

Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.451:638.135 :638.16:547.461.4

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ СИРОПУ “ПРОПОЛІС-ЛМ”

Л.М.Унгурян, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет
Одеський державний медичний університет

Вперше розроблено оптимальний склад і технологію сиропу “Прополіс-ЛМ” на основі прополісу, меду, кислоти бурштинової та сорбіту. Визначені фізико-хімічні властивості розведень водної витяжки прополісу і розроблено блок-схему технологічного процесу досліджуваного препарату.

У теперішній час першочергове значення має вирішення таких проблем як раціональне використання відновлюваних сировинних ресурсів і розробка нових форм лікарських препаратів з широким спектром терапевтичної дії. Використання продуктів бджільництва в якості лікарської сировини для одержання лікарських засобів, що володіють біологічною активністю, має значне природозберігаюче значення, що забезпечує можливість ціленаправленої утилізації резервів природних ресурсів. Цінність продуктів бджільництва, що використовуються в якості лікарської сировини, зважаючи на їх різносторонній хімічний склад, полягає перш за все в їх здатності відновлювати дефіцит деяких речовин в організмі людини [5-7, 8-10, 16-17]. На теперішній час відоме використання природних екстрактів для виробництва сиропів медичного призначення, проводяться роботи з розробки даних лікарських форм із рослин, прополісу, меду як сировини фармакологічних компонентів, в той час як уже маємо сучасні пропозиції з використання їх стандартизованих субстанцій [9, 13-15].

У зв'язку з цим у даній роботі нами зроблена спроба вирішити два завдання: комплексну переробку меду і прополісу без відходів і використання кислоти бурштинової та одержання на їх основі сиропу медичного призначення.

Сиропо гармонізують і відновлюють фізичний стан у людей, ослаблених тривалим лікуванням (наприклад, післяопераційні хворі, а також при інфекційних і вірусних захворюваннях). Дані лікарські препарати рекомендовано також використовувати при різних хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та жінкам у період вагітності.

При хронічному алкоголізмі, коли пацієнту необхідно виключити вживання будь-якого алкоголю, кращого продукту, ніж безалкогольні сиропи, просто не знайти.

Є ще одна перспективна область використання сиропів — група здорових людей, наприклад, спортсмени. Всім добре відомо, що до та під час змагань вони проходять тести на допінг-контроль, тому їм заборонено вживати будь-які лікарські препарати. Сиропо в цьому випадку можна приймати для швидкого відновлення стану здоров'я, абсолютно не хвилюючись за результати тестів. Після змагань і тренувань сиропи допомагають швидко відновити сили організму і підтримувати його тонус.

Для здорових людей сиропи — це чудовий засіб профілактики інфекційних і вірусних захворювань. Зберігати сиропи рекомендується при температурі від 0 до 25°C, термін зберігання — 12 місяців [3].

Крім того, відомо, що сиропи, до складу яких входять деякі продукти бджільництва, сприяють успішному імуномодельючому ефекту (ІМ) [1]. Головною мішенню ІМ є другорядні імунодефіцити, що проявляються частими рецидивами, які важко піддаються лікуванню, інфекційно-запальні захворювання всіх локалізацій та будь-якої етіології. В основі кожного інфекційно-запального процесу лежать зміни в імунній системі організму, що є однією з причин персистенції цього процесу. Дослідження параметрів імунної системи не завжди можуть виявити ці зміни. Тому при наявності хронічного інфекційно-запального процесу імуномодельючі лікарські препарати можна назначати навіть у тому випадку, якщо імунодіагностичними дослідженнями не виявлено значних відхилень в імунному статусі. Ці обставини ще раз підкреслюють гостру необхідність розробки технології і складу сиропів, що володіють полівалентними, в тому числі і імуномодельючими ефектами.

