



615
7250

Одилбой Ташанов

Разработка состава и технологии геля с экстрактом корней окопника

для лечения слизистой оболочки полости
рта



LAMBERT
Academic Publishing

Одилбой Ташанов

**Разработка состава и технологии геля с экстрактом корней
окопника**

FOR AUTHOR USE ONLY

Одилбой Ташанов

**Разработка состава и
технологии геля с
экстрактом корней
окопника**

для лечения слизистой оболочки полости рта

FOR AUTHOR USE ONLY

SamDTU
axborot-resurs markazi
320273

LAP LAMBERT Academic Publishing RU

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

Publisher:

LAP LAMBERT Academic Publishing

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L publishing group

120 High Road, East Finchley, London, N2 9ED, United Kingdom

Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau MD-2012, Republic of Moldova,
Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-7-46003-8

Copyright © Одилбой Ташанов

Copyright © 2024 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L
publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

О.С ТАШАНОВ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ С ЭКСТРАКТОМ КОРНЕЙ
ОКОПНИКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**

FOR AUTHOR USE ONLY

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	4
1.1. Заболевания слизистой оболочки полости рта.....	4
1.2. Обзор препаратов, применяемых для лечения слизистой оболочки полости рта.....	8
1.3. Лекарственные растения, используемые в качестве средств для лечения слизистой оболочки полости рта.....	14
1.4. Фармакологическая активность и применение корней окопника.....	16
1.5. Стоматологические гели.....	19
1.6. Фильтрационная экстракция.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
2.1. Объект исследования.....	25
2.2. Методы исследования.....	35
2.3. Оборудование.....	37
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ.....	39
3.1. Разработка методики извлечения комплекса БАВ из корней окопника.....	39
3.1.1. Получение вытяжки из корней окопника лекарственного (<i>Symphytum officinale</i> , Linnaeus, 1753).....	39
3.1.2.1. Разработка условий экстрагирования.....	39
3.1.2.2. Выделение экстракта из корней окопника лекарственного (<i>Symphytum officinale</i> , Linnaeus, 1753).....	41
3.2. Разработка метода анализа вытяжки БАВ.....	43
3.2.1. Метод определения комплекса БАВ при помощи спектрофотометрии.....	43
3.3. Технологические исследования по созданию геля противомикробного и ранозаживляющего действия.....	46
3.3.1. Разработка технологической схемы производства геля.....	46
3.3.2. Разработка норм качества.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	53
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	54

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы из-за широкого и необратимого использования противомикробных и противогрибковых препаратов многие микроорганизмы приобрели устойчивость с очевидными побочными эффектами. В связи с этим в последнее время наблюдается рост популярности растительных препаратов [7]. Травяные лечебные растения проявляют свое действие через различные механизмы действия: антиоксидантную, обезболивающую, противовоспалительную, противогрибковую, антисептическую и в некоторых случаях - противораковую активность [6]. В связи с этим видится перспективным расширение спектра лечебных препаратов для полости рта, содержащих в своем составе растительное сырье. Такие препараты обладают низкой токсичностью, имеют мало побочных эффектов и позволяют пользоваться ими длительное время, без привыкания и негативных последствий.

Цель работы состоит в разработке состава и технологии геля с экстрактом корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) для лечения слизистой оболочки полости рта.

В рамках цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить современные требования, предъявляемые к лекарственной форме гелей, дать характеристику, указать особенности технологического процесса.
2. Провести анализ ассортимента лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья, применяемых при лечении слизистой оболочки полости рта.
3. Разработать состав геля с экстрактом корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) для лечения слизистой оболочки полости рта.
4. Разработать технологические этапы получения геля с экстрактом корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) для лечения слизистой оболочки полости рта.
5. Разработать технологическую и аппаратные схемы производства геля с экстрактом корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) для лечения слизистой оболочки полости рта.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Заболевания слизистой оболочки полости рта

На сегодняшний день выявлено более 200 заболеваний слизистой оболочки. Наиболее важные из них включают лейкоплакию, эритроплакию, плоский лишай полости рта и лишеноидные реакции, очаговую гиперплазию эпителия, экзофитную неоплазию (фиброма полости рта и плоскоклеточная папиллома / бородавка полости рта), герпес и афтозные поражения, поражения, связанные с табаком (белые поражения, связанные с бездымным табаком и никотиновым стоматитом), неспецифические изъязвления (определяемые как эпителий выпадение), кандидоз, травматические язвы и географический язык [21].

Слизистая оболочка полости рта выстилает полость рта и состоит из поверхностного плоского эпителия с подстилающей его собственной пластинкой. Под слизистой оболочкой находится подслизистая оболочка, которая состоит из волокнистой ткани и жировой ткани и содержит дольки малых слюнных желез и сосудисто-нервные пучки. В некоторых местах подслизистая оболочка отсутствует, а собственная пластинка непрерывна с надкостницей, образуя эластичную слизистую оболочку, которая покрывает верхнюю и нижнюю челюсти. Плоский эпителий состоит из кератиноцитов, расположенных слоями: есть слой базальных клеток, который лежит на базальной мембране, слой колючих клеток и обычно ороговевший слой. Кератиноциты прикреплены друг к другу десмосомами, а базальные кератиноциты прикреплены к базальной мембране с помощью полудесмосом. Базальная мембрана важна для поддержания целостности слизистой оболочки путем приклеивания плоского эпителия к подлежащей пластинке. Существует два типа кератинизации: паракератоз и ортокератоз. В паракератинизированном эпителии поверхностные кератиноциты уплощаются, а ядро становится темным и сморщенным (пикнотическим). Эти окончательно дифференцированные плоскоклеточные клетки в конечном итоге теряются на поверхности в результате шелушения. При ортокератинизации между слоем колючих клеток и ороговевшим слоем находится слой гранулированных клеток (содержащий многочисленные кератогиалиновые гранулы). Поверхностные чешуйки становятся сплюснутыми и не содержат какого-либо видимого ядерного материала. Хотя большинство клеток плоского эпителия представляют собой кератиноциты, существуют также вспомогательные клетки, такие как меланоциты, клетки Лангерганса и нейросенсорные клетки (клетки Меркеля и вкусовые рецепторы). Собственная пластинка - это соединительная ткань, которая находится непосредственно под эпителием. Она делится на

поверхностный сосочковый слой (иногда называемый корнумом) и более глубокий ретикулярный слой. Собственная пластинка состоит из волокнистой ткани с богатым сосудисто-нервным снабжением и содержит фибробласты, которые вырабатывают волокна коллагена и эластина наряду с другими белками внеклеточного матрикса. Собственная пластинка также содержит компоненты системы иммунной защиты слизистой оболочки, такие как клетки Лангерганса, макрофаги, тучные клетки и лимфоциты. Клинический вид слизистой оболочки полости рта зависит от толщины эпителия, степени поверхностного ороговения, меланиновой (и другой) пигментации и сосудистости собственной пластинки [18].

Заболеваний, которые диагностируют в ротовой полости, огромное множество. Так, к ним относятся: гингивит и пародонтит, разрастание десен, болезни языка, дискератоз слизистой оболочки рта, ксеростомия, врожденная пахионихия (синдром Ядассона-Левандовского, врожденный поликератоз), хронический язвенный стоматит, рецидивирующий афтозный стоматит, оральный плоский лишай, гранулематозный хейлит и синдром Мелькерссона-Розенталя, склероатрофический лишай слизистой оболочки полости рта, болезнь Бехчета, приобретенный буллезный эпидермолиз, красная волчанка полости рта, пемфигоид слизистой оболочки рта, бактериальные инфекции слизистой оболочки полости рта, грибковые заболевания полости рта, подслизистый фиброз полости рта, меланома полости рта, лейкоплакия и плоскоклеточный рак, мукозит полости рта и многие другие.

Самыми распространенными можно назвать гингивит и пародонтит. Заболевания пародонта являются наиболее распространенными внутриротовыми патологиями, на долю которых приходится около трети случаев потери зубов. Гингивит модифицируется различными системными и оральными факторами. Весь спектр воспалительных изменений можно увидеть на периодонте. Течение этих заболеваний пародонта варьируется от здоровой десны до гингивита, последующего пародонтита и, наконец, до потери зубов. Надлежащее вмешательство при гингивите имеет решающее значение для профилактики пародонтита, а вместе с ним и предотвращении потери зубов [8]. Гингивит, вызванный зубным налетом, встречается во всех возрастных группах. Обычно наблюдается в раннем детстве, заболеваемость увеличивается по тяжести к раннему подростковому возрасту. Обычно это связано с недостаточной гигиеной полости рта. Общая распространенность гингивита у взрослых колеблется примерно от 50 до 100% для субъектов с зубчатыми зубами (зубы с волнистыми режущими краями). В период полового созревания у женщин обычно наблюдается более низкая

распространенность и тяжесть гингивита, чем у мужчин. Кроме того, беременные женщины чаще страдают от гингивита, чем небеременные женщины, у них более вероятны тяжелые формы гингивита. Кроме того, играет роль социально-экономический статус. Повышение социально-экономического статуса связано с большей осведомленностью о важности гигиены полости рта и лучшего доступа к здравоохранительным процедурам. Индуцированный биопленкой гингивит может усугубляться оральными факторами, способствующими образованию биопленки, и системными факторами, такими как гипергликемия, лейкемия, курение, недоедание (витамин С) и изменения уровня стероидных гормонов в период полового созревания и беременности. [8].

Десна человека, а также другие ткани полости рта могут иметь ряд патологических поражений, не связанных с зубным налетом, которые могут в некоторых случаях являться проявлениями системного состояния или медицинского расстройства. Они также могут представлять собой патологические изменения и ограничиваются тканями десны. Хотя эти поражения не вызваны непосредственно зубным налетом, их клиническое течение может быть причиной накопления зубного налета и последующего воспаления десен [13]. Бактериальные инфекции десен, не связанные с зубным налетом, необычны. Гингивит вызывается специфическими бактериями, однако инфекция может возникнуть из-за потери гомеостаза между патогенами, не связанными с зубным налетом, и врожденной резистентностью хозяина. Острый стрептококковый гингивит является примером - редкое острое воспаление десен, не связанное с зубным налетом. Другие примеры специфических бактериальных инфекций десен: также может быть вызвана *Neisseria gonorrhoeae* и *Treponema pallidum*. Орофациальный туберкулез является редким проявлением внелегочного туберкулеза, встречающегося примерно от 0,1% до 5% всех случаев туберкулеза [13].

Существовавшие ранее классификации заболеваний слизистой оболочки рта базировались на разных принципах: 1) анатомо-клинических (стоматит, хейлит, глоссит) признаках; 2) характере течения (острый и хронический); 3) клинко-морфологических признаках (катаральный, язвенный и др.); 4) глубине поражения (поверхностный и глубокий); 5) характере высыпаний (буллезный, язвенный, пузырьковый и др.). Однако каждая из них имела свои недостатки и не отвечала полностью вышеуказанным требованиям к классификации. Основная цель создания международной номенклатуры стоматологических заболеваний и синдромов в полости рта заключается в стандартизации подходов к выявлению

стоматологической патологии с последующей регистрацией и определением уровня стоматологической заболеваемости в разных странах. Кроме того, полученные сведения позволяют определить корреляции общего состояния организма с уровнем стоматологического здоровья, а также выявить системные заболевания, ассоциированные с патологией в полости рта [2]. Для систематизации известных патологических состояний (заболеваний) слизистой оболочки рта Е. В. Боровский и А. Л. Машкиллейсон [1] предложили сгруппировать их, взяв за основу этиологический или патогенетический фактор:

«I. Травматические поражения вследствие действия:

- механических факторов
- высоких и низких температур
- излучения
- неблагоприятных метеорологических факторов (метеорологический хейлит, трещины губ)
- химических веществ и др.

Форма проявления: гиперемия, эрозии, язвы, гиперкератозы (лейкоплакия).

II. Инфекционные заболевания:

А. Поражения слизистой оболочки рта при острых и хронических заболеваниях организма (корь, скарлатина, ветряная оспа, туберкулёз, сифилис и др.).

Б. Собственно инфекционные и паразитарные заболевания слизистой оболочки полости рта и губ:

1. вирусные (герпесы, бородавки и др.);
2. фузоспирохетоз;
3. бактериальные (стрепто- и стафилококковые, гонорейные и др.);
4. грибковые (кандидоз, актиномикоз и др.).

III. Аллергические и токсикоаллергические заболевания:

1. Контактный аллергический стоматит, гингивит, глоссит, хейлит, вызванные действием медикаментов, пластмасс и других материалов, используемых в стоматологии, красителей, зубных паст, эликсиров и различных химических веществ, контактирующих со слизистой оболочкой или красной каймой

губ, ультрафиолетовых лучей).

2. Фиксированные и распространённые токсикоаллергические поражения, вызванные действием медикаментов, пищевых веществ и других аллергенов, поступающих в организм различным путём.

3. Дерматозы с поражением слизистой оболочки рта токсикоаллергического генеза (многоформная эксудная эритема, синдром Стивенса-Джонсона,

синдром Лайелла, первичные системные васкулиты, включая гранулематоз Вегенера).

IV. Заболевания с аутоиммунным компонентом патогенеза:

1. Рецидивирующий афтозный стоматит, включая рубцующиеся афты.
2. Синдром Бехчета, включая большой афтоз Турена.
3. Синдром Шегрена.
4. Дерматозы с поражением слизистой оболочки рта (пузырчатка, пемфигоид, болезнь Дюринга, системная красная волчанка, системная склеродермия).

V. Кожно-слизистая реакция – красный плоский лишай.

VI. Изменения слизистой оболочки рта при экзогенных интоксикациях» [1].

1.2. Обзор препаратов, применяемых для лечения слизистой оболочки полости рта

Традиционные знания о лекарственных растениях, используемых в различных медицинских целях, привлекли большое внимание научного сообщества из-за их эффективности при лечении многих заболеваний, включая заболевания полости рта. Существует много исследований, касающихся использования растений и производных от них биоактивных веществ, часто называемых фитохимическими веществами, при лечении заболеваний полости рта. Все применяемые в стоматологии фитопрепараты условно можно разделить на 2 группы: отвары и настои, экстракты (водно-спиртовые и масляные), настойки, соки; и фитопасты, фитопарафины, фитовзвеси, фитوماзи [3].

Лечебно-профилактические зубные пасты содержат дополнительные компоненты для лечения и/или профилактики заболеваний слизистой оболочки рта. В их состав включаются препараты из природного сырья – растительные средства хлорофилла, зверобоя, ромашки, эвкалипта, аира, тысячелистника, календулы, можжевельника, листьев черники, крапивы, подорожника, мирры, мяты, шалфея. К числу противовоспалительных зубных паст относятся: Lacalut Fitoformula, Lacalut Activ, President Classic, President Activ, President Exclusive, Пародонтол с лекарственными травами, Лесной бальзам, Новый жемчуг 7 трав, Пародонтакс, SPLAT Лечебные травы, Corident Natura и др. Эффективным методом лечения воспалительных заболеваний и повреждений слизистой является бальзам President Effect с хлоргексидином и экстрактами мальвы и ромашки [4].

