

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ГЕЛІ З ФЕНОЛЬНИМ ГІДРОФОБНИМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛІСУ ТА АЗЕЛАЇНОВОЮ КИСЛОТОЮ

Ключові слова: фенольний гідрофобний препарат прополісу, фенольні сполуки, кислота азелаїнова, кількісне визначення

Відомо, що до складу стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу (ФГПП) входять флаволи, флавоноли, фенолкарбонові кислоти та оксикумарини з кількісним переважанням флавонів та флавонолів [1], які надають цій субстанції протимікробної, протизапальної та інших видів біологічної активності за відсутності вияву будь-якої токсичної дії на живий організм. На її основі розроблено такі лікарські препарати для зовнішнього застосування як Пропомізол (водний розчин 0,3 г ФГПП в аерозольному пакуванні), який виявляє антимікробну, протизапальну та анестезувальну дію та прискорює процеси регенерації ушкоджених тканин; ранозагоювальна, протизапальна та протимікробна мазь Проферон, яку рекомендовано для лікування глибоких опіків на стадії проліферації; мазь Протриоксид для лікування дерматозів, опіків, ран, також і таких, що довго не загоюються; препарат Протримексид із високою протизапальною активністю та протимікробними властивостями для застосування в спортивній медицині; аерозольний препарат Профезоль-плівкоутворюючий із протипроменевою, протизапальною, репаративною, капіляррозміцнювальною та місцевоанестезувальною дією, показаний для лікування уражень слизових оболонок порожнин організму променевого генезу, та ін. [2]. Препарати на основі ФГПП для лікування вугрового висипу (акне) в літературі не описані. Оскільки системне лікування акне антибіотиками супроводжується низкою побічних ефектів, перевагу надають місцевому застосуванню протимікробних засобів [3]. Однак у більшості випадків зовнішнє лікування антибіотичними препаратами є ефективним лише у разі неважких патологій вугрового висипу та в поєднанні з іншими засобами проти акне [4].

Важливе місце за ефективністю серед зовнішніх препаратів для лікування вугрового висипу посідає препарат Скинорен® (крем 20%, Schering AG, Німеччина) на основі азелаїнової кислоти (син. Азелекс, Фіневін та ін.) [5, 6]. Поряд із вираженими протимікробними властивостями, особливо стосовно *Propionibacterium acnes*, азелаїнова кислота чинить безпосередній вплив на фолікулярний гіперкератоз та зумовлює зменшення фракцій вільних жирних кислот у ліпідах епідермісу, а також пригнічує проліферацію кератиноцитів та нормалізує процеси термінального диференціювання епідермісу. Вважають, що позитивний ефект досягається завдяки протизапальній дії власне азелаїнової кислоти. Азелаїнова кислота за місцевого застосування проникає всередину глибоких шарів шкіри. Абсорбована в системний кровообіг частина активного компоненту виводиться нирками у нативному вигляді чи у формі метаболітів. Лікарський засіб Скинорен® не спричинює розвитку системних небажаних ефектів.

Нами опрацьовано склад нових екстемпоральних композицій у вигляді гелю для лікування вугрового висипу, які містять ФГПП як основний активний компонент.

Метою цього дослідження було опрацювання експресної методики кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук методом спектрофотометрії у протимікробному препараті Прополіс, який містить кислоту азелаїнову (КА) у поєднанні з ФГПП [1].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був гель, розроблений на основі стандартизованої субстанції ФГПП та кислоти азелаїнової.

Для приготування гелю використовували субстанцію ФГПП, яка відповідає вимогам АНД-ДВ-ГФ-090 виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків.

Доліджували гель такого складу [7]:

ФГПП	– 2,5
Кислоти азелаїнової	– 10,0
Карбополу	– 1,5
Трометамолу	– 0,7
Гліцеролу	– 2,5
Пропіленгліколю	– 30,0
Води очищеної	– решта до 100 г

Фенольний гідрофобний препарат прополісу – ФС 42У-34-20-95, АНД-ДВ-ГФ-090 [8]. Кислота азелаїнова $C_9H_{16}O_4$ – ТУ 6-09-08-1085-83 марки «ч». Карбопол – ФС 42У-9-812-00. Пропіленгліколь – ТУ 6-09-2434-81. Трометамол – ВФС 42-167-72, ДФУ 2.0, Том 2, с. 638–639).

Дослідження виконано на спектрофотометрі СФ-46 виробництва Ленінградського оптико-механічного об'єднання «ЛОМО» (зав. № 870287) із мікропроцесорним блоком.

