



## Фармацевтическая разработка спрея сангвиритрина для лечения воспалительных заболеваний ротовой полости

М. Н. Анурова<sup>1</sup>, Я. А. Дорохина<sup>1</sup>✉, А. С. Гуленков<sup>2</sup>, Н. Б. Демина<sup>1</sup>, Л. А. Король<sup>1</sup>, П. Г. Мизина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР). 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

✉ Контактное лицо: Дорохина Яна Андреевна. E-mail: dorohinaiana@yandex.ru

ORCID: М. Н. Анурова – <https://orcid.org/0000-0002-7649-9616>;  
Я. А. Дорохина – <https://orcid.org/0009-0005-8645-6512>;  
А. С. Гуленков – <https://orcid.org/0000-0002-1532-9330>;  
Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>;  
Л. А. Король – <https://orcid.org/0000-0001-5919-1866>;  
П. Г. Мизина – <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>.

Статья поступила: 07.06.2024

Статья принята в печать: 09.01.2025

Статья опубликована: 10.01.2025

### Резюме

**Введение.** Одними из самых распространённых бактериальных инфекций являются острый и хронический тонзиллиты: по данным ВОЗ, тонзиллитом в мире страдают от 10 до 15 % взрослых и около 20–25 % детей. Объектом исследования являлась оригинальная субстанция сангвиритрина, содержащая не менее 96,5 % суммы бисульфатов двух алкалоидов – сангвинарина и хелеритрина. В связи с высокой противомикробной активностью сангвиритрина актуальной задачей исследования стало создание системы местной доставки на основе данного лекарственного средства в виде спрея.

**Цель.** Цель работы – разработка оральной лекарственной формы сангвиритрина для местного применения.

**Материалы и методы.** В качестве активной фармацевтической субстанции использовали сангвиритрин, разработанный во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений. Оценку экспериментальных образцов спрея осуществляли в соответствии с рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17 «О руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов». Изучение органолептических свойств субстанции и образцов спрея проводили по методу А. И. Тенцовой. Местное раздражающее действие спрея оценивали методом конъюнктивальной пробы на кроликах породы шиншилла массой 3,5–4,3 кг. Для количественного определения сангвиритрина в составе лекарственной формы был использован метод спектрофотометрии при длине волны  $321 \pm 2$  нм на спектрофотометре SPECORD® 200 PLUS (Analytik Jena GmbH+Co. KG, Германия). Для разработанного состава в первичной упаковке оценивали показатели качества в соответствии с Государственной фармакопеей РФ XV издания.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенных измерений технологических показателей спреев был выбран оптимальный состав вспомогательных компонентов, а именно: система растворителей, биоадгезивный компонент и вспомогательные вещества для коррекции вкуса. Основным недостатком имеющейся на рынке лекарственной формы сангвиритрина – это ее гжучий горький вкус. При коррекции органолептических свойств субстанции был обоснован комплексный подход с введением минимального количества подсластителей и дополнительного β-циклодекстрина. Изучение воздействия разработанной лекарственной формы на слизистую оболочку показало, что степень местнораздражающего действия спрея соответствует значению «слабое или отсутствует».

**Заключение.** Разработана система местной доставки сангвиритрина для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний полости рта в виде спрея, принципиально отличающаяся от лекарственной формы, имеющейся на рынке, – раствора для местного и наружного применения. В первую очередь спрей отличается удобством применения для всех возрастных групп, имеет приятный вкус и обладает биоадгезивными свойствами и, соответственно, потребительскими и фармакологическими преимуществами.

**Ключевые слова:** спрей, сангвиритрин, система местной доставки, антибиотикорезистентность, биоадгезия

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

**Вклад авторов.** Я. А. Дорохина и М. Н. Анурова провели экспериментальную часть исследования и обработали данные. М. Н. Анурова, Н. Б. Демина и П. Г. Мизина участвовали в разработке и составлении дизайна исследования. Все авторы участвовали в написании текста статьи и в обсуждении результатов.

**Для цитирования:** Анурова М. Н., Дорохина Я. А., Гуленков А. С., Демина Н. Б., Король Л. А., Мизина П. Г. Фармацевтическая разработка спрея сангвиритрина для лечения воспалительных заболеваний ротовой полости. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):160–170. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1851>

## Pharmaceutical development of sangviritrin spray for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity

Maria N. Anurova<sup>1</sup>, Yana A. Dorokhina<sup>1</sup>✉, Alexander S. Gulenkov<sup>2</sup>, Natalia B. Demina<sup>1</sup>, Lyudmila A. Korol<sup>1</sup>, Praskovya G. Mizina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants. 7/1, Grina str., Moscow, 117216, Russia

✉ **Corresponding author:** Yana A. Dorokhina. **E-mail:** dorohinaiana@yandex.ru

**ORCID:** Maria N. Anurova – <https://orcid.org/0000-0002-7649-9616>;  
Yana A. Dorokhina – <https://orcid.org/0009-0005-8645-6512>;  
Alexander S. Gulenkov – <https://orcid.org/0000-0002-1532-9330>;  
Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>;  
Lyudmila A. Korol – <https://orcid.org/0000-0001-5919-1866>;  
Praskovya G. Mizina – <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>.

**Received:** 07.06.2024

**Accepted:** 09.01.2025

**Published:** 10.01.2025

### Abstract

**Introduction.** One of the most common bacterial infections includes acute and chronic tonsillitis, affecting 10 to 15 % of adults and approximately 20–25 % of children worldwide, according to the World Health Organization. The focus of this study was an original substance, sangviritrin, containing no less than 96.5 % of the sum of bisulfates of two alkaloids: sanguinarine and chelerythrine. Given the high antimicrobial activity of sangviritrin, the research aimed to develop a local delivery system based on this medicinal substance.

