

ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ КАТАЛЬПИ БІГНОНІЄВИДНОЇ ТА ДЕКСПАНТЕНОЛОМ

Володимир Ковальов, Світлана Олійник, Марина
Буряк, Вікторія Пуль-Лузан, Юлія Левачкова,
Олексій Яковенко

Національний фармацевтичний університет,
Україна

Вступ

На сьогодні в практичній фармації спостерігається доцільність розробки м'яких лікарських форм з використанням сучасних основ і активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), ефективних проти резистентних збудників запальних процесів, які впливають на основні патогенетичні процеси в гнійних ранах. Це неодноразово підтверджено клінічними дослідженнями [1, 2, 3, 4]. Навіть з урахуванням успіхів, яких досягла фармацевтична промисловість за останні роки, завдання, щодо створення і вдосконалення лікарських препаратів для місцевого лікування гнійних ран, є актуальним завданням медицини та фармації.

Загоєння ран – це складна і динамічна взаємодія між різними типами клітин, екстрацелюлярним матриксом, цитокінами і факторами росту. Гемостаз, запалення, міграція і проліферація клітин, скорочення рани і її ремоделювання є різними, але поділяються на фази процесу загоєння рани. Загоєння шкірних ран – це складний фізіологічний, біохімічний, клітинний і молекулярний процес, який досі повністю не вивчено. Загоєння ран включає в себе фази: гемостазу, запалення, проліферації і ремоделювання [8, 9, 10].

Проліферативна фаза починається після первинної запальної реакції на травму. Клітини і цитокіни у цій фазі забезпечують необхідні стимулюючі фактори для подальшого виробництва функціональної шкіри. Основні і провідні процеси, які відбуваються під час цієї фази, включають повторну епітелізацію, ангиогенез і фіброплазію [9, 10].

Для створення і вдосконалення препаратів для місцевого лікування гнійних ран, ведеться активний пошук антимікробних речовин рослинного походження, які можна було б використовувати з цією метою. Нашу увагу привернув сухий екстракт листя катальпи бігнієвидної отриманий на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету доц. Демешко О. В.

Хімічний склад екстракту представлений широким спектром біологічно активних речовин і, насамперед, фенольних сполук, які проявляють високу антимікробну, протизапальну, знеболювальну, сечогінну та репаративну активності. Загоєння ран і бактеріцидна дія кори, плодів і листя катальпи бігнієвид-

ної (*Catalpa bignonioides*) пояснюється наявністю в рослині фітонцидів. Листя катальпи використовують при лікуванні карбункулів, струпів, абсцесів, їх відваром промивають очі при помутнінні рогівки [5, 6, 7].

Таким чином, розробка гелів з сухим (гідрофільна фракція) екстрактом листя катальпи і порівняння їх антимікробних властивостей з використанням найбільш поширених інфекційних патогенів у ранах є актуальною.

Метою роботи було вивчення технологічних властивостей та антимікробної активності гелю з гідрофільним екстрактом катальпи бігнієвидної та декспантенолом, для лікування ран на фазі проліферації.

Матеріали та методи. Сухий гідрофільний екстракт листя катальпи бігнієвидної (СГЕЛКБ) отримано на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом доц. Демешко О. В. Хімічний склад екстракту представлений широким спектром біологічно активних речовин і, насамперед, фенольних сполук, які володіють високою антимікробною, протизапальною, знеболювальною, сечогінною та репаративною активністю. Кількісне визначення екстракту листя катальпи бігнієвидної (КБ) дозволило виявити: фенольних речовин 4,76 %, гідроксикоричних кислот 3,42 % і флавоноїдів 1,88%. Були вивчені основні чисельні показники, такі як вологість, яка становить $9,98 \pm 0,08$ %, і загальна зольність (-) $9,38 \pm 0,8$ %. Екстракт катальпи являє собою коричневий або світло-коричневий порошок з характерним запахом, слабо розчинний у воді, розчинний у гідрофільних розчинниках [5, 6, 11].