Експериментальна частина

Нашими попередніми дослідженнями [8-10] доведена можливість створення нового лікарського препарату “Прополіс-ЛМ” імуномодельючої дії,

Таблиця 1

Фізико-хімічні та органолептичні показники водної витяжки прополісу і його розведень

Показники	Водна витяжка прополісу	Розведення водної витяжки прополісу										
		1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8	1:9	1:10	
Зовнішній вигляд (ДФУ 1 вид., с. 15)	Мутна рідина брунатного кольору зі специфічним запахом прополісу	Мутна рідина брунатного кольору зі специфічним запахом прополісу	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж
рН (ДФУ 1 вид., с. 17)	4,0±0,5	4,0±0,4	4,0±0,5	4,2±0,5	4,3±0,3	4,3±0,4	4,5±0,4	4,5±0,3	4,6±0,5	4,9±0,2	5,0±0,5	
Відносна в'язкість, Па·с (ДФУ 1 вид., с. 23)	0,95±0,03	0,94±0,04	0,94±0,02	0,92±0,02	0,93±0,03	0,91±0,03	0,88±0,02	0,85±0,02	0,82±0,03	0,81±0,01	0,81±0,02	
Показник заломлення (ДФУ 1 вид., с. 21)	1,3320±0,0003	1,3321±0,0003	1,3320±0,0002	1,3319±0,0001	1,3322±0,0002	1,3319±0,0004	1,3323±0,0002	1,3320±0,0003	1,3321±0,0003	1,3320±0,0004	1,3320±0,0003	
Сухий залишок, % (ДФУ 1 вид., с. 49)	1,07±0,04	0,94±0,04	0,55±0,03	0,36±0,02	0,27±0,03	0,21±0,02	0,18±0,02	0,15±0,01	0,13±0,02	0,12±0,01	0,09±0,01	
Rf плями (ДФУ 1 вид., с. 41)	№1	0,73±0,02	0,72±0,03	0,74±0,03	0,73±0,02	0,72±0,01	0,73±0,02	0,72±0,01	0,73±0,02	0,73±0,02	0,75±0,03	0,74±0,03
	№2	0,94±0,03	0,94±0,02	0,93±0,03	0,94±0,04	0,95±0,04	0,92±0,03	0,93±0,02	0,92±0,01	0,93±0,02	0,94±0,03	0,94±0,03
Оптична густина	0,63±0,05	0,31±0,04	0,288±0,005	0,275±0,005	0,167±0,003	0,150±0,004	0,144±0,001	0,10±0,02	0,09±0,02	0,058±0,005	0,042±0,004	
Кількісний вміст суми фенольних сполук, %	0,64±0,05	0,31±0,01	0,29±0,04	0,28±0,02	0,17±0,02	0,15±0,02	0,14±0,02	0,10±0,01	0,09±0,02	0,059±0,001	0,042±0,001	

основними біологічно активними сертифікованими речовинами якого пропонувались мед натуральний порошкоподібний (ТУ У 15.8 — 02010936 — 001:2007), зареєстрований 31.08.2007 р. №04725906/011315, та водний розчин прополісу (код СПЦ — СР-95 від 15.02.2007 р.). Поряд з цим фізико-хімічними, технологічними, мікробіологічними дослідженнями в якості дисперсійного середовища сиропу “Прополіс-ЛМ” нами доведена можливість використання сорбіту, який дозволено ГФХІ [2] у якості допоміжної речовини у технології ряду лікарських форм для внутрішнього застосування. Патогенетично обґрунтованим є призначення меду натурального при захворюваннях верхніх дихальних шляхів завдяки його антибактеріальній, антимікотичній, протизапальній, гіпосенсибілізуючій та регенеративній терапевтичній дії, а також високій бактеріостатичній та бактерицидній активності відносно стрептококів, стафілококів та інших збудників захворювань легень. Крім того, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ентерити та коліти) також рекомендується приймати мед *per os* у вигляді гіпертонічного розчину. Результати науково-експериментальних досліджень хіміко-біологічного складу і фармакодинамічних властивостей меду натурального стали для нас важливим критерієм для використання його як лікарського засобу і природного коригенту смаку, тим більше що прополіс у суміші з медом посилює терапевтичні властивості останнього [6-7, 9, 11-12, 17].

