

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.454.2.011:582.929.4-035.85

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.8>

Л. А. Фуклева, Л. О. Пучкан

Запорізький державний медичний університет, Україна

Розробка лікарської форми з ефірною олією чебрецю звичайного для профілактики гінекологічних захворювань

Мета роботи. Визначення параметрів фармацевтичної доступності фітозасобу для профілактики гінекологічних захворювань – овулів з ефірною олією чебрецю звичайного (констант, що характеризують кінетику вивільнення та період напіввивільнення тимоли ($T_{1/2}$)).

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були овулі з ефірною олією чебрецю звичайного. За допомогою методу діалізу через напівпроникну мембрану та титриметричного методу аналізу в досліджах *in vitro* проводили визначення тимоли в лікарській формі. Лабораторними методами аналізу вивчали антибактеріальні властивості та бактеріостатичну дію досліджуваних зразків ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного.

Результати та їх обговорення. Якісне лікування запальних та бактеріальних гінекологічних захворювань у жінок має медичне та соціальне значення. Використання лікарських рослин та біологічно активних речовин на їх основі є одним з широко вживаних методів лікування зазначених процесів. Представники роду *Thymus* L. (чебрець) родини *Lamiaceae* L. містять високі концентрації біологічно активних речовин фенольної, терпенової та флавоноїдної природи, які проявляють широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, антимікробну, антиоксидантну та ін.) і досить низьку токсичність.

Висновки. Зроблена оцінка ефективності та якості нової лікарської форми овулів з ефірною олією чебрецю звичайного. Визначені параметри фармацевтичної доступності, необхідні при пошуку нового лікарського фітозасобу. Підтверджений оптимальний склад розробленого фітопрепарату. Використані сучасні методики досліджень. Використання повторних досліджень у досліджах *in vitro* дало змогу збудувати достовірні графіки залежності концентрації вивільнення тимоли від часу. Встановлена висока антимікробна і протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного по відношенню до штамів патогенних грибів роду *Candida*, а також паличок і бактерій *St. aureus*, *St. pyogenes*, *B. anthracoides*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*.

Ключові слова: вагінальні захворювання; ефірна олія чебрецю звичайного; фармацевтична доступність; антибактеріальна активність

L. A. Fukleva, L. O. Puchkan
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Development of a medicinal form with the essential oil of Thyme for the prophylaxis of gynecological diseases

Aim. To determine parameters of the pharmaceutical availability of the herbal medicine for the prophylaxis of gynecological diseases – egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme (the constants characterizing the kinetics of release and the half-release of thymol ($T_{1/2}$)).

Materials and methods. The study object was egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme. Using the dialysis method through a semi-permeable membrane and the titrimetric method of analysis thymol was determined in a medicinal form in the *in vitro* experiments. The antibacterial properties and the bacteriostatic effect of the samples of the essential oil and egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme were studied using the laboratory methods of analysis.

Results and discussion. The qualitative therapy of inflammatory and bacterial gynecologic diseases in women has great medical and social importance. The use of medicinal plants and biologically active substances on their basis is one of the most widely spread methods for treating these pathologies. Representatives of *Thymus* L. (*Thyme*) genus of *Lamiaceae* L. family contain high concentrations of biologically active substances of phenolic, terpenes and flavonoid origin exhibiting a wide range of the pharmacological activity (anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant, etc.) and possessing rather low toxicity.

Conclusions. The estimation of efficiency and quality of a new medical form of egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme is given. The parameters of pharmaceutical availability required when searching a new herbal medicine have been conducted. The optimal composition of the herbal medicine developed has been confirmed. The modern methods of research have been used. In the *in vitro* experiments the use of repeated research has allowed us to build the reliable graphs of the dependence of the concentration of thymol release from time. The high antibacterial and antimycotic effects of the essential oil and egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil from Thyme have been determined in relation to strains of *Candida* pathogenic fungi, as well as bacilli and bacteria of *St. aureus*, *St. pyogenes*, *B. anthracoides*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*.

Key words: vaginal diseases; essential oil of Thyme; pharmaceutical availability; antibacterial activity

Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Разработка лекарственной формы с эфирным маслом чабреца для профилактики гинекологических заболеваний

Цель работы. Определение параметров фармацевтической доступности фитопрепарата для профилактики гинекологических заболеваний – овулей с эфирным маслом чабреца (констант, характеризующих кинетику высвобождения и период полувыведения тимола ($T_{1/2}$)).

Материалы и методы. Объектом исследования были овули с эфирным маслом чабреца обыкновенного. С помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану и титриметрического метода анализа в опытах *in vitro* проводили определение тимола в лекарственной форме. Лабораторными методами анализа изучали антибактериальные свойства и бактериостатическое действие исследуемых образцов эфирного масла и вагинальных овулей с эфирным маслом чабреца обыкновенного.

