

УДК 615.32: 547.9

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ И ЛОР-ПРАКТИКИ

THE DEVELOPMENT OF THE COMBINED MEDICINAL HERBAL REMEDIES FOR STOMATOLOGICAL AND OTORHINOLARYNGOLOGICAL PRACTICE

Куркин В.А.
Варина Н.Р.
Авдеева Е.В.
Климова Л.Д.
Первушкин С.В.
Рязанова Т.К.

Kurkin VA
Varina NR
Avdeeva EV
Klimova LD
Pervushkin SV
Ryazanova TK

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Samara State
Medical University

Цель — разработка серии комбинированных лекарственных фитопрепаратов «Дентос» для стоматологической и оториноларингологической практики, в которых комплексное воздействие на различные звенья инфекционно-воспалительного процесса достигается сочетанием нескольких групп биологически активных соединений.

Материалы исследования. Базовая фитокомпозиция — лекарственный препарат «Дентос», представляющий собой суммарное спирто-водное извлечение на 70% спирте этиловом из пяти видов ЛРС: листьев эвкалипта (*Eucalyptus viminalis* Labill.), травы эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L.) Moench., цветков календулы (*Calendula officinalis* L.), коры дуба (*Quercus robur* L.), а также масла гвоздичного дерева (*Caryophyllus aromaticus* L.); лекарственные формы на его основе — стоматологический гель, лекарственные леденцы, лечебно-профилактическая зубная паста. В ходе проведения экспериментальных исследований использовались методы маркетингового анализа, различные технологические методы (экстракционные способы получения ЛП и инструментальное определение технологических показателей) и современные методы фармацевтического анализа: хроматографические методы (ТСХ), УФ-спектроскопия, ВЭЖХ, химические методы (качественные пробирочные реакции).

Результаты. Предложен компонентный состав разработанных лекарственных препаратов (стоматологический гель, лекарственные леденцы, лечебно-профилактическая зубная паста), разработана технология их получения, изучены параметры качества и обоснованы подходы к стандартизации ЛП.

Ключевые слова: разработка лекарственных препаратов, фитотерапия, инфекционно-воспалительные заболевания, методики стандартизации, маркетинговый анализ, фармацевтический рынок.

Aim — to develop a series of combined medicinal herbal remedies «Dentos» for dental and otorhinolaryngological practice, in which complex effect on different elements of the infectious inflammatory process is achieved by the combination of several groups of biologically active compounds.

Materials and methods. Basic phytocomposition is a medicinal preparation "Dentos", which is composite alcohol-water extract on 70% ethanol from the five types of medicinal plant raw materials: the leaves of *Eucalyptus viminalis*, the herb of *Echinacea purpurea*, the flowers of *Calendula officinalis*, the bark of *Quercus robur* and the oil of *Caryophyllus aromaticus*. Dosage forms based on it are the following: dental gel, medicinal lozenges, therapeutic and prophylactic toothpaste. The experimental research involved the methods of marketing analysis, various technological methods (extraction methods of developing medicinal preparations and instrumental definition of technological parameters), and modern methods of pharmaceutical analysis: chromatographic methods (TLC), UV-spectroscopy, HPLC, chemical methods (qualitative test-tube reaction).

Results. The blend composition of the developed medicinal preparations was proposed (dental gel, medicinal lozenges, therapeutic and prophylactic toothpaste), the technology of their production was elaborated, the quality parameters were studied and the approaches to standardization of remedies were substantiated.

Keywords: remedies development, phytotherapy, infectious and inflammatory diseases, methods of standardization, marketing analysis, pharmaceutical market.

■ ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) является перспективным направлением на современном этапе развития медицины и фармации, поскольку фитопрепараты имеют ряд преимуществ по сравнению с синтетическими лекарственными средствами (ЛС). Лекарственные средства растительного происхождения отличаются мягкостью воздействия и широкий терапевтический спектр, минимальное проявление побочных эффектов при рациональном применении, практически отсутствующий риск возникновения резистентности у патогенной микрофлоры, возможность включения в комплексные схемы лечения в комбинациях с синтетическими лекарственными препаратами (ЛП), ведущая роль на этапах профилактики, начала развития заболевания, периода поздней реконвалесценции и реабилитации. Все эти свойства дают возможность их длительного применения, что особенно востребовано на фоне уже имеющихся хронических заболеваний. В этом плане крайне актуальным представляется широкий нозологический спектр инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости. Так, частота инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта, по данным ВОЗ, у населения развитых стран составляет более 80%. Эпидемиологические исследования заболеваемости верхних дыхательных путей свидетельствуют о неуклонном росте числа заболеваний инфекционного характера со стороны ЛОР-органов, при котором поражаются слизистые оболочки дыхательных путей. А в целом, согласно данным Минздрава России за 2014 год, заболевания органов дыхания были выявлены у 42,4% пациентов. Воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости и горла представляют собой серьезную медико-социальную проблему, последствиями которой являются появление в полости рта очагов хронической инфекции, микробной сенсибилизации, снижению реактивности организма, развитию аллергических состояний и других проявлений. Необходимо отметить, что проблема инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла затрагивает комплекс систем органов и носит сочетанный характер (симптоматика, как правило, заключается в повышенной кровоточивости десен, болевых ощущениях, дискомфорте при приеме пищи, отеке слизистой, ее изъязвлении вплоть до язвенно-некротического поражения и гнойной экссудации). С этой проблемой сталкиваются как клиники и отделения оториноларингологического, стоматологического профилей, подразделения челюстно-лицевой хирургии (на этапах дооперационной и послеоперационной санации), так и врачи амбулаторного звена.

На наш взгляд, именно современная фитотерапия позволяет при грамотном составлении лекарственных сборов и прописей для фитопрепаратов достичь оптимального баланса между эффективностью и безопасностью ЛП, а при варьировании лекарственных форм (ЛФ) и способов применения эффективно решить различные клинические ситуации с позиций патогенетического,

этиологического и симптоматического подходов к лечению. В ходе ранее проведенных в Самарском государственном медицинском университете исследований по углубленному изучению химического состава биологически активных соединений (БАС), стандартизации, разработке экстракционных препаратов на основе различных видов ЛРС с широким спектром биологической активности были выработаны методологические подходы, позволяющие обосновать зависимость в тройной системе «компонентный состав БАС — механизм действия — фармакологический эффект» [1], что и явилось «системой координат» в настоящем исследовании.

Целесообразность создания новых ЛП по обсуждаемому направлению связана еще и с тем обстоятельством, что ассортимент используемых в настоящее время ЛС растительного происхождения является недостаточным.

Так, в ходе ранее проведенных исследований нами установлено, что в основном действующими веществами ЛП фармацевтического рынка РФ для местного лечения ротовой полости и горла являются синтетические соединения — 74%, доля препаратов на основе природного сырья составляет 14%, а комбинированных — 12% [2]. Данная проблематика нашла отражение и в принятой Государственной стратегией развития медицинской и фармацевтической промышленности «Фарма-2020».

■ ЦЕЛЬ

Разработка серии комбинированных лекарственных фитопрепаратов «Дентос» для стоматологической и оториноларингологической практики, в которых комплексное воздействие на различные звенья инфекционно-воспалительного процесса достигается сочетанием нескольких групп биологически активных соединений.

■ ЗАДАЧИ

Определение состава компонентов, разработка технологии получения разных ЛФ (жидких, мягких, твердых), изучение параметров качества и обоснование подходов к стандартизации ЛП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Базовая фитокомпозиция — лекарственный препарат «Дентос», представляющий собой суммарное спирто-водное извлечение на 70% спирте этиловом из пяти видов ЛРС с добавлением эвгенола; лекарственные формы на его основе — стоматологический гель, лекарственные леденцы, лечебно-профилактическая зубная паста с использованием основообразующих и вспомогательных веществ (натрий-КМЦ, аэросил, глицерин, натрий лаурилсульфат, сорбитол, кальция карбонат осажденный, сахароза, патока мальтозная).

