

РОЗРОБКА ФІТОЗАСОБУ ІЗ ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Фуклева Л.А.¹, Пучкан Л.О.²

Кафедра фармакогнозії, фармхімії і технології ліків¹, кафедра технології ліків², Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Вступ. У зв'язку з розвитком фармацевтичної галузі на аптечних полицях з'являється все більше готових лікарських засобів, а обсяг продукції, виготовленої в умовах аптеки, суттєво зменшився. Препарати, виготовлені в умовах аптеки, стають все менш доступними для населення. Проте найчастіше саме вони забезпечують індивідуальний підхід до проведення раціональної фармакотерапії кожного пацієнта.

Натомість в Європі та США екстемпоральне виготовлення лікарських засобів вже тривалий час позиціонується як розробка препаратів для потреб кожного конкретного споживача (personal drug – персональні ліки).

Сучасні технології фармацевтичної промисловості дозволяють створювати нові лікарські форми для профілактики та лікування різних захворювань. Незважаючи на велику кількість синтетичних лікарських засобів, які використовуються в сучасній медицині, не втрачають своєї актуальності фітопрепарати на рослинній основі, лікувальна цінність яких обумовлена вмістом цілого комплексу біологічно активних речовин.

Якісне лікування запальних і бактеріальних гінекологічних захворювань у жінок має медичне і соціальне значення. Використання лікарських рослин і біологічно-активних речовин на їх основі є одним з широко вживаних методів лікування зазначених процесів.

Значне місце займає ефірна олія чебрецю звичайного представника роду *Thymus L.* (чебрець) родини *Lamiaceae L.*, яка містить високі концентрації

біологічно активних речовин фенольної, терпенової та флавоноїдної природи, та проявляє широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, протимікробну, антиоксидантну, протигрибкову).

Ефірній олії чебрецю звичайного притаманна відсутність резистентності при тривалому використанні, практична нешкідливість, гарна переносимість та наявність вітчизняного серійного випуску, тому вона являється перспективним об'єктом для досліджень [1].

Ефірні олії роду *Thymus L.* застосовують у медичній практиці для лікування захворювань травних органів та печінки, виразках шлунку; гострих і хронічних інфекціях дихальних шляхів, при опіках, вегетосудинній дистонії, глистяних інвазіях, мочестатевих органів [7, 8, 9].

Впровадження сучасних технологій в клінічну мікробіологію дозволило суттєво розширити дослідження і підтвердити, що негативний вплив факторів зовнішнього середовища на мікрофлору організму, різної локалізації, в тому числі піхви, веде до розвитку різноманітних патологічних процесів, як запального так і не запального генезу, що інколи не дозволяє вірно підібрати етіотропну терапію.

До запальних захворювань специфічної етіології відносяться вагініти, вульвіти, кандидози [3, 6].

Антисептичні препарати, які використовуються в сучасній медицині не повністю задовольняють хворих. Вони мають певні негативні наслідки. Це алергічні реакції та побічні ускладнення (рецидивуючі запальні захворювання, патологічні маточні кровотечі та ін.). У зв'язку з цим доречно було б використання фітопрепаратів, які б не мали такого негативного впливу на слизову оболонку піхви, та здатні покращувати якісний склад мікрофлори піхви, та можливо виготовити в аптеці за фіторецептом лікаря [10].

Об'єктом дослідження були обрані: овулі з ефірною олією чебрецю звичайного, склад яких був розроблений методами математичного

планування та моделювання експерименту. У досліджах визначали тимол, кількість якого в ефірній олії чебрецю звичайного складала 30% від загальної кількості всіх компонентів [5].

Метою дослідження було встановлення деяких параметрів фармацевтичної доступності досліджуваного фітозасобу - овулів з ефірною олією чебрецю звичайного: К вивільнення та Т 50% - період напіввивільнення тимола.

Матеріали та методи дослідження. При оцінці ефективності лікарського фітозасобу велике значення приділялось встановленню параметрів фармацевтичної доступності в досліджах «in vitro».