Фитопрепараты составляют значительную часть от представленных на фармацевтическом рынке лекарственных средств (Табл. 1.1.), как в составе монокомпонентных препаратов, так и в составе поликомпонентных лекарств.

Препараты, используемые при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта:

1) Кортикостероиды. Кортикостероиды представляют собой чрезвычайно важную группу лекарственных средств с сильным противовоспалительным, противоаллергическим и иммунодепрессивным действием. Они ингибируют пути, которые играют роли в активации воспалительных реакций, таких как миграция нейтрофилов и моноцитов к месту воспаления, презентация антигена макрофагами лимфоциты, пролиферация лимфоцитов, активация и дифференциация. Кортикостероиды оказывают важное влияние на углеводы, белковый и липидный обмен, а также противовоспалительные эффекты, влияние на кроветворную, нервную и сердечно-сосудистую системы, костный и кальциевый обмен, а также эндокринные функции, такие как торможение роста и атрофия коры надпочечников. Поэтому эти эффекты следует помнить и учитывать при использовании этих препаратов.

2) Декспантенол (эпителизирующий агент). Пантотеновая кислота была открыта в 1931 году Роджером Уильямсом. Самыми богатыми источниками пантотеновой кислоты являются злаки и бобовые. Декспантенол является гигроскопичной и вязкой прозрачной жидкостью без запаха или может иметь слегка характерный запах. Легко растворим в воде, спирте, метиловом спирте и пропиленгликоле; он может растворяться в хлороформе и эфире, но слабо растворим в глицерине. Декспантенол – это спиртовая форма пантотеновой кислоты и является фактором комплекса витаминов группы В. Кроме того, декспантенол хорошо всасывается из кожи по сравнению с пантотеновой кислотой.

3) Местные анальгетики и жидкости для полоскания рта. а) ополаскиватели рта. Цель противомикробных жидкостей для полоскания рта часто в стоматологической клинической практике заключается в уменьшении количества микроорганизмов в ротовой полости. Хлоргексидина глюконат и бензидамина гидрохлорид являются наиболее часто используемыми активными ингредиентами противомикробных жидкостей для полоскания рта. Жидкости для полоскания рта, применяемые при поражениях слизистой оболочки полости рта, обычно используются при лечении гингивита и периодонтита. уменьшить пролиферацию бактерий, связанных с зубным налетом, при симптоматическом лечении изъязвлений, при лечении кандидозных инфекций и для предотвращения боли, возникающей в результате воспаления полости рта. б) Противогрибковые жидкости для полоскания рта: наиболее важным преимуществом противогрибковых жидкостей для полоскания рта и местных средств является то, что их побочные

эффекты и системная токсичность незначительны или нет по сравнению с системными агентами. В Турции, например, доступны только препараты, содержащие нистатин - суспензионная форма среди жидкостей для полоскания рта с противогрибковым свойством. После микробиологического определения *Candida albicans*, вызывающего кандидоз полости рта, следует использовать в соответствии с рекомендацией врача.

4) Фитопрепараты. а) Экстракт центеллы азиатской. Экстракт получают из надземных частей растения. Это растение произрастает в Азии, Океании, Африке и Америке. Активные ингредиенты включают тритерпеновые сапонины, такие как аминокислоты, флавоны, мадекассовая кислота, уксусная кислота и азиатикозид. Считается, что эффект реэпителизации кожи происходит из триперпеноидного сапонина в его содержании. Это активное вещество усиливает ангиогенез и образование коллагена, оказывает антиоксидантное действие в области раны.

б) Алоэ вера. Это одно из старейших растительных средств, положительно влияющих на заживление ран. Алоэ вера используется в медицинских целях в различных культурах, таких как Греция, Египет, Мексика, Япония и Китай на протяжении тысячелетий. В дополнение к ранозаживляющим свойствам алоэ вера, оно также обладает противовоспалительным действием, слабительным действием, противовирусным и противоопухолевым действием, увлажняющим и омолаживающим действием, антисептическим действием, а также снижает вредное воздействие ультрафиолетовых и гамма-лучей на кожу.

в) Экстракт пшеницы *Triticum vulgare*. Экстракт *Triticum vulgare* способствует заживлению ран и реэпителизация путем стимуляции синтеза мРНК и ДНК в фибробластах и лимфоцитах. Усиливает хемотаксис и созревание фибробластов путем синтеза коллагеновых волокон и гликозаминогликанов.

г) Ромашка использовалась в качестве лекарственного растения для возрастных пациентов. Она содержит различные фитохимические вещества, которые обеспечивают терапевтические преимущества. В составе ромашки присутствуют в основном кумарины, флавоноиды, эфирные масла и другие вещества. Используется местно на кожу и для полоскания воспаления полости рта, заживление ран. Ромашка используется в лечении различных состояний, таких как лечение воспаления кожи и слизистых оболочек, а также при бактериальных инфекциях кожи, полости рта и десен.

д) Гвоздичное масло (эвгенол). Эвгенол - это вещество, полученное из гвоздики, обладающее местными антисептическими, анестезирующими, обезболивающими и противовоспалительными свойствами и часто

используется в стоматологии. Кроме того, его используют в парфюмерной и пищевой промышленности. Оно обладает антисептическим (подавляет размножение бактерий), противогрибковым (против грибов) и противовирусным действием (подавляет вирусы).

5) Другие системные препараты:

а) Дапсон (Dapsone; GlaxoSmithKline, Индия): это анилиновое производное синтетической группы дапсона. Механизм его действия включает как антибактериальный, так и противовоспалительный эффекты. Ингибирует активацию нейтрофилов и хемотаксис. Уменьшает количество и размер оральных и генитальных язв, наблюдаемых при болезни Бехчета. Наиболее частыми побочными эффектами являются меттемоглобинемия и гемолиз, но обычно препарат хорошо переносится.

б) Талидомид: его применение очень ограничено из-за его тератогенности и других побочных эффектов.

в) Сукральфат: Сукральфат обычно используется в качестве антикислотного средства при лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Его основной механизм действия – формирование защитного барьера над изъязвленной областью слизистой оболочки желудка. Его можно использовать как местное или системное лечение поражений слизистой оболочки полости рта. Было показано, что суспензия сукральфата обеспечивает быстрое заживление и уменьшение боли при афтозных язвах полости рта и половых органов.

г) Антиметаболиты: азатиоприн и метотрексат: в исследованиях было показано, что они полезны при лечении орогенитальной афтозной язвы [15].

Таблица 1.1.

Основные виды растительного сырья, входящие в состав многокомпонентных препаратов для лечения воспалительных заболеваний полости рта [5]

Название растительного сырья	Состав основных биологически активных веществ	Применение сырья	Лекарственные препараты
Кора дуба (Cortex Quercus)	7-12% дубильных веществ; свободная галловая и элagicовая кислоты, пектозы и пектиновые кислоты	Используется в виде отвара. Наружное вяжущее средство	Стоматофит
Цветки ромашки (Flores Chamomillae)	Эфирное масло до 0,8% (основные компоненты — матрицин и матринол), флавоноиды, полисахариды, каротиноиды, аскорбиновая кислота	Используется в виде настоя. Противовоспалительное и спазмолитическое средство	Ротокал, стоматофит
Листья шалфея (Folia Salviae officinalis)	Эфирное масло до 2,5%, в составе которого входит пинеол (до 15%); дубильные вещества, урсоловая и олеаноловая кислоты	Используется в виде настоя. Противовоспалительное средство	Стоматофит
Цветки ноготков (Flores Calendulae)	Каротиноиды до 3%, аскорбиновая кислота, флавоноиды	Используется в виде настоя. Антисептическое и	Настойка календулы входит в состав мази календула

	смоль, слизистые вещества, органические кислоты	противовоспалительное средство	Листовой экстракт календулы входит в состав препаратов ротокан и алером
Трава тысячелистника (Herba Millefolii)	Эфирного масла 0,8%, в состав которого входят: линеол, линеол, борнеол, лимфол, азулен, хамазулен, горечи (жолтыя), дубильные вещества, флавоноиды, сапонины, кумарины, критиноиды	Используется в виде настой. Кровоостанавливающее средство	Листовой экстракт травы тысячелистника, входит в комплексный препарат ротокан
Листья эвкалипта прутовидного (Folia Eucalypti viminalis)	Эфирное масло до 3%, в состав которого входит линеол (до 30%), фенольные соединения, дубильные вещества, флавоноиды	Используется в виде настой. Противовоспалительное средство	Настойка эвкалипта, эвкалиптовое масло (эфирное масло эвкалипта), препараты эвкалипта, хлорофиллит
Трава маклея (Herba Macleodae)	Алкалоиды психотропного ряда: в траве маклея серповидной до 0,7%, маклея	Широкое спектр. антидепрессивное действие	Седативный эффект

	мелкодисперсной – до 1%. Главными ароматическими являются сангвинарин и халеритрин; содержатся сапонины, флавоноиды, каротиноиды, витамины, органические кислоты. □		
Бутоны гвоздичного дерева (Flores Caryophylli) □	Эфирное масло, основным компонентом которого является эugenol. □	Антибактериальное, противовоспалительное действие. □	Мараслин. Эugenol, выделяемый из бутонов и листьев гвоздичного дерева, входит в состав многочисленных материалов, используемых в клинической и ортопедической стоматологии. □

1.3. Лекарственные растения, используемые в качестве средств для лечения слизистой оболочки полости рта

В 2003 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считала поражения слизистой оболочки полости рта одной из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Фактически, было высказано предположение, что слизистая оболочка полости рта может отражать общее состояние здоровья пациента.

Поражения слизистой оболочки полости рта имеют множество этиологий, включая вирусные или бактериальные инфекции, местные травмы или раздражение, системные нарушения и даже чрезмерное употребление алкоголя и табака. Народные знания о лекарственных растениях и

фитохимических веществах при лечении поражений слизистой оболочки полости рта привлекли особое внимание научного сообщества. Особое внимание в исследованиях ученые уделяют таким растениям, как, например, ромашка, алоэ вера, зеленый чай и кофе и биоактивным веществам растительного происхождения (например, куркумин, ликопин) с активностью против поражения слизистой оболочки полости рта [21].

Рецидивирующий афтозный стоматит - это заболевание, характеризующееся рецидивирующими язвами, локализующимися на слизистой оболочке полости рта у пациентов без каких-либо других признаков заболевания. Затрагивает примерно 20% населения. Это наиболее распространенное язвенное заболевание слизистой оболочки полости рта. Чаще встречается у детей (с частотой 39%). Распространенность снижается с возрастом и увеличивается с повышением социально-экономического статуса и женского пола. По данным литературы, для лечения данного состояния чаще используют: *Satureja khuzistanica*, *Myrtus communis*, *Aloe vera*, *Rosa damascene*, *Salvia officinalis*, *Mentha piperita*, *Pimpinella anisum* [20].

Алоэ используют для лечения многих заболеваний полости рта, поскольку алоэ обладает широким спектром терапевтической эффективности, начиная от простого заживления ран до комплексной иммуномодуляции. Алоэ вера может сыграть многообещающую роль в лечении различных заболеваний слизистой оболочки полости рта в будущем [22].

Мукозит полости рта - это воспалительное разрушение слизистой оболочки в результате химиотерапии и/или лучевой терапии, которое в тяжелых случаях может ухудшить качество жизни пациентов. Более того, инфекция слизистой оболочки и/или системное поражение из-за ослабленного иммунитета приводит к задержке или прекращению лечения. Для лечения этого состояния было предложено множество стратегий и средств. Из-за их меньших побочных эффектов по сравнению с химическими препаратами общий интерес к оценке терапевтических эффектов трав интенсивно возрос. Травяные растения проявляют свое действие через различные механизмы действия: антиоксидантную, обезболивающую, противовоспалительную, противогрибковую, антисептическую и противораковую активность. В последнее время общий интерес к оценке терапевтических эффектов трав резко возрос (из-за их меньших побочных эффектов по сравнению с химическими препаратами). Однако только 1% из 250 000-500 000 растений, обнаруженных в мире, были изучены на предмет их фармацевтических свойств. Во многих исследованиях оценивалось воздействие растений на патогенные микроорганизмы полости рта и другие

области применения в стоматологии. В исследовании обобщили информацию, и сделали вывод, что чаще для лечения мукозита прибегают к таким растениям, как: *Strobilanthus flaccidifolius*, *Aloe vera*, *Camellia sinensis*, *Acacia catechu*, *Matricaria recutita*, *Achillea millefolium*, *Sophorae japonicae*, *Chrysanthemi indicis*, *Hypericum perforatum*, *Achyranthis bidentatae*, *Evodia rutaecarpa*, *Centella asiatica* и другие [6].

Для полоскания рта используют также настои и отвары лекарственных растений (дуб, шалфей, аир, душица, календула, эвкалипт, мята перечная, девясил, тысячелистник), которые обладают дезодорирующим, противовоспалительным, противоотечным действием. Для стимуляции заживления тканей применяют средства, имеющие растительное происхождение и обладающие репаративными свойствами, такие как масло облепихи, каротолин, сок и мазь каланхоэ, линимент алоэ.

1.4. Фармакологическая активность и применение корней окопника

Окопник лекарственный (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) – многолетнее травянистое растение (Рис.1.1). Распространён в степной и лесной зонах Европейской части России, на Кавказе, в Западной Сибири, Средней Азии, Восточном Казахстане, Карпатах. Растёт по сырым лугам, зарослям кустарников, около канав, ручьёв, на торфяно-минеральных почвах.



Рис. 1.1. Окопник лекарственный (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753)

Корень окопника лекарственного (*Symphytum officinale* L.) традиционно используется для местного лечения ушибов (Рис.1.2). Аллантоин рассматривается как фармакологически активное соединение в этом растительном средстве. Было задокументировано, что аллантоин, 5-уреид-гидантоин, обладает многочисленными фармакологическими свойствами, включая удаление некротических тканей, стимуляцию митоза клеток и стимулирование эпителия. Недавно исследователи показали, что аллантоин в количестве 5% в эмульсии мягкого лосьона масло/вода обладает

эффектом заживления ран по сравнению с контрольными группами. Механизм заживления, стимулируемый аллантоином, происходит посредством регуляции воспалительных реакций и стимулирования пролиферации фибробластов и выработки внеклеточного матрикса. В экспериментальном исследовании была оценена ранозаживляющая активность экстрактов листьев окопника. Три препарата для местного применения: карбомерный гель, глицероспиртовой раствор и эмульсию (мягкий лосьон). Было показано, что эмульсия 5% масло/вода является наиболее эффективным средством для стимулирования заживляющей активности. Об этом может свидетельствовать увеличение отложения коллагена с 40 до 28-го дня с 3 по 28-й. 240% и уменьшение клеточного воспалительного инфильтрата с 3 до 46%. Однако наилучшую эффективность продемонстрировал 8%-ный приготовленный экстракт в эмульсии [19].



