

615.32: 547.9 + 543.544

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО АНТИМИКРОБНОГО И РЕГЕНЕРИРУЮЩЕГО ФИТОПРЕПАРАТА ДЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

© 2011 Н.Р. Шагалиева

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 30.08.2011

В результате проведенных исследований обоснован выбор технологического способа получения лекарственного препарата «Дентос», обладающего комплексным лечебно-профилактическим действием и предлагаемого для использования в стоматологической практике для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта. Изучены параметры экстракции из лекарственного растительного сырья: выбор экстрагента, степень измельчения сырья, временной фактор и температурный режим. Оптимальным признан метод модифицированной дробной мацерации, позволяющий достигать максимального выхода действующих веществ (на уровне 65-70%).

Ключевые слова: лекарственные растения, фитопрепарат «Дентос», фенольные соединения, терпеноиды, инфекционно-воспалительные заболевания пародонта, фитотерапия

Инфекционно-воспалительные заболевания пародонта являются весьма распространенным явлением среди широких слоев населения. По данным ВОЗ воспалительными заболеваниями пародонта страдает от 80 до 95% населения земного шара и 80% детей страдает гингивитом [1]. В этой связи создание препаратов для стоматологической практики, предназначенных для лечения таких широко распространенных заболеваний пародонта, как гингивит, стоматит, глоссит, является весьма актуальным направлением. Среди современных лекарственных средств (ЛС) указанной направленности преобладают лекарственные препараты (ЛП) синтетического происхождения, обладающие наряду с антимикробным действием и недостатками, такими как высокая сенсibiliзирующая активность, постепенное развитие резистентности патогенной и сапрофитной микрофлоры и другими побочными эффектами. С этой точки зрения, лекарственные препараты на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) обладают преимуществами: эффективностью, безопасностью, мягкостью и широтой терапевтического действия, минимальным риском развития аллергии и возникновения резистентности у микроорганизмов [2, 3]. В тоже время потребность в эффективных и безопасных лекарственных препаратах, отличающихся мягкостью и широтой терапевтического действия, по-прежнему, высока. Актуальна эта проблема как для отделений и клиник челюстно-лицевой хирургии (на

этапах дооперационной и послеоперационной санации), так и для стоматологической практики в амбулаторных условиях. Необходимо отметить, что проблема инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта затрагивает комплекс систем органов и носит довольно сложный комплексный 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). Соответственно и решение данной проблемы требует комплексного подхода.

Цель исследований: разработка комплексного ЛП, сочетающего в себе несколько видов фармакологической активности, направленных на различные звенья патологического инфекционно-воспалительного процесса: устранение микробных агентов, противовоспалительный эффект, кровоостанавливающее действие, устранение отека, повышение местного иммунитета, уплотнение разрыхленной слизистой и создание защитной пленки на ее поверхности, местный анестезирующий эффект, запуск репаративных процессов.

Объекты и методы исследования. Объектами исследования являлись следующие виды ЛРС: эвкалипт прутовидный *Eucalyptus viminalis* Labill., эхинацея пурпурная *Echinacea purpurea* (L.) Moench., календула лекарственная *Calendula officinalis* L., дуб обыкновенный *Quercus robur* L., гвоздичное дерево *Caryophyllus aromaticus* L. Основными методами исследования служили: тонкослойная хроматография, спектрофотометрический анализ в совокупности

с набором технологических экстракционных методов для получения лекарственного препарата.

Результаты и их обсуждение.

1. Обоснование компонентного состава нового лекарственного фитопрепарата. Были проведены исследования по обоснованию состава комплексного антимикробного и регенерирующего ЛП для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта. В ходе проведенных скрининговых исследований по изучению влияния различных видов лекарственных растений, традиционно используемых в медицинской практике и в стоматологии, а также с учетом опыта народной медицины, на вирулентность основных возбудителей заболеваний пародонта, была исследована антимикробная активность следующих видов ЛРС: листья березы бородавчатой, трава шалфея лекарственного, почки тополя, листья эвкалипта прутовидного, трава эхинацеи пурпурной, цветки календулы, цветки ромашки аптечной, кора дуба обыкновенного, плоды кориандра посевного и аниса обыкновенного, трава тысячелистника обыкновенного, гвоздичного масла в различных комбинациях. Был подобран ряд растений (эвкалипт прутовидный, дуб обыкновенный, календула лекарственная, эхинацея пурпурная, гвоздичное дерево, содержащих комплекс биологически активных соединений (БАС) преимущественно фенольной и терпеноидной природы [4], оказывающих комплексное лечебно-профилактическое воздействие на поврежденную слизистую ротовой полости.