Методика кількісного визначення фенольних сполук у гелю. Близько 0,2 г (точна наважка) гелю розчиняють у хімічному стакані на 50 мл в 15 мл 96%-го етанолу *P*, перемішують за допомогою скляної палички і кількісно переносять у мірну колбу ємністю 50 мл, споліскуючи цим самим етанольним розчином стакан і скляну паличку, доводять об'єм розчину 96%-м етанолом *P* до позначки за 20 °С і ретельно перемішують. За допомогою піпетки відміряють 10 мл отриманого розчину і переносять у мірну колбу ємністю 50 мл, доводять об'єм розчину до позначки за 20 °С і ретельно перемішують.

Оптичну густину отриманого розчину вимірюють на спектрофотометрі при довжині хвилі 290 ± 2 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 96%-й етанол *P*.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) калію дихромату, використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену.

Приготування розчину РСЗ калію дихромату. Близько 0,06 г (точна наважка) калію дихромату (ГОСТ 4220-75) вміщують у мірну колбу ємністю 1 000 мл, розчиняють у 100 мл води очищеної, додають 5 мл 4 моль/л розчину кислоти сірчаної (сульфатної кислоти), доводять об'єм розчину водою до позначки і перемішують.

Вміст суми фенольних сполук у 1 г препарату, у грамах, (*X*) обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot m_0 \cdot 0,1715}{A_0 \cdot m_1 \cdot 10 \cdot 1000},$$

де A_1 – світлопоглинання (оптична густина) випробуваного розчину;

A_0 – світлопоглинання (оптична густина) РСЗ калію дихромату;

m_0 – маса наважки РСЗ калію дихромату, г;

m_1 – маса наважки гелю, г;

0,1715 – коефіцієнт перерахунку світлопоглинання калію дихромату на суму фенольних сполук за 290 ± 2 нм.

Вміст фенольних сполук у 1 г гелю має бути від 0,0225 до 0,0275 г.

Результати дослідження та обговорення

Результати кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у гелі наведено в таблиці.

Запропоновано загальний вміст фенольних сполук у препараті визначати за світлопоглинанням етанольного розчину за 290 ± 2 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 96%-й етанол *P*. Паралельно вимірюють оптичну густину 0,006%-го розчину РСЗ калію дихромату *P* у 0,02 моль/л сульфатній кислоті *P*, використовуючи як компенсаційний розчин воду очищену.

Т а б л и ц я

Результати кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у розробленому гелі Прополіс

Досліджувана лікарська форма	Результати вимірювань за 290 ± 2 нм		Метрологічні характеристики ($n = 5; P = 0,95$)
	у робочому досліді, <i>A</i>	у досліді з РСЗ, A_0	
Гель із ФГПП та азелаїновою кислотою	0,190	0,185	$\bar{X} = 0,0265$
	0,200	0,190	$S = 5,8 \cdot 10^{-4}$
	0,190	0,185	$S\bar{x} = 2,6 \cdot 10^{-4}$
	0,195	0,185	$\Delta\bar{X} = 7,3 \cdot 10^{-4}$
	0,195	0,195	$RSD = 2,20\%$ $\epsilon = 2,74\%$

Установлений вміст фенольних сполук у 1 г гелю становив 0,0265 г ($RSD = 2,2\%$).

Висновок

Розроблено методику та показана можливість кількісного визначення загального вмісту фенольних сполук у гелеподібному протимікробному препараті, який містить кислоту азелаїнову у поєднанні з фенольним гідрофобним препаратом прополісу, методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-ділянці спектра з використанням розчину порівняння калію дихромату у сульфатній кислоті *P*. Встановлено, що вміст фенольних сполук у досліджуваному гелі знаходиться в межах, які визначено специфікацією.

Список використаної літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України. Фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП) – РС № UA/4505/01, Наказ МОЗ України № 337 від 07.06.2011 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/> або <http://www.moz.gov.ua/>
2. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Черних В. П., Зупанець І. А., Тихонова С. О. Теорія та практика виробництва лікарських препаратів прополісу / За ред. акад. О. І. Тихонова. – Харків: Основа, 1998. – 384 с.
3. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбоков В. П. та ін. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. Рекомендації. – К., 2004. – 38 с.
4. Ozolins M., Eady E. A., Avery A. J. et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial // *Lancet*. – 2004. – N 364. – P. 2188–2195.
5. Fluhr J. W., Degitz K. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2010. – N 8, Suppl. 1. – P. 24–30.
6. Gollnick Harald P. M., Graupe K., Zaumseil R.-P. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies // *JDDG*. – 2004. – V. 2, N 10. – P. 841–847.
7. Патент на винахід № 107907 Україна МПК (2015.01) А61К 31/14 (2006.01), А61К 9/08 (2006.01), А61Р 17/00. Композиція у вигляді гелю для лікування вугрової хвороби / О. І. Тихонов, С. Г. Бобро. № а 2014 05436. – Заявл. 21.05.2014; Опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4. – 4 с.
8. Тихонов О. І., Ярних Т. Г., Тихонова С. О. та ін. Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: Метод. рекомендації / За ред. О. І. Тихонова. – Харків, 2016. – 75 с.