Результаты и их обсуждение. Качественное лечение воспалительных и бактериальных гинекологических заболеваний у женщин имеет медицинское и социальное значение. Использование лекарственных растений и биологически активных веществ на их основе является одним из широко применяемых методов лечения указанных процессов. Представители рода *Thymus* L. (чабрец) семьи *Lamiaceae* L. содержат высокие концентрации биологически активных веществ фенольной, терпеновой и флавоноидной природы, которые проявляют широкий спектр фармакологического действия (противовоспалительное, противомикробное, антиоксидантное и др.) и достаточно низкую токсичность.

Выводы. Дана оценка эффективности и качества новой лекарственной формы овулей с эфирным маслом чабреца обыкновенного. Определены параметры фармацевтической доступности, которые необходимы при поиске нового лекарственного фитопрепарата. Подтвержден оптимальный состав разработанного фитопрепарата. Используются современные методики исследований. Использование повторных исследований в опытах *in vitro* позволило построить достоверные графики зависимости концентрации высвобождения тимола от времени. Установлена высокая противомикробная и противогрибковая активность эфирного масла и вагинальных овулей с эфирным маслом чабреца обыкновенного по отношению к штаммам патогенных грибов рода *Candida*, а также палочек и бактерий *St. aureus*, *St. pyogenes*, *B. anthracoides*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*.

Ключевые слова: вагинальные заболевания; эфирное масло чабреца обыкновенного; фармацевтическая доступность; антибактериальная активность

Вступ. Сучасні технології фармацевтичної промисловості дозволяють створювати нові лікарські форми для профілактики та лікування різних захворювань. Місцеве призначення антимікробних та проти-грибкових засобів при лікуванні інфекцій є необхідним для зменшення клінічних проявів у місці ураження та прискорення епітелізації. Найбільш раціональною лікарською формою для місцевого лікування в гінекологічній практиці є вагінальні супозиторії та пєсарії.

Останнім часом, 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.

На теперішній час відомо більше 2000 ефіро-олійних рослин; вміст ефірних олій в них залежить від ряду причин і коливається від 0,1 % до 4,0 %. Ефірні олії лікарських рослин привертають увагу як невичерпні джерела сировини, а також для створення препаратів противірусної, імуномодельної та проти-запальної дії [1]. До складу олій входять монотерпе-

ни, монотерпеноли, терпенофеноли, оксиди, прості та складні етери, альдегіди, кетони, кислоти алі-фатичного ряду та циклічні кислоти. Багаторічні дослідження вчених довели, що ефірні олії мають дуже складний хімічний склад і містять біологічно активні сполуки, схожі за будовою і механізмом дії з антибіотиками, антисептиками, гормонами, вітамінами [2].

Значне місце посідає ефірна олія представників роду *Thymus* L. (чабрець) родини *Lamiaceae* L., яка містить високі концентрації біологічно активних речовин фенольної, терпенової та флавоноїдної природи, а також проявляє широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, антимікробну, антиоксидантну та ін.) і досить низьку токсичність. Ефірній олії чабрецю звичайного притаманна відсутність резистентності при тривалому використанні, практична нешкідливість, добра переносимість та наявність вітчизняного серійного випуску, тому вона є перспективним об'єктом для досліджень [3].

Ефірні олії роду *Thymus* L. застосовують у медичній практиці для лікування захворювань травних органів та печінки, при виразках шлунка; гострих і хроніч-

них інфекціях дихальних шляхів, при опіках, вегетосудинній дистонії, глистних інвазіях сечостатевого органів [4, 5, 6, 7].

Впровадження сучасних технологій в клінічну мікробіологію дозволило суттєво розширити спектр дослідів і підтвердити, що негативний вплив факторів зовнішнього середовища різної локалізації на мікрофлору організму, 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 [4, 8].

Антисептичні препарати, які використовуються в сучасній медицині, не повністю задовольняють потреби та попит 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 доречним було б використання фітопрепаратів, які б не чинили такого негативного впливу на слизову оболонку піхви та були здатні покращувати якісний склад мікрофлори піхви [9, 10].

Об'єктом дослідження були обрані: вагінальні овулі з ефірною олією чебрецю звичайного, склад яких був розроблений методами математичного планування та моделювання експерименту (поліпропіленгліколь + проксанол 268 + ПЕО₄₀₀ + твін 80 + ефірна олія чебрецю звичайного).

У досліді визначали тимол, кількість якого в ефірній олії чебрецю звичайного складала 30 % від загальної кількості всіх компонентів [7].

