

[https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-37-45](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45)
УДК 615.014.21



Оригинальная статья / Research article

Разработка технологии и состава средства для полости рта на основе фитосубстанций

О. Н. Абросимова*, Н. С. Пивоварова¹, М. А. Буракова¹, Т. С. Шебитченко¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

*Контактное лицо: Абросимова Олеся Николаевна. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

ORCID: О. Н. Абросимова – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>; Н. С. Пивоварова – <https://orcid.org/0000-0003-3020-8526>; М. А. Буракова – <https://orcid.org/0000-0002-3880-0359>; Т. С. Шебитченко – <https://orcid.org/0000-0003-1423-4492>.

Статья поступила: 20.10.2021

Статья принята в печать: 26.11.2021

Статья опубликована: 27.12.2021

Резюме

Введение. Лечение и профилактика заболеваний слизистых полости рта одна из приоритетных задач в стоматологии. На практике при комплексном лечении воспалительно-деструктивных процессов часто применяют антибактериальные средства. Однако длительное, бесконтрольное применение таких средств приводит к многочисленным осложнениям: лекарственной толерантности, ослаблению лечебного эффекта, дисбактериозу полости рта и желудочно-кишечного тракта и др. Поэтому в настоящее время вопрос поиска альтернативы антибактериальной терапии остается открытым. В качестве альтернативы следует рассмотреть применение эффективных и безопасных лекарственных средств растительного происхождения, которые легко усваиваются, менее токсичны, практически не вызывают побочных явлений и аллергических реакций, обладают мягким, регулирующим и нормализующим действием.

Цель. Цель исследования – разработка состава и технологии гранул шипучих для приготовления раствора для полоскания полости рта на основе фитосубстанций.

Материалы и методы. Сухие экстракты получали из лекарственного растительного сырья (ЛРС): шалфея лекарственного листа, календулы лекарственной цветки, тысячелистника обыкновенного трава, кровохлёбки лекарственной корневища и корни и астрагала шерстистоцветкового трава. В качестве вспомогательных веществ в технологии гранул использовали: натрий углекислый кислый, лимонную кислоту, безводную, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) – 90 (EMCOCEL®90M), повидон (Plasdone™ K-29/32) и стеарат кальция. В лабораторных условиях гранулы на основе фитоэкстрактов получали методом продавливания влажных масс. Числовые показатели ЛРС, технологические свойства сухих экстрактов (СЭ) и гранул, а также показатели качества гранул определяли по методикам, описанным в ГФ XIV.

Результаты и обсуждение. Определены числовые показатели ЛРС (измельченность сырья и содержание посторонних примесей, общая зола в ЛРС и зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, влажность, содержание экстрактивных веществ) и подтверждена доброкачественность сырья, используемого на последующих этапах разработки лекарственного средства. Нарботаны СЭ из каждого вида ЛРС и определены технологические свойства СЭ. Разработан состав и технология шипучих гранул методом продавливания влажных масс. Для улучшения сыпучести и снижения гигроскопичности гранулируемого материала в качестве наполнителя использовали МКЦ – 90 (EMCOCEL®90M). Для создания шипучей лекарственной формы в состав гранул вводили лимонную кислоту и натрия гидрокарбонат. Массу для гранулирования увлажняли 10 % спиртовым раствором Plasdone™ K-29/32. Предложен проект спецификации показателей качества шипучих гранул на основе фитоэкстрактов.

Заключение. В ходе исследовательской работы определены числовые показатели ЛРС и подтверждено его качество, что позволило использовать его для дальнейшего получения СЭ. Выбраны условия экстрагирования для каждого вида сырья, наработаны СЭ и определены показатели качества в соответствии с требованиями ГФ XIV. Подобранные вспомогательные вещества с учетом свойств сухих экстрактов, разработан состав и технология шипучих гранул на основе фитоэкстрактов, предложен проект спецификации на шипучие гранулы в соответствии с требованиями ГФ XIV.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, сухие экстракты, шипучие гранулы, полоскание полости рта

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. О. Н. Абросимова, Н. С. Пивоварова, М. А. Буракова, Т. С. Шебитченко – постановка задачи, выполнение эксперимента, обработка полученных данных, обсуждение результатов и написание текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Абросимова О. Н., Пивоварова Н. С., Буракова М. А., Шебитченко Т. С. Разработка технологии и состава средства для полости рта на основе фитосубстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4–1):37–45. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-37-45](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45)

Development of Technology and Composition of the Medicinal Product for Oral Cavity Based on Phytosubstances

Olesya N. Abrosimova*, Nadezhda S. Pivovarova, Marina A. Burakova, Tatyana S. Shebitchenko

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russia

*Corresponding author: Olesya N. Abrosimova. E-mail: olesya.abrosimova@pharminnotech.com

© Абросимова О. Н., Пивоварова Н. С., Буракова М. А., Шебитченко Т. С., 2021

© Abrosimova O. N., Pivovarova N. S., Burakova M. A., Shebitchenko T. S., 2021

ORCID: Olesya N. Abrosimova – <https://orcid.org/0000-0002-0274-0139>; Nadezhda S. Pivovarova – <https://orcid.org/0000-0003-3020-8526>;
Marina A. Burakova – <https://orcid.org/0000-0002-3880-0359>; Tatyana S. Shebitchenko – <https://orcid.org/0000-0003-1423-4492>.