Об'єктом дослідження були вагінальні овулі складом: поліпропіленгліколь + проксанол 268 + ПЕО₄₀₀ + твін 80 + ефірна олія чебрецю звичайного .

Кількість ефірної олії чебрецю звичайного в лікарській формі складала 5% від загальної маси лікарського засобу. Концентрація ефірної олії чебрецю звичайного була підібрана на підставі мікробіологічних досліджень. Параметром оптимізації була кількість тимола, вивільного з лікарських форм за певні проміжки часу.

Для визначення тимола, в досліджах «in vitro», був використаний метод діалізу через напівпроникну мембрану та титриметричний метод аналізу.

Визначення тимола із лікарської форми методом діалізу по Л. Крувчинському проводили згідно Державної фармакопеї України [2].

Лікарську форму розміщували в спеціальній пристрій для діалізу, імітуючий проникнення лікарської речовини на слизові оболонки тканевого субстрату. Моделю напівпроникаючої мембрани був целофан (марки «Купроксат») з площею 9 см², товщиною 0,09 мм. В якості акцепторної фази використовували 20 мл 0,1 Н натрієвої луги. В ході експерименту система термостатувалась при температурі 37 ± 2⁰С. Проби відбирались в кількості

5мл крізь певні проміжки часу (15, 25, 35, 45, 55, 65 хв.). Після взяття проби проводили відповідне поповнення акцепторної фази (5мл).

Титриметричним методом аналізу (броматометричним) визначали кількість вивільненого тимолу із лікарської форми. За отриманими результатами будували діаграму залежності кількості вивільненого тимолу від часу, яка представлена на рис. 1 [4].

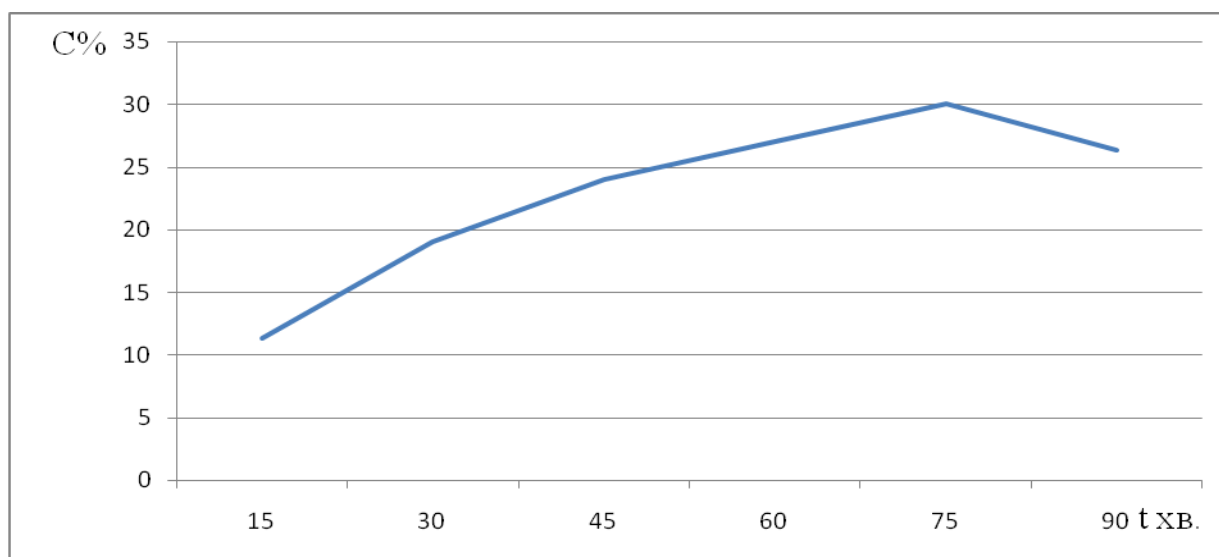


Рисунок 1. – Кінетична крива вивільнення тимолу із овулів із ефірною олією чебрецю звичайного.

