

УДК 615.322:582.998.06

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ШАЛФЕЯ ГУСТЫМ

© 2014 Л.Н. Савченко, Т.Ф. Маринина, А.С. Саушкина

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета

Поступила в редакцию 21.04.2014

Разработана технология экстракта шалфея тингитана густого. Предложен состав и технология стоматологической мази с полученным экстрактом на основе проведенных биофармацевтических исследований. Изучение антимикробной активности стоматологической мази с экстрактом шалфея густым на гидрофильной основе позволило рекомендовать ее в качестве противовоспалительного и антимикробного средства в терапии заболеваний пародонта.

Ключевые слова: *экстракт густой, шалфей тингитана, стоматологическая мазь*

Несмотря на широкое развитие производства синтетических лекарственных средств, в последнее время наблюдается тенденция к росту номенклатуры лекарственных препаратов полученных из растений. Лекарственные фитопрепараты обладают высокой терапевтической эффективностью и наименьшей токсичностью. Однако неблагоприятная экологическая обстановка, приводящая к фитотоксичности (повышенное содержание тяжелых металлов, в частности меди, цинка, никеля) лекарственного растительного сырья, делает его небезопасным для человека. Решить проблему фитотоксичности можно двумя путями: во-первых, культивировать лекарственное растительное сырье в экологически чистых районах; во-вторых, в процессе производства лекарственных препаратов использовать методы очистки, позволяющие снизить содержание фитотоксичных веществ. Второй путь успешно реализуется в производстве фитоэкстракционных препаратов.

Выбранный нами объект исследования – шалфей тингитана (*Salvia tingitana* L.) наряду с официальным шалфеем лекарственным широко распространен в Средиземноморье, культивируется в Молдавии, Крыму и на Северном Кавказе. По данным литературы шалфей тингитана оказывает противовоспалительное и антимикробное

действие. Водные экстракты шалфея, освобожденные от эфирного масла, подавляют развитие бактерий группы коли, золотистого стафилококка, альфа-гемолитических стрептококков, а также некоторых других патогенных микроорганизмов. Оказывает вяжущее действие, прежде всего, в ротовой полости (при стоматите, гингивите, ангине) и при воспалении органов желудочно-кишечного тракта. Имеются сведения, что растение обладает эстрогенным и гипогликемическим действием [4].

Учитывая традиционное применение шалфея в стоматологии, несомненный интерес представляет разработка стоматологической лекарственной формы на его основе для лечения заболеваний пародонта. Хотя ротовая полость является изолировано доступной зоной, однако непрерывное увлажнение ее слюной обуславливает быстрое вымывание лекарственных веществ, используемых в традиционных водных настоях. Таким образом, актуальным является разработка стоматологических гелей, мазей, пленок, которые позволят локализовать действие лекарственных веществ и обеспечить пролонгированный эффект.

Цель работы: изучить состав фармакологически активных веществ листьев шалфея тингитана; определить оптимальные условия экстрагирования сырья; разработать технологию экстракта шалфея густого; обосновать состав и технологию стоматологической мази с полученным экстрактом в качестве противовоспалительного и антимикробного средства для лечения пародонтита.

Савченко Людмила Николаевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств. E-mail: fleur-12012@yandex.ru

Маринина Тамара Филипповна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств. E-mail: marininatoma@mail.ru

Саушкина Анна Степановна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии. E-mail: annasaushkina@list.ru

В результате проведенных фитохимических исследований в листьях шалфея тингитана установлено наличие целого ряда биологически активных веществ (БАВ): содержание эфирного масла – 1,7%, сапонинов тритерпеновой природы – 3,3%; флавоноидов в пересчете на кверцетин – 1,07%, водорастворимых полисахаридов – 6,4%; содержание дубильных веществ – 4,4%.

Производство густого экстракта включает три основные стадии: получение извлечения, очистка извлечения, упаривание. Для выбора эффективного способа экстрагирования были определены товароведческие и технологические показатели качества лекарственного растительного сырья. Из технологических показателей

наиболее важное значение имеют: коэффициент образования внутреннего сока (КОВС), коэффициент поглощения экстрагента сырьем (K_n), коэффициент увеличения объема при растворении экстрактивных веществ (Z). Для определения этих показателей были использованы методики инженерных методов расчета промышленных способов экстрагирования [3]. В качестве экстрагента нами был использован 70% этиловый спирт, что позволило извлечь из сырья не только сумму флавоноидов, но и эфирное масло, и дубильные вещества. Результаты определения технологических показателей листьев шалфея тингитана представлены в табл. 1.