Received: 20.10.2021

Revised: 26.11.2021

Published: 27.12.2021

Abstract

Introduction. Treatment and prevention of diseases of the oral mucosa is one of the priority tasks in dentistry. In practice, antibacterial agents are often used in the complex treatment of inflammatory and destructive processes. However, long-term, uncontrolled usage of such drugs leads to numerous complications: drug tolerance, weakening of the therapeutic effect, dysbiosis of the oral cavity and gastrointestinal tract, etc. Therefore, at present, the question of search for alternative to antibiotic therapy remains open. As an alternative, it is necessary considering the usage of effective and safe herbal medicines that are easy to digest, less toxic, practically do not cause side effects and allergic reactions, and have a light regulating and normalizing effect.

Aim. The aim of the present study is to develop the composition and technology of effervescent granules for the preparation of a solution for rinsing the oral cavity based on phytosubstances.

Materials and methods. Dry extracts were obtained from medicinal plant materials: medicinal sage leaves, medicinal calendula flowers, yarrow herb, medicinal rhizomes and roots and astragalus woolly herb. Sodium carbonate, citric acid, anhydrous, microcrystalline cellulose – 90 (EMCOCEL®90M), povidone (Plasdone™ K-29/32) and calcium stearate were used as auxiliary substances in the granule technology. In laboratory conditions, granules based on phytoextracts were obtained by pressing wet masses. Numerical indicators of medicinal plant raw materials, technological properties of dry extracts and granules, as well as indicators of the quality of granules were determined according to the methods described in the State Pharmacopoeia XIV.

Results and discussion. The numerical indicators of medicinal plant raw materials (grinding of raw materials and the content of impurities, total ash in medicinal plant materials and ash insoluble in hydrochloric acid, humidity, content of extractives) were determined and the good quality of the raw materials used in the subsequent stages of drug development was confirmed. Dry extracts from each type of medicinal plant raw materials have been developed and the technological properties of dry extracts have been determined. The composition and technology of effervescent granules by pressing wet masses has been developed. To improve the flowability and reduce the hygroscopicity of the granulated material, microcrystalline cellulose – 90 (EMCOCEL®90M) was used as a filler. To create an effervescent dosage form, citric acid and sodium bicarbonate were added to the granules. The mass for granulation was moistened with a 10% alcohol-water solution of Plasdone™ K-29/32. A draft specification of quality indicators for effervescent granules based on phytoextracts is proposed.

Conclusion. In the course of the research work, the numerical indicators of medicinal plant raw materials were determined and its quality was confirmed, which made it possible to use it for further production of dry extracts. The extraction conditions were selected for each type of raw material, dry extracts were developed, and quality indicators were determined in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia XIV. Excipients were selected taking into account the properties of dry extracts, the composition and technology of effervescent granules based on phytoextracts was developed, a draft specification for effervescent granules was proposed in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia XIV.

Keywords: medicinal herbal raw materials, dry extracts, effervescent granules, mouthwash

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Olesya N. Abrosimova, Nadezhda S. Pivovarova, Marina A. Burakova, Tatyana S. Shebitchenko – statement of the problem, implementation of the experiment, processing of obtained data, discussion of the results, and writing the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using the equipment of the Center for Collective Use "Analytical Center of Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University" within the framework of agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021 with the financial support of the Ministry of Education and Science of Russia.

For citation: Abrosimova O. N., Pivovarova N. S., Burakova M. A., Shebitchenko T. S. Development of technology and composition of the medicinal product for oral cavity based on phytosubstances. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(4–1):37–45. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4\(1\)-37-45](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45)

ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика заболеваний слизистых полости рта одна из приоритетных задач в стоматологии [1]. На практике при комплексном лечении воспалительно-деструктивных процессов часто применяют антибактериальные средства. Однако длительное, бесконтрольное применение таких средств приводит к многочисленным осложнениям: лекарственной толерантности, ослаблению лечебного эффекта, дисбактериозу полости рта и желудочно-кишечного тракта и др. Поэтому в настоящее время вопрос поиска альтернативы антибактериальной терапии остается открытым [2]. В качестве альтернативы стоит рассмотреть применение эффективных и безопасных лекарственных средств растительного происхождения,

которые легко усваиваются, менее токсичны, практически не вызывают побочных явлений и аллергических реакций, обладают мягким, регулирующим и нормализующим действием [3–9].

В пародонтологии для местного применения используют лекарственные средства в виде растворов для полоскания, эликсиров, спреев, мазей, паст, порошков, эмульсий, гелей, повязок. Также применяют клеевые и адгезивные композиции (пленки, нити, чипы). В состав таких средств включены вещества разных фармакологических групп. Среди них особое место занимают средства локальной доставки с пролонгированным высвобождением лекарственных препаратов, которые обеспечивают длительное эффективное лечение на месте инфекции в гораздо меньших дозах [10]. Фармакологические свойства ле-

карственных средств растительного происхождения обусловлены наличием разнообразных биологически активных веществ (БАВ) [11].