Следующим этапом по разработке ЛП явился выбор его оптимального способа получения. Выбор способа получения обосновывается тем обстоятельством, насколько максимально эффективно извлекаются основные группы действующих веществ. Основными параметрами экстракции, варьирование которых позволяет изменять выход действующих веществ, являются следующие: степень измельчения ЛРС, время и температура. На данном этапе нами были проведены исследования по оптимизации условий экстракции ЛРС: концентрация спирта этилового, соотношение сырье – экстрагент, степень измельченности

сырья, временной и температурный режимы, введение масла гвоздичного – как в плане обеспечения эффективной экстракции, так и с точки зрения достижения максимальной фармакологической активности.

2. Обоснование оптимальных технологических параметров. Выбор оптимальной концентрации экстрагента. Оптимальным экстрагентом для вышеуказанных групп соединений (терпеноиды, фенилпропаноиды, флавоноиды) является этиловый спирт. Был подготовлен ряд образцов водных и спирто-водных (с варьированием концентрации спирта от 20% до 95%) извлечений из отдельных компонентов, входящих в состав разрабатываемого препарата и суммарной фитокомпозиции. При выборе оптимальной концентрации спирта этилового мы основывались на результатах микробиологических исследований по изучению антимикробной активности полученных образцов на основных возбудителях заболеваний пародонта. При этом водные извлечения и спирто-водные с 20% концентрацией спирта этилового не представляют особого интереса с точки зрения антимикробной активности, наиболее высокую активность проявили образцы, полученные на 70% спирте этиловом.

Выбор оптимального соотношения «сырье – экстрагент». Поскольку в составе фитокомпозиции присутствуют фармакопейные виды лекарственного растительного сырья общего списка [5], выбор соотношения сырье – экстрагент осуществлялся между значениями 1:5 и 1:10. Контроль осуществлялся при помощи тонкослойной хроматографии и с помощью разработанных методик количественного определения. Наибольшая полнота экстракции достигается при соотношении сырье – экстрагент 1:5.

Степень измельченности сырья. Одним из наиболее значимых параметров является степень измельченности ЛРС, он существенно влияет на выход целевых веществ. Данные, отображающие влияние степени измельченности ЛРС на эффективность экстракции, представлены в табл. 1, где жирным шрифтом выделены значения степени измельчения ЛРС, установленные Государственной Фармакопеей СССР XI [5].

Таблица 1. Влияние степени измельченности ЛРС на эффективность экстракции

Виды ЛРС	Степень измельченности сырья									
	1 мм	2 мм	3 мм	4 мм	5 мм	6 мм	7 мм	8 мм	9 мм	10 мм
листья эвкалипта	76%	77%	79%	81%	85%	70%	67%	65%	64%	60%
цветки календулы	67%	72%	81%	80%	79%	80%	80%	78%	76%	75%
трава эхинацеи	75%	77%	83%	80%	81%	80%	78%	76%	75%	73%
кора дуба	65%	70%	75%	80%	84%	85%	86%	83%	81%	80%
суммарная фитокомпозиция	71%	73%	76%	80%	83%	81%	79%	77%	75%	73%

Влияние временного и температурного режимов на эффективность экстракции. На эффективность экстракции также существенно влияют температура экстрагента и время экстракции. Контроль эффективности экстракции осуществлялся при помощи тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии. Данные отображены в табл. 2, из которой видно, что оптимальной температурой является 60-70°C, время экстракции – 30 мин. Более низкая температура и более короткие временные

интервалы характеризуют небольшой выход действующих веществ и низкую эффективность экстракции, использование более высоких значений температурного и временного факторов приводят к деструкции нативных соединений. Введение гвоздичного масла целесообразно на конечном этапе, к готовой лекарственной форме, при перемешивании. Это помогает избежать расслаивания и выпадения осадка.

Таблица 2. Влияние временного и температурного режимов на эффективность экстракции

Температурный режим	Временной режим				
	10 мин	20 мин	30 мин	45 мин	60 мин
40-50 °С	67%	70%	72%	71%	69%
50-60 °С	72%	74%	75%	73%	65%
60-70 °С	80%	81%	86%	84%	79%
70-80 °С	56%	60%	66%	64%	51%

3. Выбор оптимального технологического метода получения ЛП. Получение разрабатываемого ЛП «Дентос» на основе ЛРС проводилось с использованием различных технологических методов. Эффективность экстракции оценивалась по сумме окисляемых веществ (перманганатометрическое определение).