**Aim.** The aim of this work was to develop an oral medicinal form of sangviritrin.

**Materials and Methods.** Sangviritrin, produced by the All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, was used as the active pharmaceutical ingredient. The selection of auxiliary components was carried out in accordance with the methodologies specified in the State Pharmacopoeia XV edition. The organoleptic properties of the substance and spray samples were studied using A. I. Tenzova's method. The local irritant action of the spray was assessed using the conjunctival test method on chinchilla rabbits weighing 3.5–4.3 kg. Quantitative determination of sangviritrin in the medicinal form was performed using spectrophotometric methods at a wavelength of  $321 \pm 2$  nm on a spectrophotometer SPECORD® 200 PLUS (Analytik Jena GmbH+Co. KG, Germany).

**Results and Discussion.** Optimal auxiliary component compositions were selected based on measurements of spray technological parameters. A comprehensive approach was justified for correcting the organoleptic properties of the substance, involving the introduction of a minimal amount of sweeteners and additional use of  $\beta$ -cyclodextrin. Examination of the local irritant action indicated a "weak or absent" degree of local irritation.

**Conclusion.** A local delivery system for sangviritrin has been developed for the treatment of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity.

**Keywords:** spray, sangviritrin, local delivery system, antibiotic resistance, bioadhesion

**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.** Yana A. Dorokhina and Maria N. Anurova conducted the experimental part of the study and processed the data. Maria N. Anurova, Natalia B. Demina and Praskovya G. Mizina participated in the development and design of the study. All authors participated in writing the text of the article and discussing the results.

**For citation:** Anurova M. N., Dorokhina Ya. A., Gulenkov A. S., Demina N. B., Korol L. A., Mizina P. G. Pharmaceutical development of sangviritrin spray for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. *Drug development & registration*. 2025;14(1):160–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1851>

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является актуальной в настоящее время. Устойчивость бактерий к антибиотикам приводит к снижению эффективности методов лечения бактериальных инфекций, увеличению заболеваемости и смертности и в ряде случаев к продолжительному бактерионосительству [1]. В июле 2017 г. на саммите G20 в Гамбурге было подчеркнуто, что мировому сообществу необходимо объединить усилия по поиску новых альтернативных методов лечения бактериальных заболеваний. В России для решения этой проблемы была разработана и внедрена программа «Стратегия контроля антимикробной терапии» для стационаров. Кроме того, была принята Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года, задачей которой является «разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений».

Одними из самых распространённых бактериальных инфекций являются острый и хронический тонзиллиты, возбудителем которых в том числе является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А, на протяжении многих лет отличающийся широким распространением во всем мире. [2]. Согласно данным статистики, опубликованным ВОЗ, тонзиллитом страдают от 25 до 30% детей и 10–15% взрослого населения планеты [3]. Наиболее эффективным способом лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта является применение антисептических и антибактериальных лекарственных препаратов с системой местной доставки. На современном фармацевтическом рынке представлен ограниченный ассортимент таких препаратов, преимущественно на основе синтетических антисептических средств и комплексных растительных препаратов. Поиск новых средств, обладающих выраженным антибактериальным и противомикробным эффектом, является одним из целевых направлений Стратегии контроля антимикробной терапии в России.

Таким препаратом может быть сангвиритрин, оригинальная субстанция, разработанная во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений. Она обладает широким спектром антимикробной активности, ингибируя развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов, патогенных простейших. В терапевтических дозах сангвиритрин действует бактериостатически. Установлено, что сангвиритрин подавляет рост и развитие широкого спектра микроорганизмов, включая клинические штаммы, обладающие высокой степенью лекарственной резистентности, в том числе бактерии рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Pyocioneus*, *Shi-*

*gella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia*, патогенные простейшие рода *Trichomonas* и *Entamoeba*, а также патогенные грибы рода *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* и ряд других, в частности возбудителей глубоких микозов (*Nocardia*, *Cryptococcus*, *Actinomyces*) [4]. В основе механизма действия сангвиритрина лежит ингибирование активности бактериальных нуклеаз, нарушение процессов проницаемости стенок клетки, изменение строения нуклеотидов микроорганизмов [5].

На фармацевтическом рынке препараты сангвиритрина представлены двумя лекарственными формами: раствором для местного и наружного применения и таблетками, покрытыми кишечнорастворимой оболочкой. Раствор для местного и наружного применения предназначен для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний полости рта и глотки, однако он имеет существенные недостатки: неудобство использования с потребительской точки зрения в связи с необходимостью разведения водой и жгучим, горьким, неприятным вкусом с ярко выраженным послевкусием. Раствор предназначен для полоскания, соответственно, дети не смогут его использовать, по крайней мере до трех лет. Из-за неудовлетворительного вкуса у данного препарата, несмотря на высокую эффективность, низкая комплаентность. Кроме того, в составе препарата содержится значительное количество этанола, что также ограничивает возможности его назначения. Таким образом, разработка лекарственного препарата местного действия сангвиритрина с противовоспалительными, антибактериальными, противогрибковыми и иммуномодулирующими свойствами, который возможно применять у пациентов любой возрастной категории, с улучшенными потребительскими и биофармацевтическими характеристиками, является актуальной задачей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлась оригинальная субстанция сангвиритрина, содержащая смесь бисульфатов бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина, выделяемых из травы маклейи сердцевидной (*Macleya cordata* Willd.) и маклейи мелкоплодной (*Macleya microcarpa* Fedde.) семейства маковых (*Papaveraceae*), производства АО «Фармцентр ВИЛАР». Субстанция лекарственного вещества представляет собой ярко-оранжевый негигроскопичный порошок, плохо растворимый в воде, хорошо растворимый в этаноле.