На российском рынке представлен широкий выбор стоматологических фитопрепаратов, преимущественно в жидкой лекарственной форме [12]. Составы и фармакологическое действие наиболее востребованных препаратов отражены в таблице 1.

Жидкие лекарственные формы имеют такие недостатки [13], как нестабильность при хранении и сложности при транспортировке. Для устранения этих недостатков некоторые применяемые в жидком виде средства выпускают в виде таблеток, гранул, порошков, которые перед употреблением растворяют в воде. Рациональной лекарственной формой являются шипучие гранулы, обладающие высокой биодоступностью, точностью дозирования, стабильностью и

удобством в применении [14-20]. Поэтому представляет интерес разработка шипучих гранул на основе фитоэкстрактов для приготовления раствора для полоскания полости рта.

Цель исследования – разработка состава и технологии гранул шипучих для приготовления раствора для полоскания полости рта на основе фито-субстанций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы. Шалфея лекарственного листья (ООО «Фармацвет», Россия), календулы лекарственной цветки (ООО «Фармацвет», Россия), тысячелистника обыкновенного трава (ООО «Фармацвет», Россия), кровохлёбки лекарственной корневища и корни (ООО «Фармацвет», Россия), астрагала шерстистоцветкового трава (ООО «Лекра – СЭТ», Россия), натрий

Таблица 1. Ассортимент фитопрепаратов для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта [12]

Table 1. An assortment of phytopreparations for the treatment of diseases of the oral mucosa [12]

Торговое название лекарственного средства Trade name of the medicinal product	Состав Composition	Основные фармакологические эффекты Main pharmacological effects
Мараславин Maraslavin	Отвары растительного сырья: травы полыни понтийской, травы чабреца, бутоны гвоздичного дерева, плоды черного перца, корневище зингибера, винный уксус Decoctions of herbal raw materials: herb wormwood, thyme herbs, clove buds, black pepper fruits, zingiber rhizome, wine vinegar	Противовоспалительное, кератопластическое, фибронизирующее, антипролиферативное действие. Используется для лечения гипертрофического гингивита и пародонтита. Anti-inflammatory, keratoplastic, fibronizing, antiproliferative action. It is used to treat hypertrophic gingivitis and periodontitis.
Ротокан Rotokan	Смесь жидких экстрактов цветков ромашки, цветков ноготков и травы тысячелистника A mixture of liquid extracts of chamomile flowers, marigold flowers and yarrow herb	Местное противовоспалительное, антисептическое, гемостатическое действие. Способствует регенерации поврежденной слизистой оболочки Local anti-inflammatory, antiseptic, hemostatic action. Promotes the regeneration of damaged mucous membranes
Стоматофит Stomatofit	Экстракт для местного применения (жидкий): корневища аира болотного, трава арники, кора дуба, листья мяты перечной, цветки ромашки аптечной, трава тимьяна обыкновенного, листья шалфея лекарственного Extract for local application (liquid): calamus rhizomes, arnica herb, oak bark, peppermint leaves, chamomile flowers, common thyme herb, sage leaves	Противовоспалительное действие. Лечение и профилактика гингивитов, пародонтитов и стоматитов Anti-inflammatory action. Treatment and prevention of gingivitis, periodontitis and stomatitis
Сальвин Salvin	Сальвина экстракта густого (Шалфея лекарственного листьев экстракт) Salvina extract thick (Salvia officinalis leaf extract)	Противоотечное и дубящее действие. Воспалительные заболевания полости рта, глотки, гортани Anti-edematous and tanning action. Inflammatory diseases of the oral cavity, pharynx, larynx
Сангвиритрин Sanguirithrin	Сумма дисульфатов алкалоидов травы маклеи сердцевидной сангвинарина и хелеритрина The sum of the disulfates of the alkaloids of the herb macklea heart-shaped sanguinarine and chelerythrine	Антибактериальное действие Antibacterial action
Хлорофиллипт Chlorophyllipt	Смесь хлорофиллов листьев эвкалипта прутовидного A mixture of chlorophylls from eucalyptus leaf	Бактерицидное, противовирусное, противовоспалительное, противопаразитарное и фунгицидное действия Bactericidal, antiviral, anti-inflammatory, antiparasitic and fungicidal action
Ромазулан Romazulan	Экстракт и эфирное масло цветков ромашки Extract and essential oil of chamomile flowers	Противозудное, дезодорирующее, спазмолитическое, противомикробное, противовоспалительное действие Antipruritic, deodorant, antispasmodic, antimicrobial, anti-inflammatory action

углекислый кислый (х.ч., АО «ВЕКТОН», Россия), лимонная кислота, безводная (CAS № 77-92-9, АО «ВЕКТОН», Россия), микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) – 90 (EMCOCEL®90M, CAS № 9004-34-6, JRS Pharma GMBH&CO.KG, Германия), повидон (Plasdone™ K-29/32) (CAS № 9003-39-8, Ashland Inc., США), стеарат кальция (х.ч., ООО «Реактив», Россия).

Методы и оборудование

1. Товароведческий анализ лекарственного растительного сырья (ЛРС).

