

ФАРМАЦИЯ

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОТИВОВИРУСНОГО И АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

О.А. Сёмкина

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Джавахан М.А., Крепкова Л.В., Бортникова В.В.

ВНИИ лекарственных и ароматических растений
ул. Грина, 7, Москва, Россия, 117216

Разработаны мягкие лекарственные формы противовирусного и антимикробного действия (крем гипорамина и линимент эвкалимина 0,5% концентрации). Исследование хронической токсичности крема гипорамина и линимента эвкалимина проведено на кроликах породы Шиншилла с первоначальной массой тела 3,2—3,7 кг. Лекарственные формы эвкалимина и гипорамина наносили на депилированный участок кожи спины кроликов размером $5 \times 5 \text{ см}^2$ в количестве 2,0 г на животное один раз в сутки в течение 8 недель. Кролики контрольной группы получали аппликации плацебо крема и линимента. В хроническом эксперименте при длительных аппликациях на кожу кроликов мягкие лекарственные формы гипорамина и эвкалимина хорошо переносятся животными и не вызывают раздражения кожи. Разработанные лекарственные формы также не оказывают раздражающего действия на слизистые глаз кроликов.

Рациональное сочетание растительных препаратов с различными вспомогательными веществами, а также использование оптимальной технологической схемы изготовления лекарственных форм значительно расширяют терапевтические возможности фитопрепаратов, в связи с чем многие из них уже не одно десятилетие успешно конкурируют с препаратами, полученными на основе синтеза.

Гипорамин — оригинальный отечественный фитопрепарат, полученный из листьев облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides L.*) семейства лоховых (*Elaeagnaceae*), представляющий собой сухой очищенный экстракт на основе полифенольного комплекса галлоэллаготанинов, биологически активными компонентами которого являются гидролизуемые танины. Препарат обладает широким спектром противовирусной активности в отношении ряда РНК и ДНК-ви-

русов, аденовирусов, парамиксовирусов, вирусов простого герпеса. Кроме того, гипорамин является ингибитором роста грамположительных бактерий, туберкулезных бактерий, кандид.

Сочетание различных свойств, способность влиять на разные виды возбудителей инфекционных заболеваний, а также благоприятное воздействие на микроорганизмы с отсутствием побочных влияний на организм обеспечивает широкий диапазон его терапевтической эффективности [1; 2].

Эвкалимин — оригинальный отечественный фитопрепарат, выделенный из листьев или побегов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis Labil*) семейства миртовые (*Myrtaceae*), представляющий собой очищенную форму терпеноидных фенолоальдегидов флороглюцинового ряда (эуглобалеи) и тритерпеноидов. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности и оказывает высокое бактериостатическое действие в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как стафилококки, стрептококки, возбудители дифтерии, спорообразующие бактерии и т.д. [3; 4].

Цель исследования — экспериментальное изучение токсичности крема гипорамина и линимента эвкалимина при длительном наружном применении на кожу кроликов и оценка их местно-раздражающего действия.

Экспериментальная часть. Исследование хронической токсичности крема гипорамина и линимента эвкалимина проводили на кроликах породы Шиншилла с первоначальной массой тела 3,2—3,7 кг, которые разделены на IV группы по 3 кролика в каждой: I группа — основа крема гипорамина, II группа — крем гипорамина, III группа — основа линимента эвкалимина, IV группа — линимент эвкалимина.

Мягкие лекарственные формы гипорамина и эвкалимина наносили на депилированный участок кожи спины кроликов размером 5 × 5 см в количестве 2,0 г на животное, осторожно втирая, ежедневно (один раз в сутки) в течение 8 недель. Кролики контрольной группы получали аппликации плацебо крема гипорамина и линимента эвкалимина [5].

Перед началом эксперимента у животных брали кровь для определения некоторых фоновых показателей (число эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина) и на основании полученных данных формировали экспериментальные группы.

На протяжении хронического эксперимента у кроликов отмечали общее состояние, двигательную активность, аппетит, динамику массы тела, ректальную температуру, состояние шерстного покрова и кожи на месте нанесения препаратов.

Через 8 недель после начала применения лекарственных форм гипорамина и эвкалимина проводили исследование морфологического состава периферической крови (общее количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов, гемограммы), биохимических показателей (общий белок, общий холестерин, общий билирубин, мочевины, глюкоза, креатинин), а также активность некото-

рых ферментов сыворотки крови (щелочная фосфатаза, аланин- и аспартаттрансаминазы).

Гематологические показатели периферической крови животных определяли на полуавтоматическом гематологическом анализаторе Hema-screen 13 фирмы Hospitex Diagnostics S.A. (Италия), гемограмму — на окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках крови. Биохимические показатели и активность ферментов сыворотки крови определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе крови Screen master Tesco фирмы Hospitex Diagnostics S.A. (Италия) при помощи наборов фирмы «Human», Германия.

После окончания эксперимента и эвтаназии животных методом воздушной эмболии проводили патогистологическое исследование кожи кроликов на месте нанесения лекарственных форм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Дополнительно для изучения возможного местно-раздражающего действия лекарственных форм гипорамина и эвкалимина на слизистые проведены исследования на кроликах, которым крем и линимент закладывали 3-кратно ежедневно в конъюнктивальный мешок при помощи стеклянной палочки в количестве 0,5 г на кролика.

Проведенные исследования показали, что наружное применение крема гипорамина и линимента эвкалимина в течение 8 недель не вызывало изменения общего состояния и поведения кроликов. Животные адекватно реагировали на внешние раздражители, сохраняли гладкий шерстный покров, хорошо прибавляли в массе тела (табл. 1). Суточное потребление воды и корма соответствовало норме.

