

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим
УДК 615.454.122: 615.238:615.014
DOI 10.11603/2312-0967.2018.1.8604

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЮ ПІД УМОВНОЮ НАЗВОЮ «ФІТОРИН-ПЛЮС»

© І. А. Карпенко, Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова

Національний фармацевтичний університет, Харків
rukhtakovaolga@gmail.com

Мета роботи. Експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс».

Матеріали і методи. З метою визначення раціональної концентрації екстракту кореня солодки та ефірних олій евкالیпту прутоподібного і сосни сибірської у складі гелю були проведені мікробіологічні дослідження на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету в лабораторії мікробіологічних та імунологічних досліджень методом дифузії в агар з використанням еталонних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653. Дослідження з вивчення протівірусної активності здійснювали на базі Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України».

Результати й обговорення. На підставі проведених досліджень були обґрунтовані раціональні концентрації діючих речовин у складі назального гелю «Фіторин-плюс»: екстракту кореня солодки – 3 %, ефірної олії евкالیпту прутоподібного – 2 %, ефірної олії сосни сибірської – 1 %. Отримані дані були підтверджені при подальшому експериментальному вивченні антимікробних і протівірусних властивостей готової лікарської форми.

Висновки. Експериментально обґрунтовано вибір діючих речовин назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» для лікування ринітів. На підставі даних проведених мікробіологічних досліджень обґрунтовано концентрацію екстракту кореня солодки й ефірних олій у складі лікарського препарату. Вперше встановлено протівірусну дію екстракту кореня солодки відносно аденовірусу. Показано, що розроблений назальний гель є перспективним для подальшого використання в терапії ринітів.

Ключові слова: назальний гель; солодка гола; ефірні олії; склад; експериментальне обґрунтування.

Вступ. Риніт – широко розповсюджене захворювання слизової оболонки порожнини носа, яке виявляють у загальній популяції людей із частотою понад 15 %. Численні дослідження останніх років вказують також на збільшення випадків виникнення риніту й серед дітей.

Відомо, що у 45–60 % населення з ринітом надалі розвивається таке системне автоімунне захворювання, як бронхіальна астма. Нерідко риніт перебігає на тлі atopічного дерматиту або інших алергічних захворювань, що ускладнює перебіг процесу і впливає на ефективність його терапії. Крім того, необхідно зазначити, що в етіології розвитку ринітів важливе значення відіграють аденовіруси, які призводять до зміни реактивності імунної системи та полівалентної сенсibiliзації організму людини в цілому [1, 2].

Незважаючи на різноманіття існуючих методів лікування, не завжди вдається досягти стійкого клінічного ефекту, що посилюється складністю патогенезу риніту. Необхідність комбінованої терапії даної патології підтверджена численними клінічними, функціональними і морфологічними дослідженнями.

З метою симптоматичного лікування ринітів найчастіше застосовують краплі для носа, інтраназальні

аерозолі (спреї), назальні гелі, мазі, креми та капсули. Серед переваг назальних гелів, насамперед, варто виділити пролонгованість їх дії, наявність зволожувальної дії на слизову оболонку порожнини носа при її сухості, легкість видалення з поверхні рук та одягу тощо [3, 4].

Наявний асортимент лікарських препаратів на сучасному фармацевтичному ринку України пропонує досить широкий вибір засобів для симптоматичної терапії ринітів, однак частка саме назальних гелів серед них є дуже невисокою. Саме тому створення нового назального гелю на основі природної сировини із антимікробною та протівірусною дією (відносно аденовірусів) є актуальним завданням сучасної медицини і фармації.

Мета роботи – експериментальне обґрунтування складу назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс».

Матеріали і методи. Вивчивши асортимент і фармакологічні властивості лікарських рослин, які можуть бути використані в терапії ринітів як діючих речовин для створення назального гелю для лікування даної патології, ми обрали екстракт кореня солодки голої та ефірні олії евкالیпту прутоподібного і сосни сибірської.

Лікувальні властивості солодки голої використовують здавна. Вона ефективна при застудних захворювань не лише у дорослих, а також у дітей. Сироп на основі екстракту солодки набув широкого застосування в педіатрії, оскільки виготовлений із натуральної сировини і є безпечним засобом, навіть для маленьких дітей.

Відомо, що солодка гола має виражену протівірусну дію. При цьому дослідження з вивчення протівірусної активності екстракту коренів солодки відносно аденовірусів не проводили [5].

Ефірна олія евкаліпту прутоподібного застосовують при ринітах як потужний бактерицидний засіб завдяки вмісту у своєму складі феландрену і аромандрену. Евкаліптова олія є ефективною навіть при задавлених ринітах і синуситах, скорочує час лікування даних патологій, добре очищає носові ходи від густого слизу. Сосна сибірська проявляє протівірусну та антимікробну дію відносно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* та ін., що мають етіопатогенетичне значення у розвитку ринітів [6].

