

Використовуючи методику А.П.Тенцової [8], провели серію експериментів по впливу різноманітних коригентів та їх сумішей для виправлення неприємного смаку об'єкту дослідження по п'ятибальній шкалі [8]. Проби для дегустації готували слідувачим чином: 100 мг ФГПП і 10 мг ментолу подрібнювали, потім змішували і розподіляли на 10 доз. Кожну дозу змішували з коригентом та дегустували. Оцінку коригованих проб проводили шляхом порівняння з некоригованою сумішшю, виставляючи відповідний бал. В експерименті використовували як чисті речовини (глюкозу, фруктозу, цукор, сахарин), так і суміші їх з лимонною та аскорбіновою кислотами у різних співвідношеннях.

Експериментально встановлено, що суміш, до складу якої входять:

Фенольний гідрофобний препарат прополісу	0,035 г
Ментол	0,002 г
Аскорбінова кислота	0,003 г
Лимонна кислота	0,003 г

найбільш приємна на смак (середній бал складає 4,2).

Для обґрунтування оптимального складу маси для таблетування нами визначені технологічні характеристики фенольного гідрофобного препарату прополісу (табл.2).

Кристалграфічну характеристику порошку, вивчення його лінійних розмірів проводили на мікроскопі МБИ-15.

Зовнішньо препарат являє собою частинки полідисперсного порошку кристалічної структури, які мають ізодіаметричну форму (пластинки різноманітної геометричної форми) з грубою поверхнею, від 5 до 300 мкм.

Визначення технологічних характеристик проводили з використанням загальновідомих методик [1, 4, 7].

На підставі даних табл. 2 можна зробити висно-

вок про недостатню сипучість (4,54 г/сек), здатність до пресування (3,3 кг/см<sup>2</sup>), а також низьку температуру пом'якшення порошку та високий вологовміст досліджуваного об'єкту. Таким чином, застосування методу прямого пресування виключається.

Наступним етапом було вивчення впливу зв'язуючих речовин на технологічні властивості грануляту та показники якості таблеток-ядер, а саме, розпад і міцність [2]. Для зволоження гранул використовували 5% розчин крохмалю, 3% і 5% розчини метилцелюлози, 95% етиловий спирт та 2% розчин желатину.

Таблиця 2

## Технологічні властивості ФГПП

№ п/п	Показники якості	Одиниці виміру	Значення (усереднені)
1	Сипучість	г/сек	4,54
2	Насипна маса	г/см <sup>3</sup>	0,50
3	Об'ємна густина	г/см <sup>3</sup>	0,70
4	Сила виштовхування	кг/см <sup>2</sup>	80
5	Здатність до пресування	кг/см <sup>2</sup>	3,30
6	Вологовміст	%	3,6
7	Температура пом'якшення	°С	75 - 81

Кількість зволожувача в кожному випадку визначали експериментально, в середньому вона складала 10-10,5% від ваги інгредієнтів. Змішували порошки в такій послідовності: до подрібненого і просіяного через сито № 46 порошку глюкози та цукрової пудри додавали просіяний через сито № 61 фенольний гідрофобний препарат прополісу, ментол та аскорбінову кислоту. Все ретельно перемішували. В мінімальній кількості води розчиняли лимонну кислоту і невеликими дозами вводили в масу. Потім додавали зволожувачі, енергійно змішували і одержували гранули шляхом протирання крізь сито з діаметром отворів 2 мм. Сушку гранул здійснювали в сушильній шафі полицного типу при температурі 40 ± 1<sup>0</sup>С протягом 2 годин. Висушені гранули піддавали сухій грануляції через те ж саме сито і вивчали технологічні властивості (Табл. 3) [5].