Измельченность сырья и содержание посторонних примесей (электромагнитный ситовой шейкер RP-200-N (C.I.S.A., Испания)), общая зола в ЛРС (электропечь лабораторная муфельная LOIP LF-7/13-G1 (LOIP, Россия)), остаточная влажность (влагомер термогравиметрический инфракрасный МА-150 (SARTORIUS, Германия)), содержание экстрактивных веществ в ЛРС – определяли по методикам, описанным в ГФ XIV [21].

2. Разработка технологии фитоэкстрактов.

Для увеличения выхода БАВ для каждого вида сырья подобран экстрагент и метод экстрагирования. Параметры экстрагирования представлены в таблице 2.

Полученные извлечения сгущали, а затем досушивали в сушильном шкафу OF-12G (Jeio Tech, Корея) при температуре 55–60 °С до остаточной влажности не более 5 %, измельчали на мельнице лабораторной ЛМ 201 (Фирма «ПЛАУН-системы», Россия) до порошка, частицы которого проходят через сито с размером ячеек 355 мкм. В лабораторных условиях наработано по 5,0 г. сухого экстракта (СЭ) из каждого вида ЛРС.

3. Получение шипучих гранул в лабораторных условиях.

Сухой экстракты (СЭ) и вспомогательные вещества просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм. Компоненты, входящие в состав гранул, взвешивали на весах лабораторных CE 224 С с точностью 0,001 г. В лабораторном смесителе объемом 0,5 литра (Bosch GmbH, Германия) предварительно осуществляли смешение компонентов. Смесь порошков увлажняли 10 % спиртоводным раствором Plasdone™ K-29/32. Расход увлажнителя замеряли на весах лабораторных CE 224 С. Влажную массу гранулировали через сито-гранулятор с размером ячеек 2 мм, затем сушили до остаточной влажности 2 % в сушильном шкафу OF-12G при температуре 50–55 °С. Высушенный гранулят калибровали через сито с размером ячеек 1 мм. Лубрикант (стеарат кальция) просеивали через сито с размером ячеек 0,25 мм. Гранулят перемешивали с лубрикантом в лабораторном смесителе типа «пьяная бочка» в течение 5 минут. В лабораторных условиях наработано 50,0 г. гранул.

4. Исследование технологических свойств СЭ и гранул.

Технологические свойства СЭ и гранул: фракционный состав – ситовой анализ [электромагнитный ситовой шейкер RP 200N (CISA, Испания)], степень сыпучести и угол естественного откоса [тестер сыпучести GTL (ERWEKA, Германия)], насыпная плотность [тестер насыпной плотности SVM 221 (ERWEKA, Германия)], прессуемость [тестер твердости таблеток ТВН 125 TDP (ERWEKA, Германия)], остаточная влажность [влагомер термогравиметрический инфракрасный МА-150 (SARTORIUS, Германия)] – определяли по методикам, описанным в ГФ XIV [21].

Таблица 2. Параметры экстрагирования ЛРС

Table 2. Extraction parameters of medicinal plant materials

Вид ЛРС Type of medicinal plant raw materials	Гидро модуль Hydromodule	Экстрагент Extragent	Метод экстракции Extraction method
Шалфей лекарственного листья Sage officinalis leaves	1:8	спирт этиловый 50 % ethyl alcohol 50 %	Мацерация при нагревании (50–60 °С) в течение 1 ч Maceration with heating (50–60 °C) for 1 hour
Календулы лекарственной цветки Calendula officinalis flowers	1:20 1:15 1:15	горячая вода очищенная 70–80 °С purified hot water 70–80 °C	Трёхкратная мацерация с перемешиванием 100 об/мин 60 мин 30 мин 30 мин Triple maceration with stirring 100 rpm 60 min 30 min 30 min
Тысячелистника обыкновенного трава Yarrow herb	1:8	спирт этиловый 40 % ethyl alcohol 40 %	Мацерация при нагревании (50–60 °С) в течение 1 ч Maceration with heating (50–60 °C) for 1 hour
Кровохлёбки лекарственной корневища и корни Burnet of medicinal rhizome and roots	1:8	горячая вода очищенная 70–80 °С purified hot water 70–80 °C	Мацерация с перемешиванием 100 об/мин в течение 1 ч maceration with stirring 100 rpm for 1 hour
Астрагала шерстистоцветкового трава Astragalus woolly herb	1:8	спирт этиловый 50 % ethyl alcohol 50 %	Мацерация при нагревании (50–60 °С) в течение 1 ч Maceration with heating (50–60 °C) for 1 hour

5. Исследование показателей качества гранул.