Кислота бурштинова (ТУ У 13970836. 002 — 99) як ще одна біологічно активна субстанція розробленого сиропу прискорює процеси відновлення організму після виснажливих фізичних та емоційних навантажень, покращує процеси енергетичного обміну при порушеннях мозкового та периферичного кровообігу в клітинах головного мозку. При підвищенні навантаження на будь-яку із систем організму підтримка її роботи забезпе-

чується, в основному, за рахунок окиснення кислоти бурштинової. Потужність системи енергопродукції зумовлює широту діапазону терапевтичної дії кислоти бурштинової та її солей [4, 14]. Таким чином, запропонований нами сироп “Прополіс-ЛМ” являє собою складну багатокомпонентну систему, тому з метою розробки оптимальної технології і підбору необхідного об'єму водної витяжки прополісу; з урахуванням належної концентрації по фенольних сполуках в його складі та у цієї лікарської форми було визначено її фізико-хімічні властивості.

Тому одним із фрагментів даної роботи з точки зору технологічної необхідності було вивчення фізико-хімічних показників водної витяжки прополісу: кольору, смаку, запаху та фізико-хімічних показників, рН, відносної в'язкості, показника заломлення, оптичної густини, кількісного вмісту суми фенольних сполук та сухого залишку і його розведень (1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10) (табл. 1). Також визначали їх органолептичні показники.

Результати та їх обговорення

Таким чином, вміст суми фенольних сполук у водній витяжці прополісу за даними експериментальних досліджень складає не менше 0,60%. Як видно з одержаних результатів рН, наведених у табл. 1, водна витяжка прополісу та його розведення мають кисле середовище (діапазон від 4,0 до 5,0), середнє значення показника заломлення знаходиться у межах 1,3320, відносна в'язкість складає в середньому близько 0,90 (Па·с), а сухий залишок складає від 1,07% до 0,09%.

Величини відносної в'язкості, показника заломлення та сухого залишку в досліджуваних зразках майже не відрізняються або змінюються відносно концентрації водної витяжки прополісу в розведенні. Кількісний вміст суми фенольних сполук у водній витяжці прополісу майже в 10 разів вищий, ніж у його розведенні (1:10).

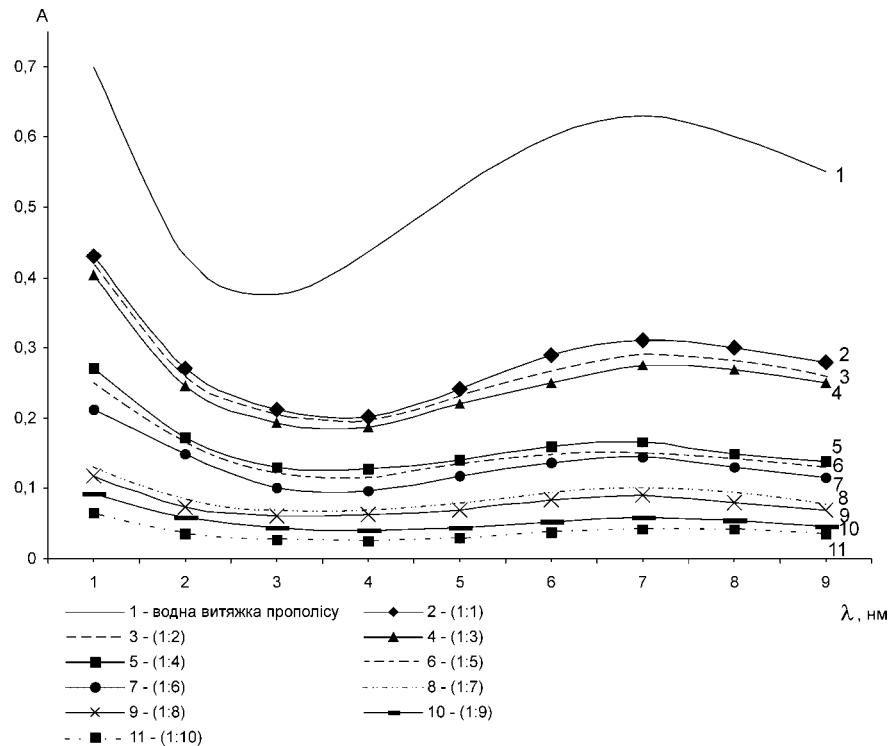


Рис. 1. УФ-спектри поглинання водної витяжки прополісу та його розведень ($\lambda_{\max} = 290$ nm).

Аналіз спектрів поглинання водної витяжки прополісу та його розведень свідчить, що характер кривих ідентичний, максимум поглинання знаходиться при довжині хвилі 290 ± 2 nm. Кількісний вміст суми фенольних сполук у водній витяжці прополісу складає $0,64 \pm 0,05\%$.