В качестве растворителей и соразтворителей рассматривали возможность использования воды очищенной (АКВАД-30, Россия), глицерина (ООО ТД «ХИММЕД», Россия), пропиленгликоля (ООО ТД «ХИММЕД», Россия), спирта этилового (АО «Биохим», Россия). В качестве загустителей и биоадгезивных компонентов изучали возможность применения полоксамера мар-

ки Kolliphor® P 407 (BASF, Германия), карбомера марки Carbopol® 974 (Lubrisol Corporation, США), гидроксипропилцеллюлозы (ГЭЦ) (Natrosol™ 250 ННХ, Ashland, США), натрийкарбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ) марки Blanose (Ashland, США), гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) (Benecel™, Ashland, США) в различных концентрациях. Все растворители и вспомогательные вещества, использованные в работе, разрешены для применения в составе лекарственных препаратов, и растворители, и эксципиенты соответствуют требованиям Европейской фармакопеи.

Фармацевтическую разработку лекарственной формы проводили на основании принципа «качество, запланированное при разработке» (с англ. «Quality by Design») в соответствии с ICH Q8<sup>1</sup>. Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии № 17 «О руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов»<sup>2</sup> и ряд актуальных публикаций по данной теме [6, 7] предлагают оценивать качество спреев на этапе разработки по следующим параметрам: установлению физических характеристик, стабильности, биоадгезивным характеристикам, изучению экстрагируемых веществ и вымываемых веществ, выбору первичной упаковки, обоснованию наличия или отсутствия консерванта.

Седиментационную устойчивость полученных образцов спреев определяли визуально по отсутствию осадка, изменения цвета и однородности раствора при хранении в следующих условиях: при температуре  $25 \pm 2$  °С, относительной влажности 60 % в климатической камере BINDER FP 56. Сангвиритрин обладает низкой растворимостью, и в процессе хранения возможно гипотетическое образование осадка. Кинематическую вязкость спреев изучали на капиллярном вискозиметре Оствальда согласно ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость» Государственной фармакопеи XV издания. Определение цветности или степени окраски жидкости проводили по методу 1, описанному в ОФС.1.2.1.0006 «Степень окраски жидкостей» Государственной фармакопеи XV издания, в качестве эталона сравнения использовали свежеприготовленный эталон Y5. Прозрачность и степень мутности экспериментальных образцов определяли визуально по методике, описанной в ОФС.1.2.1.0007.15 «Прозрачность и степень мутности жидкостей» Государственной фармакопеи XV издания.

<sup>1</sup> ICH. The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Available at: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R1/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline). Accessed: 30.08.2009.

<sup>2</sup> Коллегия Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. N 17 «О руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/551086567>. Ссылка активна на 30.08.2009.

Следующим этапом исследования стало изучение биоадгезивных свойств полученных экспериментальных образцов спреев. Для имитации слизистой оболочки был использован 20,0 % раствор муцина свиного желудка II типа (SIGMA, Sigma-Aldrich, США). Силу мукоадгезии определяли по усилию отрыва спрея от слоя муцина, рассчитывая нагрузку, выдерживаемую в момент отрыва мукоадгезивной системой. Система состояла из эпителия, то есть геля муцина, нанесенного на стекло, которое заранее покрыли нетканым материалом, а образцы спрея, нанесенного на аналогичный материал, закрепленный на втором стекле слоем 2 × 2 см, выполняли роль адгезива. Силу мукоадгезии вычисляли по формуле (1):

$$F = m \cdot g, \quad (1)$$

где  $F$  – сила в момент отрыва, Н;  $m$  – масса груза, при которой произошел отрыв образца от муциновой поверхности, кг;  $g$  – постоянная Ньютона, 9,8 Н/кг [8, 9].

Первым технологическим подходом для коррекции вкуса спрея сангвиритрина было введение в состав корригентов вкуса и запаха. Для коррекции органолептических свойств в качестве подсластителей использовали сахарозу (sucrose, Béghin Say, Франция), соответствующую требованиям Европейской фармакопеи, натрия сахаринат (ООО ТД «ХИММЕД», Россия); в качестве ароматизаторов – ванилин (ООО ПК «Фарм-про», Россия), ароматизатор «апельсин» (ООО «Скорпио-Аромат», Россия), ментол (ООО ТД «ХИММЕД», Россия) и эфирное масло мяты (ООО ПК «Фарм-про», Россия), соответствующие ГОСТ Р 53904-2010. Вторым технологическим приемом коррекции вкуса стало получение комплекса с  $\beta$ -циклодекстрином (Sigma-Aldrich, США) – этот прием достаточно широко используется для маскировки горького вкуса высокомолекулярных соединений и для повышения их растворимости [10–12]. Для этого субстанцию сангвиритрина смешивали с полимером в различных соотношениях в водной среде в течение 5 ч на магнитной мешалке ES-6120 (ГК «Экрос», Россия). Оценку вкуса всех исследуемых композиций проводили органолептическим методом А. И. Тенцовой [13]. Из полученных показателей выводили индекс вкуса, являющийся среднеарифметическим всех показателей, для лиц, участвующих в испытании (20 человек). Учитывали показатели «сладость» (1 – несладкий, 5 – очень сладкий), «наличие послевкусия» (1 – отсутствует, 5 – присутствует сильное), «характер послевкусия» (1 – неприятный, 5 – очень приятный), «вкус в целом» (1 – неприятный, 5 – приятный).

Экспериментальные образцы спреев получали последовательным растворением субстанции действующего и вспомогательных веществ в воде очищенной на магнитной мешалке ES-6120 (ГК «Экрос», Россия) без нагревания. Полимеры, требующие других температурных режимов растворения, а именно полксамер и гидроксипропилметилцеллюлозу, получа-

ли в виде концентратов при температуре 60–65 °С, затем охлаждали и вводили в состав спрея.