Таблица 1. Технологические показатели листьев шалфея тингитана

| Название показателя | Значение показателя |
|--|---------------------|
| концентрация экстрактивных веществ в сырье, % | 28,2 |
| коэффициент образования внутреннего сока, г/см ³ | 3,48 |
| коэффициент поглощения экстрагента сырьем, см ³ /г | 3,3 |
| концентрация спирта в растворителе в % по массе | 62,4 |
| плотность растворителя, г/см ³ | 0,8672 |
| коэффициент увеличения объема при растворении экстрактивных веществ см ³ /г | 0,73 |

Полученные результаты позволили рассчитать эффективность различных равновесных способов экстрагирования и выбрать наиболее оптимальный. Проведенные расчеты показали, что теоретическая эффективность дробной мацерации составила 67%, перколяции – 74%, метод реперколяции с завершённым циклом – 86%. Несмотря на то, что метод реперколяции самый трудоемкий предпочтение было отдано именно ему, поскольку он обеспечивает максимальный выход БАВ и минимальный расход экстрагента. Извлечение из листьев шалфея тингитана 1:2 готовили методом реперколяции с завершённым циклом в батарее из трех перколяторов на 70% этиловом спирте. Очистку полученного извлечения проводили сорбционным методом, добавляя к извлечению алюминия окись в количестве 5%,

доводили до кипения и охлаждали при температуре 20-25°C, центрифугировали, надосадочную жидкость сливали. Очищенное извлечение упаривали в шаровом вакуум-выпарном аппарате при температуре 55-60°C до остаточной влажности 25%. В полученном густом экстракте шалфея содержание суммы флавоноидов составило 1,6%, дубильных веществ – 8,7%.

Следующим этапом явилась разработка мази с экстрактом шалфея густым. Терапевтическая эффективность мазей в значительной степени зависит от композиционного состава основообразующих компонентов [2]. Нами были использованы мазевые композиции гелевого, гидрофильного и липофильно-гидро-фильного характера, приведенные в табл. 2.

Таблица 2. Состав мазевых композиций с экстрактом шалфея густым

| Основообразующие компоненты | Количество компонентов в мази (г) | | | |
|------------------------------|-----------------------------------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| взелин | | | | 57,0 |
| эмульгатор Т ₂ | | | | 9,5 |
| вода очищенная | 81,0 | 88,0 | 5,0 | 28,5 |
| метилцеллюлоза (МЦ) | | 5,0 | | |
| глицерин | | 2,0 | | |
| полиэтиленгликоль 6000 (ПЭГ) | | | 22,0 | |
| полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ) | 10,0 | | 68,0 | |
| карбопол-940 | 1,0 | | | |
| раствор NaOH 10% | 3,0 | | | |
| экстракт шалфея густой | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |

Мази готовили с учетом физико-химических свойств экстракта и типа основы. С целью выявления оптимальной мазевой основы изучали степень и скорость высвобождения дубильных веществ в опытах *in vitro* методом диффузии в агаровый гель. Метод основан на способности дубильных веществ, содержащихся в экстракте давать цветную реакцию с железом-аммониевыми квасцами. По величине образовавшейся окрашенной зоны судили о степени высвобождения БАВ из основ.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что наибольшая степень высвобождения дубильных веществ имела место из мази на основе ПЭГ. Значительно ниже степень

высвобождения из мазей на основе карбопол-940 и МЦ. Самая низкая степень высвобождения наблюдалась из мази на липофильно-гидрофильной основе, этот факт объясняется тем, что экстракт шалфея заключен во внутренней водной фазе, а внешняя жировая фаза препятствует его высвобождению. Аналогичные результаты были получены при изучении антимикробной активности полученных мазей методом «колодцев». Способ основан на диффузии БАВ из «колодца» в питательный агар, засеянный различными тест-культурами что вызывает образование зон угнетения роста микроорганизмов [2]. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты микробиологического исследования различных композиций мазей с экстрактом шалфея густым

| Исследуемые объекты | Тест-культуры | | | | | | | | |
|---------------------|-----------------------------|----|----|----|---|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| | диаметры отсутствия зон, мм | | | | | | | | |
| 1 | 10 | 12 | 10 | 15 | - | 12 | 12 | 14 | 11 |
| 2 | 8 | 13 | 9 | - | - | - | 10 | 10 | 12 |
| 3 | 7 | 9 | 10 | - | - | - | 8 | 8 | 10 |
| 4 | 3 | 7 | 4 | - | - | - | 6 | 4 | 3 |
| 5 | 10 | 11 | 15 | 12 | - | 10 | 10 | 12 | 9 |
| 6 | 7 | 8 | 8 | 9 | - | - | 8 | 9 | 8 |

Примечание: условные обозначения: диаметр отсутствия роста до 10 мм – слабовыраженное антибактериальное действие; диаметр зоны отсутствия роста свыше 10 мм – антибактериальное действие выражено; отсутствие зоны задержки роста – антибактериальное действие не выявлено.