Матеріали та методи. Для визначення тимолу в досліді *in vitro* був використаний метод діалізу через напівпроникну мембрану та титриметричний метод аналізу.

Визначення тимолу в лікарській формі проводили методом діалізу по Л. Крувчинському [8, 11].

Лікарську форму розміщували в спеціальний пристрій для діалізу, який імітує проникнення лікарської речовини на слизові оболонки тканинного субстрату. Моделлю напівпроникної мембрани був целофан (марки «Купроксат») із площею 9 см² і товщиною 0,09 мм. В якості акцепторної фази використовували 20 мл 0,1 Н натрієвого лугу. В ході експерименту систему термостатували при температурі (37 ± 2) °С. Проби відбирали в кількості 5 мл через певні проміжки часу (15, 25, 35, 45, 55, 65 хв). Після забору проби проводили відповідне поповнення акцепторної фази (5 мл).

Мета роботи – встановлення деяких параметрів фармацевтичної доступності досліджуваного фітозасобу – овулів з ефірною олією чебрецю звичайного, а саме констант, що характеризують кінетику вивільнення та період напіввивільнення тимолу (T_{1/2}).

Результати та їх обговорення. При оцінці ефективності лікарського фітозасобу велике значення приділялось встановленню параметрів фармацевтичної доступності в досліді *in vitro*. Кількість

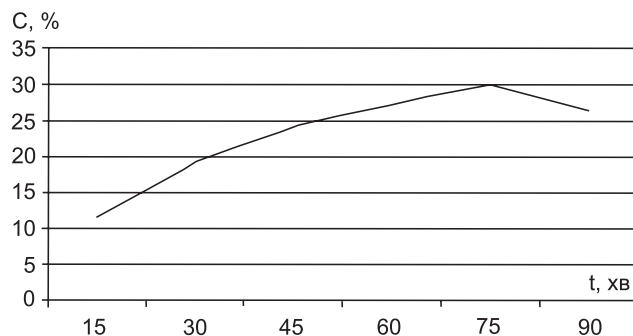


Рис. Кінетична крива вивільнення тимолу з овулів із ефірною олією чебрецю звичайного

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 тимолу, який вивільняється з лікарських форм за певні проміжки часу.

Титриметричним методом аналізу (броматометричним) визначали кількість вивільненого тимолу з лікарської форми. За отриманими результатами будували діаграму залежності кількості вивільненого тимолу від часу (рис.) [8].

Згідно з отриманими результатами з розробленого складу препарату поступово вивільняється тимол, і вже через 75 хв із овулів вивільняється 30 % тимолу. Розраховані константи вивільнення та період напіввивільнення тимолу з лікарського фітозасобу становлять:

$$K_{\text{вивільнення}} = 0,04 \text{ хв}^{-1}$$

$$K_{\text{напіввивільнення}} = 35,8 \text{ хв (T}_{1/2}\text{)}.$$

Отримані результати досліджень вагінальної лікарської форми свідчать, що фітозасіб володіє високими показниками фармацевтичної доступності: T_{1/2} для овулів складає 35,8 хв, що передбачає їх високу біологічну доступність у досліді *in vivo* та дає можливість рекомендувати в гінекологічній практиці для пролонгованої дії вагінальні овулі.

Вивчення антибактеріальних властивостей досліджуваних зразків ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного проводили в лабораторії по відношенню до штамів: *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.). Результати досліджень показали, що ефірна олія чебрецю та вагінальні овулі з ефірною олією чебрецю звичайного проявляють виражену антибактеріальну активність по відношенню до всіх досліджуваних штамів бактерій, які найбільш часто викликають інфекційні захворювання сечостатевого органів у жінок.

Ефірна олія чебрецю звичайного є перспективною сировиною для створення нових м'яких фіто-

препаратів протигрибкової та антимікробної дії для лікування гінекологічних захворювань у жінок (хламідіозу, кандидозу, вагінозу) [12].

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вивчені кінетичні закономірності вивільнення тимолу з овулів з ефірною олією чебрецю звичайного.

2. Визначені константи вивільнення та періоди напіввивільнення тимолу з лікарської форми, що

дозволяють рекомендувати овулі з ефірною олією чебрецю звичайного для подальших біологічних досліджень.

