

## Propomelis – burnos ertmės ir viršutinių kvėpavimo takų ligoms gydyti

Antanas Gendrolis, Liudas Ivanauskas<sup>1</sup>, Audronis Lukošius<sup>2</sup>, Valdemaras Brusokas<sup>2</sup>

Kauno medicinos universiteto Vaistų technologijos ir farmacijos organizavimo katedra

<sup>1</sup>Analizinės ir toksikologinės chemijos katedra

<sup>2</sup>Farmacinės chemijos ir farmakognozijos katedra

**Raktažodžiai:** medus, propolis, etanolis, purškalas.

**Santrauka.** Straipsnyje aprašoma purškalo iš bičių produktų gamyba, kurio paskirtis – burnos ertmės bei viršutinių kvėpavimo takų ligų gydymas ir profilaktika. Parengta optimali purškalo technologija, nustatyta ekstrahento etanolio koncentracija 70 proc. (V/V) ir 15 proc. medaus. Preparatas pavadintas „Propomeliu“. Pritaikytos propomelio analizės metodikos, atlikti stabilumo tyrimai, nustatytas tinkamumo laikas. Parengta norminė ir techninė dokumentacija.

### Įvadas

Įvertinant burnos ertmės bei viršutinių kvėpavimo takų ligų etiologijos ypatybes, kuriant vaistų formas šių ligų gydymui, nauji preparatai turėtų pasižymėti kompleksiniu veikimu. Minėtų ligų gydymui vartojami vaistai – dažniausiai sintetiniai, kurių sudėtyje yra mikrobus naikinančių medžiagų (chlorheksidino), skausmą ir peršėjimą slopinančių medžiagų (lidokaino), mentolio ir kitų. Tačiau preparatai su lidokainu netinka mažiems vaikams, nes lidokainas ne tik mažina skausmą, bet ir slopina burnos ertmės gleivinės jautrumą, todėl vaikas, pats to nejausdamas, gali įsikąsti liežuvį. Be to, perdozavus preparatų, kurių sudėtyje yra lidokaino ar kitokių vietinių anestetikų, gali pasireikšti sunkus šalutinis poveikis (toks, kokių sukelia į veną suleistas lidokainas) (1). Šių vaistų sudėtyje esantis mentolis džiovina burnos gleivinę ir taip padeda mikrobams skverbtis gilyn (2). Pažymėtina ir tai, kad dabar minėtų ligų gydymui vartojami preparatai nepasižymi priešvirusiniu poveikiu, nes šias ligas sukelia ne tik mikrobai, bet ir virusai. Todėl burnos ertmės ir viršutinių kvėpavimo takų ligų gydymo sėkmė dažnai priklauso nuo vaisto pasirinkimo.

Atsižvelgiant į tai, minėtų ligų gydymui pravartu sukurti preparatą, kuris pasižymėtų ne tik plačiu antimikrobiniu veikimu, bet būtų pagamintas iš natūralių vietinių žaliavų, būtų malonaus skonio ir kvapo.

Įvairūs bičių produktai jau nuo seniausių laikų vartojami įvairioms ligoms gydyti (3), ypač plačiai vartojami medus ir propolis.

Medus, kaip vaistinė žaliava, aprašytas užsienio šalių farmakopėjose ir standartuose (4). Senovės Romoje iš medaus buvo gaminama apie 50 preparatų. Klaudijus Galenas siūlė medų vartoti kaip pagrindinę įvairių vaistų sudedamąją dalį. Medaus gydomąjį poveikį sąlygoja jame esančios medžiagos: vitaminai,

aminorūgštys, invertuoti cukrūs, mineralinės medžiagos, fermentai, hormonai ir daugelis kitų. Teigiama, kad meduje yra apie 200 įvairių veikliųjų junginių (5). Kiti autoriai nurodo, kad meduje jų yra per 300 junginių (6, 7). Nustatyta, kad meduje yra ir antimikrobinių medžiagų (8, 9), todėl jo naudojimas burnos ertmės ligų gydymui yra racionalus, nes be minėtų biologiškai aktyvių medžiagų praturtinti medumi preparatai apsaugotų burnos ertmę bei kvėpavimo takus nuo propolio neigiamo šalutinio poveikio.