Рис. 1.2. Разнообразие форм лекарственных препаратов из окопника

Род *Symphytum* в основном использовался в традиционной медицине, благодаря его противовоспалительной активности. Активные компоненты *Symphytum spp.*, такие как аллантоин, полифенолы, флавоноиды и алкалоиды, могут воздействовать на несколько этапов воспалительного пути, сдерживать

SamDTU
axboroi-resurs markazi

320273

провоспалительные ферменты, уменьшая образование воспалительных хемокинов и цитокинов и уменьшая окислительный стресс, который впоследствии подавляет воспалительные процессы. В доклинических и клинических испытаниях сообщалось о преобладающем противовоспалительном эффекте нескольких видов *Symphytum* [17].

Трава и листья окопника (*Symphytum officinalis*) содержат аллантоин и розмариновую кислоту; окопник также содержит пирролизидиновые алкалоиды. Тем не менее, пирролизидиновые алкалоиды, содержащиеся в окопнике, могут вызывать серьезные повреждения печени, рак печени, мутагенность и даже смерть. По этой причине Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США запретило продажу пероральных продуктов из окопника в Соединенных Штатах. Кроме того, большинство источников считают, что местное применение окопника во время грудного вскармливания противопоказано. Если он используется на коже, его следует наносить только на неповрежденную кожу и на ограниченное время [9].

В исследованиях в гомеопатическом гранулированном препарате *Symphytum officinale* улучшает рентгенографическую плотность кости вокруг титановых имплантатов у крыс. Имплантаты были установлены в большеберцовые кости самцов крыс, и животные были рандомизированы на две группы (контрольная и получающая *S. officinale* в асимптотической концентрации 6сН), которые были оценены через 7, 14, 28 и 56 дней после имплантации. Рентгенографическую плотность кости измеряли в 6 точках вокруг имплантата, используя цифровые рентгенографические изображения, при установке имплантатов и при жертвоприношении. Также оценивался момент удаления имплантатов. Как момент удаления, так и рентгенологическая оценка плотности кости показали, что обработка *S. officinale* 6сН усиливала формирование кости вокруг микроимплантатов, в основном, через 14 дней. Через 56 дней рентгенологическая плотность кости была выше в группе, получавшей лечение. Авторы заключают, что *S. officinale* 6сН усиливает, главным образом на ранних стадиях остеонинтеграции, формирование кости вокруг титановых имплантатов в большеберцовых костях крыс, основываясь на рентгенографическом и механическом анализе [23].

С 1980-х годов действие окопника изучалось в долгосрочных исследованиях канцерогенеза, в ходе которых экстракт окопника вводят в высоких дозах в течение нескольких месяцев и оценивают опухолевые поражения печени. В этих исследованиях можно легко наблюдать явления, связанные с ранними фазами развития опухоли, поскольку предопухолевые поражения (PNLS) увеличиваются примерно через 1-2 месяца после

химической индукции. Здесь эффекты хронического перорального лечения крыс 10%-ным этанольным экстрактом окопника оценивали по "модели резистентных гепатоцитов". Крыс линии Wistar последовательно обрабатывали N-нитрозодиэтиламином (ip) и 2-ацетиламинофлуореном (po) и подвергали гепатэктомию, чтобы вызвать усиление канцерогенеза. Был выполнен макроскопический/микроскопический количественный анализ PNL. Использовались непараметрические статистические тесты (критерий Манна-Уитни и Хи-квадрат), а уровень значимости был установлен на уровне $P \leq 0,05$. Лечение окопником уменьшало количество предраковых макроскопических поражений до 1 мм ($P \leq 0,05$), процент овальных клеток ($P = 0,0001$) и показатели митоза ($P = 0,007$), а также количество пролиферирующих клеток, позитивных по ядерному антигену (PCNA) ($P = 0,0001$) и ацидофильных предраковых узелков ($P = 0,05$). С другой стороны, процент клеток, демонстрирующих мегалоцитоз ($P = 0,0001$) и вакуолярную дегенерацию ($P = 0,0001$), был увеличен. Показатели фиброза, запасы гликогена и количество областей, организующих ядрышки, не были изменены. Исследование показало, что пероральное лечение крыс 10%-ным спиртовым экстрактом окопника снижало пролиферацию клеток в этой модели [11].

Входит в состав гомеопатического средства Traumeel S. В исследованиях было показано, он более эффективен, чем плацебо, для профилактики или лечения мукозита полости рта у детей, перенесших трансплантацию костного мозга, при использовании пять раз в день [6].

1.5. Стоматологические гели

В государственной Фармакопее РФ (14-е издание) дано следующее определение гелей: «Гели – мягкая лекарственная форма в виде коллоидной дисперсии, полученная путем гелеобразования с использованием специальных веществ».

Гель представляет собой двухфазный эластичный коллоидный материал, состоящий из диспергированной жидкости, включенной в твердую фазу. Жидкость "живет" в структуре, образованной твердым веществом, которое, в свою очередь, использует поверхностное натяжение жидкости, чтобы не разрушаться. Гели получают путем охлаждения коллоидного раствора или быстрой реакции с высокой концентрацией реагентов в жидкой фазе. Гели в медицине и хирургии использовались в течение длительного времени, как для производства лекарственных средств с различными

фармакологическими целями, так и для получения заменителей, биоматериалов, способных стимулировать регенерацию или улучшать эстетические характеристики ткани. В настоящее время гели представлены в виде различных составов, главным преимуществом последних, в отличие от жидких веществ или мазей, является то, что они остаются стабильными на обрабатываемой области и дольше сопротивляются испарению, что позволяет достичь их эффекта; например, некоторые гелевые композиции могут быть использованы для слизистых оболочек благодаря их мукоадгезивным свойствам. Существуют гелевые составы, полезные в качестве противомикробных препаратов, другие - в качестве противовоспалительных средств или трети - в качестве анестетиков. Также были предложены некоторые составы, способствующие заживлению ран или способствующие гемостазу после поражений кожи [10].

Гели могут быть однофазными или двухфазными. В однофазных гелях в качестве гелеобразующих агентов используются высокомолекулярные гидрофильные полимеры. Примеры таких полимеров включают карбомеры (сшитые полимеры акриловой кислоты). Эти гели считаются однофазными системами, поскольку между диспергированными макромолекулами и жидкостью не существует определенных границ. Двухфазные гели могут содержать желеобразный, сшитый осадок одного вещества в водной фазе. Например, магниальное молоко состоит из желеобразного осадка гидроксида магния.

Желирующими агентами в однофазных гелях могут быть (а) синтетические макромолекулы, например, карбомер 934; (б) производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза; и (в) натуральные камеди, например, трагакант. Карбомеры представляют собой высокомолекулярные водорастворимые полимеры акриловой кислоты, сшитые с аллиловыми эфирами сахарозы и/или пентаэритритом. Их вязкость зависит от их полимерного состава. Они используются в качестве желирующих агентов при концентрациях 0,5%-2% по массе в воде. В дополнение к гелеобразующему агенту и воде, гели могут также содержать лекарственное вещество, соразтворители (такие как спирт и/или пропиленгликоль), antimicrobные консерванты (такие как метилпарабен и пропилпарабен или хлоргексидин глюконат) и стабилизаторы (такие как хелатирующий агент динатриевый эдетат). Гели обычно демонстрируют неньютоновские характеристики текучести, то есть они демонстрируют нелинейную зависимость между напряжением сдвига и скоростью деформации, которая также может зависеть от времени. В зависимости от их характеристик текучести, гели могут быть с разжижаемыми сдвигом (псевдопластичными),

т.е. вязкость уменьшается, а текучесть увеличивается при перемешивании), со сгущающимися сдвигом (дилатантными, т.е. вязкость увеличивается, а текучесть уменьшается при перемешивании) или тиксотропными (например, необходимо снижение напряжения для поддержания постоянной скорости деформации с течением времени: или, другими словами, вязкость уменьшается, а текучесть увеличивается с течением времени при той же скорости перемешивания). Неорганические гели состоят из хлопьев мелких частиц, как в геле гидроксида алюминия или бентонитовой магне. Такие гели могут быть тиксотропными, проявляя более высокую вязкость и полутвердое состояние при отстаивании и превращаясь в жидкости с низкой вязкостью при перемешивании.

Гели могут быть классифицированы на основе их желирующего агента как неорганические и органические. В неорганических гелях в качестве гелеобразующих агентов используются осадки неорганических солей, таких как гидроксид магния, тогда как в органических гелях обычно используется гидрофильный полимер на основе углерода. Неорганические гели, как правило, представляют собой двухфазные системы, тогда как органические гели, как правило, представляют собой однофазные системы.

На основе растворяющей фазы гелей они могут быть классифицированы как гидрогели или органогели. Гидрогели содержат воду в качестве основного растворителя в непрерывной фазе, тогда как органогели могут содержать органическую жидкость. Гидрогели содержат значительное количество воды, но остаются нерастворимыми в воде. Скорость диффузии лекарственного средства из геля зависит от физической структуры полимерной сетки и ее химической природы. Если гель сильно увлажнен, происходит диффузия через поры. В гелях с пониженной гидратацией лекарственное средство растворяется в полимере и транспортируется между цепями. Сшивание полимеров повышает гидрофобность геля и снижает скорость диффузии лекарственного средства [19].

Преимущества гелевой формы в стоматологической практике очевидно: гель, как и мукоадгезивные пленки, воздействует дольше, чем форма ополаскивателя или спрея. Кратко это проиллюстрировано на Таблице 1.2.

Таблица 1.2.

Средства для лечения слизистой оболочки полости рта [14]

	Система адгезивных фиксаций для полости рта	Клейкий гель для полости рта	Ополаскиватель, спрей для полости рта
Компоненты	Вазелин + желирующий агент	Полиолы + желирующий агент	Вода + полиолы
Преимущества	Повышенная стойкость	Лучший вкус и текстура (ментоловый)	Солюбилизирующие активные вещества
Применение	Позволяет сосредоточиться на поражениях из-за их адгезии		Позволяет наносить на всю слизистую оболочку в целом

1.6. Фильтрационная экстракция

Экстракция, как этот термин используется в фармацевтике, включает отделение лекарственно активных частей тканей растений или животных от неактивных или инертных компонентов с использованием селективных растворителей в стандартных процедурах экстракции. Продукты, полученные таким образом из растений, представляют собой относительно чистые жидкости, полутвердые вещества или порошки, предназначенные только для перорального или наружного применения. К ним относятся классы препаратов, известных как отвары, настои, жидкие экстракты, настойки, жидкие (полутвердые) экстракты и порошкообразные экстракты. Такие препараты в народе получили название галеновых, названных в честь Галена, греческого врача, жившего во втором веке [12].

Фильтрационную экстракцию можно рассматривать как одну из современных разновидностей перколяции, диаколяции или эваколяции [16]. В этом процессе приготовленный растительный препарат в подходящей порошкообразной форме упаковывают в перколятор и дают растворителю просочиться через него. Хотя некоторые материалы (например, имбирь) можно засыпать непосредственно в перколятор в сухом виде, это может вызвать трудности с другими лекарственными средствами. При добавлении растворителя сухой материал набухает, и это набухание растет с увеличением водной природы растворителя. Этот рост уменьшает или блокирует поток растворителя, что серьезно влияет на процесс экстракции.

Кроме того, если сухой порошок упакован, мелкие частицы могут смываться в колонну и оседать на нижних уровнях, резко уменьшая пористость, закупоривая колонну и делая ее неоднородной. Более мелкие частицы могут быть даже вымыты из колонки. Эти трудности можно предотвратить путем предварительного равномерного увлажнения сырья в течение 4 часов в отдельном закрытом сосуде; этот процесс называется впитыванием. В течение этого периода сырому лекарственному средству дают набухнуть в максимальной степени. Следовательно, когда для экстракции используются водные растворители, во время впитывания требуется больше жидкости. Кроме того, закупоренный воздух в порошке лекарственного средства заменяется парами растворителя, тем самым позволяя материалу быть более равномерно упакованным и позволяя жидкости вытекать более равномерно. Неравномерная насадка позволяет большему количеству растворителя проходить по каналам, оказывающим меньшее сопротивление потоку растворителя, что приводит к неэффективной экстракции. После впитывания препарат равномерно насыпают в перколятор. Впитанный препарат упаковывают поверх неплотно прилегающей пробки из пакли или другого подходящего материала, предварительно смоченного растворителем. Равномерная упаковка может быть достигнута путем нанесения материала слой за слоем и прессования его подходящим инструментом для равномерного сжатия; давление, оказываемое на материал, зависит от природы материала и его проницаемости. По окончании упаковки на поверхность кладут лист фильтровальной бумаги, а затем слой чистого песка таким образом, чтобы верхний слой препарата не был нарушен при добавлении растворителя для экстракции. Теперь достаточное количество выливается на препарат медленно и равномерно чтобы пропитать его, и необходимо держать кран внизу открытым, чтобы позволить газам, застрявшим между частицами, выйти наружу. Жидкость ни в коем случае не следует наливать при закрытом кране, так как закупоренный воздух будет выходить сверху, нарушая целостность ложа. Когда жидкость начнет капать через кран, кран закрывают; добавляют достаточное количество менструума, чтобы сохранить небольшой слой поверх препарата, и дают настояться в течение 24 часов. Слой жидкости над поверхностью ложа предотвращает высыхание верхнего слоя, что может привести к образованию трещин на верхней поверхности слоя. 24-часовой период мацерации позволяет растворителю диффундировать через препарат, сольюбилизовать компоненты и выщелачивать растворимый материал. Таким образом, экстракция более эффективна, чем перколяция без периода мацерации.

В общем процессе перколяции, особенно при производстве концентрированных препаратов, таких как жидкие экстракты, могут возникнуть следующие проблемы:

- Если активные вещества термолабильны, испарение больших объемов разбавленного перколята может привести к частичной потере активных компонентов.
- В случае смесей спирт-вода выпаривание приводит к преимущественному испарению спирта, оставляя после себя почти водный концентрат. Это может привести к невозможности удержания экстрагированного вещества в растворе, и, следовательно, вещества могут выпадать в осадок. В таких случаях общий процесс просачивания модифицируется.
- Отложенная фильтрация (перколяция).

В этом случае экстракция производится с помощью общей процедуры процеживания. В конце выпаривание производится при пониженном давлении в оборудовании, подобном подъемному испарителю, до получения консистенции мягкого экстракта (полутвердый) такой, чтобы была удалена вся вода. Затем его растворяют в оставшейся порции, которая является сильно спиртовой и легко растворяет выпаренную порцию без риска выпадения осадка.