В ходе проведения экспериментальных исследований использовались современные методы фармацев-

тического анализа: хроматографические методы (ТСХ на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ» в системе хлороформ-этанол-вода (26:16:3) с детекцией в видимом и УФ-свете при 254 и 366 нм до и после обработки хроматограмм раствором диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе карбоната натрия (фенольные соединения) и 10% раствором фосфорно-молибденовой кислоты (терпеноидные соединения); химические методы — пробирочные реакции: цианидиновая реакция (проба Shinoda и реакция по Брианту), реакция с 1-2% раствором алюминия хлорида (III), реакция с железоммониевыми квасцами, УФ-спектрометрия [1].

Кроме того, применялись следующие технологические методы: различные экстракционные способы получения ЛП (мацерация, ремацерация и модифицированная дробная ремацерация, перколяция), а также определение однородности массы, средней массы (леденца) и отклонения от средней массы, распадаемости, содержания кристаллизационной воды по методу К.Фишера, кристаллизации; потенциометрическое определение pH (рН-метр «рН-150МИ» с набором электродов), определение пенного числа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важным ориентиром для последующего выведения ЛП на фармацевтический рынок является его оценка (особо — позиции конкурентов) и правильное понимание целевого сегмента рынка. В результате маркетинговых исследований лекарственных ЛП для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла (код АТХ: R02AA) было выявлено, что имеется существенная зависимость от импорта: на долю зарубежных препаратов на фармацевтическом рынке РФ и Самарской области приходится 81% и 82% соответственно (в основном это дорогостоящие импортные разработки — жидкие ЛФ и гели: «Стоматофит», «Мараславин», «Дентинокс», «Калгель», «Элюгель» и др.). Среди таблеток для рассасывания (в т.ч. леденцов) 98% торговых наименований — импортного производства. Некоторые ЛФ, например, пастилки, в РФ не производятся. Имеющиеся на современном фармацевтическом рынке немногочисленные отечественные разработки («Ротокан», «Настойка календулы», «Хлорофиллипт», «Сальвин») зачастую имеют зауженный спектр фармакологической активности, не всегда содержат оптимальный состав БАС. Кроме того, подбор экстрагентов и способы получения не всегда оптимальны и не позволяют исчерпывающе извлекать весь комплекс БАС. При анализе ценовых характеристик лекарственных препаратов было выявлено, что в среднем цены на отечественные лекарственные препараты находятся в пределах до 100 руб. за упаковку, на импортные лекарственные средства — в диапазоне от 100 до 200 руб., что является основанием для выработки стратегии коммерциализации разрабатываемых оригинальных/импортозамещающих отечественных лекарственных средств.

Первым шагом наших исследований явилась разработка концепции и собственно создание комплекс-

ного фитопрепарата «Дентос», предназначенного для патогенетической, этиотропной и симптоматической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости и горла. При этом были учтены такие базовые принципы фитотерапии, как принцип безопасности, целесообразности, системности (иерархии), непрерывности терапии.

В оригинальный состав «Дентос», на который получен патент на изобретение РФ [3], в результате систематизации литературного материала и проведенных лабораторных скрининговых исследований по определению выраженности и спектра антимикробной активности ряда видов ЛРС и их комбинаций (с целью выявления антагонизма, синергизма и, в частности, потенцирования) и сообразно принципу целесообразности включено пять фармакопейных видов ЛРС, содержащие БАС антимикробного, противовоспалительного, регенирирующего, иммуномодулирующего спектров действия и при этом общего списка (принцип безопасности).