Propolis yra natūralus antibiotikas, neturintis nepageidaujamo poveikio. Nacionalinio Londono širdies ir plaučių instituto specialistai nustatė, kad bioflavonoidai, kurių esama propolio sudėtyje, stabdo ir naikina antibiotikams atsparių bakterijų dauginimąsi (10, 11). Priešmikrobinis propolio aktyvumas tyrinėtas ir Lietuvoje (12, 13). Be priešmikrobinio veikimo propolis skatina audinių regeneraciją (3, 14), slopina uždegimą ir jo sukeltus simptomus, stimuliuoja imuninę sistemą (2, 15), mažina skausmą (3, 14, 15), efektyviai veikia grybelius (3, 12, 16).

Šio tyrimo tikslas – panaudoti minėtas žaliavas kuriant naują preparatą, parinkti optimalų jų santykį bei tirpiklį, taip pat labiausiai tinkančią vaisto formą burnos ertmės bei viršutinių kvėpavimo takų ligoms gydyti.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo objektas – propolis ir medus, kurių kokybė turi atitikti FS 2:2002 ir FS 310:1999 straipsnių reikalavimus. Tirpiklio etanolio 96 proc. (V/V) kokybė turi atitikti Europos farmakopėjos 01/2002:1317 straipsnio reikalavimus. Vaisto forma – tai purškalas, kurį gaminome maceracijos metodu. Purškalo kokybei ir kiekybei įvertinti naudoti šie analizės metodai: spektrofotometrija, spalvinės ir nusodinamosios reakcijos. Tyrimų duomenys įvertinti statistiniais metodais. Ana-

lizutas imties aritmetinis vidurkis, vidurkio standartinis nuokrypis, dispersija. Kiekvienas bandymas kartotas penkis kartus ( $n=5$ ) (17).

### Rezultatai ir jų aptarimas

Propolio tirpalų gamybai ekstrahentu dažniausiai naudojamas etanolis 96 proc. (V/V) arba 80 proc. (V/V). Tačiau tokios koncentracijos etanolis, ilgai vartojamas burnos ertmės bei viršutinių kvėpavimo takų ligoms gydyti, gali pažeisti burnos gleivinę. Žinant tai, kad skystų preparatų, skirtų purškimui, gamybai naudojant dozuoto veikimo purkštuvus, labai svarbu užtikrinti optimalų etanolio koncentracijos ir medaus santykį, nes priešingu atveju daugiadozėje purškalo pakuotėje gali susidaryti nuosėdų, ir jis neveiks. Derinant abu šiuos veiksnius, atlikę eksperimentą, nustatėme, kad propolio ekstrahavimui galima naudoti etanolį 70 proc. (V/V). Taip pat nustatėme, kad purškalo sudėtyje negali būti daugiau kaip 15 proc. medaus, nes, didinant medaus kiekį, neužtikrinamas patikimas purškalo dozavimas.

Pagamintas purškalo yra skaidrus, rausvai rudos spalvos, malonaus propolio ir medaus kvapo, saldaus skonio skystis. Fenolinių junginių buvimą propolio ir medaus purškale įrodėme spalvinėmis tapatybės reakcijomis su baziniu švino acetato tirpalu (gelsvos spalvos nuosėdos) ir geležies (III) chlorido tirpalu (žalia spalva). Invertuotų cukrų buvimą įrodėme spalvine

reakcija su sidabro nitrato tirpalu (pilkos spalvos nuosėdos), o koncentraciją nustatėme titrimetrijos metodu. Purškalo sausąjį likutį ir etanolio koncentraciją nustatėme pagal Europos farmakopėjos straipsnio reikalavimus. Fenolinių junginių koncentraciją propolio ir medaus purškale nustatėme spektrofotometrijos metodu.

Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, buvo sukurtas naujas propolio ir medaus etanolio purškalo, pavadintas „Propomeliu“.

Propomelio stabilumo tyrimai atlikti laikant  $25\pm 2^\circ\text{C}$  temperatūroje, santykinė drėgmė  $60\pm 5$  proc. Stabilumo tyrimų metu visos preparato serijos išliko stabilios: skaidrios, rausvai rudos spalvos, propolio kvapo.

Etanolio kiekis kito labai nežymiai. Pastebėta jo mažėjimo tendencija. Visose serijose fenolinių junginių kiekis kito taip pat nežymiai ir išliko normalūs (14–20 proc.). Sausojo likučio kiekis laikymo metu pakito labai mažai. Nenustatėme reikšmingo skirtumo tarp sausojo likučio vidurkių priklausomai nuo laikymo trukmės. Invertuotų cukrų kiekis kito nežymiai ir išliko normalus.

Remiantis stabilumo tyrimo duomenimis, nustatyta, kad ši vaisto sudėtis stabili trejus metus. Remiantis šiais duomenimis, paruošta propomelio purškalo norminė ir techninė dokumentacija.

Purškalo kokybės duomenys pateikiami 1 ir 2 lentelėse.

**1 lentelė. Propomelio analizės duomenys**

Serijos žymuo	Išvaizda: skaidrus, rausvai rudos spalvos, propolio kvapo skystis	Sausasis likutis (proc.)	Etanolis (proc.) (V/V)	Invertuoti cukrūs (proc.)	Fenoliniai junginiai (proc.)
001	Atitinka	$5,58\pm 0,05$	53,45	16,35	$2,75\pm 0,23$
002	Atitinka	$6,30\pm 0,09$	55,32	18,50	$2,32\pm 0,18$
003	Atitinka	$6,45\pm 0,07$	51,65	17,36	$3,13\pm 0,15$
004	Atitinka	$5,91\pm 0,06$	54,36	19,12	$2,19\pm 0,21$
005	Atitinka	$5,73\pm 0,07$	52,36	16,31	$2,96\pm 0,22$

**2 lentelė. Propomelio kokybinių rodiklių stabilumo tyrimas laikant preparatą  $25\pm 2^\circ\text{C}$  temperatūroje, santykinė drėgmė  $60\pm 5$  proc.**

Laikotarpis	3 mėn.	6 mėn.	12 mėn.	18 mėn.	24 mėn.	36 mėn.
Sausojo likučio kiekis (proc.)	$5,54\pm 0,03$	$5,57\pm 0,02$	$5,60\pm 0,03$	5,590,05	$5,56\pm 0,04$	5,540,05
Etanolio kiekis (V/V) (proc.)	52,28	52,15	52,21	52,08	51,87	51,36
Invertuotų cukrų kiekis (proc.)	16,15	15,87	15,62	14,23	15,36	15,08
Fenolinių junginių kiekis (proc.)	$2,89\pm 0,25$	$2,92\pm 0,30$	$2,90\pm 0,56$	$2,90\pm 0,23$	$2,84\pm 0,29$	$2,85\pm 0,15$

**Išvados**

1. Sukurta optimali propomelio technologija. Nustatyta, kad propolio tinktūros gamybai geriausia naudoti etanolį 70 proc. (V/V). Propolio purškalo su medumi sudėtyje negali būti daugiau kaip 15 proc. medaus.

