

УДК 615.12:005.912

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ДВУХСЛОЙНОГО РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ С ПРОПОЛИСОМ

Кузнецова Л.С., Кабакова Т.И., Карпенко В.А., Глушко А.А., Мазурина М.В.

ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, Пятигорск, e-mail: kabtais@mail.ru

На примере курорта федерального значения Пятигорск, специализирующегося на лечении дерматологических заболеваний и восстановительном лечении лиц, имеющих ранения, полученные в террористических актах, изучен локальный рынок. Контент-анализ справочной литературы позволил установить, что на фармацевтическом рынке РФ зарегистрировано 13 разновидностей раневых покрытий для лечения ран и ожогов. Локальный фармацевтический рынок раневых покрытий имеет средний уровень насыщенности 40%. Определены ассортимент и средняя стоимость раневых покрытий в аптеках города. В ходе анкетирования выявлено, что за исключением 5% лиц, имеющих аллергию на продукты пчеловодства, остальные 95% потребителей положительно относятся к лечебному действию прополиса и пчелиного воска. Предложен состав двухслойного раневого покрытия с прополисом. В качестве атрауматического слоя рекомендуется мазевая композиция с ПЭО-4000 и пропиленгликолем, основа-носитель: тонкий трикотаж (хлопок). Изучена сравнительная антимикробная активность предлагаемого раневого покрытия с выпускаемой промышленностью повязкой «ВоскоСорб». На основании результатов теоретического прогнозирования, калориметрических измерений тепловых эффектов и метода имитации отжига получены модели наиболее стабильных конформаций комплексов фенольных соединений прополиса с ПЭГ и целлюлозой. Изучена степень высвобождения полифенольных соединений из раневого покрытия методом непосредственной спектрофотометрии.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, потребители, раны, ожоги, раневое покрытие, прополис, микробиологическая активность, фенольные соединения

RESEARCH FOR ELABORATION OF TWO-LAYER WOUND COVERINGS WITH PROPOLIS

Kuznetsova L.S., Kabakova T.I., Karpenko V.A., Glushko A.A., Mazurina M.V.

Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: kabtais@mail.ru

The local market studied on example of federal resort of Pyatigorsk, which specializes in the treatment of dermatological diseases and medical rehabilitation of persons with injuries sustained in terrorist acts. Content analysis of references revealed that the pharmaceutical market of the Russian Federation are 13 varieties of wound coverings for the treatment of wounds and burns. The average saturation of local pharmaceutical market of wound coverings is 40%. Defined range and average cost of wound coverings in chemist shops of the city. During the survey revealed that, except for 5% of persons with allergies to bee products, the remaining 95% of consumers have a positive attitude to the healing effect of propolis and beeswax. A two-layer structure of a wound cover with propolis has been proposed. A two-layer structure of wound cover with propolis has been proposed. As an atraumatic layer was recommended ointment composition with PEO-4000 and propylene glycol on the base cotton. The comparative antimicrobial activity of the proposed coverage of the wound with a bandage manufactured industry «VoskoSorb» has been studied. On the base on the results of the theoretical prediction of calorimetric measurements of the thermal effects and the method of simulated annealing model the most stable conformations of the complexes of propolis phenolic compounds with PEG and cellulose have been obtained. On the base of results of the theoretical prediction of calorimetric measurements of the thermal effects and the method of simulated annealing models the most stable conformations of the complexes of propolis phenolic compounds with PEG and cellulose have been obtained. Studied the extent of the release of polyphenolic compounds from the wound covering by direct spectrophotometry.

Keywords: pharmaceutical market, consumers, wounds, burns, wound coverage, propolis, microbiological activity, and phenolic compounds

В комплексном лечении гнойных ран на сегодняшний день применяется огромный арсенал средств: это активное хирургическое лечение гнойных ран и прерывистое активное дренирование гнойной раны, использование лазера, ультразвука низкой и средней частоты, а также лечение гнойных ран в асептической среде [5].

Однако при всех достоинствах и недостатках этих методов лечения нельзя недооценивать средства медикаментозной терапии гнойной раны, прежде всего, это различные виды антибактериальных препаратов [4, 7].