З метою обґрунтування раціональної концентрації екстракту кореня солодки та ефірних олій евкаліпту прутоподібного і сосни сибірської у складі назального гелю «Фіторин-плюс» були проведені мікробіологічні дослідження.

Вивчення антимікробної активності проводили на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету в лабораторії мікробіологічних і імунологічних досліджень під керівництвом д. мед. наук, проф. Н. І. Філімонової.

Визначення антибактеріальних властивостей препарату здійснювали методом дифузії в агар із використанням еталонних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Дослідження з вивчення протівірусної активності здійснювали на базі Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова АМН України» під керівництвом д. біол. наук, проф. Л. А. Панченко з використанням аденовірусу 3-го

типу з інфекційним титром 10^{-4} . Для виявлення протівірусної дії екстракту кореня солодки відносно аденовірусу була використана реакція нейтралізації на культурі клітин VERO.

Результати й обговорення. Для визначення антибактеріальної чутливості екстракту кореня солодки були приготовлені його 2 %, 3 %, 4 %, 5 % і 7 % водні розчини, апробовані на штамів культур, наведених у таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, максимальні діаметри зон затримки росту мікроорганізмів відзначаються для розчину екстракту кореня солодки з концентрацією 5 %, подальше збільшення його концентрації не призводить до посилення антимікробної активності.

Досліджуваний зразок має помірну антимікробну дію відносно еталонних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і *Escherichia coli* ATCC 25922, при цьому активність щодо еталонних штамів *Pseudomonas aeruginosa* відсутня.

Відносно грибів роду *Candida* 5 % розчин екстракту кореня солодки має виражену протигрибкову дію, діаметр зон затримки росту еталонних штамів *Candida albicans* ATCC 885/653 становить $(31,6 \pm 1,6)$ мм.

У таблицях 2 і 3 наведено дані щодо вивчення антимікробної активності спиртових розчинів ефірних олій евкаліпту прутоподібного і сосни сибірської.

Згідно з даними таблиці 2, розчин ефірної олії евкаліпту прутоподібного в концентрації 2 % має виражену антимікробну дію відносно еталонних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 і *Escherichia coli* ATCC 25922, діаметри зон затримки росту мікроорганізмів складають відповідно $(22,2 \pm 1,4)$ мм і $(13,8 \pm 1,2)$ мм.

Протигрибкова активність розчину ефірної олії евкаліпту прутоподібного значною нижча від аналогічної в розчину екстракту кореня солодки, так само відзначається й повна відсутність антимікробної дії щодо *Pseudomonas aeruginosa*.

Дані таблиці 3 показують, що розчин ефірної олії сосни сибірської має помірно виражену антимікробну активність відносно досліджуваних еталонних штамів мікроорганізмів порівняно з іншими діючими речовинами, однак на відміну від них проявляє антимікробну дію відносно *Pseudomonas aeruginosa*. Оптимальною визначена її концентрація 1 %.

Таблиця 1. Антимікробна активність розчинів екстракту кореня солодки

Концентрація розчину, %	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
2	12,3±0,5	15,8±1,7	ріст	21,0±1,8
3	13,3±2,5	16,8±2,3	ріст	24,5±1,8
4	17,6±1,8	20,8±2,3	ріст	24,8±1,2
5	19,8±2,4	23,6±1,6	ріст	31,6±1,6
7	18,0±1,6	21,0±1,7	ріст	25,2±1,5

Примітка: n = 5; P = 95 %.

Таблиця 2. Антимікробна активність розчину ефірної олії евкалипту прутоподібного

Концентрація ефірної олії, %	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
1	17,3±1,1	12,3±1,4	ріст	12,8±1,4
1,5	20,1±1,5	12,6±1,1	ріст	13,2±1,3
2	22,2±1,4	13,8±1,2	ріст	14,6±1,5
2,5	19,9±1,2	12,4±1,5	ріст	14,1±1,2

Примітка: n = 5; P = 95 %.

Таблиця 3. Антимікробна активність розчину ефірної олії сосни сибірської

Концентрація ефірної олії, %	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
0,5	8,1±1,4	11,3±1,5	13,1±1,6	12,2±1,5
1	9,3±1,2	12,5±1,4	14,1±1,3	13,4±1,6
1,5	8,6±1,9	11,8±1,6	13,8±1,4	12,7±1,3
2	8,1±1,2	11,4±1,2	13,7±1,6	12,5±1,4

Примітка: n = 5; P = 95 %.

При проведенні подальшого експериментального вивчення антимікробних властивостей суміші досліджуваних субстанцій було доведено синергізм їх дії (табл. 4).