Проводили стандартизацию гранул в соответствии с требованиями ГФ XIV [21]: описание, цвет – визуальный метод, pH водного раствора – потенциометрический метод [pH-метр лабораторный РВ-11-Р11 (SARTORIUS, Германия)], распадаемость [тестер распадаемости таблеток ZT 322 m (ERWEKA, Германия)], растворение [тестер для определения показателя «Растворение» серии DT 820 (ERWEKA, Германия)].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования были определены числовые показатели (измельченность, содержание посторонних примесей, зола общая и не растворимая в хлористоводородной кислоте, влажность, экстрактивные вещества) выбранного ЛРС, с целью подтверждения доброкачественности. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3. Анализ числовых показателей в ЛРС

Table 3. Analysis of numerical indicators in medicinal plant raw materials

Показатель Index		Наименование сырья Name of raw materials				
		Шалфей лекарственного листья Sage officinalis leaves	Календулы лекарственной цветки Calendula officinalis flowers	Тысячелистника обыкновенного трава Yarrow herb	Кровохлёбки лекарственной корневища и корни Burnet of medicinal rhizome and roots	Астрагала шерстистоцветкового трава Astragalus woolly herb
Влажность, не более, % Humidity, no more %		10,3	8,7	8,2	8,9	8,3
Зола общая, не более, % Ash total, no more, %		8,7	10,0	12,4	10,7	6,7
Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте, не более % Ash insoluble in hydrochloric acid, no more than %		2,6	3,5	2,2	3,3	2,3
Измельченность сырья, % Grinding of raw materials, %		частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером: particles that do not pass through a sieve with holes of size				
		7 мм – 2,8 7 mm – 2.8	5 мм – 1,0 5 mm – 1.0	5 мм – 1,0 5 mm – 1.0	5 мм – 1,8 5 mm – 1.8	7 мм – 14,0 7 mm – 14.0
		частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером: particles passing through a sieve with holes of size				
		0,18 мм – 2,1 0.18 mm – 2.1	0,5 мм – 3,6 0.5 mm – 3.6	0,18 мм – 2,8 0.18 mm – 2.8	0,5 мм – 3,0 0.5 mm – 3.0	0,5 мм – 8,0 0.5 mm – 8.0
Экстрактивные вещества, не менее, % Extractive substances, not less than, %	экстрагент extragent	спирт этиловый 50 % ethyl alcohol 50 %	вода очищенная purified water	вода очищенная purified water	вода очищенная purified water	спирт этиловый 50 % ethyl alcohol 50 %
	содержание content	40,5	35,8	21,6	20,1	19,6
Посторонние примеси Impurities						
Изменившие окраску (потемневшие и почерневшие) кусочки листьев, не более, % Pieces of leaves that have changed color (darkened and blackened), no more, %		2	не обнаружено not found	0,4	5	1
Другие части растения (цветки и кусочки стеблей), не более, % Other parts of the plant (flowers and pieces of stems), no more, %		5	0,4	не нормируется not standardized	0,5	не нормируется not standardized
Органическая примесь, не более, % Organic impurity, no more, %		не обнаружено not found				
Минеральная примесь, не более, % Mineral impurity, no more, %		не обнаружено not found				

Результаты, полученные в ходе определения числовых показателей подтверждают доброкачественность сырья, используемого на последующих этапах разработки лекарственного средства.

На втором этапе исследования были наработаны СЭ из каждого ЛРС, основные показатели качества экстрактов представлены в таблице 4.

Третий этап включал в себя разработку состава и технологии шипучих гранул на основе полученный СЭ.

При выборе методов получения гранул, а также при выборе вспомогательных веществ большое значение имеют технологические свойства порошкообразных лекарственных веществ. Поэтому необходимо было изучить технологические свойства СЭ. Результаты представлены в таблице 5.

Полученные данные свидетельствуют о том, что значения технологических характеристик СЭ соответствуют референтным значениям.

Для улучшения сыпучести и снижения гигроскопичности гранулируемого материала [22,23] в качестве наполнителя использовали МКЦ – 90 (EMCOCEL®90M). Для создания шипучей лекарственной формы в состав гранул вводили лимонную кислоту и натрия гид-

рокарбонат. Массу для гранулирования увлажняли 5 и 10 % спиртоводным раствором Plasdone™ K-29/32. Преимуществами использования Plasdone™ K-29/32 является легкая растворимость в воде и спирте, а также способность улучшать растворение и биодоступность лекарственных веществ за счет образования водорастворимых комплексов [24,25]. Гранулы, полученные с использованием 5 % спиртоводного раствора Plasdone™ K-29/32 требовали более длительного времени высушивания и оказались менее прочными. Более прочные гранулы получали путем увлажнения смеси для гранулирования 10 % спиртоводным раствором Plasdone™ K-29/32.

Для обеспечения фармакологического эффекта использовали смесь СЭ шалфея лекарственного, календулы лекарственной, тысячелистника обыкновенного, кровохлёбки лекарственной, астрагала шерстистоцветкового в соотношении (1:1:1:1:1) соответственно. В таблице 6 приведен состав на одну дозу гранул (саше массой 5,0 г).

Проведен анализ гранул по показателям качества согласно ГФ XIV, спецификация шипучих гранул на основе фитоэкстрактов представлена в таблице 7.