FOR AUTHOR USE ONLY

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Объектом нашего исследования является экстракт корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753)

Из окопника выделены: аллантоин, дубильные вещества, флавоноиды, витамин В₁₂, слизь, крахмал, различные растительные кислоты, тритерпены, а также некоторые алкалоиды пирролизидиновой группы. Ни одно другое растение не содержит так много аллантоина. В корнях окопника лекарственного содержится 0,2—0,3 % алкалоидов, в траве — до 0,1 %; в корнях окопника жесткого — 0,1 % алкалоидов, а в траве — 0,2 %

Накопление алкалоидов в фитомассе окопника тесно коррелирует с климатическими и орографическими факторами. В фитомассе окопника загрязненных экотопах, уровень накопления алкалоидов зависит, в первую очередь, от содержания в почве подвижных форм тяжелых металлов.

Многие терапевтические свойства, приписываемых окопнику, обусловлены различными основными компонентами, присутствующими в корне вместе с листьями и цветущими верхушками растений. Это такие свойства, как: противовоспалительное, уменьшение и снятие боли, способствует остановке кровотечений и хорошо оказывает антиэкссудативное, вяжущее и смягчительное действие. Действительно, окопник содержит широкий спектр критически важных биологически активных компонентов, включая аллантоин, тритерпеновые сапонины, дубильные вещества, алкалоиды, аминокислоты, флавоноиды, тритерпены, терпеноиды, дубильные вещества, сапонины, стерины, мукополисахариды дигалловую кислоту и следы эфирного масла.

Окопник содержит большое разнообразие химических компонентов, включая углеводы, дубильные вещества, аминокислоты, аллантоин, полисахариды, тритерпены, стерины, фенольные соединения и пирролизидиновые алкалоиды, схематично представленные на Рис. 2.1. и обобщенные в Таблице 2.1.

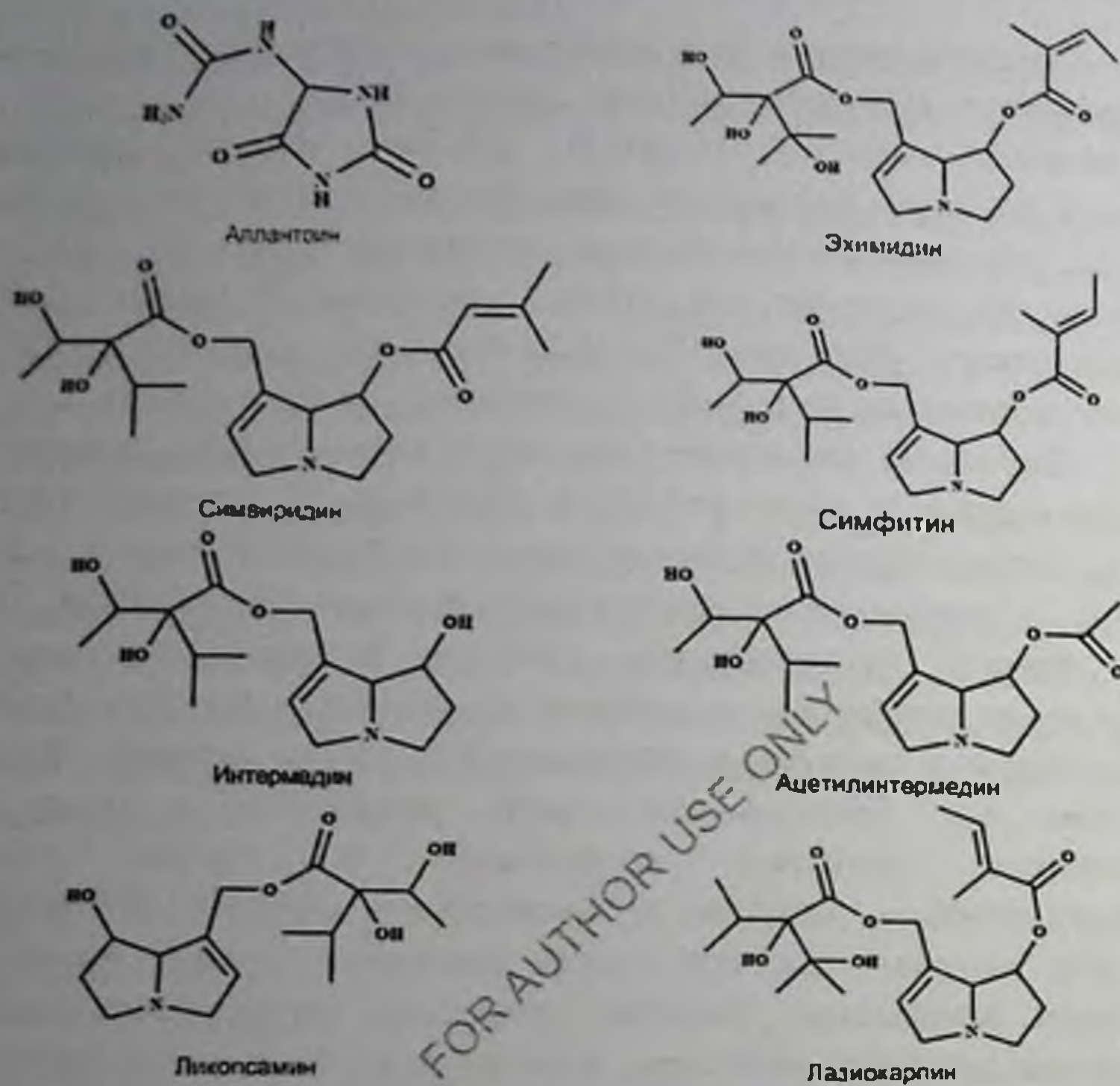


Рис. 2.1. Разнообразие химических компонентов, содержащихся в окопнике

Таблица 2.1.

Сведения об основных свойствах видов *Symphytum* из разных географических регионов

Виды	Анатомическая часть	Основные компоненты
<i>S. asperum</i>	Корни	Интермединовые N-оксиды,

		<i>N</i> -оксиды ликопсамина, 7- ацетилсимладин, 7- ацетилсимвиридин, миоскорпин, симфитин, эхимидин
<i>S. asperum</i>	Корни	Эхимидин, 7- ацетилликопсамин, 3'- ацетилликопсамин, триангулярин и гелиосупин
<i>S. asperum</i>	Корни	Антикомплементарный полимер на основе дигидроксициннамата
<i>S. asperum</i> и <i>S. caucasicum</i>	Корни	Поли [окси-1-карбокси-2-(3,4-дигидроксифенил)этилен], поли[3-(3,4-дигидроксифенил)глицериновая кислота]
<i>S. asperum</i> и <i>S. caucasicum</i>	Корни и стебли	Поли [окси-1-карбокси-2-(3,4-дигидроксифенил)этилен]
<i>S. caucasicum</i> Vieb.	Корни	Асперумин, <i>N</i> -оксид эхимидина, эхинатин и лазиокарпин
<i>S. cordatum</i> (L.) W.K	Корни	Эхимидин <i>N</i> -оксид (три диастероизомера), 7- саррацинил-9- виридифлорилретронезин (два диастероизомера), эхимидин (два диастероизомера), ликопсамин (два диастероизомера), дигидроэхинатин <i>N</i> -оксид, дигидрогелиоспатулин <i>N</i> - оксид, ликопсамин <i>N</i> -оксид (три диастероизомеры), <i>N</i> - оксид 7- ацетилликопсамина, <i>N</i> - оксид симфитина (два

		диастероизомера) и N-оксид 2,3-эпоксиэтиумина
<i>S. officinale</i>	Корни	Интермедин, ликопсамин, N-оксид интермедина, N-оксид ликопсамина, 7-ацетил-интермедин, 7-ацетилликопсамин, 7- N-оксид ацетилликопсамина, 7-N-оксид апландицина, N-окись апландицина, миоскорпин, эхиумин, симфитин, симвиридин, миоскорпин N-оксид, N-оксид эхиумина, N-оксид симфитина, N-оксид симвиридина, гелиосупин, асперумин, N-оксид гелиосупина, N-оксид асперумина
<i>S. officinale</i>	-	Ликопсамин, эхимидин, лазиокарпин
<i>S. officinale</i>	Корни	Симландин, симфитин, эхимидин
<i>S. officinale</i>	Корни	Ликопсамин
<i>S. officinale</i>		7-ацетиловый интермедин, 7-ацетилликопсамин
<i>S. officinale, S. asperum, S. × uplandicum</i>	Корни	Симвиридин
<i>S. officinale, S. × uplandicum</i>	Корни	Интермедин, N-оксид интермедина, 7-ацетилликопсамин, N-оксид ацетилликопсамина, симфитин, N-оксид симфитина, упландицин, N-оксид упландицина, эхимидин, N-оксид эхимидина
<i>S. officinale</i>	Корни	Симфитин, эхимидин, изобауэрсенол. β-ситостерин

<i>S. officinale</i>	Корни, семена	Аллантоин
<i>S. officinale</i> и <i>S. cordatum</i>	Побеги и корни	Аллантоин, п-гидроксибензойная кислота, гидрокаффеиновая кислота, розмариновая кислота, хлорогеновая кислота
<i>S. officinale</i>	Корни	Розмариновая кислота, изомеры сальвианоловой кислоты А, В и С, ацетилсалициловая кислота, ацетилликопсамин и их N-оксиды
<i>S. officinale</i>	Корни	Симфитоксид А (тритерпеноидный сапонин)
<i>S. officinale</i>	Каллус, листья, черешки, завязи, пыльники и корни	Фруктан
<i>S. officinale</i>	Корни	Бидесмозидный гексасахарид хедерагенина
<i>S. officinale</i>	Семена	Г-линоленовая кислота
<i>S. officinale</i>	Травы и корни	Кофейная, р-кумаровая и m-гидроксибензойная кислоты
<i>S. tuberosum</i>	Цельное растение	Анадоллин, эхимидин
<i>S. × uplandicum</i> Nyman (syn. <i>S. peregrinum</i> Ledeb.)	Корни и листья	Интермедин, ликопсамин, 7-ацетил интермедин, 7-ацетилликопсамин, упландицин, симландин, симвиридин,

Алкалоиды. Многие пирролизидиновые алкалоиды, известные своей высокой токсичностью и биологической активностью, были выделены в окопнике и подвергнуты детальной химической характеристике. Сообщалось, что ласнокарпин, эхимидин и симфитин являются наиболее токсичными пирролизидиновыми алкалоидами, присутствующими в окопнике. Действительно, листья окопника были признаны представляющими значительный риск для здоровья, вызывая гепатотоксичность у людей и канцерогенез у грызунов, что, вероятно, объясняется несколькими гепатотоксичными пирролизидиновыми алкалоидами, включая симвиридин, симландин, асперумин, ласнокарпин.

симфитин и родственные им N-оксиды. Кроме того, 6,7-дигидро-7-гидрокси-1-гидрокси-метил-5H-пирролизин, продукт метаболизма различных алкалоидов пирролизидина, образующихся при опухолях, в печени крыс, был связан с его токсическими эффектами. Алкалоиды из окопника были тщательно исследованы как количественно, так и качественно и идентифицировали эхимидин, N-оксид эхимидина, N-оксиды интермедина, интермедин, 7-ацетил интермедин, 7-ацетилликопсамин, ликопсамин, N-оксиды ликопсамина, N-оксид симфитина, симфитин, симвиридин и N-оксид симвиридина в качестве основных составляющих.

Тем не менее, в 1993 году для *Symphytum officinale* L. сообщалось, что в более чем 300 образцах, взятых из более чем 150 различных природных местообитаний, не было корней, свободного от алкалоидов. Содержание пирролизидиновых алкалоидов (интермедин, ацетилинтермедин, ликопсамин, эхимидин, симвиридин) в этом виде растений варьировалось от 0,04% до 0,6% (в зависимости от части растения), причем концентрация в корнях была в 100 раз выше, чем в надземных частях. Общее содержание пирролизидинового алкалоида варьировало от 1380 до 8320 мкг/г в корнях и от 15 до 55 мкг/г в листьях. Содержание симфитина и эхимидина также значительно варьируется в зависимости от чайных препаратов (листьев окопника) от разных поставщиков, как показано в Таблице 2.2 (выражено в нг/г).

Таблица 2.2.

Содержание (нг/г) пирролизидиновых алкалоидов из разных частей *Symphytum officinale* L

Часть растения	Соединения	Количество (нг / г)
Корни	Интермедин	280–12,400
Корни	Ликопсамин	800–15,000
Стебли	Интермедин	8220
Стебли	Ликопсамин	1000
Листья	Интермедин	160–6600
Листья	Ликопсамин	180–3400

Таким образом, в *Symphytum officinale* L. предварительно идентифицированы двадцать три алкалоида, включая интермедин, ликопсамин, N-оксид интермедина, N-оксид ликопсамина, 7-

ацетилинтермедин, 7-ацетилликопсамин, 7-ацетилинтермединенноксид, 7-ацетилликопсаминенноксид, N-оксид упландицина, миоскорпин, эхиумин, симфитин, симвридин, миоскорпин N-оксид, N-оксид эхиумина, N-оксид симфитина, N-оксид симвридина, гелиосупин, асперумин, N-оксид гелиосупина. N-оксид асперумина были идентифицированы из корней *S. officinale*. Пирролизидиновый алкалоид ликопсамин, эхимидин, N-оксид эхимидина, симвридин, симландин, симфитин, N-оксид симфитина, интермедин, N-оксид интермедина, ацетил-интермедин, ацетилликопсамин, N-оксид ацетил-интермедина, N-оксид ацетилликопсамина, лазиокарпин, упландицин и N-оксид упландицина.

Аллантоин был обнаружен в экстрактах побегов и корней *S. officinale* и *S. cordatum*. Эта молекула была обнаружена в корнях и семенах *S. officinale*. Аллантоин является метаболическим соединением продуктов окисления мочевой кислоты. Натуральный аллантоин является безопасным и нетоксичным соединением и совместим с косметическим сырьем благодаря своей успокаивающей, смягчающей кожу и заживляющей активности.

Фенольные компоненты (трифан и др.). Сообщается, что корни окопника являются богатым источником фенольных соединений, среди которых розмариновая кислота и сальвианоловая кислота (А, В и С), широко признанные за свои известные антиоксидантные эффекты, внесли положительный вклад в активность широкого спектра препаратов, полученных из *Symphytum*. С помощью газовой хроматографии (GC) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в траве и корнях *S. officinale* обнаружено присутствие двадцати фенольных кислот, включая кофейную, р-кумаровую и m-гидроксибензойную кислоты. В *S. officinale* обнаружены розмариновая кислота, р-гидроксибензойная, кофейная и хлорогеновая кислоты и экстракты побегов и корней *S. cordatum*.