Наибольшее распространение в практической хирургии получила методика лечения гнойных ран под повязкой, которая

на сегодняшний день остается основной в клинической практике, так как она удобна в практическом применении и экономически выгодна. С этой целью широкое применение находят иммобилизированные мази (гели) на основах-носителях.

Немаловажное значение адсорбция имеет при разработке раневых покрытий, т.к. ткань, используемая в качестве основы, имеет сильно развитую удельную поверхность волокон [1].

Создание новых лекарственных препаратов выводится на качественно иной уровень при использовании квантово-химического моделирования молекул и процессов межмолекулярного взаимодействия.

Поэтому разработка оптимальных составов и рациональных технологий современных перевязочных средств с учетом направленности действия препаратов, полученных из сырья природного происхождения, является актуальным направлением научных исследований и позволяет повысить не только качество разрабатываемой лекарственной формы, но и лекарственного обеспечения населения. Наряду с разработкой новых, высокоэффективных лекарственных форм, предусматривается их стандартизация, а также комплекс маркетинговых исследований для оценки насыщения ими фармацевтического рынка [2, 3, 6, 8].

Целью исследований явилась оценка локального рынка современных перевязочных средств, а также разработка состава, технологии, оценка качества и изучение антимикробной активности двухслойного раневого покрытия с прополисом.

Маркетинговое исследование целевого сегмента фармацевтического рынка препаратов для лечения ран и ожогов нами было проведено в аптечных организациях города-курорта Пятигорска, который специализируется на лечении дерматологических заболеваний. Анализ статистических данных показал, что более одной трети жителей города составляют лица пожилого и старческого возраста, для которых характерны различные кожные патологии. На курорте Пятигорск также проходят восстановительное лечение военнослужащие и гражданские лица, пострадавшие в антитеррористических операциях и нуждающиеся как в регенерации покровных тканей, так и общем сокращении сроков выздоровления.

Информационный массив ассортимента лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для лечения ран и ожогов, формировали на основе контент-анализа Государственного Реестра лекарственных средств (2010 г.). Выявлено, что в РФ разрешены к применению 36 ЛП для лечения ран и ожогов, большая часть – 35,0% обладает регенерирующим действием; 32,0% приходится на антимикробные средства; 19,0% – комбинированные препараты с противовоспалительным и регенерирующим эффектами; 14,0% приходится на глюкокортикоиды, применяемые при осложненных патологиях. ЛП, представлены мягкими (75,7%), жидкими (10,8%), аэрозолями (10,8%) и другими лекарственными формами. В последние годы наиболее широко стали применять аппретированные повязки для лечения ран и ожогов.

Установлено, что на локальном фармацевтическом рынке имелось в наличии

7 наименований повязок, что, с учетом действующих веществ, составило 14 позиций. Наиболее широко в аптечных организациях были представлены салфетки отечественных производителей – 85,7%, на долю импортных салфеток приходится 14,3% – салфетки *Blanolid*, производства *PaulHartman*, Германия. Разновидности отечественных салфеток выпускают ООО «Колетекс» (35,7%), ООО «Альтекс Плюс» (28,6%), ЗАО «Биотекфарм» (21,4%) и ТД «Апполо» (7,1%). Анализ стоимости салфеток показал, что наименьшая цена за единицу продукции составила 10,20 руб., а наибольшая 223,20 руб., при этом в аптечных организациях города чаще всего встречались салфетки с хлоргексидином (28,0%); фурагином и прополисом (по 18,0%), а также присутствовали салфетки с аминокaproновой кислотой, левомеколем, йодовидоном и метронидазолом.

Проведенный социологический опрос потребителей показал, что 72,0% используют такие лекарственные повязки, как Гелепран, Воскосорб, Колетекс, Апполо, Активтекс, считая их высокоэффективными при применении. Следует отметить, что 27,0% респондентов аппретированные повязки применяют для лечения ожогов; 24,0% для заживления ран и по 10,0% посетителей аптек считают целесообразным использовать такие повязки для профилактики пролежней и трофических язв у больных с сахарным диабетом. Большинство опрошенных (52,0%) в аппретированных повязках отдает предпочтение компонентам природного происхождения. За исключением тех опрошенных, у которых была выявлена аллергия на продукты пчеловодства (5,0%), остальные (95,0%) положительно относятся к лечебному действию прополиса и пчелиного воска.

