

## ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИДАТНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СУБСТАНЦІЇ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ЇЇ ВМІСТУ У СКЛАДІ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ МЕТОДОМ *IN VIVO*

©Л. І. Шульга, О. Ф. Пімінов, Т. С. Безценна

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації*

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** висвітлено можливість застосування хлорофіліпту екстракту густого як біологічно активної субстанції при розробці складу медичних олівців стоматологічного призначення. Методом *in vivo* за рівнем репаративної активності обґрунтовано вміст рослинної субстанції у лікарському засобі.

**Ключові слова:** хлорофіліпту екстракт густий, медичні олівці, репаративна активність.

**Вступ.** В останні роки значну увагу приділяють пошуку нових антисептичних препаратів для досягнення позитивного результату при лікуванні захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Впровадження нових поколінь антибактеріальних ліків вирішує проблему короткостроково, оскільки даний процес супроводжується селекцією резистентних штамів і утворенням нових механізмів стійкості мікроорганізмів. Останнє не стосується рослинних засобів та лікарських препаратів на основі біологічно активних субстанцій природного походження, які займають окреме місце у фармако-терапії стоматологічних хвороб [2, 5, 13, 14].

Антибактеріальний препарат хлорофіліпт, одержаний з листя евкаліпту кулястого та евкаліпту прутоподібного, має бактеріостатичну та бактерицидну активність щодо антибіотикостійких та антибіотикозалежних стафілококів. Він не чинить пригнічуючого впливу на нормальну мікрофлору людського організму, чим істотно відрізняється від антибіотиків широкого спектра дії [7, 15].

Отже, підвищити терапевтичну ефективність, спростити та полегшити проведення самостійного курсу лікування, порівняно з іншими лікарськими формами [8], може застосування у стоматологічній практиці медичних олівців з екстрактом хлорофіліпту.

**Метою** роботи було обґрунтування придатності застосування субстанції рослинного походження – хлорофіліпту екстракту густого у складі медичних олівців, а також проведення визначення його дієвої концентрації дослідженнями *in vivo*.

**Методи дослідження.** Об'єкти дослідження – серії медичних олівців, виготовлені екстемпорально та містили 1, 2, 3% хлорофіліпту екстракту густого відповідно.

Вивчення ранозагоювальної активності досліджуваних об'єктів проводили на моделі лінійної різаної рани, для відтворення якої шурали під барбаміловим наркозом паравертебрально в асептичних умовах за допомогою металевого скальпеля робили надріз довжиною 5,0 см на депільованій ділянці шкіри. Відразу накладали шви на відстані 1,0 см один від одного та обробляли шкіру 5 % розчином йоду.

Піддослідні тварини були розділені на 5 груп. Перша група – «контрольна патологія». Тваринам 2 – 4 груп лікування ран здійснювали олівцями, які містили хлорофіліпту екстракт густий 1, 2 та 3% відповідно. Тварин п'ятої групи лікували препаратом порівняння – олією з обліпихи. Нанесення досліджуваних засобів починали наступного дня після відтворення моделі впродовж 5 діб. Тварин контрольної групи не лікували. На шостий день експерименту тварин декапітували, вирізали шматочки шкіри з рубцем.

Випробування міцності зрощування країв рани проводили на спеціальному приладі – ранотензіометрі. Критерієм оцінки репаративної активності слугувала міцність зрощування країв рани. Репаративну активність розраховували за формулою:

$$PA = \frac{(\Delta M_{\delta} - \Delta M_{\kappa})}{\Delta M_{\kappa}} \times 100\%$$

де PA – репаративна активність, %;  
 $\Delta M_{\delta}$  – навантаження, при якому розходився шов у тварин дослідної групи;

$\Delta M_{\kappa}$  – навантаження, при якому розходився шов у тварин контрольної групи.

Дослідження проводили, керуючись правилами гуманного поводження з тваринами Директиви Ради ЄС з питань захисту тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей.

**Результати й обговорення.** Лікарські препарати на основі субстанції хлорофіліпту екстракту густого постачають на фармацевтичний ринок 3 вітчизняних виробника – ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», АТ «Галичфарм», АТ «Лекхім-Харків», а дієтичну добавку, профілактичний та косметичний засоби, які також містять дану рослинну субстанцію, пропонує споживачам ТОВ Фармацевтична фірма «Вертекс» (табл. 1). Зазначимо, що представлені засоби наявні у вигляді різних лікарських форм, серед яких домінують рідкі та тверді [4].