Декспантенол (Dexpanthenol) – безбарвний або жовтуватий, глейкий порошок або глейка безбарвна рідина. Легко розчинний у воді, спирті, важко розчинний в ефірі. Номер CAS: 81-13-0, молекулярна формула: $C_9H_{19}NO_4$, Молярна маса: 205.251 г/мол. Використовується як стимулятор репаративних та регенеративних процесів. Виробник: “BASF AG”, Німеччина.

Всі використовувані допоміжні речовини відповідають вимогам відповідної документації. Реагенти, використані при фізико-хімічних дослідженнях, були виготовлені на основі рекомендацій ДФУ. Допоміжні речовини: вода очищена (CAS № 7732-18-5), Новеон® полікарбофіл (CAS № 9003-97-8), твін-80 (CAS № 9005-65-6), метилпарабен (CAS 99-76-3).

Опис. Органолептично досліджували зовнішній вигляд і характерні ознаки зразків гелів (забарвлення, запах, консистенцію, тощо). Лікарські форми досліджувались щодо наявності / відсутності ознак фізичної нестабільності (агрегація часток, коагуляція, коалесценція, розшарування, тощо) [12].

Визначення забарвлення і запаху. Зовнішній вигляд, забарвлення та запах визначали, переглядаючи мазки гелю, нанесені на предметне скельце шаром завтовшки 2–4 мм [12].

Визначення однорідності. Дослідження проводили за методикою, наведеною в монографії ДФУ 2.0., Т. 3 «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках»

[12]. По чотири проби досліджуваного зразка масою 20–30 мг, поміщали між двома предметними скельцями, притискаючи їх для утворення зон діаметром 2 см. Отримані проби розглядали на відстані 30 см від очей. Зразок гелю вважали однорідним, якщо в усіх чотирьох пробах не виявлялися видимі частинки, включення та ознаки фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення проводили додатково ще на восьми пробах, всі з яких повинні витримувати даний тест [12].

Мікробіологічні дослідження гелю проводили в лабораторії біохімії і контролю мікробних поживних середовищ Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України під керівництвом старшого наукового співробітника Осолодченко Т. П.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ для встановлення антимікробної активності гелю використовуються наступні штами: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885/653 [17].

Визначення рН 10% водних розчинів модельних зразків гелей проводили за методикою ДФУ, стаття 2.2.3. «Потенціометричне визначення рН» [13]. Вимірювання проводились при кімнатній температурі, прилад калібрували з використанням стандартних буферних розчинів, статистичну обробку даних проводили за методикою ДФУ, стаття 5.3. «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень» [13, 14].

Визначення осмотичної активності гелю та

гелевої основи проводили методом рівноважного діалізу крізь напівпроникну мембрану. Дослиди проводили при температурі 34 ± 1 °C – температура шкіри людини, що досягалося за допомогою термостатування. Зважування проводили на терезах AXIS з точністю до 0,01 г.

Результати та обговорення

У виробництві лікарських препаратів у формі гелю одним з популярних полімерів є новеон. У порівнянні з іншими сучасними гелеутворювачами новеон має низку переваг: простота технології (не вимагає нагрівання), має оптимальні органолептичні властивості (безбарвний, прозорий або трохи мутний гель, без запаху і смаку), рН знаходиться в нейтральному діапазоні, в'язкість і біоадгезивні властивості варіюють в широкому діапазоні. Концентрації екстракту листя катальпи, а також склад основи гелю були підібрані на основі аналізу літератури та попередніх досліджень [5, 15, 16].

Склад досліджуваного зразка гелю: СГЕЛКБ – 5 %, декспантенол – 3 %, полісорбат- 80 – 5 %, Новеон® – 1 %, метилпарабен – 0,001 %, ТЕА до рН 5,0, вода очищена до 100 %.