Сахариды. Из корней *S. asperum* был выделен новый антикомплементарный полимер на основе дигидроксициннамата. Поли [окси-1-карбоксо-2-(3,4-дигидроксифенил) этилен] был основным компонентом в четырех водорастворимых высокомолекулярных препаратах из корней и стеблей *S. asperum* и *S. caucasicum*. Поли [3-(3,4-дигидроксифенил) глицериновая кислота] также была выделена в качестве биологически активной молекулы из корней *S. asperum* и *S. caucasicum*. 3-O-[бета-d-глюкопиранозил-(1-4)-бета-d-глюкопиранозил-(1-4)-альфа-L-арабинопиранозил]-гедерагенин-28-O-[альфа-L-рамнопиранозил-(1-4)-бета-d-глюкопиранозил-(1->6)-бета-d-глюкопиранозил] эфир, бидесмозидный гексасахарид гедерагенина, был выделен из корней *S. officinale*. Были тщательно рассмотрены как способность различных каллусов, так и

регенерированных растений синтезировать фруктан. Интересно, что авторы обнаружили, что каллы, полученные из завязей, пыльников и корней, не способны синтезировать фруктан, в то время как каллус, полученный из листьев, синтезировал фруктан.

Терпеноиды, жирные кислоты и стерины Симфитоксид А, тритерпеноидный сапонин, был выделен из *S. officinale*. Что касается содержания жирных кислот, то наибольшее количество γ -линоленовой кислоты (16-72%) было обнаружено во фракции из *S. officinale*. Изабауэренол, β -ситостерин также были обнаружены в *S. officinale*.

Таким образом, в целом, пирролизидиновые алкалоиды были наиболее часто исследуемыми фитохимическими веществами в *S. asperum*, *S. caucasicum*, *S. cordatum*, *S. officinale*, *S. tuberosum* и *S. × uplandicum*. Любопытно, что эти биологически активные полимеры были в основном выделены из *S. asperum* и *S. caucasicum*. Некоторые свойства окопника представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3.

Биологическая активность различных видов *Symphytum*

Виды	Часть растения	Биологически активные соединения	Биоактивность	Эффект
<i>S. officinalis</i>	Корни	Фенольные соединения (флавоноиды)	Антиоксидант	Более высокая антиоксидантная активность <i>in vitro</i> , чем у аскорбиновой кислоты
<i>S. officinalis</i>	Корни	Фенольные кислоты	Антиоксидант	Высокая антиоксидантная активность экстракта
<i>S. officinalis</i>	Корни	Поли[3-(3,4-дигидроксибензил) глищериновая кислота]	Антиоксидант	Вмешивается в образование активных форм кислорода

<i>S. officinalis</i>	Корни	Фенольные кислоты (розмариновая и кофейная кислоты)	Антиоксидант	Удаляет свободные радикалы, уменьшая ингибирование 15-липоксигеназы
<i>S. officinalis</i>	Листья	Фенольные соединения	Противогрибковые	Подавляет прорастание патогенных грибов
<i>S. sylvaticum</i>	Корни / листья	Алкалоид эхимидин-N-оксид	Противогрибковые	Сильная активность в отношении <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Nigrospora oryzae</i> , <i>Allegheria boydii</i> , <i>Pleuretus ostreatus</i> , <i>Stachbotrys at.</i> , <i>Curvularia lunata</i> и <i>Drechslera rospota</i> ; умеренно активен в отношении <i>Aspergillus niger</i>

<i>S. officinalis</i>	Листья	информация отсутствует.	Антибактериальны й	Частичное и сильное ингибирование в основном против золотистого стафилококка, <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i>
<i>S. officinalis</i>	Корни / листья	информация отсутствует.	Антибактериальны й	Листья — ингибирующий эффект против <i>Bacillus cereus</i> ; Корни — максимальный ингибирующий эффект против <i>Proteus vulgaris</i> и золотистого стафилококка
<i>S. officinalis</i>	Корни	Фенольные соединения (эллаговая и розмариновая кислоты)	Антибактериальны й	Ингибирование против <i>Escherichia coli</i> ATCC8739 и <i>Salmonella typhimurium</i>

				АТСС6538
<i>S. officinalis</i>	Листья	Фенольные соединения	Противогрибковые	Подавляет прорастание патогенных грибов

В качестве вспомогательных веществ были использованы лимонная кислота, а также Na-КМЦ (натрий карбоксиметилцеллюлоза). Лимонная кислота выступала в роли консерванта и антикоагулянта. Na-КМЦ выступает в качестве гидрофильной основы геля. Na-КМЦ обладает водоудерживающей способностью 1000-9000 %. Частичной сшивкой Na-КМЦ можно значительно изменить гидрофильные свойства композиции, например, в десять раз увеличить скорость набухания в воде.

2.2. Методы исследования

Исследования проходили в несколько этапов. Сначала сырье корней окопника лекарственного взвесили на весах, определив массу – 26 г. Измельчение проводили на дисковой мельнице в течении 5 минут. После мацерации сырье снова взвесили, масса составила 19,6 г. Измельчение в течении 10 минут показало массу после измельчения 20,2 г, хотя доизмельчения брали 30 г. Менее выгодно измельчать в течении 20 минут – масса навески сырья составляла 40 г до измельчения, и после измельчения составила 9,96 г. Зависимость потери массы от времени измельчения представлена на графике (Рис. 2.2.).

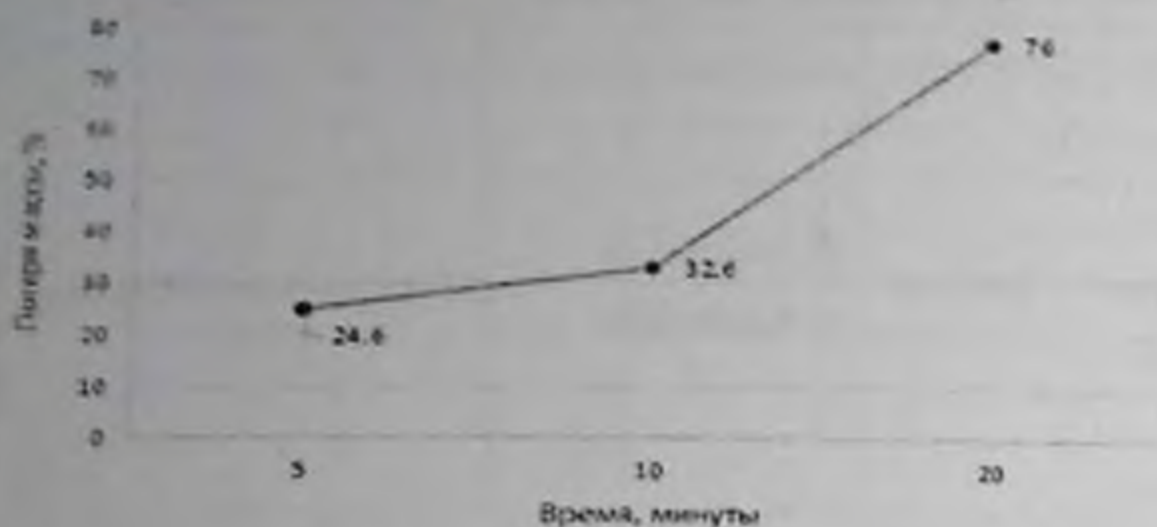


Рис. 2.2. График зависимости потери массы навески лекарственного сырья корневищ окопника от времени мацерации на мельнице

Далее в измельченное сырье (Рис.2.3.) добавляли 70% раствор этанола в соотношении 1:5 и оставили настаиваться на сутки. Спустя сутки полученный раствор фильтровали при помощи бумажных фильтров. В результате фильтрации получили экстракт. Для определения флавоноидов также использовали 70% раствор этанола. К части экстракта (3 мл) добавляли 100 мл и подвергли воздействию ультразвука. Ультразвуковые волны разрушают клеточные стенки корневищ окопника, и способствуют выходу в раствор биологически активных веществ.



Рис. 2.3. Измельченное сырье корневищ окопника лекарственного

После ультразвукового воздействия смесь подвергали фильтрации (Рис.2.4.), и в полученном фильтрате определяли спектр и длину волны на спектрофотометре ЛОМО СФ-56. В другую колбу также добавляли 3 мл экстракта, 70% спирт и смотрели оптическую плотность также на спектрофотометре.



Рис.2.4. Процесс фильтрации

Сырье, полученное в результате 10-минутной мацерации, использовали для получения густого экстракта. Густой экстракт получали методом выпаривания на вакуумном испарителе, в итоге получили 3 г густого экстракта корневищ окопника лекарственного.

В конце получали гель с экстрактом корневищ окопника. Для этого взяли 15 г Na-КМЦ (натрий карбоксиметилцеллюлозы), растворили в 300 мл воды, добавили 3 мл густого экстракта корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) и 0,1 г лимонной кислоты в качестве антиоксиданта и антиокислителя. Цвет полученного геля в итоге получился зеленоватый. Вязкость геля определяли при помощи вискозиметра.

2.3. Оборудование

Для реализации экспериментов мы использовали электронные весы, на которых проводили взвешивание сырья. Измельчение сырья проводили на дисковой мельнице (Рис. 2.5.). Разрушение клеточных стенок сырья проводили при помощи ультразвукового аппарата. Определение спектра и оптической плотности экстракта окопника лекарственного проводили с использованием спектрофотометра ЛОМО СФ-56. Вязкость геля определяли с помощью вискозиметра.



Рис. 2.5. Дисконая мельница

FOR AUTHOR USE ONLY

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ

3.1. Разработка методики извлечения комплекса БАВ из корней окопника

3.1.1 Получение вытяжки из корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753)

Стоматологический гель, ведущим ингредиентом которого будет являться экстракт корня окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) должен оказывать локальное противовоспалительное, противомикробное, вяжущее, смягчительное действие в полости рта, при этом данные эффекты должны быть пролонгированными.

В состав стоматологического геля будут входить активные и вспомогательные вещества, к первым относится собственно экстракт, ко вторым – консервант – лимонная кислота – и натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) в качестве основы. Было доказано, что растворы на такой основе образуют с секретами слизистых оболочек ротовой полости гомогенные растворы, а это, в свою очередь, способствует улучшению контакта между пораженным участком эпителия и лекарства.

Натрий-карбоксиметилцеллюлозная основа не является токсичной, она не аллергенна, индифферентна к обитающим в полости рта микроорганизмам, а благодаря ее вязкости можно изготавливать гели с любой концентрацией.

3.1.2.1 Разработка условий экстрагирования

Для получения экстракта растительный материал необходимо тщательно измельчить и гомогенизировать. Исходя из описанного во 2 главе, лучше всего для этой цели подходит дисковая мельница, как наименее теряющая сырье в процессе работы, в отличие от мельницы шаровой (рис. 3.1).

Процесс измельчения длился 5, 10 и 20 минут, пока обрабатываемое сырье не обрело порошкообразный вид. При этом было отмечено уменьшение массы готового порошка при увеличении затраченного времени, т.е. чрезмерное удлинение процесса гомогенизации понижает выход продукта примерно в 3 раза (табл. 3.1.).

Полученные экстракты, жидкий и густой, исследовали при помощи спектрофотометра ЛОМО СФ-56 на предмет наличия флавоноидов.

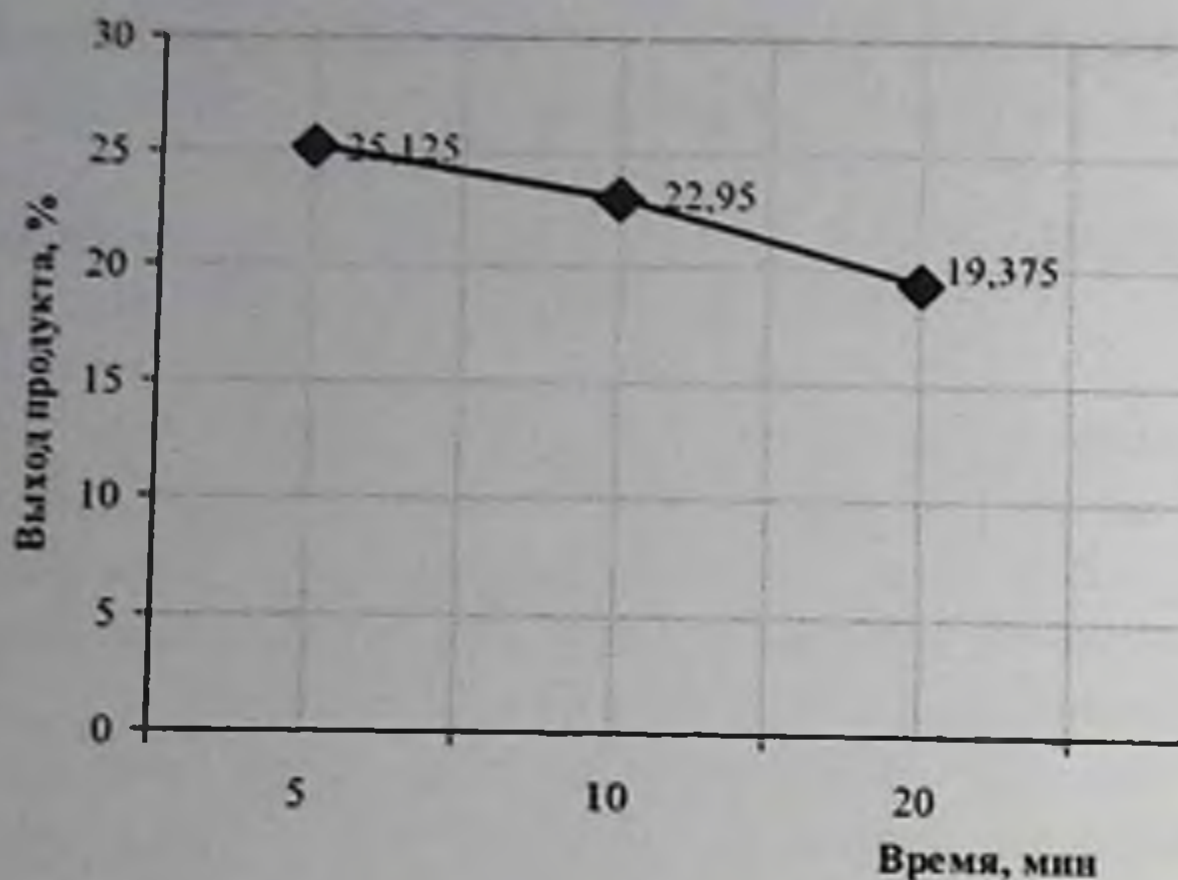


Рис.3.1. График зависимости выхода продукта (%) от времени измельчения сырья на дисковой мельнице

Таблица 3.1.

