

РОЗРОБКА СКЛАДУ ДИТЯЧИХ СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ ПРИРОДНОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

©Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: розроблено раціональний склад комбінованих дитячих супозиторіїв на основі природної рослинної сировини. Як супозиторну основу обрано твердий жир типу А. На підставі вивчення противірусної активності та мікробіологічних досліджень обґрунтовано оптимальний вміст діючих речовин у складі супозиторіїв.

Ключові слова: дитячі супозиторії, природна рослинна сировина, розробка складу.

Вступ. За останні кілька десятиріч спостерігається постійне збільшення числа дітей з різними патологіями, зокрема алергічного, запального та вірусного генезу [4].

У сучасній педіатричній практиці серед різноманіття лікарських форм найбільший інтерес ставлять супозиторії, оскільки ректальний шлях введення ліків має ряд переваг. Лікарські засоби у формі супозиторіїв дозволяють швидко проявити основний фармакологічний ефект препарату, виключити подразнення слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, попередити інактивацію препарату у печінці та шлунково-кишковому тракті. Крім того, вказана лікарська форма є однією із найбезпечніших у дитячій практиці [4,7].

Правильне комбінування лікарських речовин, насамперед, природного походження дозволяє ефективно досягати необхідну антиалергічну, протизапальну та противірусну активності. З даної точки зору найперспективнішою є така лікарська рослинна сировина: корені солодки голої, ефірні олії ромашки і чайного дерева [1, 2, 6].

Мета роботи – розробка складу комбінованих дитячих супозиторіїв на основі вказаної природної рослинної сировини.

Експериментальна частина

Для отримання супозиторіїв використовували густий екстракт солодкового кореня (ГЕСК), отриманий у промислових умовах Луганської фармацевтичної фабрики ОКВП «Фармація», який завдяки високому вмісту (до 14 %) гліциризинової кислоти (ГК) має протизапальну, протиалергічну та противірусну активності, а враховуючи його природне походження – мінімальні побічні ефекти, що є дуже важливим при його використанні у педіатричній практиці [3].

Також до складу супозиторіїв вводили ефірні олії ромашки лікарської та чайного дерева, які здатні пригнічувати розвиток ряду мікроорганізмів, ефективно відновлюють природний імунітет та позбавляють від алергічних реакцій [1, 2].

Як основоутворювальний матеріал для приготування дитячих ректальних супозиторіїв використовували твердий жир типу А (склад № 1) та масло какао з додаванням воску прополісного (склад № 2), який сприяє покращенню технологічних характеристик (табл. 1) [9].

Супозиторії готували з урахуванням коефіцієнта заміщення ГЕСК, фізико-хімічних властивостей основних компонентів і допоміжних речовин методом виливання.

Таблиця 1. Склади супозиторіїв на основі природної рослинної сировини

Склад 1			Склад 2		
ГЕСК	0,25	21,7 %	ГЕСК	0,25	21,7 %
Ефірна олія ромашки	0,01	0,875 %	ефірна олія ромашки	0,01	0,875 %
Ефірна олія чайного дерева	0,01	0,875 %	ефірна олія чайного дерева	0,01	0,875 %
Вода очищена	0,1	8,7 %	вода очищена	0,1	8,7 %
Твін-80	0,5	43,5 %	твін-80	0,5	43,5 %
Твердий жир типу А	до отримання супозиторія масою 1,15	до 100 %	масло какао із воском прополісним	до отримання супозиторія масою 1,15	до 100 %
Загальна маса	1,15	100 %	загальна маса	1,15	100 %

Супозиторії, отримані на основі твердого жиру типу А (склад № 1), мали правильну форму «торпеди» з гладкою поверхнею коричневого кольору, однорідні, на повздовжньому зрізі були відсутні вкраплення, у деяких випадках спостерігали повітряний стрижень.

Модельні зразки супозиторіїв на основі масла какао з воском прополісним (склад № 2) мали також торпедовидну форму, проте були неоднорідними, а на повздовжньому зрізі були вкраплення та інші прояви нестабільності системи. Тому для проведення подальших досліджень використовували склад супозиторіїв № 1.

З метою встановлення оптимального вмісту ГЕСК у складі супозиторіїв проведено дослідження із вивчення противірусної активності ГК на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАНУ».

Для оцінки противірусної активності ГК використано РНК- (грипу А (H3N2), везикулярного

стоматиту, коронавірус) і ДНК-віруси (аденовірус, герпесвірус).

