

УДК 615.322

<https://doi.org/10.33380/3034-3925-2026-3-1-52>

## Изучение технологических и терапевтических показателей качества противомикробного орального спрея для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта

М. Н. Анурова<sup>1,2✉</sup>, Я. А. Дорохина<sup>1</sup>, М. А. Пасивкина<sup>2</sup>, И. И. Краснюк<sup>1</sup>, Н. Б. Демина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора). 125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

✉ Контактное лицо: Анурова Мария Николаевна. E-mail: [anurova\\_m\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:anurova_m_n@staff.sechenov.ru)

ORCID: М. Н. Анурова – <https://orcid.org/0000-0002-7649-9616>;  
Я. А. Дорохина – <https://orcid.org/0009-0005-8645-6512>;  
М. А. Пасивкина – <https://orcid.org/0000-0001-6223-1347>;  
И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>;  
Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>.

Статья поступила: 26.09.2025

Статья принята в печать: 15.01.2026

Статья опубликована: 16.01.2026

### Резюме

**Введение.** Применение антибиотиков в терапии инфекционных заболеваний привело к значительным достижениям в медицине, однако проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и необходимость разработки новых антибактериальных препаратов остаются крайне актуальными в настоящее время. Одним из перспективных направлений в борьбе с этой проблемой является поиск источников противомикробных веществ среди растительного сырья. В данном исследовании внимание было сосредоточено на субстанции сангвиритрина, обладающей выраженными противомикробными свойствами.

**Цель.** Изучение технологических и терапевтических характеристик орального дозированного спрея сангвиритрина для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлся оральный дозированный спрей сангвиритрина, в качестве упаковки использовали флаконы из светозащитного стекла объемом 30 мл (ООО «ТК «БЕЛАНД», Россия), полиэтиленовые объемом 30 мл (ООО «СРП Групп», Россия) и пластиковые насадки LF (Shenzhen Bona Pharma Technology Co., Ltd., Китай). Определяли минимальный объем заполнения флакона, требования к первичной и вторичной прокачке, требования к очистке насадки. Проводили изучение экстрагируемых веществ из упаковки методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). Стабильность спрея определяли в рамках долгосрочных и ускоренных испытаний. Противомикробную активность спрея сангвиритрина определяли на 21 штамме микроорганизмов.

**Результаты и обсуждение.** Минимальный объем наполнения флакона составил 31 мл. Показано, что отсутствуют требования к первичной прокачке дозатора спрея, очистке дозатора после использования, встряхиванию. Изучены методами ВЭЖХ-МС, ГХ-МС и ИСП-МС экстрагируемые вещества из полиэтиленовых флаконов российского производства, в ходе эксперимента продемонстрировано, что данные вещества присутствуют в концентрациях ниже порогового значения и не могут отрицательно воздействовать на безопасность лекарственного препарата. Для разработанной лекарственной формы в рамках долгосрочных исследований продемонстрирована стабильность в течение 12 месяцев, а на основании ускоренных испытаний определен срок годности спрея, который составил 2 года. Изучение антимикробной активности спрея сангвиритрина *in vitro* с помощью spot-теста показало его эффективность против 18 штаммов бактерий и трех штаммов грибов рода *Candida*.

© Анурова М. Н., Дорохина Я. А., Пасивкина М. А., Краснюк И. И., Демина Н. Б., 2026

© Anurova M. N., Dorokhina Ya. A., Pasivkina M. A., Krasnyuk I. I., Demina N. B., 2026

**Заключение.** Разработанная лекарственная форма стабильна в процессе хранения, определены методы контроля ее качества, обоснован выбор упаковки и установлено, что данное лекарственное средство перспективно для использования в терапии воспалительных заболеваний полости рта.

**Ключевые слова:** спрей, технологические показатели качества, сангвиритрин, экстрагируемые вещества, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС, ИСП-МС, стабильность, антимикробная активность

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

**Вклад авторов.** Все авторы участвовали в разработке и составлении дизайна исследования. М. Н. Анурова и Я. А. Дорохина провели экспериментальную часть исследования и обработали данные. М. А. Пасивкина провела оценку противомикробной активности препарата. Все авторы участвовали в написании текста статьи и в обсуждении результатов.