В итоге обоснован следующий компонентный состав: листья эвкалипта (*Eucalyptus viminalis* Labill.), трава эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.), цветки календулы (*Calendula officinalis* L.), кора дуба (*Quercus robur* L.), а также масло гвоздичного дерева (*Caryophyllus aromaticus* L.). Состав прописи ЛП «Дентос» сбалансирован таким образом, что включение каждого компонента обосновано с позиций необходимости обеспечения определенного вида фармакологической активности, достаточности для достижения фармакологического эффекта и комплексности воздействия. Так, основной антимикробной эффект обеспечивается в основном за счет эвкалиптов эвкалипта (фенолальдегиды терпеноидов), бактериостатическое действие также обеспечивает и эвгенол — эфирное масло гвоздичного дерева, который обладает еще и антисептической, противовоспалительной активностью и дезодорирующим эффектом. Противовоспалительный эффект обусловлен гидроксикоричными кислотами, представленными кофейной, цикориевой и хлорогеновой кислотами эхинацеи и календулы, а также полифенольными соединениями дуба. За счет каротиноидного комплекса календулы и эфирных масел проявляется регенирирующая активность. Цикориевая кислота и другие производные кофейной кислоты обуславливают местное иммуномодулирующее действие. Выраженное вяжущее действие, а также сопутствующий ему местный анестезирующий и противовоспалительный эффекты проявляется за счет полифенольных соединений дуба и эвкалипта [1].

Следует отметить, что в основу подхода при составлении прописи компонентного состава заложен еще один базовый принцип фитотерапии — принцип системности, в соответствии с которым организм рассматривается как единое целое, что означает в том числе, что в патологических реакциях и адаптивных механизмах участвуют практически все системы организма.

Соответственно, в первую очередь основной акцент в прописи сделан на листья эвкалипта (доминирует по содержанию), который в данном случае является базовым растением прописи и обеспечивает основной этиотропный эффект.

Остальные растения с их богатым составом БАС воздействуют на основные патогенетические звенья инфекционно-воспалительного процесса и сопровождающую их симптоматику, обеспечивая тем самым желательные сопутствующие эффекты: снижают отек и воспаление, уплотняют разрыхленную слизистую оболочку и создают защитную пленку на ее поверхности, снижая ее чувствительность и обеспечивая местный анестезирующий эффект, запускают репаративный процесс, способствуя ускорению грануляции и эпителизации, устраняют нагноение и спонтанную кровоточивость, повышают местный иммунитет.

В качестве корригирующих компонентов выступают эвгенол и листья эвкалипта, терпеноидный комплекс БАС которых придает фитокомпозиции приятный ароматический запах и слегка терпкий, пряный вкус.

Целесообразность дальнейших исследований по внедрению новых ЛП в различных лекарственных формах в медицинскую практику подтверждена результатами микробиологических исследований (установлен достоверно значимый бактериостатический эффект в отношении *St. aureus*, *Kl. pneumonia*, *Candida*, *E. Coli*, *St. haemolyticus*, *Ps. Aeruginosa*) и фармакологических исследований (доказана выраженная ранозаживляющая и противовоспалительная активность, сопоставимая с синтетическим препаратом «Хлоргексидин» и имеющая преимущества перед растительным препаратом «Стоматофит», — действует в меньшей концентрации и не вызывает таких побочных эффектов, как появление нагноения и спонтанной кровоточивости). Данные исследования были проведены на базе кафедр общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии и кафедры фармакологии СамГМУ с нашим участием и опубликованы [1].

В технологическом плане «Дентос» представляет собой сложную настойку (полученную на 70% спирте этиловом методом модифицированной дробной ремацерации), которая не всегда удобна и комфортна в применении (применяется в режиме полоскания), требует особых условий хранения, поэтому на следующих этапах нашей работы были проведены исследования по созданию на его основе серии ЛФ, которые обеспечивали бы пролонгацию терапевтического эффекта, улучшали адгезию ЛП на поверхности слизистой, обеспечивая тем самым равномерное высвобождение действующих веществ.

К числу ЛФ, обладающих заданными параметрами, относятся, например, такая ЛФ, как гель. По результатам экспериментального изучения различных параметров и характеристик гелей, был сделан вывод о том, что оптимальной основой для ЛП «Дентос» является На-КМЦ. Гель состоит из 6,0 натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 84,0 воды очищенной, 10,0 глицерина 60%, «Дентос» необходимо вводить в готовую основу в количестве 15% от общей массы геля.