Выход продукта и потери массы при использовании дисковой и шаровой мельниц для измельчения корней *Symphytum officinale*, Linnaeus

№ п/п	Время, мин.	Масса сырья до измельчения, г	Масса сырья после измельчения, г	Выход продукта, %	Спирт, %
Дисковая мельница					
1	5	26,25	5,025	25,125	19,14
2	10	30,06	4,59	22,95	15,16
3	20	35,87	3,875	19,375	10,9
Шаровая мельница					
1	5	5,475	1,175	5,875	21,467
2	10	9,115	0,525	2,625	5,759
3	20	15,395	0,335	1,65	2,143

На первом этапе получали жидкий экстракт. Экстрагентом выступил этиловый спирт, т.к. именно он чаще всего применяется в медицине для экстрагирования.

1) Подготовленное измельченное сырье заливали 70%-ым раствором C_2H_5OH (приблизительно 85% по отношению к массе сырья);

2) При постоянном помешивании добавили 0,315 мл экстрагента;

3) Поместили в гидромодуль. Общее соотношение сырья и этилового спирта – 1:5:

4) Полученная смесь отстаивалась при комнатной температуре в течение суток, затем подвергалась бумажной фильтрации, данная процедура помогла избавиться от лишних примесей и остатков корневищ.

3.1.2.2 Выделение экстракта из корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753)

На следующем этапе экстракт необходимо упарить для получения его густой формы. Для этого использовался вакуум-выпарной аппарат. Масса полученного густого экстракта составила 3,2 г. Сырье для получения данного экстракта измельчали на дисковой мельнице в течение 5–10 минут.

Далее для получения геля 15 г натрий-карбоксиметилцеллюлозы растворили в 300 мл воды, в данную смесь добавили полученный густой экстракт (3,2 г) и лимонную кислоту (0,5 г) – как консервант.

Вязкость готового геля определяли вискозиметром, результаты измерений представлены в Таблице 3.2., графическое отображение – на Рисунках 3.2. и 3.3.

Таблица 3.2.

Результаты измерения вязкости геля на основе густого экстракта окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753)

Скорость	Вязкость (кП)
20	5,320
50	3,750
100	2,812
150	2,321
200	2,011
Скорость (обратная)	Вязкость
200	2,042
150	2,341
100	2,763
50	3,640
20	1,120

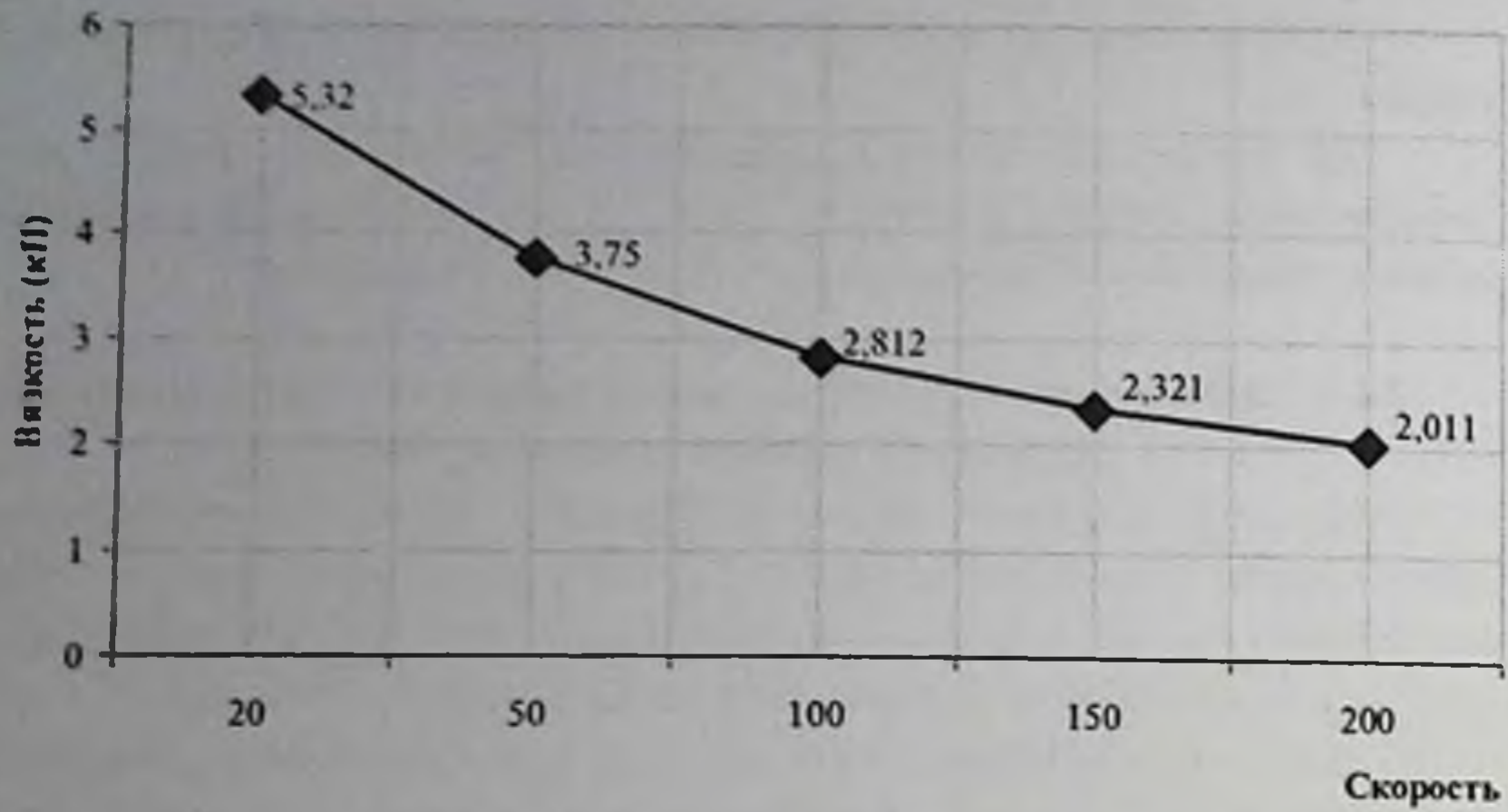


Рис. 3.2. График зависимости скорости от вязкости

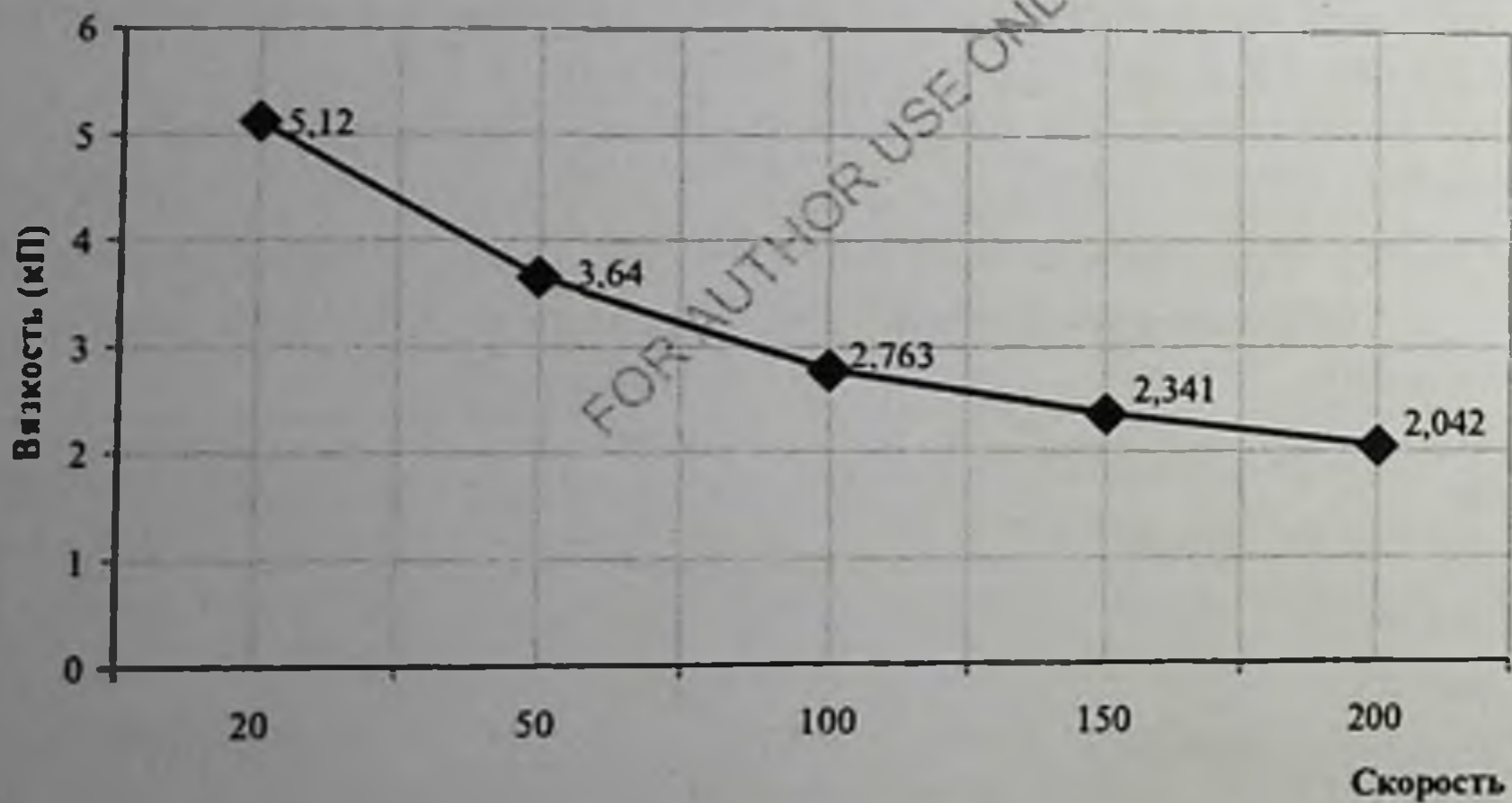


Рис. 3.3. График зависимости скорости (обратной) от вязкости

3.2. Разработка метода анализа вытяжки БАВ

3.2.1. Метод определения комплекса БАВ при помощи спектрофотометрии

Метод спектрофотометрии (УФ- и видимые области) в настоящее время очень популярен в фармацевтике ввиду своей простоты и точности. Лекарственные средства, подлежащие анализу, должны содержать хромофоры: азо-, нитро-, нитрозо-, карбонильные группы, сопряженные системы двойных связей и др. Все это способствует поглощению электромагнитного излучения посредством активации электронных переходов в молекулах.

Метод фотоколориметрии предполагает сравнение степеней поглощения света раствора исследуемого вещества X и раствора контрольного, в состав которого входит известное количество X, либо не входит совсем (обнуление), например, сравнение окрашенного состава и очищенной воды без красителя. Это позволяет настроить прибор и откалибровать его для снижения относительной погрешности – до 1% – это практически точность титриметрических методов. В нашем случае контрольный образец также выступила вода.

Спектрофотометрия применяется не только для диагностики известных составов, но и для определения наличия в растворе целых классов соединений, нам наиболее интересен поиск флавоноидов в таком виде, для их обнаружения задействуются максимальные пики собственного поглощения. Такой способ хорош на начальном этапе, когда нужно определить, присутствуют ли искомые вещества в растворе вообще, и на более поздних стадиях исследования, когда требуется дифференцировка обнаруженного. Метод достаточно чувствителен, однако, увы, не селективен, так как не делает существенных различий между разными представителями одного класса соединений.

Спектрофотометрический анализ позволит не только обнаружить флавоноиды, но и определить их концентрацию, для этого используем такой параметр как удельный показатель поглощения ($E_{1\text{см}}^{1\%}$). Это – константная величина, показывает значение оптической плотности 1%-ого раствора. Для измерения используются стеклянные кюветы с рабочей длиной 1 см.

Удельный показатель поглощения рассчитывается по формуле:

$$E_{1\text{см}}^{1\%} = A / (l * C), \quad (3.2.1)$$

где: A – оптическая плотность раствора;

l – длина волны, нм;

C – концентрация раствора, %.

Погрешность при определении концентрации расчетным способом – ±2%

У каждого отдельного вещества есть свой специфический спектр поглощения, который, как видно также из формулы (3.2.1) олицетворяет зависимость оптической плотности (A) от длины волны (λ).

Спектры флавоноидов обладают обычно двумя пиками – максимумами поглощения. Собственно, от группы флавоноидов зависит положение этих пиков и их выраженность. При работе с этим классом веществ отдают предпочтение дифференциальной спектрофотометрии. Удобнее всего получать раствор, окрашенный вследствие взаимодействия флавоноидов и добавленного хлорида алюминия – это позволяет исключить влияние на показатели оптических плотностей других групп соединений.

Исследовали спектры поглощения следующих растворов: жидкий экстракт окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) при условии гомогенизации растительного материала в течение 5 минут на дисковой мельнице (рис. 3.4.), густой экстракт окопника лекарственного при условии гомогенизации растительного материала в течение 10 минут на дисковой мельнице (рис. 3.5.), готовый стоматологический гель при условии гомогенизации растительного материала в течение 20 минут на дисковой мельнице (рис. 3.6.). Определили также оптическую плотность геля (рис. 3.7.).