**Для цитирования:** Анурова М. Н., Дорохина Я. А., Пасивкина М. А., Краснюк И. И., Демина Н. Б. Изучение технологических и терапевтических показателей качества противомикробного орального спрея для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта. *Гербариум*. 2026;3(1):23–32. <https://doi.org/10.33380/3034-3925-2026-3-1-52>

## Study of technological and therapeutic quality indicators of an antimicrobial oral spray for the treatment of infectious inflammatory diseases of the oral cavity

Maria N. Anurova<sup>1,2</sup>✉, Yana A. Dorokhina<sup>1</sup>, Maria A. Pasivkina<sup>2</sup>,  
Ivan I. Krasnyuk<sup>1</sup>, Natalia B. Demina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> G. N. Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia

✉ **Corresponding author:** Maria N. Anurova. **E-mail:** [anurova\\_m\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:anurova_m_n@staff.sechenov.ru)

**ORCID:** Maria N. Anurova – <https://orcid.org/0000-0002-7649-9616>;

Yana A. Dorokhina – <https://orcid.org/0009-0005-8645-6512>;

Maria A. Pasivkina – <https://orcid.org/0000-0001-6223-1347>;

Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>;

Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>.

**Received:** 26.09.2025

**Accepted:** 15.01.2026

**Published:** 16.01.2026

### Abstract

**Introduction.** The use of antibiotics in the treatment of infectious diseases has led to significant achievements in medicine, but the problem of microbial resistance to antibiotics and the need to develop new antibacterial drugs remain extremely relevant today. One of the promising areas in combating this problem is the search for antimicrobial substances among plant raw materials. This study focused on the substance sangvirin, which has pronounced antimicrobial properties.

**Aim.** The aim of the study was to investigate the technological and therapeutic characteristics of an oral dosed spray of sangvirin for the treatment of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity.

**Materials and methods.** The object of the study was an oral metered spray of sangvirin, packaged in 30 ml light-protective glass bottles (LLC "TC "BELAND", Russia) 30 ml polyethylene bottles (LLC "SRP Group", Russia), and LF plastic nozzles (Shenzhen Bona Pharma Technology Co., Ltd., China). The minimum filling volume of the bottle, requirements for primary and secondary pumping, and requirements for nozzle cleaning were determined. The substances extracted from the packaging were studied using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The stability of the spray was determined in long-term and accelerated tests. The antimicrobial activity of the sangvirin spray was determined for 21 strains of microorganisms.

**Results and discussion.** The minimum filling volume of the vial was 31 ml. It was shown that there are no requirements for priming the spray dispenser, cleaning the dispenser after use, or shaking. Extractable substances from Russian-made polyethylene bottles were studied using HPLC-MS, GC-MS, and IS-MS methods. The experiment demonstrated that these substances are present in concentrations below the threshold value and cannot adversely affect the safety of the drug.

Long-term studies have demonstrated the stability of the developed dosage form for 12 months, and accelerated testing has determined the shelf life of the spray to be 2 years. An *in vitro* study of the antimicrobial activity of sangviritrin spray using a spot test showed its effectiveness against 18 strains of bacteria and three strains of *Candida* fungi.

**Conclusion.** The developed dosage form is stable during storage, methods for controlling its quality have been determined, the choice of packaging is justified, and this drug is promising for use in the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity.

**Keywords:** spray, technological quality indicators, sanguiritrin, extractable substances, HPLC-MS, GC-MS, ICP-MS, stability, antimicrobial activity

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** All authors participated in the development and design of the study. Maria N. Anurova and Yana A. Dorokhina conducted the experimental part of the study and processed the data. Maria A. Pasivkina evaluated the antimicrobial activity of the drug. All authors participated in writing the article and discussing the results.

**For citation:** Anurova M. N., Dorokhina Ya. A., Pasivkina M. A., Krasnyuk I. I., Demina N. B. Study of technological and therapeutic quality indicators of an antimicrobial oral spray for the treatment of infectious inflammatory diseases of the oral cavity. *Herbarium*. 2026;3(1):23–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/3034-3925-2026-3-1-52>

## Введение

Благодаря использованию антибиотиков в лечении инфекционных заболеваний были достигнуты грандиозные успехи, однако потребность в создании новых антибактериальных препаратах по-прежнему велика. Инфекционные заболевания остаются угрозой для здоровья человека и по сей день являются одной из основных причин смертности в развивающихся и передовых странах [1, 2]. В соответствии с данными статистики ВОЗ в рейтинге причин смертности инфекционные заболевания занимают 4 место, и, как следствие, каждый год в мире от инфекционных заболеваний умирает 17 млн человек<sup>1</sup>. Особое место в проблематике антибиотикорезистентности занимает распространение устойчивых штаммов микроорганизмов.