С целью расширения использования прописи «Дентос», учитывая общее saniрующее ее действие на ротовую полость, предложена и другая ЛФ, предназначенная для применения, в частности, в ЛОР-практике — леденцы на основе сахарозы и мальтозной патоки с включением в качестве лекарственной субстанции фитокомпозиции

«Дентос» (в форме сложной настойки). Это позволяет сочетать в себе комплексное лечебно-профилактическое воздействие фитопрепарата с такими достоинствами ЛФ карамель (леденцы), как длительность воздействия на поверхность слизистой оболочки, удобство в применении, стабильность лекарственных веществ в массиве газонепроницаемой карамели, постепенное высвобождение БАС, эстетический внешний вид, приятный вкус, цвет и запах, относительно невысокая стоимость ЛП [4]. В результате экспериментальных технологических исследований по разработке леденцов на основе фитопрепарата «Дентос» нами был предложен состав карамельной массы для получения леденцов: сахара-песка — 42,0; патоки мальтозной — 16,0 мл ($\rho = 1,430 \text{ г/см}^3$); воды очищенной — 37,0; настойки «Дентос» — 10,0 и разработана поэтапная технология их изготовления.

Леденцы изготавливают путем литья в предварительно калиброванные по массе формы. Изучены показатели качества ЛП «Леденцы Дентос», такие как органолептические признаки, однородность массы, влажность, распадемость, клейкость, кристаллизация, количественное содержание биологически активных веществ и включены в проект нормативной документации.

В результате проведенных комплексных фитохимических и технологических исследований обоснован и предложен состав лечебно-профилактической зубной пасты «Дентос»: аэросила — 7,0, сорбитола — 28,0, натрия лаурилсульфата — 1,0, натрий-карбоксиметилцеллюлозы — 1,0, глицерина — 20,0, настойки «Дентос» — 10,0, воды очищенной — 33,0. Образец на заявленной основе проявил себя как наиболее стабильный при хранении и проявил самые высокие показатели качества, в том числе сохраняющиеся во времени гомогенность и однородность. Предложенная нами технологическая схема получения зубной пасты включает в себя следующие стадии: подготовка помещений и оборудования, подготовка сырья, приготовление основы, смешивание настойки «Дентос» с подогретым глицерином, введение «Дентос» на глицерине в основу, гомогенизация, деаэрация, стандартизация, упаковка. Изучены технологические параметры качества разработанной зубной пасты и предложены нормируемые показатели качества (внешний вид, цвет, запах, вкус, однородность, водородный показатель (рН), пенное число, устойчивость пены), что также нашло отражение в проекте нормативной документации.

Стандартизация многокомпонентных лекарственных препаратов в фармацевтической практике является традиционно сложной задачей [5]. Фитопрепарат «Дентос», равно как и три ЛФ на его основе, содержит в себе комплекс различных по физико-химическим характеристикам групп БАС, что затрудняет анализ. И если в случае анализа ЛП «Дентос» предлагался комплексный многоуровневый подход к решению вопросов стандартизации (определение четырех групп БАС вместе и по отдельности и некоторых индивидуальных веществ), то в случае ЛФ на основе «Дентос» (для которого до включения в технологический процесс устанавливаются нормы качества) было решено остановиться на определении двух основных групп БАС, обеспечивающих антимикробную и противовоспалительную