В качестве атравматического слоя нами были изучены мазевые композиции прополиса на гидрофильных и гидрофобных основах.

Составы шести образцов мазевых композиций представлены в таблице. Количество настойки прополиса в мази составляло 40%.

Для сравнительной оценки антимикробной активности мазевых композиций нами был использован метод диффузии в агар-агар по отношению к 11 тест-культурам (грамположительных, грамотрицательных и споровых культур). Метод основан на оценке угнетения роста тест-микроорганизмов. Оценку результатов проводили путем измерения диаметра зон задержки роста вокруг дисков.

Составы мазевых композиций с настойкой прополиса

Компоненты	Мазевые композиции, г					
	№1	№2	№3	№4	№5	№6
Настойка прополиса	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
ПЭО-4000	20,0				25,0	
ПЭО-400	20,0	50,0				30,0
ПЭО-1500	20,0					30,0
Пропиленгликоль					30,0	
Карбопол		2,0				
Метилцеллюлоза			5,0			
Глицерин			30,0			
Т-2				5,0		
Вазелин				50,0		
Вода очищенная		До 100,0				

Установлено, что наибольшей антимикробной активностью в отношении всех культур обладала мазевая композиция № 5 (зоны ингибирования, например, *Staphylococcus aureus* (Type) – 20 мм; *Salmonella typhimurium* – 23 мм; *Bacillus subtilis* – 25 мм), поэтому она была выбрана для дальнейших исследований.

Исходя из актуальности использования природных целлюлозных материалов, широко применяемых в медицине, в качестве основы для получения аппретов нами были выбраны 3 образца тканей: натуральное хлопчатобумажное волокно – № 1; тонкий трикотаж (хлопок) – № 2; плотный трикотаж (хлопок) – № 3.

Известно, что изделия из хлопчатобумажного волокна и трикотажного полотна обладают лёгкой проницаемостью для воздуха и хорошо абсорбируют влагу.

Выбор оптимальной основы-носителя проводили на основании результатов микробиологического исследования образцов покрытий, т.е. изучали влияние типа ткани, удельной поверхности волокон, характера плетения, плотности на степень высвобождения антимикробных биологически активных веществ прополиса в агар-агар (по отношению к 11 тест-культурам).

Мазевую композицию (состав № 5) наносили на образцы основ-носителей № 1, 2, 3 размером 7,5×10 см в количестве 6 г на одну основу.

Выявлено, что наибольшей активностью в отношении всех культур обладал образец № 2 на тонкой трикотажной основе (зоны ингибирования, например, *Staphylococcus aureus* (Type) – 20 мм; *Salmonella typhimurium* – 23 мм; 2. *Staphylococcus aureus*; *Bacillus subtilis* – 24 мм), поэтому она была выбрана как оптимальная на данном этапе исследования.

Для теоретического прогнозирования процесса адсорбции было проведено кван-

тово-химическое моделирование молекул веществ в составе следующих классов, присутствующих в настойке: смолы, флавоны, флавонолы, флавононы, кумарины. Расчеты проводились при помощи свободно распространяемой программы MORAC 2009.

На основании анализа литературы, нами были отобраны структуры биологически активных органических соединений, содержащихся в настойке прополиса

Методом имитации отжига были получены модели наиболее стабильных конформаций комплексов фенольных соединений прополиса с ПЭГ (рисунок а) и с целлюлозой (рисунок б). Были рассчитаны средние теплоты образования данных комплексов, которые свидетельствовали о том, что комплексы с ПЭГ менее стабильны.

С целью подтверждения теоретических данных с использованием калориметрического метода были определены тепловые эффекты адсорбции фенольных соединений настойки прополиса на тканевых основах из хлопчатобумажного волокна и на ПЭГ.

Для сравнения тепловых эффектов адсорбции веществ настойки прополиса на различных адсорбентах был использован учебно-лабораторный комплекс «Химия» с модулем «Калориметр», подключенный к компьютеру.