В качестве упаковочных материалов использовали флаконы из светозащитного стекла объемом 30 мл (ООО «ТК «БЕЛАНД», Россия) и пластиковые насадки различных типов: L, SR, LF, J, 3" (Shenzhen Bona Pharma Technology Co., Ltd., Китай), сертифицированные для упаковки лекарственных препаратов.

Стабильность лекарственной формы в первичной упаковке определяли в соответствии с ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» Государственной фармакопеи XV издания в рамках ускоренных испытаний при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 % в климатической камере BINDER FP 56, анализируя следующие параметры: описание, количественное определение, среднюю массу доставляемой дозы, pH, однородность доставляемых доз, однородность дозирования, герметичность упаковки, количество доз. Параметры контроля лекарственной формы выбраны на основе разработанной спецификации в соответствии с ОФС.1.4.1.0046 «Спреи».

Для количественного определения субстанции сангвиритрина в составе лекарственной формы использовали метод спектрофотометрии при длине волны 321 ± 2 нм [14] на спектрофотометре SPECORD® 200 PLUS (Analytik Jena GmbH+Co. KG, Германия). Методика количественного определения была валидирована в соответствии с требованиями ОФС. 1.1.0012 «Валидация аналитических методик» Государственной фармакопеи XV издания по показателям «специфичность», «аналитическая область», «линейность», «сходимость», «промежуточная прецизионность».

Определение местного раздражающего действия спрея проводили методом конъюнктивальной пробы на кроликах породы шиншилла массой 3,5–4,3 кг в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств»<sup>1</sup> и решением локального этического комитета ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора (протокол № 27 от 24.10.2023). Местнораздражающее действие оценивали на 12 кроликах. Спрей для местного и наружного применения в количестве 0,1 мл закапывали три раза в день в течение 7 дней. Один глаз служил для нанесения средства, другой – в качестве контроля, в него вводили 0,1 мл воды очищенной. Отмечали выраженность гиперемии, отека конъюнктивы, инъекцию сосудов склеры, состояние роговицы и радужной оболочки, количество и качество выделений из глаза в течение 14 дней, которые оценивали в баллах.

<sup>1</sup> Коллегия Евразийской экономической комиссии решение от 26 ноября 2019 года N 202 «Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/563887387>. Ссылка активна на 20.04.2024.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве системы местной доставки выбран оральная спреи, так как спреи обладают рядом преимуществ, а именно: высокой биодоступностью, точностью дозирования, простотой технологии, отсутствием пропеллента, возможностью коррекции органолептических свойств. Основное преимущество – это возможность использования у различных возрастных групп, а именно у детей с трех лет и у пожилых пациентов, что делает их привлекательными с точки зрения маркетинга по сравнению с другими системами местной доставки.

При разработке спрея необходимо было обосновать выбор растворителя, который осуществляли по степени растворимости лекарственного вещества в соответствии с ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость» Государственной фармакопеи XV издания. Результаты приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Результаты определения растворимости сангвиритрина в различных растворителях**

**Table 1. Results of determining the solubility of sangviritrin in various solvents**

Растворитель Solvent	Растворимость Solubility
Вода очищенная Purified water	Очень мало растворим Very slightly soluble
Глицерин Glycerol	Очень мало растворим Very slightly soluble
Спирт этиловый 10%-й Ethyl alcohol 10 %	Очень мало растворим Very slightly soluble
Спирт этиловый 20%-й Ethyl alcohol 20 %	Мало растворим Slightly soluble
Водный раствор ПЭГ-400 5%-й Aqueous solution of PEG-400 5 %	Очень мало растворим Very slightly soluble
Водный раствор ПЭГ-400 10%-й Aqueous solution of PEG-400 10 %	Мало растворим Slightly soluble
Водный раствор пропиленгликоля 10%-й Aqueous solution of propylene glycol 10 %	Очень мало растворим Very slightly soluble
Водный раствор пропиленгликоля 10%-й Aqueous solution of propylene glycol 10 %	Очень мало растворим Very slightly soluble
Водный раствор глицерина 10%-й и ПЭГ-400 10%-й Aqueous solution of glycerin 10% and PEG-400 10 %	Очень мало растворим Very slightly soluble
Водный раствор глицерина 20%-й и ПЭГ-400 10%-й Aqueous solution of glycerin 20% and PEG-400 10 %	Мало растворим Slightly soluble

Сангвиритрин имеет лучшую растворимость в 20%-м растворе этанола и в водном растворе глицерина 20%-м и ПЭГ-400 10%-м. Так как этанол обладает раздражающим действием на слизистую оболочку ро-

товой полости, выбрали третий растворитель, в котором содержится, помимо ПЭГ-400, глицерин, который способен защищать раздраженные, воспаленные участки в ротовой полости и обладает смягчающим действием при першении в горле и ангине [15]. На основе выбранной системы растворителей изготавливали экспериментальные образцы спрея, приведенные в таблице 2.

Для экспериментальных образцов оценивали показатели качества (таблица 3).

Полученные образцы спреев сравнивали, основываясь на данных, полученных при измерении технологических параметров. В качестве наиболее оптимального из изученных составов был выбран образец № 4, поскольку он был седиментационно стабилен, обладал достаточной вязкостью  $42,27 \pm 0,15$  мм<sup>2</sup>/с и максимальной силой мукоадгезии  $3,95 \pm 0,19$  Н. В состав препарата решено не вводить консервант, так как выбранная первичная упаковка должна обеспечить герметичность и отсутствие возможности попадания внешней микрофлоры через насадку при многократном использовании.