Настойка «Дентос»	Гель «Дентос»	Леденцы «Дентос»	Лечебно-профилактическая зубная паста «Дентос»
Описание (органолептические свойства)			
Жидкость темно-коричневого цвета, специфического запаха, горьковато-пряного вкуса. Допускается образование осадка.	Однородная гомогенная прозрачная масса светло-коричневого цвета, без инородных включений со слабым специфическим запахом и горьковато-пряным вкусом.	Леденцы круглой, двояковыпуклой формы, с ровными краями, без сколов, пузырьков воздуха и инородных включений со слабо выраженным пряно-ароматическим запахом и терпковатым сладким вкусом.	Однородная пастообразная масса без механических включений светло-желтого цвета со слабым специфическим запахом и вкусом.
Пробоподготовка			
–	Дробная семикратная обработка анализируемого образца 96% спиртом этиловым.	Растворение навески предварительно измельченных леденцов в двукратном объеме 70% спирта этилового.	Растворение навески образца в 70% спирте этиловом.
Подлинность. Качественные реакции			
1) В пробирку помещают 3 мл ЛП, добавляют 5-10 капель концентрированной кислоты хлористоводородной и 10-20 мг металлического цинка, через 3-5 минут наблюдают оранжевое окрашивание. При последующем разбавлении содержимого пробирки водой и добавлении изоамилового спирта малиновая окраска переходит в органическую фазу (флавоноиды). 2) В пробирку помещают 2 мл исследуемого препарата прибавляют 2 мл 1% раствора алюминия хлорида (III), появляется ярко-желтое окрашивание (фенольные соединения). 3) В пробирку помещают 1 мл ЛП и прибавляют несколько капель раствора железосамонийных квасцов или хлорида окисного железа. Появляется черно-зеленое окрашивание (дубильные вещества преимущественно конденсированной природы).	1) В пробирку помещают 3 мл ЛП, добавляют 5-10 капель концентрированной кислоты хлористоводородной и 10-20 мг металлического цинка, через 3-5 минут наблюдают оранжевое окрашивание. При последующем разбавлении содержимого пробирки водой и добавлении изоамилового спирта малиновая окраска переходит в органическую фазу (флавоноиды). 2) В пробирку помещают 2 мл ЛП, прибавляют 2 мл 1% раствора алюминия хлорида (III), появляется ярко-желтое окрашивание (фенольные соединения). 3) В пробирку помещают 1 мл ЛП и прибавляют несколько капель раствора железосамонийных квасцов или хлорида окисного железа. Появляется черно-зеленое окрашивание (дубильные вещества преимущественно конденсированной природы).	1) В пробирку помещают 2 мл ЛП, 2 мл 1% раствора алюминия хлорида (III), появляется ярко-желтое окрашивание (фенольные соединения). 2) В пробирку помещают 1 мл ЛП и прибавляют несколько капель раствора железосамонийных квасцов или хлорида окисного железа. Появляется черно-зеленое окрашивание (дубильные вещества преимущественно конденсированной природы).	1) В пробирку помещают 2 мл ЛП, прибавляют 2 мл 1% раствора алюминия хлорида (III), появляется ярко-желтое окрашивание (фенольные соединения). 2) В пробирку помещают 1 мл ЛП и прибавляют несколько капель раствора железосамонийных квасцов или хлорида окисного железа. Появляется черно-зеленое окрашивание (дубильные вещества преимущественно конденсированной природы).
Подлинность. УФ-спектр.			
УФ-спектр спиртового раствора (95% спирт этиловый, разведение 1:500) в диапазоне от 200 нм до 400 нм имеет основной максимум поглощения при 275 нм \pm 3 нм (комплекс феноляльдегидов эвкалипта, флавоноидов календулы, эхинацеи и эвкалипта, дубильных веществ дуба и эвкалипта) и плечо при 330 нм \pm 3 нм (фенилпропаноиды – гидроксикоричные кислоты эхинацеи и календулы).			
Содержание БАС: УФ-спектроскопия фенилпропаноидов (прямой вариант)			
Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на кофейную кислоту – не менее 0,3%.	Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на кофейную кислоту – не менее 0,025%.	Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на кофейную кислоту – не менее 1,25 мг в 1 леденце.	Содержание суммы фенилпропаноидов в пересчете на кофейную кислоту – не менее 0,03%.
УФ-спектроскопия феноляльдегидов (прямой вариант)			
Содержание суммы феноляльдегидов терпеноидов в пересчете на эвкалимин – не менее 0,10%.	Содержание суммы феноляльдегидов терпеноидов в пересчете на эвкалимин – не менее 0,014%.	Содержание суммы феноляльдегидов терпеноидов в пересчете на эвкалимин – не менее 0,500 мг в 1 леденце.	
УФ-спектроскопия флавоноидов (дифференциальный вариант)			
Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 0,20%.	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 0,025%.		
Перманганатометрия (интегральный показатель)			
Содержание суммы окисляемых веществ – не менее 0,60%.	Содержание суммы окисляемых веществ – не менее 0,10%.		
Срок годности			
2,5 года	2 года	2 года	2 года