Метод мацерации. В мацерационный бак помещали 300,0 г сырья: 120,0 г листьев эвкалипта, 60,0 г цветков календулы, 60,0 г травы эхинацеи, 60,0 г коры дуба и заливали пятикратным по отношению к массе сырья объемом экстрагента (1500 мл 70% этилового спирта). Выдерживали для набухания в течение 1 часа. Затем настаивали сырьё с прописанным объемом экстрагента при комнатной температуре в течение 7 суток с периодическим перемешиванием мешалкой. После этого сырьё отжимали и измеряли объем полученной вытяжки. Объемом экстрагента, равным недостатку, промывали сырьё, повторно отжимали и обе порции извлечения объединяли. Содержание суммы окисляемых веществ составило 0,42±0,03%.

Метод перколяции. Данный метод в его классическом лабораторном исполнении заключался в пропускании через сырьё непрерывного потока всего рассчитанного количества экстрагента. Для этого в мацерационный бак помещали 300,0 г сырья (см. Метод мацерации) и заливали пятикратным по отношению к массе ЛРС объемом экстрагента. Оставляли для набухания на 1,5 часа. Набухший материал загружали в перколятор на ложное дно достаточно плотно, чтобы в сырьё оставалось как можно меньше воздуха. Сверху сырьё прижимали перфорированным диском. Экстрагентом заливали сырьё (при открытом кране для вытеснения воздуха) непрерывным потоком.

Как только экстрагент начинал вытекать в приемник, кран перколятора закрывали, экстрагент возвращали на сырьё и добавляли его до «зеркала», толщина которого составляла 30-40 мм. Мацерационная пауза составляла 24 часа. Затем у перколятора открывали кран, а на сырьё непрерывно с постоянной скоростью подавали экстрагент. Перколировали до получения заданного количества настойки. Содержание суммы окисляемых веществ в готовом продукте составило 0,53±0,01%.

Метод модифицированной дробной ремацерации. Данный метод был разработан на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ и заключается в сочетании методов дробной мацерации (в случае настоек – с делением сырья на равные части) и термической экстракции на заключительной стадии экстракции. Содержание суммы окисляемых веществ в полученном препарате составило 0,73±0,02%.

Выводы: представляются оптимальными следующие параметры экстракции: измельченность сырья – по фармакопее [5]; концентрация экстрагента – 70% спирта этилового; соотношение сырьё – экстрагент 1:5; время экстракции: две нетермические стадии (при комнатной температуре) – по 48 часов; наличие заключительной термической стадии – 0,5 часа (при t= 60-70°C). Оптимальным методом получения сложной настойки является метод модифицированной дробной ремацерации с включением заключительной термической стадии. В результате были подобраны оптимальные параметры экстракции для разрабатываемого нового комбинированного фитопрепарата, обеспечивающие максимальный выход действующих веществ и оптимизацию условий экстракции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Байриков, И.М. Сравнительная микробиологическая характеристика эффективности применения антимикробных препаратов в местной терапии альвеолита челюстей (тезисы доклада) // И.М. Байриков, П.Г. Мизина, В.А. Куркин и др. // Актуальные вопросы стоматологии: сборник научных работ, посвященный 55-летию Самарской областной клинической стоматологической поликлиники. – Самара: Рядовой бланк, 2010. С. 48-49.
2. Куркин, В.А. Основы фитотерапии: учебное пособие. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. 963 с.
3. Шагалиева, Н.Р. Обоснование целесообразности разработки комбинированного фитопрепарата для стоматологической практики // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: Материалы VIII Международного симпозиума. – М., 2009. С. 416-418.
4. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) – 2-ое изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. 1239 с.
5. Государственная фармакопея СССР: 11-е изд. / МЗ СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – М.: Медицина, 1990. 400 с.

**WORKING OUT THE TECHNOLOGICAL WAY OF RECEPTION
THE COMPLEX ANTIMICROBIC AND REGENERATIVE
PHYTOPREPARATION FOR STOMATOLOGIC PRACTICE**

© 2011 N.R. Shagalieva

Samara State Medical University

As a result of the spent researches the choice of technological way of reception the medical product “Dentos” possessing complex treatment-and-prophylactic action and offered for use in stomatologic practice for treatment the infectious-inflammatory periodontium diseases is proved. Parameters of medicinal vegetative raw materials extraction are studied: choice of extragent, degree of crushing the raw materials, time factor and temperature mode. The method of modified fractional maceration is recognized by optimum, allowing to reach the maximum exit of operating substances (at level of 65-70%).

Key words: *herbs, phytopreparation “Dentos”, phenolic compounds, therpenoides, infectious-inflammatory stomatology diseases, herbal medicine*