Определение органолептических свойств субстанции сангвиритрина показало, что она имеет выраженный горький вкус и неприятное, жгучее послевкусие, поэтому были рассмотрены два концептуальных подхода к решению этого вопроса. Первый заключался в изменении органолептических свойств посредством введения корригентов вкуса, а именно подсластителей и ароматизаторов (таблица 4).

Как видно из данных таблицы, введением корригентов не удалось добиться удовлетворительного вкуса лекарственной формы. Поэтому использовали другой подход – реакцию комплексообразования с  $\beta$ -циклодекстрином. Комплексообразование с  $\beta$ -циклодекстрином широко используется для коррекции вкуса, в том числе в детских лекарственных формах и в коммерческих продуктах [16, 17]. Комплексообразование проводили при соотношениях полимера и субстанции 1:1, 1:2, 2:1, в качестве среды использовали смесь воды очищенной, глицерина и ПЭГ-400, перемешивание проводили на магнитной мешалке в течение 1, 3, 5 и 7 ч. У полученных растворов оценивали вкус, а также определяли увеличение растворимости сангвиритрина. Лучшими органолептическими свойствами обладал раствор, полученный при соотношении полимера и лекарственного вещества 2:1, и при перемешивании в течение 5 ч он имел слабый горьковатый вкус, без выраженного послевкусия. Данные, полученные при изучении органолептических свойств растворов с циклодекстрином, представлены в таблице 5. Отдельно проводили изучение отсутствия химического взаимодействия между сангвиритрином и  $\beta$ -циклодекстрином. Методом спектрофотометрии не было обнаружено возникновения дополнительных пиков или изменения характера и интенсивности спектра поглощения. Таким образом, при введении  $\beta$ -циклодекстрина в состав спрея наблюдается образование клатрата за счет слабых ван-дер-ваальсовых сил и гидрофобных вза-

Таблица 2. Экспериментальные составы спрея сангвиритрина

Table 2. Experimental compositions of sanguiritrin spray

№ Компоненты, г Components, g	№											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Сангвиритрин Sanguiritrin	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Глицерин Glycerol	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
ПЭГ-400 PEG-400	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Полоксамер 407 Poloxamer 407	2,0	2,0	4,0	4,0	4,0	2,0	4,0	2,0	2,0	4,0	2,0	4,0
Карбопол 974 Carbopol 974	0,1	–	0,1	–	–	–	–	–	0,05	0,15	–	–
ГЭЦ 0 GEC 0	–	0,5	–	0,5	–	–	0,3	0,7	–	–	–	–
NaKMЦ NaKMC	–	–	–	–	1,0	1,0	–	–	–	–	0,75	1,25
Вода очищенная Purified water	до 100											

Таблица 3. Показатели качества экспериментальных составов спрея сангвиритрина

Table 3. Quality indicators of experimental compositions of sanguiritrin spray

№ образца Sample No.	1	2	3	4	5	6
Показатель Indicator						
Агрегативная стабильность 30 суток Aggregative stability 30 days	Прозрачная Transparent	Видимая опалесценция Visible opalescence	Видимая опалесценция Visible opalescence	Прозрачная Transparent	Прозрачная Transparent	Видимая опалесценция Visible opalescence
Кинематическая вязкость, мм <sup>2</sup> /с Kinematic viscosity, mm <sup>2</sup> /s	10,73 ± 0,25	7,78 ± 0,37	96,41 ± 0,91	42,27 ± 0,15	26,54 ± 0,18	13,44 ± 0,55
pH	6,7 ± 0,1	6,5 ± 0,1	6,7 ± 0,1	6,4 ± 0,1	7,1 ± 0,1	7,1 ± 0,1
Сила мукоадгезии, Н Mucoadhesion force, N	3,68 ± 0,11	3,63 ± 0,22	3,72 ± 0,27	3,95 ± 0,19	3,43 ± 0,21	3,23 ± 0,17
№ образца Sample No.	7	8	9	10	11	12
Показатель Indicator						
Агрегативная стабильность 30 суток Aggregative stability 30 days	Прозрачная Transparent	Видимая опалесценция Visible opalescence	Видимая опалесценция Visible opalescence	Прозрачная Transparent	Прозрачная Transparent	Видимая опалесценция Visible opalescence
Кинематическая вязкость, мм <sup>2</sup> /с Kinematic viscosity, mm <sup>2</sup> /s	11,73 ± 0,02	21,22 ± 0,15	35,19 ± 0,24	19,24 ± 0,17	10,11 ± 0,21	40,05 ± 0,15
pH	6,6 ± 0,1	6,7 ± 0,1	6,6 ± 0,1	6,7 ± 0,1	6,7 ± 0,1	6,6 ± 0,1
Сила мукоадгезии, Н Mucoadhesion force, N	3,66 ± 0,11	3,68 ± 0,11	3,58 ± 0,22	3,68 ± 0,24	3,66 ± 0,22	3,56 ± 0,21

имодействий, приводящее к маскировке вкуса и увеличению растворимости сангвиритрина в подобранной системе растворителей в 2,15 раза [16–18].

При коррекции органолептических свойств составов спреев применяли комплексный подход с добавлением минимального количества подсластителей и дополнительного введения β-циклодекстрина. В качестве основного состава корригентов был выбран спрей с дополнительным введением 0,5 г эфирного масла мяты перечной и 0,02 г натрия сахарината. Показатели вкуса полученного спрея отражены на лепестковой диаграмме (рисунок 1).