Незважаючи на начебто тривалий час випуску та медичного застосування препаратів на основі хлорофіліпту екстракту густого набувається удосконалення технології його одержання, створюються нові лікарські форми [1, 9].

Є дані щодо розробок лікарських засобів у вигляді мазі, лікарських плівок, трансдермального пластиру з екстрактом хлорофіліпту, а також екстемпоральної емульсії на основі олійного розчину хлорофіліпту [6, 11, 12]. Також є повідомлення про дослідження, спрямовані на створення комбінованого спрею, діючими субстанціями якого є густі екстракти хлорофіліпту та кореня солодки [10].

Лікарські препарати хлорофіліпту здавна призначають лікарі-стоматологи своїм пацієнтам при висіванні з ясенних кишень хворих мікрофлори, стійкої до антибіотиків. Так, олійний та спиртовий розчин хлорофіліпту застосовують на етапі проведення первинного пародонтологічного лікування.

**Таблиця 1.** Вітчизняні засоби на основі екстракту хлорофіліпту

№ за/п	Назва	Фірма-виробник
1	Хлорофіліпт, розчин спиртовий 10 мг/мл, флакони 100 мл	ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», м. Харків
2	Хлорофіліпт, розчин олійний 20 мг/мл, флакони 20 мл	
3	Хлорофіліпт, таблетки 12,5 мг, блістер № 10, блістер № 20, банка № 10	
4	Хлорофіліпт, таблетки 25 мг, блістер № 10, блістер № 20, банка № 10, контейнер № 40	
5	Хлорофіліпт спрей, контейнер 15 мл (0,002 г/мл)	
6	Хлорофіліпт, концентрат для ін'єкційного розчину спиртовий 2,5 мг/мл, ампули 2 мл № 10	
7	Хлорофіліпт, розчин олійний 2 %, флакони 30 мл	Корпорація «Артеріум»
8	Хлорофіліпт, розчин спиртовий 10 мг/мл, банка 100 мл, флакон 100 мл	АТ «Галичфарм», м. Львів
9	Евколек, супозиторії 0,05 г (екстракту хлорофіліпту густого) контурна стрічка, упаковка № 5, супозиторії 0,05 г контурна стрічка, упаковка № 10	АТ «Лекхім-Харків», м. Харків
10	Хлорофілін, таблетки для розсмоктування 25 мг, блістер № 20 в упаковці	ТОВ «Фармацевтична фірма «Вертекс», м. Харків
11	Травмоверт (хлорофіліпт з живокостом), косметичний крем-бальзам, банка полімерна 30 г, туба 25 г в упаковці	
12	Фітосвічки з хлорофіліптом (кількісний вміст екстракту хлорофіліпту густого – 0,03 г) 10 свічок по 1,5 г в упаковці	

Методика полягає у наступному: після видалення зубного каменя у ясенні кишени на 20 хвилин вводять туруни, змочені водно-спиртовим розчином хлорофіліпту і далі щоденно обробляють ясна 2 % олійним розчином до повного одужання [15].

Більш ефективним засобом лікування у вигляді аплікацій на уражену ділянку слизової оболонки ротової порожнини та на ясна, інстиляції в пародонтальні кишени є олійний розчин препарату, особливо при стоматитах, пародонтиті, хронічних періодонтитах та інших хворобах, у патогенезі яких, поряд з мікробним фактором, присутня порушена трофіка тканин.

У повідомленнях клініцисти підкреслюють, що провідну роль у розвитку запальних захворю-

вань пародонтальних тканин відіграє мікробний чинник, особливо на тлі зниження специфічних та неспецифічних механізмів загального і місцевого захисту [13]. На противагу цьому, встановлена багаторічним досвідом застосування загальна сприятлива дія препаратів хлорофіліпту на організм, стимулювання гуморального та фагоцитарного захисту, збільшення вмісту кисню у тканинах, поряд з антибактеріальним та етіотропним ефектом.