З огляду на існуючі дані щодо противірусної дії солодки голої відносно ДНК- і РНК-вірусів, проведено дослідження із визначення противірусної активності екстракту кореня солодки відносно аденовірусу. До-

слідження проводили з використанням реакції нейтралізації на культурі тканин VERO. В експерименті використано штам аденовірусу 3-го типу з інфекційним титром 10^{-4} (табл. 5).

Як видно із наведених у таблиці 5 даних, досліджуваний зразок затримував репродукцію аденовірусу на 1-2 розведення, що свідчить про перспективність

Таблиця 4. Антимікробна активність суміші досліджуваних субстанцій

Зразок	Діаметри зон затримки росту, мм			
	<i>St. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
Екстракт кореня солодки 3 % + ефірна олія евкалипту 2 % + ефірна олія сосни 1 %	29,6±1,4	31,2±1,7	14,1±1,3	38,7±1,2

Примітка: n = 5; P = 95 %.

Таблиця 5. Противірусна активність екстракту кореня солодки відносно аденовірусу

Контроль	Інфекційний титр вірусів у реакції нейтралізації на культурі тканини VERO до і після культивування з екстрактом кореня солодки	
	Аденовірус	
	до	після
	10^{-4}	10^{-2}
Контроль тест-вірусів (100 ТЦД ₅₀ /0,2 мл)	Цитопатогенна дія тест-вірусів (+++)	
Контроль культури тканини VERO	Відсутність ознак дегенерації клітин на момент реєстрації результатів експерименту	

Примітка: n = 5; P = 95 %.

використання екстракту кореня солодки при захворюваннях, спричинених патогенними для людини аденовірусами [7].

Таким чином, на підставі проведених досліджень обґрунтовано раціональні концентрації діючих речовин у складі назального гелю «Фіторин-плюс»: екстракту кореня солодки – 3 %, ефірної олії евкалипту прутоподібного – 2 % і ефірної олії сосни сибірської – 1 %.

Отримані дані мікробіологічних досліджень були також підтверджені при подальшому експериментальному вивченні антимікробних і протівірусних властивостей готової лікарської форми.

Назальний гель «Фіторин-плюс» готували при кімнатній температурі за загальноприйнятими правилами. З огляду на фізико-хімічні властивості діючих ре-

човин, а саме їх розчинність, екстракт кореня солодки вводили до складу гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії у вигляді розчину в етанолі (96 %).

Висновки. 1. Експериментально обґрунтовано вибір діючих речовин назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» для лікування ринітів.

2. На підставі проведених мікробіологічних досліджень обґрунтовано концентрацію екстракту кореня солодки й ефірних олій у складі лікарського препарату. Вперше встановлено наявність протівірусної дії екстракту кореня солодки відносно аденовірусу.

3. Розроблений назальний гель на основі екстракту кореня солодки і ефірних олій евкалипту прутоподібного і сосни сибірської є перспективним для подальшого використання у терапії ринітів.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА НАЗАЛЬНОГО ГЕЛЯ ПОД УСЛОВНЫМ НАЗВАНИЕМ «ФИТОРИН-ПЛЮС»

И. А. Карпенко, Т. Г. Ярных, О. А. Рухмакова

Национальный фармацевтический университет, Харьков
rukhmakovaolga@gmail.com

Цель работы. Экспериментальное обоснование состава назального геля под условным названием «Фиторин-плюс».

Материалы и методы. С целью определения рациональной концентрации экстракта корня солодки и эфирных масел эвкалипта прутовидного и сосны сибирской в составе геля были проведены микробиологические исследования на базе кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармацевтического университета в лаборатории микробиологических и иммунологических исследований методом диффузии в агар с использованием эталонных штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Исследования по изучению противовирусной активности осуществлялись на базе Государственного учреждения «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова АМН Украины».

Результаты и обсуждение. На основании проведенных исследований были обоснованы рациональные концентрации действующих веществ в составе назального геля «Фиторин-плюс»: экстракта корня солодки – 3 %, эфирного масла эвкалипта прутовидного – 2 %, эфирного масла сосны сибирской – 1 %. Полученные данные были подтверждены при дальнейшем экспериментальном изучении антимикробных и противовирусных свойств готовой лекарственной формы.

Выводы. Экспериментально обоснован выбор действующих веществ назального геля под условным названием «Фиторин-плюс» для лечения ринитов. На основании данных проведенных микробиологических исследований обоснована концентрация экстракта корня солодки и эфирных масел в составе лекарственного препарата.

Впервые установлено наличие противовирусного действия экстракта корня солодки по отношению к аденовирусу. Показано, что разработанный назальный гель является перспективным для дальнейшего использования в терапии ринитов.

Ключевые слова: назальный гель; солодка голая; эфирные масла; состав; экспериментальное обоснование.