Порівняно з вихідними, технологічні властивості гранулятів покращені: так, значення сипучості збільшені від 4,54 г/сек до 8,4 г/сек; у гранул, зволожених 5% розчином крохмалю, знижені значення вологовмісту. Одержані гранули опудрювали сумішшю аеросилу зі стеаратом кальцію, одержували двояковипуклі таблетки діаметром 9 мм на ротаційному пресі Драйкота і

Залежність технологічних властивостей гранулятів від використаних зволожувачів \*

№ п/п	Параметри	Одиниці виміру	Використовувані зволожувачі				
			5% розчин крохмалю	3% розчин МЦ	5% розчин МЦ	95% етиловий спирт	2% розчин желатину
1	Сипучість	г/сек	8,40	8,02	5,1	4,90	6,00
2	Насипна маса	г/см <sup>3</sup>	0,74	0,69	0,45	0,58	0,44
3	Об'ємна густина	г/см <sup>3</sup>	0,76	0,74	0,49	0,60	0,45
4	Здатність до пересування	кг/см <sup>2</sup>	1,95	2,12	3,26	1,90	3,90
5	Вологовміст	%	4,80	4,24	3,19	4,24	4,91

\* В таблиці наведені середні значення 5 вимірювань

досліджували їх зовнішній вигляд та показники якості. Дані приведені в табл.4.

Таблиця 4.

Залежність показників якості таблеток-ядер від зволожувачів

№ п/п	Концентрація зволожувачів	Зовнішній вигляд	Розпадання, хв	Міцність, кг/см <sup>2</sup>
1	5% розчин крохмалю	Ядра сірого кольору з дрібними рівномірними вкрапленнями ФГПШ, приємного запаху	7	2,60
2	3% розчин МЦ	..	12	4,00
3	5% розчин МЦ	..	18	4,60
4	2% розчин желатину	..	23	10,2
5	95% етиловий спирт	Ядра сірого кольору з вкрапленнями ФГПШ неодинакової величини	10	2,50

Одержані таблетки мають різний зовнішній вигляд, міцність та показник розпадання. При зволоженні порошок етиловим спиртом виникло злипання частин фенольного гідрофобного препарату прополісу, яке спостерігалось на по-

верхні ядер. Міцність таблеток, зволжених 5% розчином крохмалю, становить спочатку 2,6 кг/см<sup>2</sup>, що недопустимо для ядер з подальшим дражуванням в котлі. Використання 2% розчину желатину, в ролі зволожувача, дозволило одержати досить міцні таблетки з гарними показниками розпаду, проте в процесі їх зберігання могло спостерігатись згущення каркасу.

Таким чином, в ролі зволожувачів найбільш доцільно використовувати 5% розчин метилцелюлози для одержання якісних таблеток-ядер, які відповідають вимогам ДФ ХІ видання [3].

#### ВИСНОВКИ

1. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад таблеток-ядер, які містять фенольний гідрофобний препарат прополісу і ментол.

2. Вивчені технологічні властивості ФГПШ, залежність технологічних властивостей та показників якості таблеток-ядер від застосованих зволожувачів. Було встановлено, що оптимальні параметри якості таблеток досягались при зволоженні таблетованої маси 5% розчином метилцелюлози. Одержані ядра мали міцність 4,6 кг/см<sup>2</sup>, а час розпаду відповідав вимогам ДФ ХІ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко Ю.Б. //Тез.докл. Всесоюз. науч. конф. «Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств»: - Харьков, 1983.- С.18.
2. Влияние связывающих веществ на качество таблеток с сухим экстрактом прополиса. /А.И.Тихонов, Л.И.Богуславская, Т.Н.Будникова, Е.С.Плесняская. //Тез.докл. У съезда фармацевтов БССР, май 1989 г.- Минск, 1989.- Ч.1.- С.134-135.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье /МЗ СССР, - 11-е изд., Доп.- М.: Медицина, 1989.- С.154.
4. Пашнев П.Д., Грубник І.М., Чусов В.І. //Фармац. журн. - 1992. №2.- С. 38-60.
5. Применение технологии псевдосжиженного слоя для сушки и гранулирования. //Хим.-фармац. пр-во за рубежом: Экспресс-информ. - 1990. Вып.5. - С.7-8.
6. Прохватило Е.И. //Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов, 23-24 апр. 1991 г.- Харьков, 1991.- С.6.