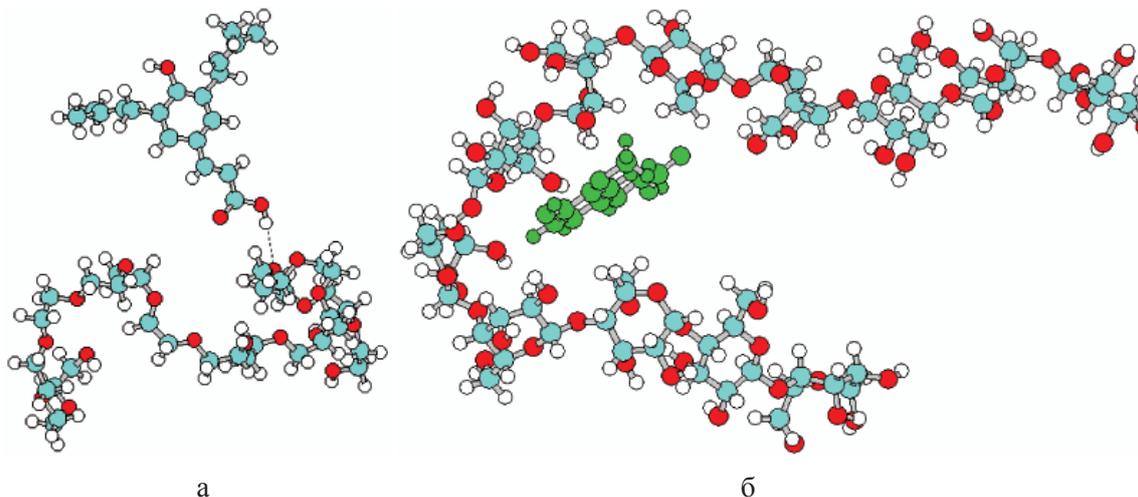
По данным калориметрических измерений, установлено, что тепловой эффект адсорбции фенольных соединений настойки прополиса на ПЭГ-4000 значительно превышает тепловой эффект для образцов хлопчатобумажной ткани. Данное отличие экспериментальных и теоретических тепловых эффектов предположительно объясняется значительно большей удельной поверхностью ПЭГ-4000, так как ткань вводилась в эксперимент в виде суспензии, а ПЭГ-4000 – в виде раствора высокомолекулярного вещества. Данные вычислений

согласуются с результатами количественных исследований кинетики высвобождения фенольных веществ из адсорбентов.

Далее нами была проведена сравнительная оценка антимикробной активности предлагаемого образца №2 раневого покрытия

с прополисом и выпускаемой промышленностью повязкой «ВоскоСорб».

Для определения действующих веществ в предлагаемом раневом покрытии нами была разработана методика анализа полифенольных соединений в повязке.



Трёхмерные структуры комплекса фенольного соединения 17 и ПЭГ-4000 (а) и комплекса фенольного соединения 3 и целлюлозы (б)

При идентификации полифенольных соединений прополиса использовали извлечение из повязок, приготовленное для количественного определения. Измеряли спектр извлечения в области от 200 до 350 нм. На спектре имелся максимум светопоглощения при 290 ± 3 нм, что свидетельствует о наличии полифенольных соединений прополиса. Предварительными исследованиями установлено, что мазевая основа не поглощает спектр излучения в области 290 нм и не оказывает влияния на светопоглощение полифенольных соединений настойки прополиса.

Количественный анализ и время высвобождения полифенольных соединений из раневого покрытия определяли методом непосредственной спектрофотометрии [2]. Для этого проводили измерение оптической плотности извлечения при длине волны 290 нм через 1 час и 2 часа последовательно, используя одну и ту же повязку.

Спустя 1 час после начала извлечения, из повязки высвобождалось около $3,23 \pm 0,62\%$ действующих веществ, что составляет 69,5% от общего количества введенных полифенольных соединений настойки прополиса. Через 2 часа из повязки высвобождалось еще около $1,25 \pm 0,22\%$.