Согласно данным, около 70 % внутригоспитальных инфекций обусловлены штаммами, устойчивыми к одному или нескольким антибиотикам. По последней доступной статистике, за год в России ежегодно фиксируется более 60 тысяч случаев внутрибольничных инфекций [3]. Однако, по мнению экспертов, реальное количество может превышать эту цифру в 40–50 раз [4].

Из всего вышеперечисленного следует, что существует острая необходимость в разработке и поиске новых антибактериальных препаратов. Однако введение новых антибиотиков на фармацевтический рынок снижается из года в год. Согласно данным FDA, ежегодно в среднем регистрируется порядка 1–2 антибиотиков преимущественно с известным ранее механизмом действия [5, 6].

<sup>1</sup> Информационный бюллетень ВОЗ № 310 «10 ведущих причин смерти в мире». 2019.

Одним из вариантов решения проблемы является поиск субстанций, обладающих выраженными противомикробными свойствами, среди лекарственного растительного сырья [7]. Одним из таких объектов поиска новых противомикробных препаратов стала субстанция отечественного производства сангвиритрин. В ходе предыдущей работы был разработан состав орального спрея сангвиритрина. [8], соответствующего требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) РФ XV изд., обладающего приятным вкусом и биоадгезивными свойствами при отсутствии местно-раздражающего эффекта.

Целью данной работы явилось изучение технологических и терапевтических показателей качества орального дозированного спрея сангвиритрина для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

## Материалы и методы

Объектом исследования являлся оральный дозированный спрей сангвиритрина, разработанный на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А. П. Нелюбина, в состав которого входили следующие компоненты: сангвиритрин – 0,02 г, β-циклодекстрин – 0,04 г, глицерин – 20 г, полиэтиленгликоль-400 – 10 г, гидроксипропилцеллюлоза – 0,5 г, сахаринат натрия – 0,04 г, эфирное масло мяты – 1 г, вода очищенная – до 100 г [8]. В ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» была разработана спецификация на препарат. В качестве упаковки использовали флаконы из светозащитного стекла объемом 30 мл (ООО «ТК «БЕЛАНД», Россия) и пластиковые насадки LF (Shenzhen Bona Pharma Technology Co., Ltd., Китай), однако при оценке рис-

ков масштабирования процесса производства было решено использовать вместо стеклянных флаконов полиэтиленовые объемом 30 мл (ООО «СРП Групп», Россия). Согласно рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 17 «О руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов» на этапе разработки необходимо было определить минимальный объем заполнения флакона, требования к первичной и вторичной прокатке, требования к очистке в соответствии с методиками, приведенными в данном документе.

Кроме того, необходимо было изучение экстрагируемых веществ из упаковки. Данные по этому параметру для насадок были предоставлены производителем и демонстрируют отсутствие риска для безопасности. Определение экстрагируемых веществ из флаконов проводили в соответствии с условиями «с» ГОСТ ISO 10993-12-2023 «Оценка биологического действия медицинских изделий», часть 12, тремя методами – высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). В качестве экстрагента использовали смесь глицерина – 20 %, полиэтиленгликоля-400 – 10 %, воды очищенной – 70 %, так как исследуемые флаконы для хранения разработанного спрея. Исследуемый флакон разрезался на 4 части, которые затем помещались в стеклянный бюкс и заливались растворителем. Для приготовления контрольного образца в стеклянный бюкс заливался растворитель. Бюксы закрывались крышками и помещались в сушильный шкаф на 72 ч при температуре 50 °С. Далее бюксы остужали до комнатной температуры и образцы переносили в вials для хроматографирования.

*Приготовление элюента А подвижной фазы* осуществлялось по следующей методике: в мерную колбу вместимостью 1000,0 мл помещали ~500 мл воды деминерализованной (I класса), прибавляли 1000 мкл муравьиной кислоты и перемешивали. Далее доводили объем тем же растворителем до метки и перемешивали. Приготовленный раствор дегазировали в ультразвуковой ванне 15 мин при комнатной температуре.

*Приготовление элюента подвижной фазы:* в мерную колбу вместимостью 1000,0 мл помещали ~500 мл ацетонитрила, добавляли 1000 мкл муравьиной кислоты и перемешивали. Далее доводили объем тем же растворителем до метки и перемешивали.