Таблица 1

Динамика массы тела кроликов (в % к исходной массе) в 8-недельном эксперименте

| Группы животных | Периоды наблюдения | |
|-----------------|--------------------|-------------|
| | 4-я неделя | 8-я неделя |
| I | 104,8 ± 3,1 | 107,0 ± 2,9 |
| II | 106,6 ± 4,6 | 108,9 ± 3,2 |
| III | 104,8 ± 3,0 | 107,3 ± 2,2 |
| IV | 105,2 ± 3,4 | 106,7 ± 3,2 |

На протяжении всего хронического эксперимента не отмечено раздражающего действия изучаемых лекарственных форм гипорамина и эвкалимина на кожу кроликов при ежедневном визуальном осмотре. Ни в одной из групп не было отмечено гибели животных.

Нанесение исследуемых препаратов в течение 8 недель не влияло на ректальную температуру кроликов, которая на протяжении всего опыта была в границах физиологической нормы — 38,5—38,8 °С.

Длительное нанесение крема гипорамина и линимента эвкалимина в исследуемой дозе не отражалось на морфологическом составе периферической крови кроликов. Количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцитов у животных II, IV групп были на уровне показателей в контроле — I, животные III группы и со-

ответствовали физиологической норме для данного вида. При подсчете гемограмм количество различных форменных элементов крови — лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов как в опытных, так и контрольных группах, существенно не различалось. В мазках крови не обнаружено каких-либо патологически измененных клеток по форме, величине, наличию патологических включений, восприимчивости к краске.

Для изучения влияния препаратов на функциональное состояние печени, почек и поджелудочной железы кроликов в течение длительного применения определяли некоторые биохимические показатели и активность ферментов сыворотки крови.

Как показали эти исследования, нанесение на кожу кроликов в течение 4 недель исследуемых лекарственных форм гипорамина и эвкалимина не вызывало изменений уровня общего белка, общего билирубина, общего холестерина, мочевины, креатинина и глюкозы по сравнению с контролем. В условиях хронического эксперимента не зарегистрировано достоверных изменений активности аланин-, аспартаттрансаминаз и щелочной фосфатазы у кроликов опытных групп по сравнению с контрольными.

После окончания эксперимента было проведено микроскопическое исследование кожи экспериментальных животных. Кожа и подкожная клетчатка кроликов I—VI групп представлена однотипной гистологической картиной: под нормальным эпидермисом выявляются обычные волосяные фолликулы, сальные железы и дерма, состоящая из переплетающихся коллагеновых волокон и микрососудов, характеризуется обычным их полнокроем. Подкожно-жировая клетчатка — без особенностей.

Результаты патогистологических исследований свидетельствуют об отсутствии местно-раздражающего действия крема гипорамина 0,5% и линимента эвкалимина 0,5%, а также их основ при длительном нанесении на кожу экспериментальных животных.

Оценка местно-раздражающего действия крема гипорамина и линимента эвкалимина на слизистые глаз экспериментальных животных показала, что исследуемые лекарственные формы и их основы не вызывают местной реакции слизистой глаз, при повторных введениях отсутствовало инъецирование сосудов, слезотечение, отек и др.

Таким образом, в результате токсикологических исследований установлено, что разработанные мягкие лекарственные формы — крем гипорамина 0,5% и линимент эвкалимина 0,5%, хорошо переносятся экспериментальными животными при длительном нанесении на кожу и не обладают местно-раздражающими свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Шкаренков А.А. и др.* Токсикологическая характеристика гипорамина — нового противовирусного препарата // Труды II научно-практической конференции «Традиционные методы лечения в акушерско-гинекологической практике». — М., 2003. — С. 83—84.

- [2] Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Шкаренков А.А. и др. Токсикологическая оценка нового противовирусного препарата гипорамин // Научн. тр. «Разработка и внедрение новых методов и средств традиционной медицины». — М., 2001. — Т. 2 (II). — С. 191—192.
- [3] Крутикова Н.М., Вичканова С.А. Изучение антибактериальных свойств эвкалимина в свете современного подхода к препаратам антимикробного действия // Научн. тр. «Химия, технология, медицина». — ВИЛАР, 2001. — С. 338—346.
- [4] Вичканова С.А., Замковая Е.А., Крутикова Н.М. Эвкалимин. Клинические исследования. — М.: ВИЛАР, 2002.
- [5] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — С. 7—60.

TOXICOLOGICAL STUDYING OF SOFT MEDICINAL FORMS ANTIVIRAL AND ANTIMICROBIC ACTION

O.A. Semkina

Faculty of the general pharmaceutical and biomedical technology
Medical faculty
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

M.A. Dzhavakhian, L.V. Krepkova, V.V. Bortnikova

Russian Institute of Drugs and Aromatic Plants VILAR
Grina str., 7, Moscow, Russia, 117216

The soft medicinal forms antiviral and antimicrobial action (a cream and liniment of giporamin and evkalimin 0,5% of concentration) had been elaborated. Research of chronic toxicity of a giporamin cream and evkalimin liniment is lead on rabbits of breed Chinchilla with initial weight of a body 3,2—3,7 kg. Medicinal forms of evkalimin and giporamin put on depilate a site of a leather of a back of rabbits in the size 5 × 5 sm in quantity 2,0 gr. on an animal once in day within 8 weeks. Rabbits of control group received applications placebo a cream and liniment.

In chronic experiment during longitudinal skin applications the creme and the liniment are good transferred by animals and don't provoke skin irritation. The elaborated drug forms do also not have ivitant action to the eye mucous.

Toxicological research, general toxicological and local irritation action, soft medicinal forms, a cream, a liniment, phytopreparations antimicrobial and anti-inflammatory action, giporamin, evkalimin.