Рис. 3.4.. Спектр поглощения жидкого экстракта окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753), 5 мин на дисковой мельнице

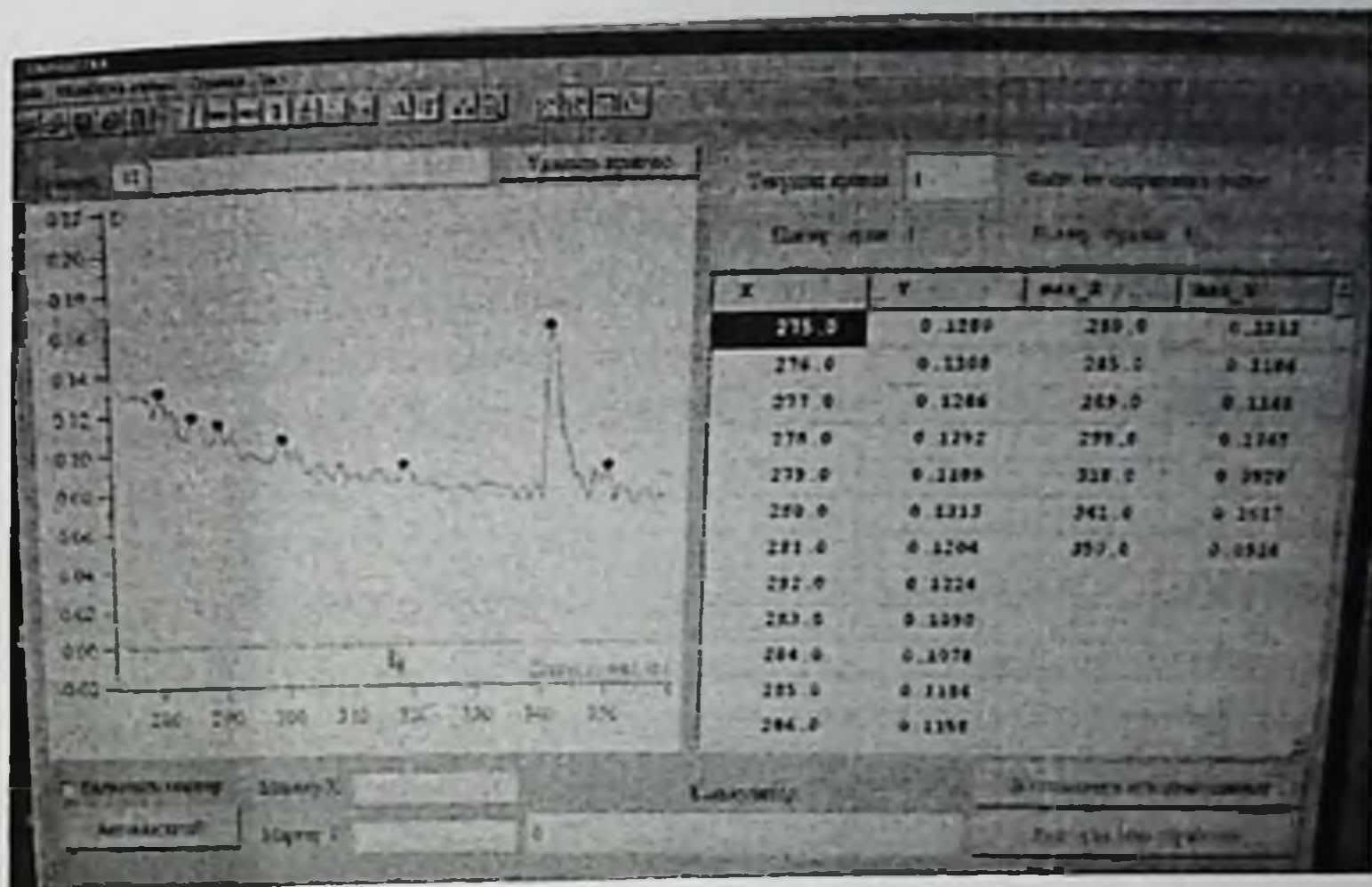


Рис. 3.5. Спектр поглощения густого экстракта окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753), 10 мин на дисковой мельнице

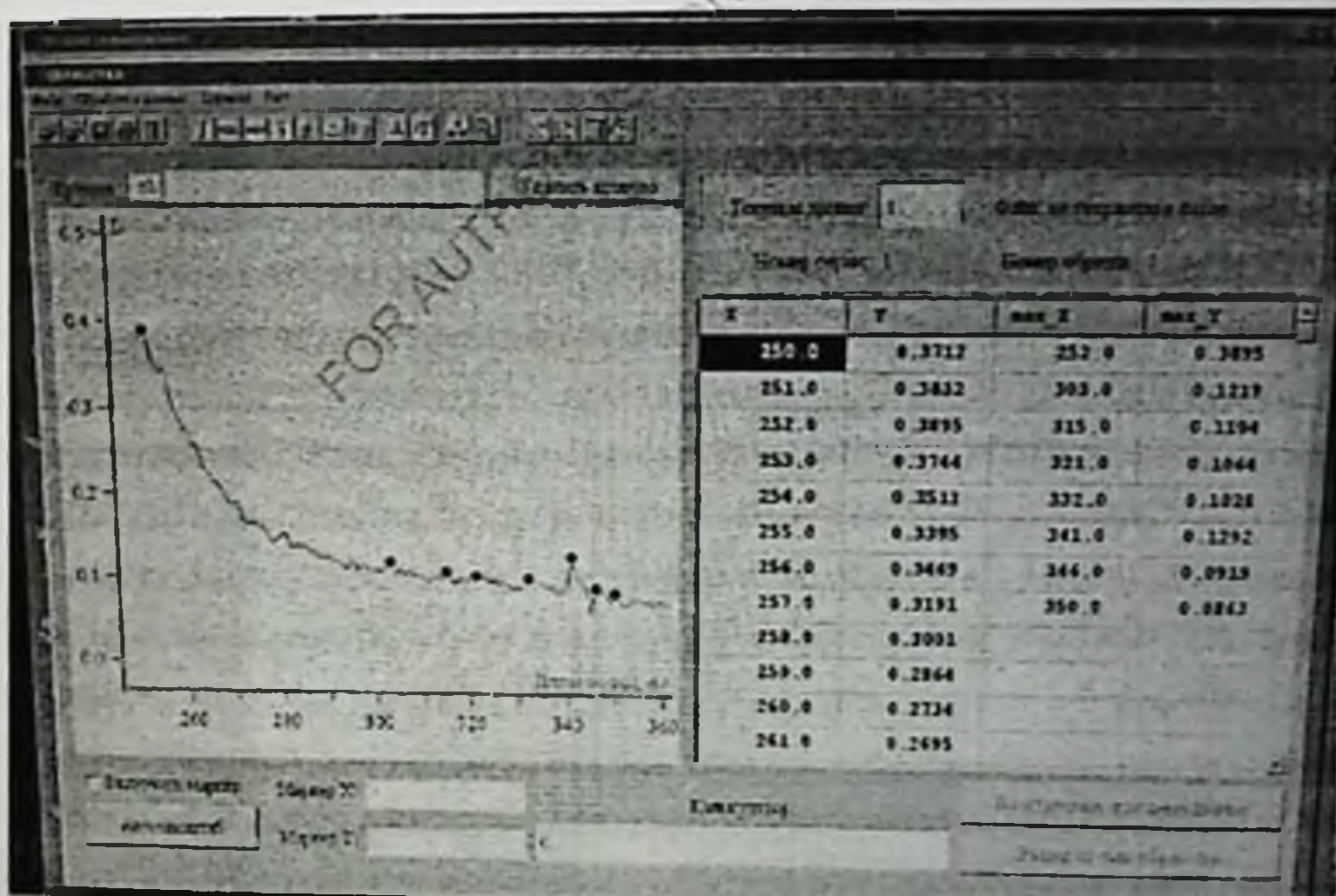


Рис. 3.6. Спектр поглощения стоматологического геля с экстрактом окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753), 20 минут на дисковой мельнице

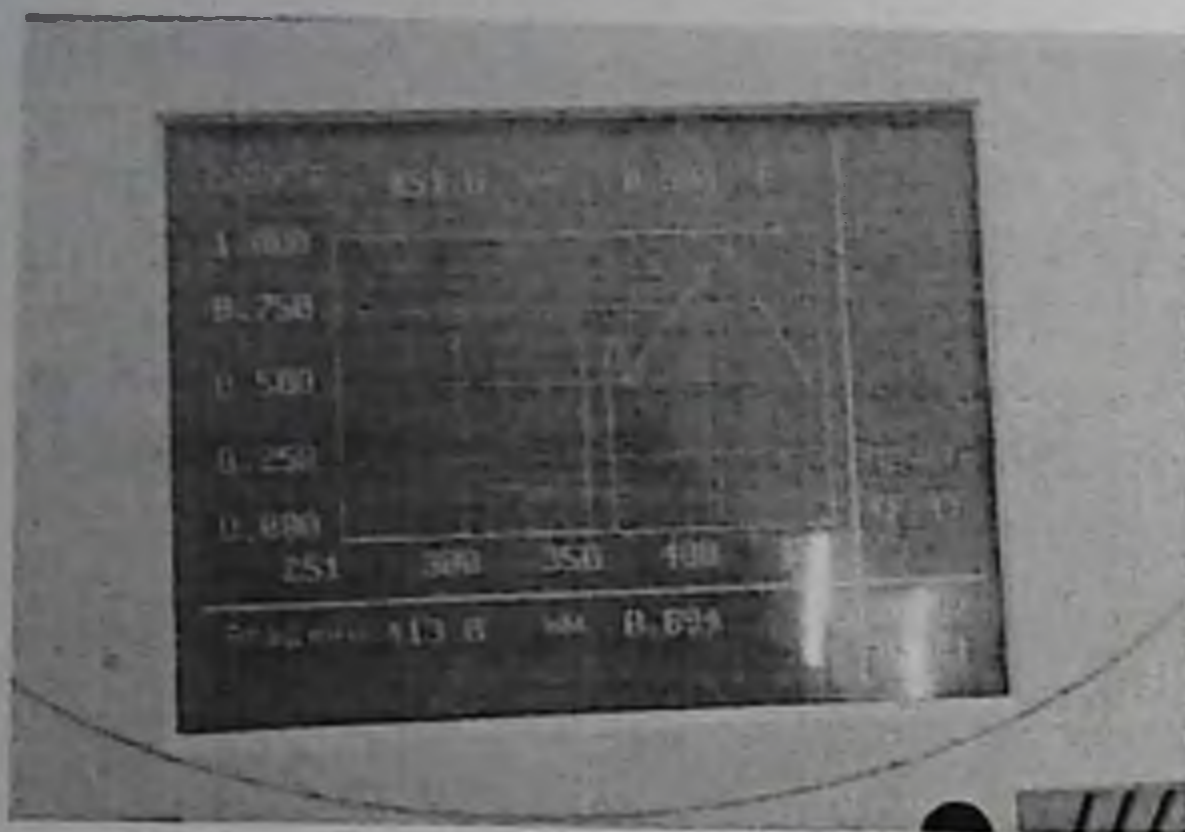


Рис. 3.7. Оптическая плотность геля

По итогу проведенных измерений установили, что пики максимальной оптической плотности УФ-спектра поглощения экстрактов окопника разной степени измельчения и готового геля находятся в диапазоне 341–451 нм. Согласно литературным данным максимальные пики флавоноидов расположены в диапазоне 320 – 360 нм.

Для определения содержания суммы флавоноидов используют формулу:

$$X = \frac{(D \cdot V \cdot V_1 \cdot 100)}{(A \cdot m (100 - \omega))}, \quad (3.2.2)$$

где: D – оптическая плотность исследуемого раствора,

V – объем экстракта (3 мл),

V_1 – объем, в котором растворяли экстракт (100 мл),

A – удельный показатель плотности вещества,

m – масса навески (35,87),

ω – потеря массы сырья при сушке (15%).

$$X = \frac{(413 \cdot 100) \cdot 3 \cdot 100}{(360 \cdot 35,87 (100 - 15))} = 11,29$$

Таким образом:

Предположительное содержание флавоноидов в образце готового геля составляет 11,29%. Это говорит о сохранении полезных свойств внесенного экстракта и удовлетворению таким образом наших целей.

3.3. Технологические исследования по созданию геля противомикробного и ранозаживляющего действия

3.3.1 Разработка технологической схемы производства геля

Технологический процесс изготовления стоматологического геля с экстрактом окопника лекарственного зиждется на двух основных приготовлениях – раствора основы и основного активного компонента –

собственно экстракта. Все производство можно условно разделить на подготовительный и производственный этапы.

Главным действующим веществом геля в нашей работе является густой экстракт окопника лекарственного: преимущественно благодаря относительно немалому содержанию в нем флавоноидов, производимому лечебному эффекту и благоприятному влиянию на состояние полости рта.

Основа геля должна была отвечать следующим требованиям: быть совместимой с основным действующим веществом и максимально активировать действие последнего, не оказывать раздражающего воздействия на слизистую оболочку, не провоцировать рост болезнетворных бактерий, быть гипоаллергенной, не иметь зловонного запаха и неприятного вкуса, быть легкой в нанесении. Под все вышеизложенные параметры идеально подходит Na-КМЦ.

Лимонная кислота в составе играет роль консерванта, также она оказывает незначительный антиокислительный эффект, успешно катализируя действие других антиоксидантов посредством образования комплексов с ионами металлов, которые являются катализаторами окисления, либо участвуя в восстановлении исходных молекул антиоксидантов. Данное ее свойство необходимо учитывать, чтобы в перспективе усовершенствовать состав геля, улучшив его свойства.

Для создания оптимальной схемы производства стоматологического геля с противомикробным и ранозаживляющим действием на основе экстракта корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) учитывались все компоненты будущего препарата, их комбинация, и основные правила изготовления лекарственных средств, имеющих форму геля.

В начале исследования осуществили анализ и последующий отбор вспомогательных веществ, которые войдут в состав геля. С учетом преследуемых целей наиболее подходящими сочли гидрофильные компоненты, например, вышеупомянутую натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

Производство геля можно условно разделить на подготовительный двухступенчатый и технологический пятиступенчатый этапы (рис.3.8.). К первому относят:

1.1: подготовка помещений, дез. растворов, очищенной воды, рабочих растворов, упаковки, инструктаж персонала.

На этом этапе проводятся мероприятия, призванные предотвратить контаминацию продукта спорами и самими микроорганизмами: влажная уборка, дезинфекция помещений и рабочих поверхностей, подготовка спец. одежды и т.д. Стены, двери, столы и пол очищают при помощи

подготовленных растворов моющих средств, на 1 м² площади – 150 мл. Перед работой – минимум за полчаса – включают приточную вентиляцию и вытяжку.

1.2: подготовка рабочих компонентов.

Включает в себя отбор, очищение и гомогенизация корней, приготовление раствора этанола нужной концентрации, приготовление Na-КМЦ основы, ее растворение в воде с глицерином при $t=80-90^{\circ}\text{C}$, последующее набухание и контроль изменений рН при помощи 10%-ого раствора NaOH.

Для приготовления навесок используют аналитические весы.

Технологический этап включает следующие ступени:

2.1: выделение экстракта.

Последовательно готовят сначала жидкий, а затем густой экстракты корней окопника.

2.2: приготовление стоматологического геля.

Здесь происходит процесс соединения подготовленной Na-КМЦ основы и густого экстракта. Их перемешивают до состояния однородного геля, в процессе добавляя лимонную кислоту.

2.3: лабораторные исследования.

Очень важный этап, на котором готовый гель подвергают дополнительным исследованиям, дабы удостовериться в том, что продукция соответствует всем нормам качества.

2.4: фасовка, этикетирование, упаковка, архивирование образцов, транспортировка (при необходимости).

Изготовление геля на основе экстракта корней окопника лекарственного по вышеописанному алгоритму предполагает задействовать минимальное количество расходников и оборудования, быть простым и воспроизводимым.

Данная схема предполагает осуществление бережливого и высокопродуктивного производства при относительной легкости исполнения.