Отже, як активної діючої субстанції для створення лікарського засобу у вигляді медичних олівців для місцевої терапії запальних захворювань пародонту було обрано хлорофіліпту екстракт густий, якому характерна антибактеріальна та імуномодулювальна дія.

Першочерговим етапом створення лікарського засобу є встановлення концентраційного вмісту діючих речовин чи субстанцій. Вміст даної рослинної субстанції у лікарських препаратах хлорофіліпту, які застосовують у місцевій медикаментозній терапії запальних захворювань пародонту, становить 1 та 2% [3, 4, 15].

Мікробіологічним скринінгом встановлено, що починаючи з концентрації 2 % хлорофіліпту екстракту густий виявляє переважно мікробіцидні властивості щодо чутливих та антибіотикорези-

стентних штамів золотавого стафілокока. Також відмічено відсутність статистично значущих розбіжностей при порівняльному зіставленні вираженості антистафілококових властивостей розчинів хлорофіліпту 3 та 3,5 % [7].

Враховуючи вищевикладене, було виготовлено 3 серії медичних олівців на основі хлорофіліпту екстракту густого, які містили 1, 2, 3 % біологічно активної субстанції. Результати, одержані при вивченні ранозагоювальної активності медичних олівців на моделі лінійної різаної рани, представлено у таблиці 2.

**Таблиця 2.** Вплив олівців з хлорофіліпту екстрактом густим на загоєння різаної рани у щурів (n=6 у кожній групі)

Умови досліджу	$\Delta V$ , мл	РА, %
Контрольна патологія	487,50 ± 6,02	–
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 1% + патологія	629,17 ± 11,14*/**	29,06
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 2% + патологія	702,50 ± 7,72*/**	44,10
Олівці з хлорофіліпту екстрактом густим 3% + патологія	605,83 ± 13,32*/**	24,27
Олія обліпихи + патологія	503,33 ± 11,95	–

**Примітки:**  $\Delta V$  – об'єм рідини, необхідний для розриву рубця; \* – розбіжність, достовірна відносно контрольної патології,  $p \leq 0,05$ ; \*\* – розбіжність, достовірна відносно препарату порівняння,  $p \leq 0,05$ .

Отримані дані дозволили виділити виразну репаративну дію всіх досліджуваних зразків медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим, про що свідчило суттєве збільшення показника міцності рубця.

Найвиразніший ефект спостерігали при застосуванні олівців із вмістом хлорофіліпту екстракту густого 2 %, значення репаративної активності становило 44,10 %.

Хоча застосування медичних олівців з концентрацією хлорофіліпту екстракту густого 1 та 3 % і позначалося меншим впливом на перебіг репаративних процесів (РА – 29,06 % та 24,27 % відповідно), порівняно із дією зразків олівців із 2% субстанції рослинного походження, але було значно ефективнішим та перевищувало дію олії обліпихи, яку було використано у якості препарату порівняння. Необхідно також зазначити, що застосування олії обліпихи взагалі не привело

до статистично значущих, порівняно з групою «контрольної патології», змін показника міцності рубця.

**Висновки.** 1. Обґрунтовано раціональність використання хлорофіліпту екстракту густого як активної діючої субстанції при розробці складу нового лікарського препарату у вигляді медичних олівців.

2. Встановлено репаративну активність стоматологічних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим на моделі лінійних різаних ран. За вираженістю ранозагоювального ефекту підібрано концентрацію рослинної субстанції у складі лікарського засобу, яка дорівнює 2 %.

3. Наявність репаративної активності медичних олівців з хлорофіліпту екстрактом густим вказує на можливість використання їх для усунення пошкоджень слизової оболонки ротової порожнини, чим допоможе вирішенню ряду актуальних питань терапевтичної стоматології.

### Література

1. Балаев Т. А. Галенофиллипт – препарат из листьев эвкалипта прутовидного / Т. А. Балаев, Б. Л. Молдавер // Фармация. – 2008. – № 3. – С. 35-37.
2. Галенофиллипт®: новое качество известного препарата / Т. А. Балаев, И. Б. Бадюгина, Б. Л. Молдавер [и др.] // Российская оториноларингология. – 2010. – № 6. – С. 101-106.
3. Зилфикаров И. Н. Вопросы стандартизации препарата "Хлорофиллипта раствор в масле 2%" /

И. Н. Зилфикаров, О. В. Гунар // Фармация. – 2007. – № 3. – С. 7-9.