Для виявлення противірусної дії ГК щодо аденовірусу і вірусу везикулярного стоматиту (VVS) використано реакцію нейтралізації (РН) на культурі клітин VERO. У дослідженнях використано штам аденовірусу 3-го типу з інфекційним титром 10^{-4} і штам Indiana VVS з інфекційним титром 10^{-3} .

Концентрацію ГК, використовувану в дослідженнях, визначено на підставі вивчення її цитотоксичності за допомогою двох методів: порушення цілісності моношару з появою осередків дегенеруючих клітин і виявленням високого відсотка життєздатних клітин при фарбуванні трипановим синім при умові вмісту ГК у максимальній високій концентрації.

Результати дії ГК на аденовірус і VVS при визначенні в РН на культурі тканини VERO представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Противірусна активність ГК щодо аденовірусу і VVS

Контроль	Концентрація ГК	Інфекційний титр вірусів в РН на культурі тканини VERO до і після культивування з ГК			
		Аденовірус		VVS	
		до	після	до	після
	0,035 г	10^{-4}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-2}
Контроль тест-вірусів (100 ТЦД50 /0,2 мл)	–	цитопатогенна дія тест-вірусів (+++)			
Контроль культури тканини VERO	–	відсутність ознак дегенерації клітин на момент реєстрації результатів експерименту			

Примітки: n = 5; P = 95 %.

Як видно із наведених у таблиці 2 даних, концентрація ГК 0,035 г затримувала репродукцію аденовірусу та VVS на 1–2 розведення, що свідчить про перспективність використання даного препарату після проведення подальших дослідів *in vivo* на експериментальних тваринах, на яких відтворюється захворювання, спричинене патогенними для людини аденовірусами та VVS.

Для виявлення противірусної активності ГК щодо коронавірусу (КВ) використано реакцію гемаглютинації еритроцитів мишей та її гальму-

вання у разі інгібіції вірусних гемаглютининів.

Динаміку зміни титру КВ після контакту з ГК (0,035 г в 1,0 мл ГЕСК) при 37 °С протягом години наведено в таблиці 3.

Згідно з результатами таблиці 3, ГК в обраній дозі знизила у 4 рази (з 1:128 до 1:32) гемаглютинуючий титр КВ шляхом руйнування структурних елементів суперкапсиду. Встановлення цього факту дає перспективу для створення противірусного препарату для профілактики і лікування КВ-інфекцій (гастроентеритів, ентероколітів тощо).

Таблиця 3. Результати вивчення дії ГК на гемаглютинуючу активність КВ

Інгредієнти РГГА	Титр гемаглютининів КВ Харків/343/86 до і після контакту з ГК	
	до дії ГК	після дії ГК
	1:128	1:32
Контроль еритроцитів мишей	відсутність гемаглютинації	

Примітки: n = 5; P = 95 %.

Враховуючи новітні дані щодо частого перебігу респіраторних інфекцій з гастроінтестинальним синдромом, новим важливим напрямком застосування противірусних препаратів на основі

ГК повинно стати їх використання при поєднаних респіраторно-кишкових захворюваннях [5].

Для виявлення противірусних властивостей ГК проти герпесвірусів використано імунофермент-

ний метод, який в останні роки широко використовують для вивчення різних вірусів, у тому числі і ВІЛ-вірусів. Проведені дослідження підтвердили протівірусну активність ГК щодо герпесвірусів, яка наведена в ряді публікацій [3, 8].

Таким чином, на підставі проведених досліджень встановлено максимально переносиму дозу ГК, яка виявляє виражену протівірусну активність щодо ряду досліджуваних вірусів і

становить 0,035 г в 1,0 мл живильного середовища, що у перерахунку на екстракт складає 0,25 г ГЕСК (на 1 супозиторій).

Концентрацію ефірних олій ромашки і чайного дерева у складі супозиторіїв обґрунтовували на підставі мікробіологічних досліджень. Вивчення антибактеріальної активності модельних зразків проводили в досліді *in vitro* методом дифузії в агар (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив концентрації ефірних олій ромашки і чайного дерева на антимікробну активність модельних зразків супозиторіїв

Сумарна концентрація, % (співвідношення ефірних олій 1:1)	Діаметри зон затримки росту, мм				
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 885/653
1,5	14,6±0,3	13,2±0,3	11,2±0,3	17,2±0,5	13,5±0,4
1,75	15,6±0,4	14,6±0,4	13,2±0,3	18,9±0,6	14,5±0,5
2,0	16,8±0,9	15,7±0,5	12,1±0,2	17,8±0,9	13,2±0,5

Примітки: n = 5; P = 95 %.

