

*Л. А. Фуклева, Л. О. Пучкан, І. А. Бірюк*  
 Запорізький державний медичний університет  
 Запоріжжя, Україна

*L. A. Fukleva, L. O. Puchkan, I. A. Biruk*  
 Zaporizhzhya State Medical University  
 Zaporizhzhya, Ukraine

## АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Actuality of development soft medicinal drugs with essential  
 oil of *Thymus vulgaris* L. usual for the prophylaxis  
 of gynecological diseases

### Резюме

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.

Представники роду *Thymus* L. (чебрець) сімейства *Lamiaceae* L. містять високі концентрації біологічно активних речовин фенольної, терпенової і флавоноїдної природи, які виявляють широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, протимікробну, антиоксидантну та ін.) і досить низьку токсичність.

Дана оцінка ефективності і якості нової лікарської форми вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного. Встановлено параметри фармацевтичної доступності, які необхідні при пошуку нових лікарських засобів. Підтверджено оптимальний склад розробленого фіто-препарату. Використано сучасні методики досліджень. Використання повторних досліджень в досліді «*in vitro*» дало можливість побудувати достовірні графіки залежності концентрації вивільнення тимолу від часу.

Висока протимікробна і протигрибкова активність ефірної олії і вагінальних супозиторіїв з ефірною олією чебрецю звичайного встановлена по відношенню до штамів патогенних грибів роду *Candida*, а також паличок і бактерій *St. Aureus*, *St. Pyogenes*, *B. Anthracoides*, *E. Coli*, *Kleb. Pneumonium*.

**Ключові слова:** вагінальні захворювання, ефірна олія чебрецю, фармацевтична доступність, мікробіологічна активність.

### Abstract

An adequate therapy has great medical and social importance in inflammatory and bacterial gynecologic diseases. Usage of medicinal plants and biologically active substances on their basis is one of the most widely spread methods for treating these pathologies.

Specimen of genus *Thymus* L. family *Lamiaceae* contain high concentrations in biologically active substances of phenolic, terpenes and flavonoids origin revealing wide range in pharmacologic activity (anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant) and possess rather low toxicity.

The estimation of efficiency and quality of new dosage forms of ovuliv with essential oil of the thyme is given. Set parameter of pharmaceutical availability, which are needed at the search of new medications is conducted. Optimum compositions of developed fit drugs are confirmed. The modern methods of researches are utilized. In the experiments of *in vitro* gave drawing on the repeated researches possibility to build the reliable graphic arts of dependence of concentration of freeing thymol from time.

The high antibacterial and antimutagenic effect for essential oil and vaginal bacilli with essential oil from *Thymus vulgaris* L. was determined regarding pathogenic fungi strains *Candida* as well as bacilli and bacteria *St. Aureus*, *St. Pyogenes*, *B. Anthracoides*, *E. Coli*, *Kleb. Pneumonium*.

**Keywords:** vaginal diseases, essential oil from *Thymus vulgaris* L., pharmaceutical availability.

## ВСТУП

Сучасні технології фармацевтичної промисловості дозволяють створювати нові лікарські форми для профілактики та лікування різних захворювань. Але в останній час, 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.

Значне місце займає ефірна олія представників 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 та ін.) і досить низьку токсичність. 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, глістиях інвазіях, мочестатеєвих органів [7, 8, 9].

Впровадження сучасних технологій в клінічну мікробіологію дозволило суттєво розширити досліді 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 [10].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлення деяких параметрів фармацевтичної доступності фітозасобу – овулів з ефірною олією чебрецю звичайного:  $K$  – вивільнення та  $T_{50\%}$  – період напіввивільнення тимолю.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були обрані: овулі з ефірною олією чебрецю звичайного, склад яких був розроблений методами математичного планування та моделювання експерименту. У досліді визначали тимол, кількість якого в ефірній олії чебрецю звичайного складала 30% від загальної кількості всіх компонентів [5]

Експериментальна частина. При оцінці ефективності лікарського фітозасобу велике значення приділялось встановленню параметрів фармацевтичної доступності в досліді «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 тимолю, вивільненого з лікарських форм за певні проміжки часу.

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

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

Лікарську форму розміщували в спеціальній пристрій для діалізу, імітуючий проникнення лікарської речовини на слизові оболонки ткаєвого субстрату. Моделю напівпроникаючої мембрани був целофан (марки «Купроксат») з площею 9 см<sup>2</sup>, товщиною 0,09 мм. В якості акцепторної фази використовували 20 мл 0,1 Н натрієвої луги. В ході експерименту система термостатувалась при температурі 37±2° С. Проби відбирались в кількості 5 мл крізь певні проміжки часу (15, 25, 35, 45, 55, 65 хв.). Після взяття проби проводили відповідне по-повнення акцепторної фази (5 мл).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

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

Згідно отриманих результатів з розробленого складу тимол вивільняється поступово, і вже через 75 хвилин із овулів вивільняється 30% тимолю.

Розраховані константи вивільнення та період напіввивільнення тимолю з лікарського фітозасобу, становлять:  $K_{\text{вив.}} = 0,04 \text{ хв.}^{-1}$ ,  $T_{50\%} = 35,8 \text{ хв}$

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 досліджах «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).