4. Компендиум 2011 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2011. – 2320 с.

5. Коритнюк Р. С. Деякі питання застосування лікарських рослин у якості місцевої протизапальної терапії при стоматологічних захворюваннях / Р. С. Коритнюк, О. Я. Коритнюк, С. А. Гладишева // Запорожский ме-

дицинский журнал. – 2011. – Т.13, № 6. – С. 106-109.

6. Лікарські форми у вигляді полімерних плівок як засіб лікування стоматологічних та інших захворювань слизової оболонки (огляд літератури та власних досліджень) / І. С. Гриновець, Т. Г. Калинюк, А. В. Магльованій, В. С. Гриновець // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 336-343.

7. Мікробіологічне обґрунтування придатності хлорофіліпту для створення м'якої лікарської форми антиінфекційного призначення / І. Л. Дикий, В. М. Остапенко, Н. І. Філімонова [та ін.] // Вісник фармації. – 2005. – № 4. – С. 73-76.

8. Панкрушева Т. А. Лекарственные формы, используемые в местной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, №1. – С.139-141.

9. Фитопрепарат антимикробного и противовоспалительного действия – Эвкалимин / О. А. Семкина, Т. А. Сокольская, И. И. Краснюк [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 2006. – Т. 40, № 8. – С. 52-56.

10. Хаджиева З. Д. Выбор оптимального состава композиции спрея на основе густого экстракта хлорофиллипта / З. Д. Хаджиева, И. Н. Зилфикаров, И. С. Крах-

малев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22, Вып. 12/2. – С. 133-136.

11. Хаджиева З. Д. Изучение антимикробной активности и количественное определение биологически активных веществ в фитопластыре противовоспалительного действия / З. Д. Хаджиева, Е. А. Тернова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – № 22, Вып. 12/2. – С. 52-54.

12. Ярних Т. Г. Розробка складу та технології екстемпоральної емульсії з хлорофіліптом / Т. Г. Ярних, О. С. Данькевич // Вісник фармації. – 2011. – № 1. – С. 13-15.

13. Dorfer C. E. Antimicrobials for the treatment of aggressive periodontitis / C. E. Dorfer // Oral disease. – 2003. – Vol. 9 (1). – P. 51-53.

14. Site specific delivery system for treatment of periodontitis // A. Ahuja, S. Rahman, J. Ali, R.K. Khar // Indian J. of Pharm. Sci. – 2003. – Vol. 65 (2). – P. 106-112.

15. Some aspects of therapeutic efficiency of antibiotic Chlorophyllipt at extreme states in patients / V. L. Nadtoka, G. F. Ponomareva, O. Ya. Rul [et al.]. – Kharkov, 1997. – 28 p.

## **ОБОСНОВАНИЕ ПРИГОДНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ЕЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В СОСТАВЕ МЕДИЦИНСКИХ КАРАНДАШЕЙ МЕТОДОМ IN VIVO**

**Л. И. Шульга, А. Ф. Пиминов, Т. С. Безценная**

*Институт повышения квалификации специалистов фармации  
Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** показана возможность использования хлорофиллипта экстракта густого в качестве биологически активной субстанции при разработке состава медицинских карандашей стоматологического назначения. Методом in vivo по уровню репаративной активности обоснована концентрация растительной субстанции в составе лекарственного средства.

**Ключевые слова:** хлорофиллипта экстракт густой, медицинские карандаши, репаративная активность.

## **THE SUBSTANTIATION OF USEABILITY OF PHYTOGENOUS SUBSTANCE AND ITS CONCENTRATION IN COMPOSITION OF MEDICAL PENCILS BY THE IN VIVO METHOD**

**L. I. Shulha, O. F. Piminov, T. S. Beztsenna**

*Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement of National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** potential usage of the dense chlorophyllipt extract as a bioactive substance in developing of medical pencils composition was demonstrated. Concentration of phytoogenous substance in composition of the medicament was substantiated by the in vivo method on the grounds of reparative activity level.

**Key words:** dense chlorophyllipt extract, medical pencils, reparative activity.