На следующем этапе исследования проводили выбор упаковки спрея российского и китайского производства. Предполагаемые варианты упаковки для спрея – флакон из темного стекла объемом 30 мл с различными типами насадок. Применение темного стекла оптимально с учетом химического строения молекул сангвинарина и хелеритрина. Применение пластмассовых флаконов в данном случае нецелесообразно, так как сангвиритрин является субстанцией растительного происхождения и, возможно, способен проникать в структуру полимерных материалов. Далее проводили выбор насадки для спрея, основываясь на показателях размера факела распыления и длительности распыления.

Всего было изучено пять образцов насадок с различными параметрами диаметра форсунки и длины горлышка. Изученные параметры насадок представлены в таблице 6.

По результатам изучения образцов насадок для спрея сангвиритрина установили, что насадка 3" обладает оптимальным размером факела распыления (55 ± 1 мм), а также имеет более длительный период распыления (0,22 с), благодаря чему способна высвобождать большее количество действующего вещества.

Одним из важнейших параметров лекарственного препарата является его стабильность. В рамках изучения программы стабильности разработанной лекарственной формы получены данные по хранению препарата в выбранной первичной упаковке в ускоренных условиях. Была показана сохранность всех показателей качества готовой лекарственной формы, входящих в нормативный документ по качеству в рамках критериев приемлемости, в течение 6 месяцев: описания, pH, однородности массы дозы, количества доз в упаковке, размера частиц, однородности дозирования.

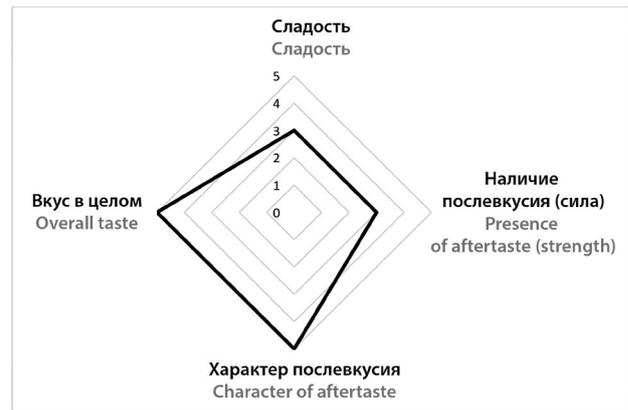
**Таблица 4.** Оценка вкуса субстанции сангвиритрина и экспериментальных образцов спрея

**Table 4.** Evaluation of the taste of the sanguiritrin substance and experimental spray samples

Состав образца Sample composition	Сладость Sweetness	Наличие послевкусия Presence of aftertaste	Характер послевкусия Character of aftertaste	Вкус в целом Overall taste
Раствор 0,02%-й сангвиритрина Solution 0.02 % sanguiritrin	1	5	1	1
Состав 4 с дополнительным введением 0,5 г эфирного масла мяты перечной и 0,02 г натрия сахарината Composition 4 with additional addition of 0.5 g peppermint essential oil and 0.02 g sodium saccharinate	5	2	2	2
Состав 4 с дополнительным введением ментола 0,5 г и сахарозы 0,1 г Composition 4 with additional addition of menthol 0.5 g and sucrose 0.1 g	5	2	3	3
Состав 4 с дополнительным введением ментола 0,5 г и сахарозы 0,2 г Composition 4 with additional addition of menthol 0.5 g and sucrose 0.2 g	5	3	3	2
Состав 4 с дополнительным введением 1,0 г эфирного масла мяты перечной и 0,04 г натрия сахарината Composition 4 with additional addition of 1.0 g of peppermint essential oil and 0.04 g of sodium saccharinate	5	2	2	2

Заключительным этапом данного исследования стала сравнительная оценка местнораздражающего действия спрея для местного и наружного применения на слизистую оболочку глаза кролика. Была использована слизистая оболочка глаза, а не ротовой полости в связи с большей чувствительностью и простотой визуального наблюдения. Результаты исследования местнораздражающего действия спрея приведены в таблице 7.

По данным таблицы установили, что степень местнораздражающего действия спрея меньше выражена, чем у раствора для местного и наружного применения, и соответствует значению «слабое или отсутствует».



**Рисунок 1.** Результаты определения вкуса образца орального спрея сангвиритрина в соотношении с полимером 2 : 1

**Figure 1.** Results of determining the taste of a sample of sanviritrin oral spray in a 2 : 1 ratio with polymer

**Таблица 5.** Оценка органолептических свойств полученных растворов сангвиритрина с β-циклодекстрином

**Table 5.** Evaluation of the organoleptic properties of the resulting solutions of sanguiritrin with β-cyclodextrin

Время перемешивания Mixing time	Соотношение полимер : ЛВ Polymer : drug ratio	1 час 1 hour	3 часа 3 hours	5 часов 5 hours	7 часов 7 hours
		1:2	Сладость Sweetness	1	1
	Наличие послевкусия Presence of aftertaste	4	4	4	4
	Характер послевкусия Character of aftertaste	2	2	2	2
	Вкус в целом Overall taste	1	1	1	1
1:1	Сладость Sweetness	1	2	2	2
	Наличие послевкусия Presence of aftertaste	4	4	4	4
	Характер послевкусия Character of aftertaste	2	2	2	2
	Вкус в целом Overall taste	1	2	2	2
2:1	Сладость Sweetness	2	2	2	2
	Наличие послевкусия Presence of aftertaste	4	4	4	4
	Характер послевкусия Character of aftertaste	2	2	4	4
	Вкус в целом Overall taste	2	2	3	3

Таблица 6. Технологические параметры насадок и образцов спрея

Table 6. Technological parameters of nozzles and spray samples

Образец насадки № Nozzle sample No.	L	SR	J	З»	LF
Технологические параметры насадки: – диаметр форсунки, мм; – длина горлышка, мм Technological parameters of the nozzle: – nozzle diameter, mm; – neck length, mm	 5 65	 7 35	 7 55	 8 75	 5 35
Диаметр факела распыления, мм: – начало распыления; – середина распыления; – конец распыления Spray torch diameter, mm: – start of spraying; – middle of spray; – end of spray	35 35 37	37 37 38	40 41 41	54 55 56	40 40 41
Длительность распыления, с Spray duration, s	0,14	0,12	0,15	0,22	0,11