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 series, оснащенном градиентным насосом, термостатом колонок, дегазатором, автосамплером, тандемным масс-спектрометрическим детектором (тройной квадруполь). Обра-

ботку данных проводили при помощи программного обеспечения MassHunter Qualitative Analysis, version 10.0.10305.0 (Agilent Technologies, США). Условия хроматографирования приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Условия хроматографического разделения и детектирования ВЭЖХ-МС экстрагируемых веществ из полиэтиленовых флаконов**

**Table 1. Conditions for chromatographic separation and detection by HPLC-MS of substances extracted from polyethylene bottles**

Условия хроматографического разделения Conditions for chromatographic separation			
Колонка Column	Kromasil 300-5-C8, 250 × 4,6 мм Kromasil 300-5-C8, 250 × 4,6 mm		
Предколонка Pre-column	Agilent micron filter 316 ss & Teflon 5PK		
Температура термостата колонок Thermostat temperature of columns	30 °C		
Подвижная фаза (ПФ) Mobile phase (MP)	Элюент А: 0,1%-й раствор муравьиной кислоты в воде Eluent A: 0.1 % formic acid solution in water		
	Элюент В: 0,1%-й раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле Eluent B: 0.1 % formic acid solution in acetonitrile		
Градиент подвижной фазы Mobile phase gradient	Время, мин Time, min	% содержание элюента В % eluent content B	Скорость потока ПФ, мл/мин MP flow rate, ml/min
	0	50	1,0
	10	50	
	40	80	
	50	50	
Объем вводимой пробы Volume of sample injected	5 мкл 5 µl		
Условия детектирования по масс-спектрометрическому детектору Detection conditions for mass spectrometry detector			
Параметры источника ионизации Ionization source parameters	Электроспрей Electrospray		

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A с масс-спектрометрическим детектором 5975С. Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения MDS ChemStation, версия G1701EA E.02.02.1431 (Agilent Technologies, США). Условия хроматографирования приведены в таблице 2.



**Таблица 2. Условия хроматографического разделения и детектирования ГХ-МС экстрагируемых веществ из полиэтиленовых флаконов****Table 2. Conditions for chromatographic separation and GC-MS detection of substances extracted from polyethylene bottles**

<b>Условия хроматографического разделения</b> <b>Conditions for chromatographic separation</b>	
Колонка Column	HP-5, 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм NR-5, 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm
Градиент нагрева Heating gradient	Начальная температура термостата 50 °С выдерживалась в течение 1 мин, затем происходил нагрев со скоростью 10 град/мин до T = 160 °С, температура выдерживалась в течение 6 мин, затем происходил нагрев со скоростью 5 град/мин до T = 315 °С, и данная температура выдерживалась в течение 11 мин The initial thermostat temperature was 50 °C, maintained for 1 minute, then heated at a rate of 10 degrees/minute to T = 160 °C, the temperature was maintained for 6 minutes, then heated at a rate of 5 degrees/minute to T = 315 °C and this temperature was maintained for 11 minutes
Давление на входе в колонку Pressure at the column inlet	1 бар 1 bar
Объем вводимой пробы Volume of sample injected	1 мкл 1 μl
<b>Условия детектирования по масс-спектрометрическому детектору</b> <b>Detection conditions for mass spectrometry detector</b>	
Параметры источника ионизации Ionization source parameters	Электроспрей Electrospray
Температура ионного источника Ion source temperature	230 °С
Условия детектирования, m/z Detection conditions, m/z	Scan 25-900

Исследование методом ИСП-МС на обнаружение экстрагируемых веществ осуществляли на приборе компании Focused Photonics (Hangzhou) (Китай), модель SUPC 7000. Были приготовлены свежие растворы мультистандартов с концентрацией 1,10 и 100 ppb, по которым проводили калибровку прибора.

Одним из важнейших параметров качества лекарственного препарата является его стабильность. Согласно решению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» стабильность спрея определяли в рамках долгосрочных испытаний при температуре  $25 \pm 2$  °С и влажности  $60 \pm 5$  % в течение 12 месяцев (время эксперимента), ускоренных испытаний при температуре  $40 \pm 2$  °С и влажности  $75 \pm 5$  % в течение 6 месяцев по всем показателям спецификации: описанию, идентификации, pH, однородности дозирования, однородности массы дозы, количеству доз в упаковке, микробиологической чистоте.