Таблица 4. Основные показатели качества экстрактов

Table 4. The main indicators of the quality of extracts

Наименование Name	Показатель Index		
	Описание Description	Подлинность Authenticity	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss on drying, %
СЭ Шалфея лекарственного листа Dry extract of salvia officinalis	Аморфный порошок от светло-коричневого с зеленоватым оттенком до коричневого, со специфическим запахом Amorphous powder from light brown with a greenish tint to brown, with a specific odor	Наличие эфирных масел и дубильных веществ The presence of essential oils and tannins	1,50 ± 0,08
СЭ Календулы лекарственной цветки Dry extract of calendula officinalis	Аморфный порошок от светло-коричневого цвета до коричневого, со специфическим запахом Amorphous powder from light brown to brown, with a specific odor	Наличие флавоноидов и тритерпеновых соединений Presence of flavonoids and triterpene compounds	1,00 ± 0,05
СЭ Тысячелистника обыкновенного Dry extract of yarrow	Мелкокристаллический порошок коричневого цвета с зеленоватым оттенком со специфическим запахом Fine crystalline brown powder with a greenish tint with a specific odor	Наличие эфирных масел The presence of essential oils	2,10 ± 0,10
СЭ Кровохлёбки лекарственной корневища и корни Dry extract of medicinal burnet	Аморфный порошок от светло-коричневого с зеленоватым оттенком до коричневого, со специфическим запахом Amorphous powder from light brown with a greenish tint to brown, with a specific odor	Наличие дубильных веществ The presence of tannins	1,70 ± 0,09
СЭ Астрагала шерстистоцветкового трава Dry extract of astragalus woolly-flowered	Аморфный порошок от светло-коричневого с зеленоватым оттенком до коричневого, со специфическим запахом Amorphous powder from light brown with a greenish tint to brown, with a specific odor	Наличие флавоноидов и тритерпеновых сапонинов Presence of flavonoids and triterpene saponins	1,20 ± 0,06

Таблица 5. Технологические свойства сухих экстрактов

Table 5. Technological properties of dry extracts

Показатель Index	Наименование Name				
	СЭ шалфея лекарственного Dry extract of salvia officinalis	СЭ календулы лекарственной Dry extract of calendula officinalis	СЭ тысячелистника обыкновенного Dry extract of yarrow	СЭ кровохлёбки лекарственной Dry extract of medicinal burnet	СЭ астрагала шерстистоцветкового Dry extract of astragalus woolly- flowered
Насыпная масса до уплотнения, г/см ³ Bulk weight before compaction, g/cm ³	0,24 ± 0,30	0,21 ± 0,30	0,27 ± 0,20	0,25 ± 0,30	0,26 ± 0,20
Насыпная масса после уплотнения, г/см ³ Bulk weight after compaction, g/cm ³	0,26 ± 0,20	0,25 ± 0,10	0,32 ± 0,10	0,31 ± 0,20	0,33 ± 0,10
Сыпучесть без вибрации, г/с Free flow without vibration, g/s	2,04 ± 0,20	1,95 ± 0,30	1,89 ± 0,20	2,00 ± 0,10	1,93 ± 0,20
Сыпучесть в режиме вибрации, г/с Looseness in vibration mode, g/s	5,20 ± 0,20	5,03 ± 0,30	5,01 ± 0,40	5,12 ± 0,20	5,02 ± 0,30
Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °	36–38 удовлетворительная сыпучесть 36–38 satisfactory flowability				
Остаточная влажность, % Residual moisture, %	4,64 ± 0,30	4,89 ± 0,20	5,02 ± 0,30	4,62 ± 0,50	4,97 ± 0,40

Таблица 6. Состав шипучих гранул на одну дозу
(саше массой 5,0 г.)

Table 6. Composition of effervescent granules per dose
(sachet weighing 5.0 g)

Компонент Component	Содержание компонента в одной дозе Component content in one dose	
	%	г g
Гидрокарбонат натрия Sodium bicarbonate	16,8	0,84
Лимонная кислота Lemon acid	20,0	1,00
Микрокристаллическая целлюлоза – 90 (EMCOCEL®90M) Microcrystalline cellulose – 90 (EMCOCEL®90M)	38,0	1,90
10 % спиртоводный раствор Plasdone™ K-29/32 10 % alcohol-water solution Plasdone™ K-29/32	5,2	0,26
Сухой экстракт шалфея лекарственного Dry extract of salvia officinalis	4,0	0,20
Сухой экстракт календулы лекарственной Dry extract of calendula officinalis	4,0	0,20
Сухой экстракт тысячелистника обыкновенного Dry extract of yarrow	4,0	0,20
Сухой экстракт кровохлёбки лекарственной Dry extract of medicinal burnet	4,0	0,20
Сухой экстракт астрагала шерстистоцветкового Dry extract of astragalus woolly-flowered	4,0	0,20
Итого: Total:	100,0	5,00

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследовательской работы определены числовые показатели ЛРС и подтверждено его качество, что позволило использовать его для дальнейшего получения сухих экстрактов. Выбраны условия экстрагирования для каждого вида сырья, наработаны сухие экстракты и определены показатели качества в соответствии с требованиями ГФ XIV. Подобраны вспомогательные вещества с учетом свойств сухих экстрактов, разработан состав и технология шипучих гранул на основе фитоэкстрактов, предложен проект спецификации на шипучие гранулы в соответствии с требованиями ГФ XIV.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петерсен П. Э. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения. *Dental Forum*. 2017;1(64):2–11.
2. Гончарова Е. И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта. *Российский стоматологический журнал*. 2012;3:48–52.
3. Акамова А. В., Немятых О. Д., Наркевич И. А. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):276–280.
4. Гизингер О. А., Хисамова А. А. Биофармацевтические исследования при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa* L.). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(2):42–48. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-42-48.
5. Martinez C. C., Gomez M. D., Oh M. S. Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: A Review. *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):1992–1998. DOI: 10.1080/13880209.2017.1347188.
6. Arada J. M. G., Perez Z. C. Phytotherapy in dentistry: survey of products of plant origin for health oral. *Brazilian journal implantology and health sciences*. 2019;1(3):35–40. DOI: 10.36557/2674-8169.2019v1n3p35.