Лінійне зниження оптичної густини досліджуваних зразків у порівнянні з водною витяжкою прополісу відбувається через зменшення концентрації останнього в розведеннях (рис. 1).

Наявність фенольних сполук підтверджували наступними реакціями: ціанідиновою пробою за Бріантом, з 3% спиртовим розчином алюмінію (III) хлоридом, зі свинцю (II) ацетатом основного розчином, з 10% спиртовим розчином натрію гідроксиду та 5% розчином заліза окисного хлориду. Результати якісних реакцій на фенольні сполуки надані у табл. 2.

Проведені якісні реакції дали позитивні результати. Дані проведених досліджень дозволяють стверджувати, що водна витяжка прополісу та його розведення містять фенольні сполуки.

Зважаючи на проведені дослідження приходимо до висновку, що приготування сиропу необхідно проводити на водній витяжці з прополісу з урахуванням коефіцієнту заміщення, який складає 0,64.

Розрахунок вели за формулою:

$$V_p = V_z - m \times k,$$

де: V_p — об'єм розчинника для приготування сиропу;
 V_z — об'єм сиропу після приготування;
 m — маса сухих речовин у складі сиропу;
 k — коефіцієнт заміщення для даної речовини.

Сироп "Прополис-ЛМ" готують у реакторі при перемішуванні зі швидкістю 60 об/хв і нагріванні за наступною технологією.

Таблиця 2

Результати якісних реакцій на фенольні сполуки водної витяжки прополісу і його розведень

Реактив	Водна витяжка прополісу	Розведення водної витяжки прополісу									
		1:1	1:2	1:3	1:4	1:5	1:6	1:7	1:8	1:9	1:10
Ціанідинова проба по Бріанту	Червоне забарвлення октанольного шару	Оранжево-червоне забарвлення октанольного шару	Те ж	Те ж	Оранжево-рожеве забарвлення октанольного шару	Те ж	Те ж	Те ж	Жовто-рожеве забарвлення октанольного шару	Те ж	Те ж
5% Розчин заліза окисного хлориду	Буро-зелене забарвлення	Коричнево-зелене забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Оранжево-зелене забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Жовто-зелене забарвлення	Те ж
10% Спиртовий розчин натрію гідроксиду	Брунатне забарвлення	Світло-брунатне забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Блідо-жовте забарвлення	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж
Свинцю (II) ацетату основного розчин	Світло-жовтий осад	Світло-жовтий осад	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж	Блідо-жовтий осад	Те ж	Те ж	Те ж	Те ж



Рис. 2. Технологічна схема виробництва сиропу "Прополіс-ЛМ".

Водну витяжку з прополісу поміщують у реактор і нагрівають до температури 60°C.

У реактор додають сорбіт з урахуванням коефіцієнту збільшення об'єму розчину при перемішуванні рамкою і продовжують нагрівати до температури 95°C впродовж 1 год до повного розчинення сорбіту. Вміст реактора охолоджують до температури 60°C і додають кислоту бурштинову при перемішуванні до повного розчинення. Розчин продовжують охолоджувати при перемішуванні до 40°C і додають субстанцію меду натураль-

ного порошкоподібного. Розчинення проводять при перемішуванні до прозорого розчину. Оцінку ведуть візуально, після чого сироп у реакторі охолоджують до температури 25-30°C, проціджують крізь два шари марлі і фільтрують крізь патронний фільтр із полімерних волокон із розміром пор 20 мкм, передають на фасування і пакують, як передбачено в АНД.

За результатами досліджень розроблено блок-схему технологічного процесу (рис. 2). Визначено критичні точки проведення розчинення діючих та допоміжних

речовин та розроблені проекти Технологічної інструкції / Протоколів виготовлення серій (ТІ/ПВС) та Інструкції з пакування / Протоколів пакування серій (ІП/ППС), на виробництво сиропу “Прополис-ЛМ” у відповідності з технічним регламентом ТхР 64-05768473-022-2002 на виробництво сиропів.

Контроль напівпродуктів здійснюється згідно з технологічною схемою виробництва у відповідності зі специфікаціями.