Згідно отриманих результатів з розробленого складу тимол вивільняється поступово, і вже через 75 хвилин із овулів вивільняється 30 % тимолу. Розраховані константа вивільнення та період напіввивільнення тимолу з лікарського фітозасобу, становлять: $K_{\text{вив.}} = 0,04 \text{ хв}^{-1}$, $T_{50\%} = 35,8 \text{ хв.}$

Результати та їх обговорення. Отримані результати вагінальної лікарської форми свідчать, що фітозасіб володіє високими показниками фармацевтичної доступності $T_{50\%}$, для овулів рівняється 35,8 хвилин, що передбачає їх високу біологічну доступність в досліді «in vivo», та дає

можливість рекомендувати для пролонгованої дії вагінальні овулі в гінекологічній практиці.

Висока протимікробна та протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного встановлена по відношенню на штами: *Candida albicans* (ATCC-885653), *Candida utilis* (клініч.), *Candida albicans* (клініч.), мікст-дріжджі № 1; бактеріостатичну дію на штами бактерій *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus pyogenes* (клініч.), *Escherichia coli* (клініч.) та *Klebsiella pneumoniae* (клініч.). Ефірна олія чебрецю звичайного є перспективною для створення нових м'яких фітопрепаратів протигрибкової та протимікробної дії для лікування гінекологічних захворювань у жінок (хламідіоз, кандидоз, вагіноз).

Висновки:

1. Вивчені кінетичні закономірності вивільнення тимолу з овулів з ефірною олією чебрецю звичайного.
2. Знайдені константи вивільнення та періоди напіввивільнення тимолу з лікарської форми, дозволить рекомендувати овулі з ефірною олією чебрецю звичайного для подальших біологічних досліджень.
3. Встановлена висока протимікробна і протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного по відношенню до штамів патогенних грибів, а також паличок і бактерій.

Література:

1. Васюков В. М. Обзор тимьянов (*Thymus L., Lamiaceae*) Самарской области / Известия Самарского научного центра РАН. – 2012. - Т. 14, № 1. – С. 64 – 68.
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 3. /Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2009. – 279 с.

3. Лечение неспецифических вагинитов влажными суппозиториями на полимерных основах / В. Ф. Беженарь, А. Н. Дрыгин, В. А. Михайлюкова, Л. Н. Ерофеева // Клиническая больница. – 2013. – № 4 (06). – С. 50-56.
4. Малецька З. В. Вивчення осмотичних властивостей вагінальних супозиторіїв комбінованої дії з антимікробною та протизапальною активністю / З. В. Малецька, Л. Л. Давтян // Фармацевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 57-61.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко [та ін.]; під. ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368с.
6. Обгрунтування складу песаріїв «Фітовагін» для лікування запальних гінекологічних захворювань / Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, А. В. Малоштан // Клінічна фармація. – 2011. – № 1. – С. 30-33.
7. Противогрибковая активность некоторых эфирных масел / Л. П. Быкова, О. А. Седельникова, Ю. В. Корначева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 66-67.
8. Фенольные соединения и антиоксидантная активность уральских представителей рода Thymus (Lamiaceae) / Л. И. Алексеева, Л. В. Тетернюк, А. Г. Быструшкин, А. Булышева // Раст. ресурсы. – 2012. № 1. – С. 110 – 118.
9. Фуклева Л. А. Изучение состава и возможность использования чабреца обыкновенного и крымского в фармацевтической практике / Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан // Научные ведомости БелГУ. – Белгород : Изд-во НИУ БелГУ, Серия : Медицина. Фармация. – 2013. – № 18 (161). – С. 207 – 210.
10. Vaginal films for drug delivery / R. M. Machado, A. Palmeira-De-Oliveira, J. Martinez-De-Oliveira [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. –2013. – Vol. 102, № 7. – P. 2069-2081.