7. Тихонов О.І., Буднікова Т.М., Шевченко С.М. та ін. // *Фармац. журн.*- 1986.- №3.- С.51-55.  
 8. Тенцова А.И., Киселева Г.С. // *Аптечное дело за рубежом.*- М.:1969.- Вып.№3.- С. 69-74.  
 9. Тихонов А.И., Соколова И.В., Буднікова Т.Н. и др. // *Фармац. журн.*- 1991.- №1.- С. 24-27.

УДК 615.324:638.124.48:615.453.6.012

**РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФЕНОЛЬНОГО ГИДРОФОБНОГО ПРЕПАРАТА ПРОПОЛИСА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И РОТОВОЙ ПОЛОСТИ**

А.И.Тихонов, Т.Н.Буднікова, В.Н.Левковський, В.В.Літка  
 Изучены технологические свойства фенольного гидрофобного препарата прополиса:сыпучесть - 4,54 г/сек, насыпная масса - 0,50 г/см<sup>3</sup>, объемная плотность - 0,70 г/см<sup>3</sup>, влагосодержание - 3,6%, температура размягчения 75 - 81 °С; экспериментально подобрана корректирующая смесь для маскировки горько-жгучего вкуса ФГПП и ментола.

Исследовано влияние связующих веществ на технологические свойства гранулята и показатели качества таблеток. В результате исследований установлено, что оптимальные параметры качества таблеток достигаются при увлажнении таблетированной массы 5% - ым раствором метилцеллюлозы. Полученные таблетки-ядра имеют прочность 4,6 кг/см<sup>2</sup> и распадаются в воде при комнатной температуре за 18 минут.

UDC 615.324:638.124.48:615.453.6.012

**DEVELOPMENT OF MEDICATION ON PHENOLIC HYDROPHOBIC PROPOLIS PREPARATION BASE FOR PREVENTION AND TREATMENT OF RESPERATORY TRACT AND MOUTH DISEASES**

A.I.Tikhonov, T.N.Budnikova, V.N.Levkovskij, V.V.Litka  
 Technological properties of phenolic hydrophobic propolis preparation have been studied: friability - 4,54 g/sec, bulk mass - 0,50 g/cm<sup>3</sup>, volumetric density - 0,70 g/cm<sup>3</sup>, moisture content - 3,65%, temperature of softening - 75 - 81 °C; corrigating mixture was chosen experimentally for masking bitter-acrid taste of phenolic hydrophobic propolis preparation and menthol.

Binders influence on technological properties of granulate and quality of tablets was investigated. Experimental results demonstrated that optima quality rate had been achieved by moistening of the tablet material with 5% methyl cellulose solution.

The obtained tablet-nuclei have strength 4,6 g/cm<sup>2</sup> and dissolve in water for 18 min by room temperature.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
 УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ГІГІЄНИЧНИЙ ЦЕНТР  
 УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ**

**Центральна санітарно-епідеміологічна станція**

**Український державний медичний університет**

**ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ ПРАЦІ**

**ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ**

**ІНСТИТУТ ГЕОЛОГІЧНИХ НАУК АН УКРАЇНИ,**

**НТЦ НПО «ПРИП'ЯТЬ»**

9-10 вересня 1993 р. проводять у м. Києві науково-практичну конференцію

**«РАДІАЦІЙНО-ЕКОЛОГІЧНІ ТА МЕДИЧНІ АСПЕКТИ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА  
 ЧАЕС»**

На конференції будуть розглянуті питання:

1. Радіаційно-гігієнічне та соціально-медичне становище в населених пунктах, які зазнали радіаційного забруднення.

2. Стан здоров'я населення, яке проживає на територіях, що забруднені радіонуклідами та ін.

Адреса оргкомітету: 253160, м. Київ, 94, вул. Попудренка, 50, УНГЦ, Карачасв ІІ, тел. 559-56-54.  
 Вик.Н.Волкова, тел.261-09-78