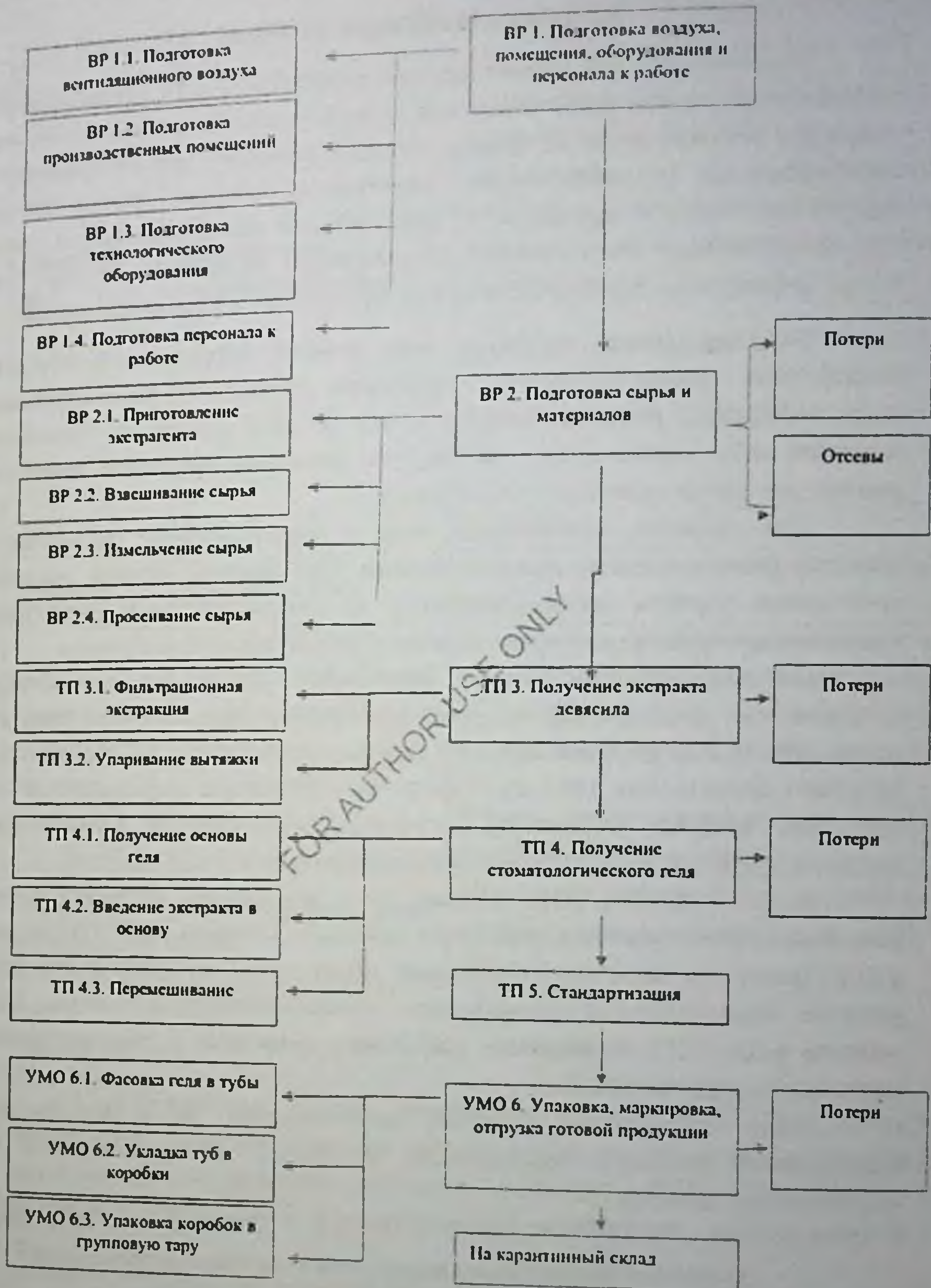


Рис. 3.8. Технологическая схема получения стоматологического геля с экстрактом корней девясила.

3.3.2 Разработка норм качества

Отмечено, что при комнатной температуре ($t=22-25^{\circ}\text{C}$) гель сохраняет свою текстуру, а при нагревании или активном механическом воздействии переходит в более жидкую форму, которая, впрочем, при возвращении к первоначальным условиям снова сменяется на гелевую. Данное явление обусловлено высокой вязкостью – образованием межмолекулярных связей или связей между коллоидными полимерными частицами. За счет этих связей формируется гелевая сетка, а в ее ячейках находится растворитель.

Благодаря такой структуре гель намного медленнее подвергается воздействию неблагоприятных процессов: окислению-восстановлению, гидролитическим взаимодействиям и т.д. В геле почти не происходит оседания либо «склеивания» частиц, это позволяет активным веществам равномерно распределяться по всей массе.

Для создания стабильного геля с оптимальными показателями, удовлетворяющими всем предъявляемым требованиям, особое внимание необходимо уделить гелевой основе и ее взаимодействиям (возможным взаимопревращениям) с другими отдельными компонентами системы.

Согласно государственной фармакопее основными параметрами, подлежащими постоянному контролю, являются: внешний вид продукта, однородность и отсутствие видимых примесей и осадков, pH и содержание активных веществ (см. табл. 6). Именно от них зависит определяемый срок хранения, который обеспечит сохранение стабильности консистенции, микробиологической чистоты и непосредственно лечебного эффекта.

Было отмечено, что образцы геля на основе экстракта корней окопника лекарственного (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) оставались стабильными по всем перечисленным показателям на протяжении всего времени, затраченного на эксперимент, с учетом соблюдения температурного режима в $22-25^{\circ}\text{C}$. Возможные изменения, связанные с температурными перепадами, незначительны.

Были разработаны методы качественного и количественного определения искомых показателей, а также соответствующие им нормативные значения.

Таблица 3.3.

Основные исследуемые параметры геля стоматологического

Параметр	Метод определения	Нормативные значения
----------	-------------------	----------------------

Внешний вид	Визуальный, органолептический	Однородная гелеобразная масса без содержащая посторонних примесей и включений, допускается незначительное наличие пузырьков воздуха, но не вспенивание. Агрегативно устойчива. Цвет: светло-зеленый. Запах: травяной, не резкий.
pH	Ионометрия	6,8–8,5
Вязкость	Вискозиметрия	В соответствии с концентрацией Na-КМЦ
Микробиологическая чистота	Микробиологический – посев «газоном» на питательные селективные среды, прямой посев	Отсутствие роста патогенных и условно патогенных микроорганизмов и грибов: <i>E. coli</i> , <i>St. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>C. albicans</i> и др. Общее число микроорганизмов – не более 10^2 КОЕ в 1 г (мл)
Содержание флавоноидов	Спектрофотометрический	УФ-спектр поглощения спиртового должен иметь максимум при $\lambda = 320–360$ нм

Выводы по главе:

1. Разработан состав стоматологического геля для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта на основе экстракта окопника медицинского (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753). Подобраны и обоснованы основные и вспомогательные компоненты вышеупомянутого геля.

2. Подобрана удовлетворяющая максимальному числу требований Na-КМЦ основа геля.

3. Проанализированы различные способы обработки растительного материала, определены наиболее подходящие подходы к гомогенизации корней окопника, их экстрагированию и внесению в основу.

4. Изучены спектральные данные экстрактов окопника и готового геля, предварительно рассчитано приблизительное содержание флавоноидов в массе готового препарата.

5. Разработаны технологические этапы получения геля с экстрактом окопника медицинского (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753).

6. Разработан технологическая схема производства геля.

7. Разработаны основные критерии и нормы качества, которым должен соответствовать готовый продукт.

FOR AUTHOR USE ONLY

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен всесторонний анализ литературных источников, по результатам которого можно сказать, что использование корня окопника медицинского (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) как потенциальный источник экстракта для изготовления лечебного стоматологического геля возможно, но требуется более глубокое фармакогностическое изучение.
2. Проведено фитохимическое исследование растительного материала корня окопника и установлено, что ведущей группой действующих веществ для него являются флавоноиды.
3. Разработан состав стоматологического геля для лечения и профилактики заболеваний полости рта с густым экстрактом окопника медицинского (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753). Главными компонентами являются собственно экстракт, Na-КМЦ основа и лимонная кислота.
4. Получены экспериментальные образцы геля.
5. Разработаны основные критерии, на соответствие которым полученные образцы проверяли. К таковым параметрам относятся: внешний вид, кислотность, однородность, вязкость, микробиологическая чистота и др.
6. Предложена технологическая схема получения стоматологического геля с экстрактом окопника, отмечены основные этапы изготовления и процессы, на них протекающие.
7. Изучены спектры поглощения жидкого, густого экстрактов окопника медицинского (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753), а также готовый гель. При помощи спектрофотометрического метода и последующих расчетов выяснили, что содержание флавоноидов составляет не менее 10%, с учетом условий получения геля это хороший результат, но для меньшей потери активных веществ требуется усовершенствование технологии изготовления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровской, Е. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ / Е. В. Боровско, под ред. проф. А. Л. Машкиллейсона. – М.: МЕДпресс, 2001. – 320 с.
2. Волкова, М. Н. Заболевания слизистой оболочки рта: учебно-методическое пособие / М. Н. Волкова, Ю. П. Чернявский, Н. А. Сахарук, Ю.Р. Еленская. – Витебск: ВГМУ, 2016. – 236 с.
3. Гонтарев С. Н. Использование фитопрепаратов в стоматологии детского возраста / С. Н. Гонтарев, И. С. Гонтарева, А. В. Никишаева // Научный результат. Серия Медицина и фармация. – 2016. – Т. 2, №2. – С. 17-21.
4. Гончарова, Е. И. Препараты лекарственных растений в лечении заболеваний слизистой оболочки рта / Е. И. Гончарова // Российский стоматологический журнал. – Т. 19, №4. – 2015. – С. 55-57.
5. Миронов, С. Е. Состояние Российского рынка фармацевтической продукции растительного происхождения для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта / С. Е. Миронов, А. Н. Фетисова // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – Т. 15, №1-4. – 2013. – С. 385-389.
6. Baharvand, M. Herbs in Oral Mucositis / M. Baharvand, S. Jafari, Mortazavi // J Clin Diagn Res. – 2017. – V.11(3). – P.05-11.
7. . Benhur, V. S. Natural pharmacons in the treatment of oral mucosal lesions. / V. S. Benhur, S. Ramaswamy, P. Smitha, B C. Sai. // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2015. – V.4990. – P. 327-337.
8. Diseases of the oral mucosa: study guide and review / Enno Schmidt, editor. – Cham, Switzerland: Springer, c2021. 550 p.
9. Drugs and Lactation Database Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 – Comfrey.
10. Fiorillo, L. Gels in Medicine and Surgery: Current Trends and Future Perspectives / L. Fiorillo, G. L. Romano // Gels. – 2020. – V.6(4). – P. 48.
11. Gomes M. F. Comfrey (*Symphytum Officinale*. L.) and Experimental Hepatic Carcinogenesis: A Short-term Carcinogenesis Model Study. / M. F. Gomes, C. de Oliveira Massoco, J. G. Xavier, L. V. Bonamin // Evid Based Complement Alternat Med. – 2010. – V.7(2). – P. 197-202.
12. Handa, S. S. Extraction technologies for medicinal and aromatic plants / S. S. Handa, et al. International centre for science and high technology. – 2008. – 260p.

13. Holmstrup P. Mundslimhindesygdomme [Diseases of the oral mucosa] / P. Holmstrup // Ugeskr Laeger. – 1981. – V.143(11). – P. 699-700.
14. Iglesias-Sancho, M. Drug Compounding for Diseases of the Oral Mucosa / M. Iglesias-Sancho, F. Llambi Mateos, M. Salleras-Redonnet // Actas Dermosifiliogr. – 2020. – V. 111(10). – P. 822-828.
15. Karapinar, G. Drugs used in the treatment of oral mucosal diseases. / G. Karapinar, G. M. Ünür // Yeditepe Dental Journal. – 2019 – V. 15. – P. 366-373.
16. Konovalov, D. Filtrational extraction as way of optimization of extraction process / D. Konovalov // Fundamental research. – 2014. – № 11 (part 2) – P. 362-365.
17. Mahmoudzadeh, E. Anti-inflammatory Properties of the Genus *Symphytum* L. / E. Mahmoudzadeh, H. Nazemiyeh, S. Hamedeyazdan // A Review. Iran J Pharm Res. – 2022 – V5;21(1). – P. 123949.
18. Max, R. Diseases of the oral mucosa', Soames' & Southam's Oral Pathology, fifth edition. – 2023. – P.11-58.
19. Pazyar, N. Skin wound healing and phytomedicine: a review / N. Pazyar, R. Yaghoobi, E. Rafiee, A. Mehrabian, A. Feily // Skin Pharmacol Physiol. – 2014 – V. 27(6). – P. 303-10.
20. Phillips, K. Systematic Review with Meta-Analyses of Natural Products in the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis / K. S. Phillips, W. W. C. Medina, J. M. Potter, K. Al-Eryani, R. Enciso // Int J Oral Dent Health. – 2019 – V. 5. – P. 103.
21. Salehi, B. Plant-Derived Bioactives in Oral Mucosal Lesions: A Key Emphasis to Curcumin, Lycopene, Chamomile, *Aloe vera*, Green Tea and Coffee Properties / B. Salehi et al. // Biomolecules. – 2019. – V. 9(3). – P. 106.
22. Shakilur Rahman A. F. M. Effectiveness of Aloe vera in the Management of Oral Mucosal Diseases: A Systematic Review / A. F. M. Shakilur Rahman, T. Jannat, I. A. Haider // International Journal of Scientific Research in Dental and Medical Sciences. – 2021. – V. 3(1). – P. 35-45.
23. Spin-Neto, R. Homeopathic *Symphytum officinale* increases removal torque and radiographic bone density around titanium implants in rats / R. Spin-Neto, M. M. Belluci, C. E. Sakakura, G. Scaf, M. T. Pepato, E. Jr. Marcantonio // Homeopathy. – 2010 – V. 99(4). – P. 249-254.

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!** 



I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн – в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов! окружающей среде благодаря технологии Печати-на-Заказ.

Покупайте Ваши книги на
www.morebooks.shop



info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



Окопник лекарственный (*Symphytum officinale*, Linnaeus, 1753) – многолетнее травянистое растение. Травяные лечебные растения проявляют свое действие через различные механизмы действия: антиоксидантную, обезболивающую, противовоспалительную, противогрибковую, антисептическую и в некоторых случаях - противораковую активность. В связи с этим видится перспективным расширение спектра лечебных препаратов для полости рта, содержащих в своем составе растительное сырье. Такие препараты обладают низкой токсичностью, имеют мало побочных эффектов и позволяют пользоваться ими длительное время, без привыкания и негативных последствий.

Ташанов Одилбой Родился 26 июля 1996 года. 2017-2021 - студент химического факультета Самаркандского государственного университета. 2021-2023 - аспирант Белгортского национального исследовательского университета в России.



9 7 8 6 2 0 7 4 6 0 0 3 8