Таблица 7. Проект спецификации показателей качества шипучих гранул на основе фитоэкстрактов

Table 7. Draft specification of quality indicators for effervescent granules based on phytoextracts

Показатель качества Level of quality	Метод анализа Analysis method	Результат испытаний Test result
Описание Description	Органолептический Organoleptic	Гранулы неправильной формы светло-коричневого цвета Irregular light brown granules
Цвет, форма, размер частиц Color, shape, particle size	Визуальный Visual Ситовой анализ Sieve analysis	Светло-коричневые гранулы размером от 0,4 до 2 мм Light brown granules from 0.4 to 2 mm
Потеря в массе при высушивании, % Weight loss on drying, %	Термогравиметрический Thermogravimetric Не более 5 No more than 5	1,50 ± 0,05
pH водного раствора pH of aqueous solution	Потенциометрический Potentiometric	6,35 ± 0,32
Распадаемость Disintegration	Не более 5 мин No more than 5 minutes	0,5 мин Соответствует 0.5 min Match
Растворение Dissolution	Не проводится, т. к. время распадаемости менее 5 минут Not carried out since disintegration time is less than 5 minutes	

- Gupta P., Shetty H. Use of natural products for oral hygiene maintenance: revisiting traditional medicine. *Journal of complementary and integrative medicine*. 2018;15(3):20150103. DOI: 10.1515/jcim-2015-0103.
- Thombre N., Thete M., Shimpi P. Review on role of herbs in management of oral diseases. *Asian journal pharmaceutical research*. 2020;10(4):321–326. DOI: 10.5958/2231-5691.2020.00055.6. 8.
- Jena S., Kumar G., Singh D. K., Sethi A. K. Herbs used in dentistry: Need of the new era. *Journal primary care dentistry and oral health*. 2021;2:11–13. DOI: 10.4103/jpcdoh.jpcdoh_7_20.
- Орехова Л. Ю., Кудрявцева Т. В., Бурлакова Ю. С. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии. *Пародонтология*. 2016;1(78):34–39.
- Абдурахманова С. А., Рунова, Г. С. Обзор современных фито-препаратов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Российская стоматология*. 2018;(4):37–41. DOI: 10.17116/rosstomat20181104137.
- Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Ссылка активна на 03.05.2021.
- van Riet-Nales D. A., Schobben A. F. A. M., Vromans H., Egberts T. C., Rademaker C. M. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(7):662–669. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308227.
- Балакина М. В., Охотникова В. Ф. Гранулы как перспективная лекарственная форма. Материалы первой научно-практической конференции «Молодые ученые и фармация XXI века». 2013, 25–26 февраля; Москва, Россия: ВИЛАР; 2013. С. 12–14.
- Охотникова В. Ф., Качалина Т. В., Балакина М. В., Качалин Д. С., семкина О. А., Отц Н. Ю., Саканян К. М. Современное состояние и перспективы развития технологии твердых лекарственных форм для внутреннего применения с растительными сухими экстрактами. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012;(1):139–143.
- Балакина М. В., Охотникова В. Ф., Семкина О. А. Быстрорастворимые гранулы – рациональная и современная лекарственная форма. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;(11):22–26.
- Степанова О. И., Беляцкая А. В., Краснюк (мл.) И. И., Король Л. А. Разработка состава и технологии быстрорастворимых лекарственных форм фурацилина. *Фармация*. 2015;64(3):36–39.
- Maysarah H., Sari I., Faradilla M., Kwok K. Formulation of effervescent granule from robusta green coffee bean ethanolic extract (*Coffea canephora*). *Journal of pharmacy & BioAllied sciences*. 2020;12(2):743–746. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_258_19.
- Devi J. R., Das B. Preparation and evaluation of ibuprofen effervescent granules. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. 2019;12(8):52–55. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i18.33994.
- Satapathy S. R., Patra M., Patnaik M. Process and variation in effervescent formulation. Review. *Innovat International journal of medical & pharmaceutical sciences*. 2016;1:1–3. DOI: 10.24018/10.24018/ijmpms.2018.v1i1.22.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Доступно по: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Ссылка активна на 03.05.2021.
- Балакина М. В., Охотникова В. Ф. Разработка шипучих лекарственных форм гранул, содержащих экстракты мальвы лесной и солодки. *Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»*. 2011;(66):234–235.
- Новикова Е. К., Чачин Д. А., Каухова И. Е., Минина С. А. Разработка и стандартизация гранул в твердых желатиновых капсулах на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):44–48.
- Егошина Ю. А., Поцелуева Л. А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. *Успехи современного естествознания*. 2009;10:30–33.
- van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., Hamman J. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.

REFERENCES

- Petersen P. E. The prevalence of dental diseases. Risk factors and oral health. Major public health problems. *Dental Forum*. 2017;1(64):2–11. (In Russ.)
- Goncharova E. I. Herbal remedies in the prevention and treatment of periodontal disease. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Journal of Dentistry*. 2012;3:48–52. (In Russ.)