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE NASAL GEL'S COMPOSITION UNDER THE CONVENTIONAL NAME "PHYTORIN-PLUS"

I. A. Karpenko, T. G. Yarnykh, O. A. Rukhmakova

National University of Pharmacy
rukhmakovaolga@gmail.com

The aim of the work. The experimental justification of the nasal gel's composition under the conventional name "Phytorin-plus".

Materials and Methods. In order to determine the rational concentration of the extract of licorice root and essential oils

of Eucalyptus and Siberian pine in the gel microbiological studies were conducted on the basis of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the National University of Pharmacy in the laboratory of microbiological and immunological studies by diffusion to agar using reference strains of microorganisms *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Studies of antiviral activity were carried out on the basis of the State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named by I. I. Mechnykov of the Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Results and Discussion. Based on the studies, the rational concentrations of active ingredients in the nasal gel "Phytorin-plus" were justified: extract of licorice root – 3 %, essential oil of Eucalyptus – 2 %, essential oil of Siberian pine – 1 %. The data obtained were confirmed with further experimental study of antimicrobial and antiviral properties of the finished dosage form.

Conclusions. The choice of the active substances of nasal gel under the conventional name "Phytorin-plus" for the treatment of rhinitis has been experimentally proved. Based on the data of the conducted microbiological studies, the concentrations of the extract of licorice root and essential oils in the composition of the medicinal preparation were grounded. The presence of antiviral action of licorice root extract in relation to adenovirus was established for the first time. It was shown that the developed nasal gel is promising for further use in the therapy of rhinitis.

Key words: nasal gel; licorice; essential oils; composition; experimental substantiation.

Список літератури

1. Ненашева Н. М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии / Н. М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2015. – № 1. – С. 14–22.
2. Ozdoganoglu T. Quality of life in allergic rhinitis / T. Ozdoganoglu, M. Songu, H. M. Inancil // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2012. – No. 6. – P. 25–39.
3. Косаковский А. Л. Аллергический ринит: этиология, патогенез, клинические проявления и патогенетически обоснованная терапия / А. Л. Косаковский, Ю. В. Гавриленко // Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики. – 2013. – № 6 (98). – С. 23-27.
4. Особенности ринита при ОРВИ / С. В. Зайков, Л. В. Кузнецова, Л. С. Осипова, А. П. Назаренко // Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики. – 2013. – № 5 (97). – С. 14-17.
5. Рухмакова О. А. Перспективи використання солодки голої в якості імуномодуючого засобу у педіатрії / О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 1 (14). – С. 47-49.
6. Определение биологической активности эфирных масел с помощью биотест-систем in vitro / В. А. Дубинская, Н. А. Поляков, А. А. Ефремов, Е. А. Ефремов // Химия растительного сырья. – 2013. – № 3. – С. 149-153.
7. Пат. на корисну модель № 95890 Україна, МПК (2011) А61К36/48, А61Р31/12. Застосування екстракту солодкового кореня як противірусного засобу по відношенню до аденовірусів 3-го типу у педіатрії / Ярних Т. Г., Рухмакова О. А., Панченко Л. О.; заявл. і патентовл. НФаУ. – № u 201408184 ; заявл. 21.07.14 ; опубл. 12.01.15. – Бюл. № 1. – 4 с.

References

1. Nenasheva NM. [Achieving control of allergic rhinitis with the help of stepwise therapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pulmonologiya i otorinolaringologiya*. 2015;1: 14-22. Russian.
2. Ozdoganoglu T, Songu M, Inancil HM. [Quality of life in allergic rhinitis]. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2012;6: 25-39.
3. Kosakovskiy AL, Gavrilenko YuV. [Allergic rhinitis: etiology, pathogenesis, clinical manifestations and pathogenetically based therapy]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys. Aktualni pytannia klinichnoi praktyky*. 2013;6(98): 23-7. Ukrainian.
4. Zaikov SV, Kuznetsova LV, Osipova LS, Nazarenko AP. [Features of rhinitis in acute respiratory viral infections]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys. Aktualni pytannia klinichnoi praktyky*. 2013;5(97): 14-7. Ukrainian.
5. Rukhmakova OA., Yarnykh TH. [Prospects for the use of licorice bare as an immunomodulatory agent in pediatrics]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2014;1(14): 47-9. Ukrainian.
6. Dubinskaya VA, Polyakov NA, Efremov AA, Efremov EA. [Determination of the biological activity of essential oils with the help of biotest systems in vitro]. *Khimiya rastitelnogo syrya*. 2013;3: 149-53. Russian.
7. Patent to utility model No. 95890 Ukraine, IPC (2011) A61K36/48, A61P31/12. Application of licorice root extract as an antiviral agent in relation to type 3 adenoviruses in pediatrics. Yarnykh TG, Rukhmakova OA, Panchenko LO; an application and patents. NFAU - No. u 201408184; stated. July 21, 14; has published 12.01.15; 1: 1-4.

Отримано 19.01.2018