Контроль якості готової продукції здійснюється згідно з методиками проекту АНД, показники якої відповідають її вимогам.

ВИСНОВКИ

1. На основі проведених досліджень визначено фізико-хімічні властивості розведень водної витяжки прополісу.

2. Розроблено оптимальний склад сиропу “Прополис-ЛМ” імуномодулюючої дії.

3. Доведено, що в якості дисперсійного середовища запропонованого сиропу раціонально використовувати водну витяжку прополісу.

4. Розроблено блок-схему технологічного процесу виготовлення сиропу “Прополис-ЛМ” та визначено критичні точки виробництва.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. // *Провизор*. — №4. — 2008. — С. 36-40.
2. *Государственная фармакопея СССР*. — В 2-х т. — XI-е изд., доп. — М.: Медицина. — Вып. 1, 1987. — С. 24, 33, 87, 102, 113, 199. — Вып. 2, 1990. — С. 20, 23, 155, 160, 187, 193.
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науковий-експертний фармакопейний центр”*. — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — С. 522, 524.
4. Смирнов А.В. *Антиглюкоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы*. — С.Пб.: Изд. Военно-мед. акад. МО РФ, 1999. — Вып. 3. — С. 164.
5. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. и др. // *III съезд фармацевтов Молдовы, 30 сент.-10 окт. 1993 г., тез. докл.* — 1993. — С. 265-266.
6. Тихонов О.И., Ярних Т.Г., Смирнова О.С. та ін. // *Фармац. журн.* — 1991. — №3. — С. 50-55.
7. Тихонов А.И., Заикина Л.И., Котенко А.М. и др. *Применение продуктов пчеловодства в народном хозяйстве*. — М.: Калита, 1990. — 44 с.
8. Тихонов О.И., Унгуриян Л.М. // *Вісник фармації*. — 2008. — №2 (54). — С. 64-68.
9. Тихонов О.И., Унгуриян Л.М. // *Ліки України*. — 2007. — №112 (додаток). — С. 112-113.
10. Тихонов О.И., Унгуриян Л.М., Лук'яничук Г.І. // *Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє: Матер. наук.-практ. конф. за міжнар. участю, присвяч. 85-річчю з дня народж. ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971-1980 рр.) д-ра фармац. наук, проф. Сала Дмитра Павловича / Редкол.: В.П.Черних та ін.* — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 329-336.
11. Bakier S. // *Mat. XXXIX Naukowej Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy*. — 2002. — S. 95-97.
12. Bakier S. // *Mat. XXXIX Nauk. Konfer. Pszczelarskiej, Pulawy*. — 2002. — S. 88-90.
13. *British Pharmacopoeia (2004). Addendum 2005, Art. Syrups*. — *Electronic complete. Ed. CD, London, The stationary office copyright*. — 2005. — P. 234.
14. Classntr D.A., Elankower D. // *Sump. Biotechnol. Fucls and Chem*. — 1994. — №3. — P. 73-82.
15. *European Pharmacopoeia, 28, 23 The National Formulary, Twinbrook Parkway, Rockville*. — 2005. — P. 1795, 3085, 3086, 3097.
16. Torck M. // *Fitoterapia*. — 1976. — №5. — P. 135-242.
17. Seifert M., Haslinger E. // *Liebigs Ann. Chem*. — 1998. — №11. — P. 1123-1126.

УДК 615.451:638.135 :638.16:547.461.4

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СИРОПА “ПРОПОЛИС-ЛМ”

Л.М.Унгуриян, А.И.Тихонов

Впервые разработано оптимальный состав и технологию сиропа “Прополис-ЛМ” на основе прополиса, меда, кислоты янтарной и сорбита. Определены физико-химические свойства разведений водного извлечения прополиса и разработано блок-схему технологического процесса исследуемого препарата.

UDC 615.451:638.135:638.16:547.461.4

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND FORMULATION OF “PROPOLIS-LM” SYRUP

L.M.Unguryan, A.I.Tikhonov

The optimal composition and formulation of Propolis-LM syrup has been developed for the first time on the basis of propolis, honey, succinic acid and sorbit. The physical and chemical properties of dilutions of propolis water extracts have been determined and the scheme of technological process of the medicine studied has been developed.