Тест-культуры: 1 – *S. aureus* (Макаров); 2 – *S. aureus* Type; 3 – *S. Epidermidis* Wood-46; 4 – *Escherichia coli* 675; 5 – *Proteus vulgaris*; 6 – *Salmonella gallinarum*; 7 – *Baccillus subtilis* L₂; 8 – *Bac. Anthracoides*-96; 9 – *Bac. Anthracoides*-1.

Исследуемые объекты: 1 – мазь на основе ПЭГ; 2 – мазь на основе карбопол-940; 3 – мазь на основе МЦ; 4 – мазь на липофильно-гидрофильной основе; 5 – 5%-водная суспензия экстракта шалфея густого; 6 – мазь календулы

Проведенные микробиологические исследования показали, что мази с экстрактом шалфея густым на основах ПЭГ и карбопол-940 обладают выраженным антимикробным действием. Выявлено очень слабое антимикробное действие мази на липофильно-гидрофильной основе. Антибактериальное действие 5% мази с экстрактом шалфея на основе ПЭГ более широкого спектра, чем на других основах и распространяется не только на грамположительную микрофлору (стафилококки, бациллы), но и на грамотрицательные энтеробактерии (кишечная палочка, сальмонеллы).

Результаты проведенных биофармацевтических и микробиологических исследований свидетельствуют о том, что из полученных основ оптимальной для стоматологической мази с экстрактом шалфея густым является гидрофильная основа с ПЭГ-6000 и ПЭГ-400, состав которой приведен в табл. 2. Для предлагаемой мази

определены все необходимые показатели качества. Проведено изучение структурно-механических свойств мази на ротационном вискозиметре РВ-8 при температуре 20⁰С. Величина пластической вязкости составила 18,4 Па/см², а предельного напряжения сдвига 31,6 Па, что характеризует стабильность мази при хранении и транспортировке, а также хорошие мажущие свойства и способность выдавливаться из тубы. Агрегативная стабильность мази достаточно высокая и составила 0,02; рН водного раствора мази 6,4, что соответствует рН ротовой полости. Величину осмотической активности определяли гравиметрически, она составила за 3 часа 420% по отношению к изотоническому раствору натрия хлорида. Стандартизацию мази проводили по содержанию дубильных веществ перманганатометрически, погрешность метода составила ±1,3%.

Выводы: изучен состав БАВ листьев шалфея тингитана, установлено наличие дубильных веществ, флавоноидов, эфирного масла. Определены основные параметры эффективного способа экстрагирования сырья, что легло в основу технологии экстракта шалфея густого. Разработан состав 5% мази с экстрактом шалфея на основе ПЭГ. Результаты проведенных исследований позволили рекомендовать предлагаемую мазь в качестве антимикробного и противовоспалительного средства для лечения и профилактики заболеваний пародонта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 1: Общие методы анализа / МЗ СССР. 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. 366 с.
2. Гужва, Н.Н. Мази фитопрепаратов // Пятигорск: Пятигор. гос. фармац. акад. 2006. 23с. Депонирован в ВИНТИ РАН 28.07.06. - №1018 В-06.
3. Пиуков, Ю.Г. Производство экстракта водяного перца жидкого методом реперколяции с заверенным циклом / Ю.Г. Пиуков, И.А. Муравьев // Фармация. 1986. Т.35, №5. С. 17-22.
4. Современная фитотерапия / под ред. В. Петкова. – София, 1988. С. 399-401.

DEVELOPMENT OF STRUCTURE AND TECHNOLOGY OF STOMATOLOGIC OINTMENT WITH EXTRACT OF DENSE SAGE

© 2014 L.N. Savchenko, T.F. Marinina, A.S. Saushkina

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical institute –
branch of Volgograd State Medical University

The technology of extract the dense sage tingitana is developed. The structure and technology of stomatologic ointment with the received extract on the basis of the conducted biopharmaceutical researches is offered. Studying the antimicrobial activity of stomatologic ointment with dense sage extract on a hydrophilic basis allowed to recommend it as anti-inflammatory and antimicrobial means in therapy of parodont diseases.

Key words: *dense extract, sage tingitana, stomatologic ointment*

Lyudmila Savchenko, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Drugs Technology Department. E-mail: fleur-l2012@yandex.ru

Tamara Marinina, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Drugs Technology Department. E-mail: marininatoma@mail.ru

Anna Saushkina, Candidate of Pharmacy, Associate Professor at the Pharmaceutical Chemistry Department. E-mail: annasaushkina@list.ru