Таким образом, предлагаемое двухслойное раневое покрытие с настойкой

прополиса полностью высвобождает действующие вещества в течение двух часов, что свидетельствует о перспективности дальнейших фармакотехнологических исследований.

Выводы

1. Социологический опрос подтвердил, что 72,0% конечных потребителей используют аппретированные повязки для лечения ран и ожогов. Большинство потребителей (95,0%) положительно относятся к лечебному действию прополиса и пчелиного воска.

2. Разработан состав, технология и проведена оценка качества двухслойного раневого покрытия с настойкой прополиса.

3. Проведено сравнительное изучение антимикробной активности с выпускаемой промышленностью повязкой «ВоскоСорб».

4. На основании результатов теоретического прогнозирования, калориметрических измерений тепловых эффектов и метода имитации отжига получены модели наиболее стабильных конформаций комплексов фенольных соединений прополиса с ПЭГ и целлюлозой.

5. Экспериментальные исследования свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших фармакотехнологических исследований двухслойного раневого покрытия с прополисом.

Список литературы

1. Адамян А.А. Современные перевязочные средства для местного лечения ран / А.А. Адамян, С.В. Добыш // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2005. – №10. – С. 43–47.
2. Алексеева И.В. разработка лекарственных форм для лечения ран: Обзор // Фармация. – 2003. – №2. – С. 43–45.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: в 2 ч. – 3-е изд., перераб. и доп. –Пятигорск, 2003. – 720 с.
4. Дремова Н.Б. Маркетинг в аптеке: шаг за шагом: практическое руководство. – М.: МЦФЭР, 2008. – 198 с.
5. Крутиков М.Г. Местное лечение ран и ожогов / М.Г. Крутиков, А.Э. Бобровников // Рос. аптеки. – 2006. – № 5 (75). – С. 29–31.
6. Правильные средства для лечения ран и ожогов // Фармацевтическое обозрение. – 2007. – № 5 (67). – С. 36.
7. Ростова Н.Б. Рациональное использование лекарственных средств как основа ответственного самолечения / Н.Б. Ростова, А.В. Солонина // Новая аптека. Эффективное управление. – 2010. – №11. – С. 34–37.
8. Фармацевтический маркетинг. Принципы, среда, практика / М.С. Смит [и др.]. – М.: Литерра, 2005. – 383 с.

References

1. Adamjan A.A. Sovremennyye perevjazochnyye sredstva dlja mestnogo lechenija ran / A.A. Adamjan, S.V. Dobysh // Novaja apteka. Aptechnyj assortiment. 2005. №10. pp. 43–47.
2. Alekseeva, I.V. Razrabotka lekarstvennyh form dlja lechenija ran: Obzor /I.V. Alekseeva // Farmacija. 2003. №2. pp. 43–45.

3. Belikov, V.G. Farmaceuticheskaja himija: v 2 ch. – 3-e izd., pererab. i dop. / V.G. Belikov. Pjatigorsk, 2003. – 720 p.
4. Dremova, N.B. Marketing v apteke: shag za shagom. Prakticheskoe rukovodstvo / N.B. Dremova. M.: MCFJeR, 2008. 198 p.
5. Krutikov, M.G. Mestnoe lechenie ran i ozhogov / M.G. Krutikov, A.E. Bobrovnikov // Ros. apteki. 2006. № 5 (75). pp. 29–31.
6. Pravil'nye sredstva dlja lechenija ran i ozhogov // Farmaceuticheskoe obozrenie. 2007. № 5 (67). pp. 36.
7. Rostova, N.B. Racional'noe ispol'zovanie lekarstvennyh sredstv kak osnova otvetstvennogo samolechenija / N.B. Rostova, A.V. Solonina // Novaja apteka. Jefferktivnoe upravlenie. 2010. №11. pp. 34–37.
8. Farmaceuticheskij marketing. Principy, sreda, praktika / M.S. Smit [i dr.]. M.: Literra, 2005. 383 p.

Рецензенты:

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры экономики и управления Пятигорского филиала Российского государственного торгово-экономического университета, г. Пятигорск;

Гришин А.В., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Омск.

Работа поступила в редакцию 15.02.2012.