Органолептичні властивості гелю оглядали візуально. Перевірялись такі ознаки: однорідність, прозорість, забарвлення, запах. Критерієм однорідності була відсутність окремих видимих частинок компонентів, сторонніх домішок, а також ознак коагуляції, агрегації частинок, розшарування фаз. Результати наведені табл. 1

Таблиця 1 – Вивчення органолептичних властивостей гелю

Показники якості	гель із СЕЛКБ 5 %	гель із СЕЛКБ 5 % після 10 днів зберігання
Колір	світло-коричневий	світло-коричневий
Запах	специфічний	специфічний
Розшарування	не спостерігається	не спостерігається
Консистенція	густа	густа
Однорідність	однорідний	однорідний
Прозорість	прозорий	прозорий

Досліджуваний лікарський засіб за зовнішнім виглядом – однорідний, прозорий гель, світло-коричневого кольору зі специфічним запахом екстракту катальпи. Отримані результати показують, що при зберіганні протягом 10 днів при кімнатній температурі, органолептичні властивості зразка гелю не змінились.

Антимікробну активність зразків гелю визначали методом дифузії в агар. Результати дослідження антимікробної активності зразків гелю методом дифузії в агар наведені в табл. 2.

Результати досліджень показали, що зразок гелю із СГЕЛКБ 5 % володіє слабкою чутливістю до штамів *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, та *C. albicans*; помірною до *S. aureus* та *B. subtilis*. Отримані дані антимікробної активності зразка гелю дозволяють стверджувати, що при зберіганні протягом 10 днів при кімнатній температурі, антимікробна активність зразка гелю не змінилася.

Таблиця 2 – Визначення антимікробної активності зразків гелю

Тест-мікроорганізми	Діаметр зони затримки росту, мм	
	гель із СЕЛКБ 5 %	гель із СЕЛКБ 5 % після 10 діб зберігання
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	16,3 ± 1,1	16,0±0,7
<i>E. coli</i> ATCC 25922	12,7±1,6	12,7±1,2
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	11,7±0,9	11,7±0,6
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	17,8±0,9	17,8±1,3
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	12,5±0,5	12,8±1,7
<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	11,3±1,2	11,2±1,1

Примітка: n=6, P =95

Водневий показник, один з факторів, які значно впливають на загоєння опіків. рН фактор – один з індикаторів гелю, що впливає на стабільність гелю під час зберігання, описує фізичні і хімічні процеси, які відбуваються у лікарському препараті (руйнування, взаємодію компонентів, тощо). рН є істотним для

оцінки терапевтичних властивостей гелю і може супроводжувати інактивацію біологічної активності компонентів.

Потенціометрично досліджено рН 10 % водного розчину гелю за методикою наведеною у ДФУ 2.0. (табл. 3) [12].

Таблиця 3 – Визначення рН 10 % водного розчину гелю

m	n	X _i	X _{ср}	S ²	S _{ср}	P	t(P, n)	Довірчий інтервал			ε, %
6	5	5,36	5,42	0,041840000	0,0835	0,95	2,78	5,42	±	0,2321	4,2832
		5,41									
		5,19									
		5,24									
		5,71									
		5,61									

За результатами досліджень встановлено, що рН зразку 5,42 ± 0,23.

Осмотична активність є важливим показником м'яких лікарських форм, призначених для лікування опіків і ран. Нанесення на ушкоджену шкіру лікарської форми з високою осмотичною активністю призводить до її дегідратації, що викликає роздратування і перешкоджає загоєнню.

Ефективність терапії з використанням лікарських препаратів з високою осмотичною активністю може значно уповільнити загоєння ран. Для застосування на другій і третій стадіях загоєння ран рекомендовано застосування м'яких лікарських форм із середньою та низькою осмотичною активністю. Відповідними показниками величини осмотичної активності характеризуються гелі, у тому числі гелеутворювач новеон [2, 5, 7].

Результати вивчення осмотичної активності зразків наведені на рис 1.

Результати експерименту (рис. 1) показали, що зразок гелю проявляє низьку осмотичну активність і адсорбує за 8 годин експерименту приблизно 26 %

води і не буде пошкоджувати грануляційну тканину.