Із наведених даних видно, що найвищу активність до еталонних штамів *Bacillus subtilis* ATCC 6633 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 препарат виявляє при вмісті ефірних олій по 1,75 % кожної. Діаметри зон затримки росту цих тест-мікроорганізмів складають відповідно (18,9±0,6) мм і (13,2±0,3) мм.

Деяко менші зони затримки росту спостерігають для клінічних штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Escherichia coli* ATCC 25922, для яких діаметри зон затримки росту складають (15,6±0,4) мм і (14,6±0,4) мм, відповідно, при тій же концентрації ефірних олій у складі мазі. Також досліджуваний препарат виявляє активність щодо грибів роду *Candida*.

Враховуючи отримані дані, встановлено, що найраціональнішою концентрацією ефірних олій ромашки і чайного дерева у складі супозиторіїв

є по 1,75 % кожної. Подальше збільшення вмісту вказаних компонентів у складі препарату не призводить до істотного збільшення антимікробної активності.

Таким чином, на підставі проведених досліджень обґрунтовано концентрацію діючих речовин у складі дитячих супозиторіїв: ГЕСК – 21,7 %, ефірної олії ромашки – 0,875 % та ефірної олії чайного дерева – 0,875 %.

Висновки. 1. Розроблено раціональний склад комбінованих дитячих супозиторіїв на основі природної рослинної сировини.

2. Як супозиторну основу обрано твердий жир типу А.

3. На підставі вивчення протівірусної активності та мікробіологічних досліджень обґрунтовано оптимальний вміст діючих речовин у складі супозиторіїв.

Література

1. Берже У. Б. Оценка качества препаратов ромашки аптечной / У. Б. Берже, А. О. Карасавиди, Е. И. Сакарян // Фармація. – 2008. – № 6. – С. 19–24.
2. Вивчення антимікробної активності гелю з ефірною олією чайного дерева для лікування вугрової хвороби / І. І. Баранова, О. Г. Башура, І. Л. Дикий [та ін.] // Клінічна фармація. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 73–75.
3. Глицирризиновая кислота / Г. А. Толстиков, Л. А. Балтина, Э. Э. Шульц [и др.] // Биоорганическая химия. – 1997. – Т. 23, № 9. – С. 691–709.
4. Запруднов А. М. Педиатрия с детскими инфекциями: учеб. [для мед. уч. и колледж.] / А. М. Запруднов,

К. И. Григорьев. – Москва : Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 560 с.

5. Осидак Л. В. Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей / Л. В. Осидак, Е. А. Дондурей, В. П. Дриневский. – СПб. : Изд-во «Фармстандарт», 2007. – 89 с.

6. Разработка лечебно-профилактической губной помады на основе экстракта солодки / Н. В. Крюкова, А. С. Гаврилов, И. А. Илющенко [и др.] // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармація. – 2009. – № 2. – С. 167–170.

7. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизации ректальных суппозиторий на основе пантогама и кислоты янтарной / В. Ф. Дзюба, А. И. Сливкин, С. Н. Суслина [и др.] // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2010. – № 2. – С. 144–149.
8. Синтез производных растительных тритерпенов и исследование их противовирусной и иммуномодули-

рующей активности / А. Г. Покровский, О. А. Плясунова, Т. Н. Ильичева [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2001. – № 9. – С. 485–491.

9. Ярных Т. Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ (обзор) / Т. Г. Ярных, Е. В. Толочко, В. Н. Чушенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 10. – С. 21–26.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ДЕТСКИХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Т. Г. Ярных, Г. Н. Мельник

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: разработан рациональный состав комбинированных детских суппозиторий на основе природного растительного сырья. В качестве суппозиторной основы выбран твёрдый жир типа А. На основании изучения противовирусной активности и микробиологических исследований обосновано оптимальное содержание действующих веществ в составе суппозиторий.

Ключевые слова: детские суппозитории, природное растительное сырьё, разработка состава.

DEVELOPMENT OF CHILDREN'S SUPPOSITORIES COMPOSITION ON THE BASIS OF NATURAL PLANT RAW MATERIAL

T. H. Yarnykh, H. M. Melnyk

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: a rational composition of children's suppositories on the basis of natural plant raw material was developed. As a suppository base was selected type A hard fat. Based on the study of antiviral activity and microbiological studies the optimal concentrations of active ingredients in suppositories were substantiated.

Key words: children's suppositories, natural plant raw material, development of composition.