Таблица 7. Результаты оценки интенсивности местнораздражающего действия спрея и раствора для местного и наружного применения сангвиритрина

Table 7. Results of assessing the intensity of the local irritating effect of the spray and solution for local and external use of sanviritrin

Признаки местнораздражающего действия Signs locally irritating actions	Кролик № Баллы Rabbit No. Points	Спрей Spray						Раствор для местного и наружного применения Solution for local and external use							
		1	2	3	4	5	6	Ср. Average	7	8	9	10	11	12	Ср. Average
Покраснение века и бульбарная конъюнктивита, не затрагивающая роговицу и радужную оболочку Redness of the eyelid and bulbar conjunctiva, sparing the cornea and iris		1	1	1	0	0	1	0,7	3	2	2	1	3	1	1,7
Отек век Swelling of the eyelids		1	1	1	1	1	0	0,8	1	1	1	1	1	2	1,0
Выделения Discharge		1	0	0	0	0	0	0,2	1	0	1	0	1	1	0,7
Помутнение роговицы – степень плотности, участок наибольшей плотности Corneal opacification – degree of density, area of greatest density		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0,3
Площадь поражения роговицы Corneal lesion area		0	0	1	0	0	0	0,2	1	2	1	0	2	1	1,2

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенной работы был обоснован выбор лекарственной формы системы местной доставки для сангвиритрина в виде спрея, подобраны вспомогательные вещества: растворители ПЭГ-400 и гли-

церин, загустители, биоадгезивные компоненты ГЭЦ и полоксамер 407. Исследованы способы коррекции органолептических свойств орального спрея с сангвиритрином, обладающим выраженным горьким вкусом. Показано, что для достижения сбалансирован-

ного вкуса возможно введение корригентов натрия сахарината и эфирного масла мяты, а также комплексобразование с  $\beta$ -циклодекстрином. Продемонстрирована стабильность лекарственной формы в ускоренных условиях хранения в течение 6 месяцев. Для полученного спрея изучено местнораздражающее действие на слизистой оболочке. Таким образом, разработан состав спрея сангвиритрина, перспективный для дальнейших исследований. Следующим этапом исследования в соответствии с рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии № 17 станет определение экстрагируемых и вымываемых веществ из первичной упаковки, изучение требования к первичной и повторной прокатке насадки, функциональных характеристик при низких температурах, при температурной цикличности, дальнейшее изучение стабильности препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Михалева Т. В., Захарова О. И., Ильясов П. В. Антибиотикорезистентность: современные подходы и пути преодоления (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019;55(2):124–132. DOI: 10.1134/S0555109919020119.
2. Селезнев К. Г., Окунь О. С., Долженко С. А., Андреев П. В., Климов З. Т., Канаева Е. А. Реабилитация пациентов, перенесших острый стрептококковый тонзиллит, как профилактика развития хронического тонзиллита. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2019;23(1):21–24.
3. Павлова Г. В., Мартюшева В. И. Вторичная профилактика обострений хронического тонзиллита бактериофагальными средствами. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):46–49. DOI: 10.17116/otorino20198402146.
4. Вичканова С. А. Данные клинического исследования антимикробного растительного препарата Сангвиритрин. *РМЖ*. 2012;2:75.
5. Бортникова В. В. и др. Изучение иммуномодулирующих свойств лекарственного средства Сангвиритрин. *Untraditional natural resources, innovation technologies and products*. 2016;23:162.
6. Домнина Ю. М., Суслов В. В., Кедик С. А., Волкова П. О. Подходы к разработке препарата низкодозированного налтрексона в форме спрея назального (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):37–47. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-37-47.
7. Абросимова О. Н., Пивоварова Н. С., Буракова М. А., Шелитченко Т. С. Разработка технологии и состава средства для полости рта на основе фитосубстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):37–45. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45.
8. Киржанова Е. А., Хуторянский В. В., Балабушевич Н. Г., Харенко А. В., Демина Н. Б. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;3(8):66–81.
9. Amorós-Galicia L., Nardi-Ricart A., Verdugo-González C., Arroyo-García C. M., García-Montoya E., Pérez-Lozano P., Suñé-Negre J. M., Suñé-Pou M. Development of a Standardized Method for Measuring Bioadhesion and Mucoadhesion That Is Applicable to Various Pharmaceutical Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):1995. DOI: 10.3390/pharmaceutics14101995.