Надійшла до редакції 4 лютого 2016 року.

А. И. Тихонов, С. Г. Бобро, Н. Е. Блажеевский

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ГЕЛЕ С ФЕНОЛЬНЫМ ГИДРОФОБНЫМ ПРЕПАРАТОМ ПРОПОЛИСА И АЗЕЛАИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: фенольный гидрофобный препарат прополиса, фенольные соединения, кислота азелаиновая, количественное определение

АННОТАЦИЯ

В последнее время наблюдается повышенный интерес к созданию лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства. Известно, что в состав стандартизированной субстанции фенольного гидрофобного препарата прополиса входят флавоны, флавонолы, фенолкарбоновые кислоты и оксикумарины с количественным преобладанием флавонов и флавонолов, которые и обеспечивают этой субстанции противомикробное, противовоспалительное и другие виды биологической активности при отсутствии проявления любого токсического воздействия на живой организм.

Нами проработан состав новых экстенпоральных композиций в виде геля для лечения угревой сыпи, содержащих фенольный гидрофобный препарат прополиса как основной активный фармацевтический ингредиент.

Целью настоящего исследования была отработка экспресс-методики количественного определения общего содержания фенольных соединений в противомикробном препарате Прополис в форме геля, содержащем кислоту азелаиновую в сочетании с фенольным гидрофобным препаратом прополиса, методом спектрофотометрии.

Предложено общее содержание фенольных соединений в препарате определять по светопоглощению этанольного раствора при 290 ± 2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве компенсационного раствора 96%-й этанол *P*.

Разработана методика и показана возможность проведения количественного определения общего содержания фенольных соединений в противомикробном препарате, содержащем кислоту азелаиновую в сочетании с фенольным гидрофобным препаратом прополиса, методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области спектра с использованием раствора сравнения калия дихромата в серной кислоте *P*. Установленное содержание фенольных соединений в 1 г геля – 0,0265 г (*RSD* = 2,2%).

O. I. Tikhonov, S. G. Bobro, M. Ye. Blazheyevskiy

National University of Pharmacy, Kharkiv

QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE CONTENT OF PHENOLIC COMPOUNDS IN A GEL WITH THE PROPOLIS PHENOLIC HYDROPHOBIC DRUG AND AZELAIC ACID

Key words: propolis phenolic hydrophobic drug, phenolic compounds, azelaic acid, quantitation

ABSTRACT

Recently there has been an increased interest in creation of medicines based on apiculture products. It is known that the composition of the standardized substance of the propolis phenolic hydrophobic drug contains flavones, flavonols, phenolcarboxylic acids and oxycoumarines with a quantitative predominance of flavonols and flavones, which give the antimicrobial, anti-inflammatory and other biological activities to this substance in the absence of any toxic action on a living organism.

The composition of new extemporaneous formulations in the form of a gel with propolis phenolic hydrophobic drug as the main active pharmaceutical ingredient for treating acne has been developed.

The aim of the current study was to develop the express methods for quantitative determination of the total content of phenolic compounds in the antimicrobial drug Propolis in the form of a gel containing azelaic acid in combination with propolis phenolic hydrophobic drug by spectrophotometry.

It has been proposed to determine the total content of phenolic compounds in the drug by light absorption of ethanol solution at 290 ± 2 nm in a cell with the layer thickness of 10 mm using 96% ethanol *R* as a compensation solution.

The method has been developed and the possibility of quantitative determination of the total content of phenolic compounds in the antimicrobial drug containing AA in combination with propolis phenolic hydrophobic drug has been shown by the method of absorption spectrophotometry in the UV region of the spectrum using the reference solution of potassium dichromate in sulphuric acid *R*. The content of phenolic compounds in 1 g of the gel has been determined, it is 0.0265 g (*RSD* = 2.2%).

Електронна адреса для листування з авторами: sveta_bobro@mail.ru