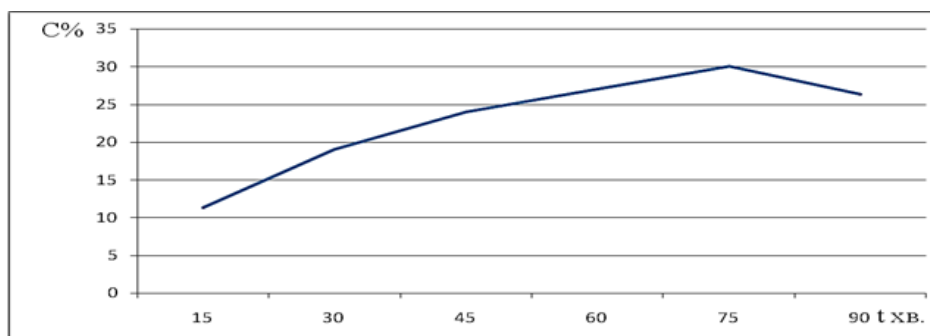


Рис. 1. Кінетична крива вивільнення тимолу із овулів із ефірною олією чебрецю звичайного

## ВИСНОВКИ

1. Знайдені константи вивільнення та періоди напіввивільнення тимолу з лікарської форми, дозволить рекомендувати овулі з ефірною олією чебрецю звичайного для подальших біологічних досліджень.

2. 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 влагалищными 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. – 368 с.

## REFERENCE

1. Vasyukov V. M. (2012) Obzor timyanov (*Thymus L.*, *Lamiaceae*) Samarskoy oblasti [Review of thyme (*Thymus L.*, *Lamiaceae*) of the Samara Region]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*, vol. 14, no 1, pp. 64–68.

2. Derzhavna Farmakopeya Ukraini. Dopovnennya 3. (2009) Derzh. p-vo «Naukovo-yekspertniy farmakopeyniy tsentr» – 1-ye vid. [State Pharmacopoeia of Ukraine. addition 3]. Scientific Experts pharmacopoeia center - first view] – Kharkiv, Derzhavne pdpriemstvo «Naukovo-yekspertniy farmakopeyniy tsentr», (in Ukrain).

3. Bezhenar V. F., Drygin A. N., Mikhaylyukova V. A., Yerofeyeva L. N. (2013) Lecheniye nespetsificheskikh vaginitov vlagalishchnymi suppozitoriyami na polimernykh osnovakh [Treatment of nonspecific vaginitis with vaginal suppositories on polymeric bases] // *Klinich-eskaya bolnitsa*, vol. 6, no 4, pp. 50–56.

4. Maletska Z. V., Davtyan L. L. (2013) Vyvchennya osmotychnykh vlastyvostey vahinal nykh supozytoriyiv kombinovanoyi diyi z antymikrobnoyu ta protyzapalnoyu aktyvnistyuu

6. Обґрунтування 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. Фармація. – 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.

[Study of osmotic properties vaginal suppositories combined action of antimicrobial and anti-inflammatory activity] Farmatsevtichnyy zhurnal, no 3. pp. 57–61.

5. Hroshovyy T. A., Martsenyuk V. P., Kucherenko L. I. ta in. (2008) Matematychno planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsiyi [Mathematical planning experiment in scientific research in pharmacy] pid. red. T. A. Hroshovoho, Ternopil, Ukrmedknyha (in Ukraine).

6. Levachkova Yu. V., Yarnykh T. H., Chushenko V. M., Maloshtan A. V. (2011) Obhruntuvannya skladu pesariyiv «Fitovahin» dlya likuvannya zapalnykh hinekolohichnykh zakhvoryuvan [Rationale composition pessaries «Fitovahin» for the treatment of inflammatory gynecological diseases] Klinichna farmatsiya, no 1, pp. 30–33.

7. Bykova L. P., Sedelnykova O. A., Kornacheva Yu. V. ydr. (2011) Protivohrybkovaya aktyvnost nekotorykh efyrnykh masel [Protivohrybkovaya activity some oils] Problemy medytsynskoy mykologyy, vol. 13, no 2, pp. 66–67.

8. Alekseyeva L. I., Teternyuk L. V., Bystrushkin A. G., Bulysheva A. I. (2012) Fenolnyye soyed-ineniya i antioksidantnaya aktivnost uralskikh predstaviteley roda *Thymus* (Lamiaceae) [Phenolic compounds and antioxidant activity of Ural representatives of the genus *Thymus* (Lamiaceae)] Rast. Resursy, no 1, pp. 110–118.

9. Fukleva L. A., Puchkan L. A. (2013) Izucheniye sostava i vozmozhnost ispolzovaniya chabretsa obyknovennogo i krymskogo v farmatsevticheskoy praktike [Study of the composition and the possibility of using thyme in Crimean and the Crimean in pharmaceutical practice] Nauchnyye vedomosti BelGU. – Belgorod: Izd-vo NIU BelGU, Seriya: Meditsina. Farmatsiya, vol. 161, no 18, pp. 207–210 (in Russia).

10. Machado R. M., Palmeira-De-Oliveira A., Martinez-De-Oliveira J. et al. (2013) Vaginal films for drug delivery. Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 102, no 7, pp. 2069–2081.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2017