Висновки

- Обґрунтовано доцільність розробки гелю з екстрактом катальпи бігнонієвидної та декспантенолом для лікування ран на фазі проліферації.
- Досліджуваний гель проявляє антимікробну активність по відношенню до референтних мікроорганізмів.
- Значення рН становить 5,42 ± 0,23, що свідчить про можливість застосування гелю при лікуванні опіків.
- Вивчено осмотичні властивості гелю. Зразок гелю показує низьку осмотичну активність і адсорбує за 8 годин приблизно 26 % рідини.

Перспективи подальших наукових досліджень

Таким чином, колектив авторів вважає гель, що містить екстракт листя катальпи та декспантенол перспективним для подальших досліджень та використання при лікуванні ран та опіків.

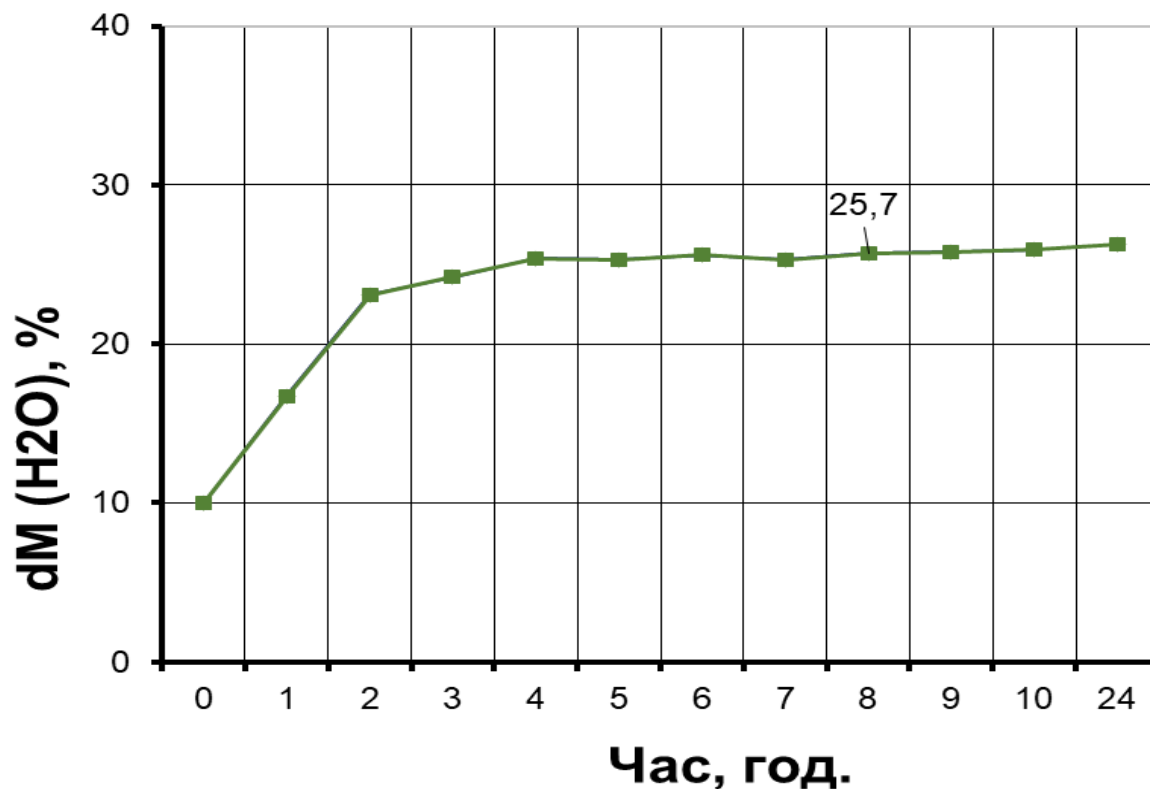


Рис. 1. Залежність осмотичної активності гелю, $n=3$, $P=95$

Подяку колектив авторів висловлює співробітникам, які брали участь у виконанні певних розділів статті: старшому науковому співробітнику Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України Осолодченко Т. П. та доценту кафедри фармакогнозії Національного фармацевтичного університету Демешко О. В.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Study of the antimicrobial activity and technological properties of a gel with catalpa bignonioides extract and dexpanthenol