3. Akamova A. V., Nemyatykh O. D., Narkevich I. A. Multiple view marketing analysis of the russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2017;(4):276–280. (In Russ.)
4. Gizinger O. A., Khisamova A. A. Biopharmaceutical trials of a dosage form, which contain methionine and turmeric extract (*Curcuma longa* L.). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(2):42–48. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-42-48.
5. Martinez C. C., Gomez M. D., Oh M. S. Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: A Review. *Pharmaceutical Biology*. 2017;55(1):1992–1998. DOI: 10.1080/13880209.2017.1347188.
6. Arada J. M. G., Perez Z. C. Phytotherapy in dentistry: survey of products of plant origin for health oral. *Brazilian journal implantology and health sciences*. 2019;1(3):35–40. DOI: 10.36557/2674-8169.2019v1n3p35.
7. Gupta P., Shetty H. Use of natural products for oral hygiene maintenance: revisiting traditional medicine. *Journal of complementary and integrative medicine*. 2018;15(3):20150103. DOI: 10.1515/jcim-2015-0103.
8. Thombre N., Thete M., Shimpi P. Review on role of herbs in management of oral diseases. *Asian journal pharmaceutical research*. 2020;10(4):321–326. DOI: 10.5958/2231-5691.2020.00055.6. 8.
9. Jena S., Kumar G., Singh D. K., Sethi A. K. Herbs used in dentistry: Need of the new era. *Journal primary care dentistry and oral health*. 2021;2:11–13. DOI: 10.4103/jpcdoh.jpcdoh_7_20.
10. Orekhova L. Yu., Kudryavtseva T. V., Burlakova Yu. S. Drugs local delivery system in periodontology. *Parodontologiya = Periodontics*. 2016;1(78):34–39. (In Russ.)
11. Abdurakhmanova, S. A., Runova, G. S. Review of modern herbal preparations used in treatment of inflammatory periodontal diseases. *Rossiyskaya stomatologiya = Russian journal of stomatology*. 2018;(4):37–41. (In Russ.) DOI: 10.17116/rosstomat20181104137.
12. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [State register of medicines]. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Accessed: 05.03.2021. (In Russ.)
13. van Riet-Nales D. A., Schobben A. F. A. M., Vromans H., Egberts T. C., Rademaker C. M. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(7):662–669. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308227.
14. Balakina M. V., Okhotnikov C. F. *Granuly kak perspektivnaya lekarstvennaya forma. Materialy pervoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Molodye uchenye i farmatsiya XXI veka»* [Granules as a promising dosage form. Materials of the first scientific and practical the first conference "Young Scientists and Pharmacy of the XXI Century"]. 2013, Feb 25–26; Moscow, Russia: VILAR; 2013. P. 12–14. (In Russ.)
15. Okhotnikova V. F., Kachalina T. V., Balakina M. V., Kachalin D. S., Semkina O. A., Otch N. Y. Current state and prospects of technology development of solid dosage forms for internal use with plant dry extracts. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2012;(1):139–143. (In Russ.)
16. Balakina M. V., Okhotnikova V. F., Semkina O. A. Fast dissolving granules – rational and modern dosage form. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015;(11):22–26. (In Russ.)
17. Stepanova O. I., Belyatskaya A. V., Krasnyuk (Jr.) I. I., King L. A. Development of the composition and technology of rapidly dissolving dosage forms of furacilin. *Farmaciya = Pharmacy*. 2015;64(3):36–39. (In Russ.)
18. Maysarah H., Sari I., Faradilla M., Kwok K. Formulation of effervescent granule from robusta green coffee bean ethanolic extract (*Coffea canephora*). *Journal of pharmacy & BioAllied sciences*. 2020;12(2):743–746. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_258_19.
19. Devi J. R., Das B. Preparation and evaluation of ibuprofen effervescent granules. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. 2019;12(8):52–55. DOI: 10.22159/ajpcr.2019.v12i18.33994.
20. Satapathy S. R., Patra M., Patnaik M. Process and variation in effervescent formulation. Review. *Innovat International journal of medical & pharmaceutical sciences*. 2016;1:1–3. DOI: 10.24018/10.24018/ijmps.2018.v1i1.22.
21. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. XIV izdaniya. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV Edition]. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Accessed: 03.05.2021. (In Russ.)
22. Balakina M. V., Okhotnikova V. F. Development of effervescent dosage forms of granules containing extracts of wild mallow and licorice. *Sbornik nauchnykh trudov «Razrabotka, issledovaniye i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii»*. 2011;(66):234–235. (In Russ.)
23. Novikova E. K., Chachin D. A., Kaukhova I. E., Minina S. A. Development and standardization of granules in hard gelatin capsules based on the composition of dry extracts of a series of tripartite herbs, canadian herb goldenrod, common grass agaric. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2018;(4):44–48. (In Russ.)
24. Egozhina Yu. A., Potselueva L. A. Modern excipients in tablet production. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in current natural sciences*. 2009;10:30–33. (In Russ.)
25. van der Merwe J., Steenekamp J., Steyn D., Hamman J. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):393. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050393.