10. Zheng X., Wu F., Hong Y., Shen L., Lin X., Feng Y. Developments in Taste-Masking Techniques for Traditional Chinese Medicines. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):157. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030157.
11. Liu T., Wan X., Luo Z., Liu C., Quan P., Cun D., Fang L. A donepezil/cyclodextrin complexation orodispersible film: Effect of cyclodextrin on taste-masking based on dynamic process and in vivo drug absorption. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;14(2):183–192. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.05.001.
12. Moutasim M. Y., ElMeshad A. N., El-Nabarawi M. A. A pharmaceutical study on lornoxicam fast disintegrating tablets: formulation and in vitro and in vivo evaluation. *Drug Delivery and Translational Research*. 2017;7(3):450–459. DOI: 10.1007/s13346-017-0367-6.
13. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015;4(13):64–73.
14. Толкачев О. Н., Савина А. А., Копылова И. Е., Охотникова В. Ф., Качалина Т. В., Быков В. А. Сангвиритрин: химико-технологические исследования бензофенантридиновых алкалоидов (обзор). *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2011;2:19–27.
15. Jabbar M. L., Mahboba J. H., Meazher N. Comparing the effectiveness of topical dexamethasone emollient, lidocaine gel, and glycerin emollient on the endotracheal tube for postoperative hoarseness of voice, sore throat, and laryngospasm. *Journal of Medicine and Life*. 2023;16(6):904–907. DOI: 10.25122/jml-2022-0137.
16. Lopalco A., Manni A., Keeley A., Haider S., Li W., Lopodota A., Altomare C. D., Denora N., Tuleu C. In Vivo Investigation of (2-Hydroxypropyl)- $\beta$ -cyclodextrin-Based Formulation of Spironolactone in Aqueous Solution for Paediatric Use. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):780. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040780.
17. Loftsson T., Saokham P., Sá Couto A. R. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes in aqueous solutions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;560:228–234. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.02.004.
18. Muangkaew C., Saokham P., Jansook P., Loftsson T. Self-assembly of cyclodextrin complexes: detection, obstacles and benefits. *Pharmazie*. 2020;75(7):307–312. DOI: 10.1691/ph.2020.0405.

## REFERENCES

1. Mikhaleva T. V., Zakharova O. I., Ilyasov P. V. Antibiotic Resistance: Modern Approaches and Ways to Overcome it (Review). *Prikladnaia biokhimiia i mikrobiologiia*. 2019;55(2):124–132. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0555109919020119.
2. Seleznev K. G., Okun O. S., Dolzhenko S. A., Andreev P. V., Klimov Z. T., Kanaeva E. A. Rehabilitation of Patients Who Have Suffered Acute Streptococcal Tonsillitis as a Prevention of Chronic Tonsillitis Development. *Vestnik gigieny i epidemiologii*. 2019;23(1):21–24. (In Russ.)
3. Pavlova G. V., Martiusheva V. I. Secondary prevention of chronic tonsillitis exacerbations by bacteriophage medications. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(2):46–49. (In Russ.) DOI: 10.17116/OTORINO20198402146.
4. Vichkanova S. A. Clinical Study Data on the Antimicrobial Plant Preparation Sangvirirtrin. *Russian Medical Journal*. 2012;2:75. (In Russ.)

- Bortnikova V.V., et al. Study of the Immunomodulatory Properties of the Drug Sangviritrin. *Untraditional Natural Resources, Innovative Technologies and Products*. 2016;23:162.
- Domnina Yu. M., Suslov V. V., Kedik S. A., Volkova P. O. Approaches to the Development of a Low-dose Naltrexone Preparation in the Form of a Nasal Spray (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(1):37–47. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-37-47.
- 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. *Drug development & registration*. 2021;10(4):37–45. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45.
- Kirzhanova E. A., Khutorianskiy V. V., Balabushevich N. G., Kharenko A. V., Demina N. B. Methods for Analyzing of Mucoadhesion: from Basic Research to Practical Applications in Dosage Forms Development. *Drug Development & Registration*. 2014;3(8):66–81. (In Russ.)
- Amorós-Galicia L., Nardi-Ricart A., Verdugo-González C., Arroyo-García C. M., García-Montoya E., Pérez-Lozano P., Suñé-Negre J. M., Suñé-Pou M. Development of a Standardized Method for Measuring Bioadhesion and Mucoadhesion That Is Applicable to Various Pharmaceutical Dosage Forms. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):1995. DOI: 10.3390/pharmaceutics14101995.
- Zheng X., Wu F., Hong Y., Shen L., Lin X., Feng Y. Developments in Taste-Masking Techniques for Traditional Chinese Medicines. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):157. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030157.
- Liu T., Wan X., Luo Z., Liu C., Quan P., Cun D., Fang L. A donepezil/cyclodextrin complexation orodispersible film: Effect of cyclodextrin on taste-masking based on dynamic process and in vivo drug absorption. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;14(2):183–192. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.05.001.
- Moutasim M. Y., ElMeshad A. N., El-Nabarawi M. A. A pharmaceutical study on lornoxicam fast disintegrating tablets: formulation and in vitro and in vivo evaluation. *Drug Delivery and Translational Research*. 2017;7(3):450–459. DOI: 10.1007/s13346-017-0367-6.
- Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Demina N. B. The problem of taste masking of drugs. *Drug Development & Registration*. 2015;4(13):64–73. (In Russ.)
- Tolkachev O. N., Savina A. A., Kopylova I. E., Okhotnikova V. F., Kachalina T. V., Bykov V. A. Sangviritrin: Chemical and Technological Studies of Benzophenanthridine Alkaloids (Review). *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii*. 2011;2:19–27. (In Russ.)
- Jabbar M. L., Mahboba J. H., Meazher N. Comparing the effectiveness of topical dexamethasone emollient, lidocaine gel, and glycerin emollient on the endotracheal tube for postoperative hoarseness of voice, sore throat, and laryngospasm. *Journal of Medicine and Life*. 2023;16(6):904–907. DOI: 10.25122/jml-2022-0137.
- Lopalco A., Manni A., Keeley A., Haider S., Li W., Lopodota A., Altomare C. D., Denora N., Tuleu C. In Vivo Investigation of (2-Hydroxypropyl)- $\beta$ -cyclodextrin-Based Formulation of Spironolactone in Aqueous Solution for Paediatric Use. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):780. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040780.
- Loftsson T., Saokham P., Sá Couto A. R. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes in aqueous solutions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019;560:228–234. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.02.004.
- Muankaew C., Saokham P., Jansook P., Loftsson T. Self-assembly of cyclodextrin complexes: detection, obstacles and benefits. *Pharmazie*. 2020;75(7):307–312. DOI: 10.1691/ph.2020.0405.