Volodymyr Kovalyov, Svitlana Oliinyk, Marina Buryak, Viktoriia Pul-Luzan, Yuliia Levachkova, Oleksiy Yakovenko

Introduction. To create and improve existing medicines for the local treatment of purulent wounds, an active search for plant substances with a pronounced antimicrobial effect is underway. At the Department of Pharmacognosy of the National University of Pharmacy, Associate Professor Demeshko O. V. obtained a dry extract of *Catalpa bignonioides* leaves. The chemical composition of the extract is represented by a wide range of biologically active substances and, above all, phenolic compounds, which exhibit high antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, diuretic and reparative activity. The wound healing and bactericidal effect of the bark, fruits and leaves of *Catalpa bignonioides* is explained by

the presence of phytoncides in the plant. The chemical composition and wide range of therapeutic activity of the extract of *Catalpa bignonioides* leaves makes it promising for use in the development of medicines with antimicrobial action. Thus, the development of gels with dry (hydrophilic fraction) extract of catalpa leaves and the study of antimicrobial and technological properties of the developed gel is relevant. **The purpose of the study.** Technological properties and antimicrobial activity investigation of a gel containing hydrophilic extract of *Catalpa Bignonia* and Dexpanthenol for the wounds on the proliferation phase treatment. **Materials & methods.** The quality control of the developed gel products for the treatment of wounds and burns was carried out in accordance with the methods and recommendations given in SPhU 2.0., Volume 1, section "Soft medicinal products for dermal application". The results of the research were statistically processed in accordance with the requirements of SPhU 2.3 of Article 5.3. **Results & discussion.** Noveon is one of the popular polymers used in the production of medicinal products in gel form. *Catalpa* leaf extract concentrations as well as gel base composition were selected based on literature review and previous studies. The composition of the studied gel sample: *Catalpa* leaf extract – 5%, Dexpanthenol – 3%, polysorbate 80 – 5%, Noveon® – 1%, methylparaben – 0.001%, TEA to pH 5.0, purified water to 100%. The medicine under study looks like a homogeneous, transparent gel, light brown in color with a specific smell

of catalpa extract. The obtained results show that when stored for 10 days at room temperature, the organoleptic properties of the gel sample did not change. The antimicrobial activity of the gel samples was determined by the agar diffusion method. The results of the research showed that the gel sample with Catalpa leaf extract – 5% has a weak sensitivity to *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* and *C. albicans*; moderate to *S. aureus* and *B. subtilis*. The obtained data on the antimicrobial activity of the gel sample allow us to state that the antimicrobial activity of the gel sample did not change when stored for 10 days at room temperature. The pH of a 10% aqueous solution of the gel was investigated potentiometrically according to the method given in SPhU 2.0. According to the results of research, it was established that the pH of the sample is 5.42 ± 0.23 . The effectiveness of therapy using drugs with high osmotic activity can significantly slow down wound healing. For use in the second and third stages of wound healing, the use of soft dosage forms with medium and low osmotic activity is recommended. The investigated gel sample exhibits low osmotic activity and adsorbs up to 26% of water within 8 hours of the experiment and does not damage the granulation tissue. **Conclusion.** The researched gel shows antimicrobial activity against the strains that are more often sown on wounds. The pH value is 5.42 ± 0.23 , which indicates the possibility of using the gel in the treatment of burns. The osmotic properties of the gel were studied. The gel sample shows low osmotic activity and adsorbs approximately 26% of liquid in 8 hours.

Key words: gel, extract of Catalpa bignonioides, technology, dexpanthenol.