3. Встановлена висока антимікробна і протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного по відношенню до штамів патогенних грибів, а також паличок і бактерій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. К вопросу создания лекарственных препаратов с эфирными маслами для лечения генитального герпеса в гинекологии / Ю. В. Левачкова, А. Н. Литвинова, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко // Фармация Казахстана. – 2015. – № 1. – С. 40–44.
2. Litvinova, O. The development of combined pessaries with acyclovir and essential oils laboratory technology / A. N. Litvinova, Yu. V. Levachkova, V. M. Chushenko // Вісник фармації. – 2017. – № 3 (91). – С. 38–42. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2171>
3. Василюк, В. М. Обзор тимьянов (*Thymus L.*, *Lamiaceae*) Самарской области / В. М. Василюк // Известия Самарского науч. центра РАН. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 64–68.
4. Обґрунтування складу пессаріїв «Фітовагін» для лікування запальних гінекологічних захворювань / Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, А. В. Малоштан // Клін. фармація. – 2011. – № 1. – С. 30–33.
5. Противогрибковая активность некоторых эфирных масел / Л. П. Быкова, О. А. Седельникова, Ю. В. Корначева и др. // Проблемы мед. микол. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 66–67.
6. Фенольные соединения и антиоксидантная активность уральских представителей рода *Thymus* (*Lamiaceae*) / Л. И. Алексеева, Л. В. Тетернюк, А. Г. Быструшкин, А. Булышева // Растит. ресурсы. – 2012. – № 1. – С. 110–118.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. ; під. ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
8. Державна фармакопея України. Доп. 3 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 279 с.
9. Vaginal films for drug delivery / R. M. Machado, A. Palmeira-De-Oliveira, J. Martinez-De-Oliveira et al. // J. of Pharmac. Sci. – 2013. – Vol. 102, № 7. – P. 2069–2081. <https://doi.org/10.1002/jps.23577>
10. 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.
11. Малецька, З. В. Вивчення осмотичних властивостей вагінальних супозиторіїв комбінованої дії з антимікробною та протизапальною активністю / З. В. Малецька, Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2013. – № 3. – С. 57–61.
12. Лечение неспецифических вагинитов влагалитными суппозиториями на полимерных основах / В. Ф. Беженарь, А. Н. Дрыгин, В. А. Михайлюкова, Л. Н. Ерофеева // Клин. больница. – 2013. – № 4 (06). – С. 50–56.

REFERENCES

1. Levachkova, Iu. V., Litvinova, A. N., Iarnykh, T. G., Chushenko, V. N. (2015). *Farmatsiia Kazakhstana*, 1, 40–44.
2. Litvinova, O. M., Levachkova, Y. V., & Chushenko, V. M. (2017). Development of the laboratory technology of the combined pessaries with acyclovir and essential oils. *Visnik Farmacii*, 3 (91), 28–33. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2171>
3. Vasiukov, V. M. (2012). *Izvestiia Samarskogo nauchnogo tcentra RAN*, 14 (1), 64–68.
4. Levachkova, Yu. V., Yarnykh, T. H., Chushenko, V. M., Maloshtan, A. V. (2011). *Klinichna farmatsiia*, 1, 30–33.
5. Bykova, L. P., Sedelnikova, O. A., Kornacheva, Iu. V., Godovalov, A. P. (2011). *Problemy meditsinskoj mikologii*, 13 (2), 66–67.
6. Alekseeva, L. I., Teterniuk, L. V., Bystrushkin, A. G., Bulysheva, A. (2012). *Rastitelnyi resursy*, 1, 110–118.
7. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I. (2008). *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii*. Ternopil: Ukrmedknyha, 368.
8. *Derzhavna Farmakopeya Ukraini. Dopovnennya 3*. (2009). Derzhavne pidpriyemstvo “Naukovo-ekspertnij farmakopejnij centr”. Kharkiv : Derzhavne pidpriyemstvo “Naukovo-ekspertnij farmakopejnij centr”, 279.
9. Machado, R. M., Palmeira-De-Oliveira, A., Martinez-De-Oliveira, J., & Palmeira-De-Oliveira, R. (2013). Vaginal Films for Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102 (7), 2069–2081. <https://doi.org/10.1002/jps.23577>
10. Fukleva, L. A., Puchkan, L. A. (2013). *Seriia: Meditsina. Farmatsiia*, 18 (161), 207–210.
11. Maletska, Z. V., Davtian, L. L. (2013). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 57–61.
12. Bezhenar, V. F., Drygin, A. N., Mikhailiukova, V. A., Erofeeva, L. N. (2013). *Klinicheskaia bolnitca*, 4 (06), 50–56.

Відомості про авторів:

Фуклева Л. А., канд. фармац. наук, асистент кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет. E-mail: fukleva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Пучкан Л. О., канд. фармац. наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медичний університет. E-mail: fukleva@ukr.net

Information about authors:

Fukleva L. A., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology of Drugs of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: fukleva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Puchkan L. O., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Technology of Drugs. Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: fukleva@ukr.net

Сведения об авторах:

Фуклева Л. А., канд. фармац. наук, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств факультета последипломного образования. Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: fukleva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Пучкан Л. А., канд. фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: fukleva@ukr.net

Надійшла до редакції 15.05.2019 р.