2. Sukurtos propomelio purškalo kokybinės ir kiekybinės analizės metodikos.

3. Atlikti propomelio stabilumo tyrimai. Nustatyta trejų metų tinkamumo laikas.

4. Parengta propomelio norminė ir techninė dokumentacija.

**Bee products for treatment of diseases of mouth and upper respiratory tract**

**Antanas Gendrolis, Liudas Ivanauskas<sup>1</sup>, Audronis Lukošius<sup>2</sup>, Valdemaras Brusokas<sup>2</sup>**

*Department of Drug Technology and Pharmaceutical Management,*

*<sup>1</sup>Department of Analytical and Toxicological Chemistry, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Kaunas University of Medicine, Lithuania*

**Key words:** honey, propolis, ethanol, spray.

**Summary.** Production of spray (from bee products), which is used for mouth and upper respiratory tract disease treatment and prevention, is described in this article. The optimal technology of spray is prepared, and concentration of ethanol as extragent 70% and 15% of honey is determined. The preparation is called propomel. Methods of analysis were applied, investigations of stability were performed, time of suitability was determined, as well as the normative and technical documentation was prepared.

Correspondence to L. Ivanauskas, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Kaunas University of Medicine, A. Mickevičiaus 9, 44307 Kaunas, Lithuania. E-mail: liudasi@takas.lt

**Literatūra**

- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's Pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. Medical Publishing Division; 2001.
- Urbanas G. Skauda gerklę. (Sore throat.) Farmacija ir laikas 2003;9:3.
- Lacheler GL. Natiurlih gesundheit mit propolis. München: Südwest Verlag; 1998.
- Kubilienė L, Gendrolis A, Bernatienė R. Medaus, kaip gamtinės žaliavos vaistams gaminti, analizė. (Analysis of honey as a natural source for the manufacturing of drugs.) Medicina (Kaunas) 2001;37(3):267-73.
- Aganin AV. Miod i jievo issledovaniya. (Honey and its analysis.) Saratov; 1985.
- Kedzia B, Helderna-Kedzia E. Produkty pszeol w medycynie. (Products of bees in medicine.) Lublin; 1996.
- Lukjanov NL. Miod. Lecheniya produktami pchelovodstva. (Healing with the products of bees.) Sankt-Peterburg; 1999.
- Wahdan H. Causer of the antimicrobial activity of honey. Infection 1998;26:30-5.
- Malan PC. The antibacterial activity of honey. The nature of antibacterial activity. Bee World 1992;73(1):5-28.
- Mackevičius L, Reingardienė D. Propolis kompleksiskai gydant LOR ligonius. Bičių produktai – sveikatos šaltinis. (Propolis in complex healing of LOR patients. Products of bees – a source of health.) Kaunas; 2000. p. 50-2.
- Grange JM, Davey RW. Antibacterial properties of propolis. J Royal Society Med 1990;83:159.
- Čerkašinas G, Gendrolis A, Pavilionis A, Klimas R. Lietuvoje surinkto propolio antimikrobinis aktyvumas. (Antimicrobial activity of propolis collected in Lithuania.) Medicina (Kaunas) 1997;33:1193-8.
- Pavilonis A, Čerkašinas G, Gendrolis A. Propomedo antimikrobinio aktyvumo tyrimai. (Analysis of antimicrobial activity of propomel.) Medicina (Kaunas) 1999;35:223-8.
- Gendrolis A, Ivanauskas L, Bernatienė R. Prokalmentas naujas natūralių medžiagų preparatas. Bičių produktai – sveikatos šaltinis. (Prokalmento – a new preparation of natural substances. Products of bees – a source of health.) Kaunas; 2000. p. 29-30.
- Grigalienė B, Valiukienė K. Propomedo-2 poveikio pagyvenusio amžiaus žmonėms pirminis tyrimas. (Primary analysis of Propomel – 2nd influence on elderly people.) Sveikatos mokslai 2001;3-4:44-6.
- Baltuškevičius A. Bičių produktai – žmonių sveikatai. (Products of bees for health of people.) Kaunas; 2003.
- Sapagovas J, Vilkauskas L, Rašymas A, Šaferis V. Informatikos ir matematikos statistikos pradžios. (Statistics rudiments of informatics and mathematics.) Kaunas; 2000.

*Straipsnis gautas 2004 03 23, priimtas 2004 06 10*

*Received 23 March 2004, accepted 10 June 2004*