References

1. Gushiken, L.F.S.; Beserra, F.P.; Bastos, J.K.; Jackson, C.J.; Pellizzon, C.H. Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life* 2021, 11, 665. <https://doi.org/10.3390/life11070665>.
2. Meskini M., Ghorbani M., Bahadoran H., Zaree A., Esmaili D. Zoush Ointment with the Properties of Antibacterial Moreover, Burn Wound Healing. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2019 Apr 2;26(1):349–55. doi:10.1007/s10989-019-09841-3.
3. Rodrigues M., Kosaric N., Bonham C.A., Gurtner G.C.. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews* [Internet]. 2019;99(1):665–706. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00067.2017>
4. Bobrytska L.O., Kovalev V.V., Spirydonov S.V., Ivko T.I., Germanyuk T.A., Gordziewska N.G. Diaplant-Neo: Complex Therapy of Acute Intestinal Infections. *Trends in Pharmaceutical Research and Development | B P International* [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 10];2:145–53. Available from: <https://bp.bookpi.org/index.php/bpi/catalog/book/192>
5. Demeshko O.V., Romanova S.V., Kovalyov V.V., Batiuchenko I.I.. Research of biologically active

- compounds of catalpa (*Catalpa bignonioides* Walt.). *Farmatsevychnyi zhurnal*. 2020 May 7;2(2):52–8. doi:10.32352/0367-3057.2.20.05.
6. Torres Carola Analía, Nuñez María Beatriz, Isla María Inés, Castro Marcela Paola, González Ana Marta, Zampini Iris Catiana. Antibacterial Activity of Tinctures from Tree leaves belonging to the Bignoniaceae family and their Synergistic Effect with Antibiotics. *Pharmacognosy Journal*. 2015 Aug 27;7(6):400–5. doi:10.5530/pj.2015.6.15.
7. Torres C.A., Pérez Zamora C.M., Nuñez M.B., Gonzalez A.M. In vitro antioxidant, antilipoxygenase and antimicrobial activities of extracts from seven climbing plants belonging to the Bignoniaceae. *Journal of Integrative Medicine* [Internet]. 2018 Jul 1;16(4):255–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759936/>
8. Dubey P., Bansal V., Mowar A., Bansal R., Gupta M., Rajput A.. Proud Flesh: a Complicated Wound Healing—Case Report and Review of Literature. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2020 Mar 9; <https://doi.org/10.1007/s12663-020-01344-9>.
9. Pakyari M., Farrokhi A., Maharlooei M.K., Ghahary A. Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Advances in Wound Care*. 2013 Jun;2(5):215–24. doi:10.1089/wound.2012.0406.
10. Veith A.P., Henderson K., Spencer A., Sligar A.D., Baker A.B. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019 Jun;146:97–125. doi:10.1016/j.addr.2018.09.010.
11. Wijesinghe U., Thiripuranathar G., Mena F., Almukhlifi H. Eco-friendly Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles and Assessment of its Activities as Efficient Antioxidant Agent. *Current Nanoscience*. 2022 May 13;18. DOI: 10.2174/1573413718666220513094848
12. State Pharmacopoeia of Ukraine / State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". 2nd edition Kharkiv: State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicinal Products", 2015. Vol. 3. P. 707-709
13. State Pharmacopoeia of Ukraine / State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". — 2nd edition. — Addendum 2. — Kharkiv: State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicines", 2018. — P. 29-30.
14. State Pharmacopoeia of Ukraine / State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". — 2nd edition. — Addendum 3. — Kharkiv: State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicines", 2018. — P. 145-281.
15. Kovalyov V.V., Borodina N. V., Kovalyov V. M., Kovalyov V. M. Study of the antimicrobial activity of ointments with a lipophilic extract of willow willow shoots. *News of Pharmacy* No 2(100) 2020. C. 31-36.

DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.20.29>

16. Soloviova, A. V., Kalyuzhnaya, O. S., Khokhlenkova, N. V., & Dvinskykh, N. V. (2023). Research on the development of the composition and technology of emulgel with a probiotic component for the treatment of infectious and inflammatory diseases. *News of Pharmacy*, 106(2), 31-37.

17. Viltsanyuk, O. A., Kravchenko, V. M., Osolodchenko, T. P., & Rezanova, V. G. (2024). Antimicrobial Activity Of Mesh Implants Made Of Polypropylene Modified With Silver Nanoparticles And Carbon Nanotubes. *Kharkiv Surgical School*, (2-3), 47-53.

<https://doi.org/10.37699/2308-7005.2-3.2024.10>