Таблица 1. Разработанные нормируемые показатели качества серии лекарственных препаратов «Дентос» в различных лекарственных формах

активность, — фенилпропаноидах и фенолальдегидах терпеноидов [6], поскольку в ходе фитохимических экспериментов для всех предложенных ЛФ была доказана сохранность и идентичность всего нативного комплекса БАС фитокомпозиции «Дентос».

Для проведения стандартизации разработанных ЛФ необходимо проведение предварительной пробоподготовки для извлечения суммы БАС из основы.

Контроль за высвобождением БАС проводился методами ТСХ в различных системах растворителей, спектрофотометрически и методом ВЭЖХ (что также показало идентичность состава ЛП «Дентос» и ЛФ на его основе). В соответствии с принципом унификации и гармонизации методик в ряду «ЛРС — лекарственная субстанция — лекарственный препарат» [1] для решения проблемы стандартизации обсуждаемой линейки продукции — ЛП «Дентос» нами реализован унифицированный подход в ряду «настойка «Дентос» — гель, леденцы, зубная паста «Дентос». После предварительной пробоподготовки для целей качественного анализа разработанных ЛФ нами предлагается оценка характера УФ-спектра и качественные реакции, для целей количественного определения — прямая и дифференциальная спектрофотометрия.

Нормируемые показатели качества, предложенные нами для разработанных на основе «Дентос» ЛФ, представлены в **таблице 1**.

■ ВЫВОДЫ

Таким образом, основываясь на результатах комплексных фитохимических, аналитических, технологических, медико-биологических исследований ЛРС и различных фитосубстанций, содержащих преимущественно БАС фенольной и терпеноидной природы, разработаны составы, технология получения, параметры качества и методики анализа стоматологического геля, лекарственных леденцов, зубной пасты на основе комбинированного фито-препарата «Дентос». Включенные в его состав виды ЛРС обеспечивают комплексный подход в лечении инфекционно-воспалительных стоматологических и оториноларингологических заболеваний, что согласуется с основными принципами фитотерапии. Полученные результаты экспериментальных исследований позволяют рассматривать предложенную линейку продукции в качестве перспективных импортозамещающих лекарственных препаратов для лечения и профилактики ряда широко распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости и горла и расширяет ассортимент отечественных эффективных и безопасных ЛП для стоматологии и ЛОР-практики, что согласуется с Государственной стратегией развития медицинской и фармацевтической промышленности РФ «Фарма-2020». ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шагалиева Н.Р., Авдеева Е.В., Куркин В.А., Колпакова С.Д., Петрова Н.А., Байриков И.М., Вдовина Э.В. Разработка комбинированного растительного препарата для применения в области челюстно-лицевой хирургии и в стоматологической практике. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2009;1(6):1324-1328.

Shagalieva NR, Avdeeva EV, Kurkin VA, Kolpakova SD, Petrova NA, Bajrikov IM, Vdovina EhV. Development of the combined vegetative preparation for application in the field of maxillofacial surgery and in stomatologic practice. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. 2009;1(6):1324-1328. (In Russ.)

2. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Ссылка активна на 01.08.2016.

Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

3. Патент РФ на изобретение № 2428171/ 10.09.2011 Шагалиева Н.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В., Колпакова С.Д., Петрова Н.А., Байриков И.М., Даниленко Е.В., Шмелев О.А. Состав лекарственной фитосубстанции с антимикробными и противовоспалительными свойствами «Дентос». Доступно по: www.findpatent.ru/patent/242/2428171.html. Ссылка активна на 01.08.2016

Patent RF na izobretenie № 2428171/ 10.09.2011 Shagalieva NR, Kurkin VA, Avdeeva EV, Kolpakova SD, Petrova NA, Bajrikov IM, Danilenko EV, Shmelev OA. Sostav lekarstvennoj fitosubstancii s antimikrobnymi i protivovospalitel'nyimi svojstvami «Dentos». (In Russ.). Available at: www.findpatent.ru/patent/242/2428171.html.

4. Варина Н.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В., Климова Л.Д., Первушкин С.В., Лапина А.С., Филиппова Е.А. Разработка и изучение показателей качества леденцов «Дентос» для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;1(43):76-78. doi: 10.18454/IRJ.2016.43.099

Varina NR, Kurkin VA, Avdeeva EV, Klimova LD, Pervushkin SV, Lapina AS, Filippova EA. Development and study of quality indicators of the candy "Dentos" for treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2016;1(43):76-78. (In Russ.). doi: 10.18454/IRJ.2016.43.099

5. Самылина И.А., Баландина И.А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация. *Фармация*. 2004; 2:39-41.

Samylyna IA, Balandina IA. The use of medicinal plant raw material and its standardization. *Farmaciya*. 2004; 2:39-41. (In Russ.).

6. Варина Н.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В., Климова Л.Д., Щербовских А.Е., Лапина А.С., Филиппова Е.А. Стандартизация леденцов «Дентос» для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;2(2). Доступно по: www.science-education.ru/ru/article/view?id=22403. Ссылка активна на 01.08.2016

Varina NR, Kurkin VA, Avdeeva EV, Klimova LD, Shcherbovskih AE, Lapina AS, Filippova EA. Standardization of the Dentos sugar candies for treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of a parodont. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;2(2). (In Russ.). id=22403

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Куркин В.А., Авдеева Е.В.

Сбор и обработка материала: Варина Н.Р., Климова Л.Д., Первушкин С.В., Рязанова Т.К.

Написание текста: Варина Н.Р., Авдеева Е.В.

Редактирование: Куркин В.А.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куркин В.А. — д.фарм.н, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ.
E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Варина Н.Р. — к.фарм.н., ассистент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ.
E-mail: shagalieva.nr@mail.ru

Авдеева Е.В. — д.фарм.н., профессор, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ.
E-mail: avdeeva.ev@gmail.com

Климова Л.Д. — к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии СамГМУ.
E-mail: tehnologi-samgmu@yandex.ru

Первушкин С.В. — д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической технологии СамГМУ.
E-mail: tehnologi-samgmu@yandex.ru

Рязанова Т.К. — к.фарм.н., ассистент кафедры управления и экономики фармации СамГМУ.
E-mail: ryazantatyana@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kurkin VA — PhD, Professor, head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy of Samara State Medical University.
E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Varina NR — PhD, teaching assistant of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy of Samara State Medical University.
E-mail: shagalieva.nr@mail.ru

Avdeeva EV — PhD, Professor, professor of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy of Samara State Medical University.
E-mail: avdeeva.ev@gmail.com

Klimova LD — PhD, associate professor of the Department of Pharmaceutical technology of Samara State Medical University.
E-mail: tehnologi-samgmu@yandex.ru

Pervushkin SV — PhD, Professor, head of the Department of Pharmaceutical technology of Samara State Medical University.
E-mail: tehnologi-samgmu@yandex.ru

Ryazanova TK — PhD, teaching assistant of the Department of Pharmaceutical management and economics of Samara State Medical University.
E-mail: ryazantatyana@mail.ru

Контактная информация

Куркин Владимир Александрович

Адрес: кв. 320, ул. Ново-Вокзальная, 271, г. Самара, Россия, 443029.

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Тел.: + 7 (927) 605 87 97

Contact information

Kurkin Vladimir Aleksandrovich

Address: ap. 320, 271 Novo-Vokzalnaya st., Samara, Russia, 443029.

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

Phone: + 7 (927) 605 87 97