Для оценки терапевтического действия препарата изучали противомикробную активность спрея сангвиритрина на следующих штаммах микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* 4040, *Staphylococcus aureus* 2072, *Staphylococcus aureus* B-1380, *Staphylococcus aureus* 2004, *Staphylococcus aureus* B-1378, *Staphylococcus aureus* 30 ORSA, *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans* 7156, *Candida albicans* 24433, *Candida albicans* Э1, *Pseudomonas aeruginosae* 3842, *Pseudomonas aeruginosae* 3086, *Pseudomonas aeruginosae* 9017, *Klebsiella pneumoniae* 12, *Klebsiella pneumoniae* 811, *Klebsiella pneumoniae* B-903, *Streptococcus pyogenes* NB-7612, *Escherichia coli* 11, *Escherichia coli* 6883, *Escherichia coli* 6835, *Escherichia coli* 6840. Полость рта служит хорошей средой для роста бактерий и является местом обитания множества микроорганизмов, насчитывающих примерно 500–700 преобладающих таксонов. Инфекции в этой области чаще всего развиваются из-за условно-патогенных микроорганизмов. Например, самым распространенным возбудителем бактериального фарингита является *S. pyogenes*. Воспалительные заболевания на фоне снижения местного иммунитета способны вызывать *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *Candida* sp. Основными возбудителями риносклеромы, гнойного назофарингита выступают *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *Klebsiella rhinoscleromatis*. Сиалоаденит и бактериальный трахеит вызывает в основном тот же *S. aureus*. *P. aeruginosae* является распространенным возбудителем трахеобронхита [9, 10, 11]. На этом основании данные микроорганизмы были выбраны для оценки терапевтической эффективности спрея сангвиритрина.

Чистые культуры были выделены и получены методом истощающего штриха на колумбийском агаре с добавлением в него 5%-й дефибрированной бараньей крови (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Россия). Чашки инкубировались при 37 °С в течение 72 ч в анаэробных условиях, созданных при помощи газогенерирующих пакетов («Анаэрогаз», Россия). Далее осуществляли пересев колоний на кровяной

агар с последующим термостатированием для получения чистой бактериальной культуры. В качестве исследуемой субстанции анализировали оральный спрей сангвиритрина, подготовленный для анализа в виде раствора. Противомикробную активность исследуемого образца определяли *in vitro* методом spot-теста. Подготовленную питательную среду разливали в чашки Петри. После застывания чашки с питательной средой засеивали 16–18-часовой бульонной культурой, для равномерного роста культуры распределение среды проводили шпателем. После того, как культура впиталась и чашки подсохли, на них каплями наносили исследуемый спрей. Далее исследуемые чашки инкубировались при 37 °С в течение 48 ч в анаэробных условиях. Анализ учета результата проводили согласно определению роста культуры в месте нанесения капли спрея: полное или частичное отсутствие культуры говорило о наличии бактерицидного или бактериостатического действия исследуемого образца.

## Результаты и обсуждение

Разработанный спрей сангвиритрина представлял собой раствор светло-оранжевого или оранжевого цвета, прозрачный, с запахом ментола, сладкого вкуса, pH в пределах от 6,4 до 6,6. Для дозированных спреев необходимо подтвердить, что минимальный заполняемый объем отдельного флакона достаточен для получения необходимого количества доз. Количество доз в упаковке разработанного спрея составляет 200, масса дозы – 150 мг, эмпирически определено на 30 флаконах трех серий продукта, что минимальный объем наполнения составляет 31 мл.

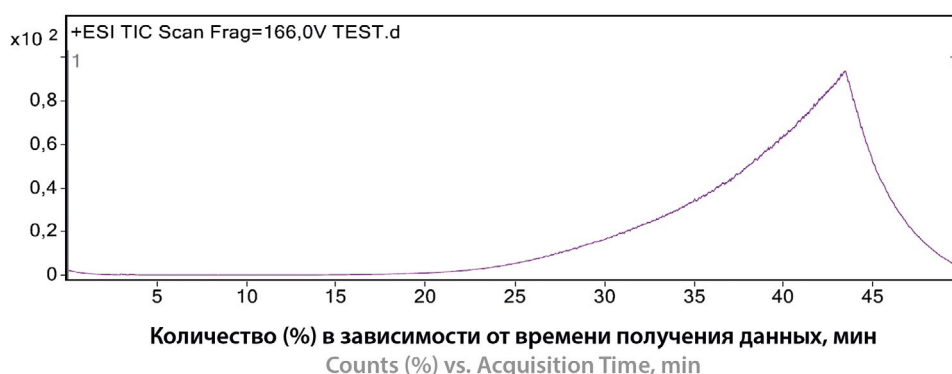
Выбранный клапан не требовал первичной прокачки перед первым и повторным использованием препарата, так как масса дозы спрея оставалась в пределах допустимых отклонений. Режим дозирования препарата был таким, как в проекте инструкции

по применению, то есть 4–5 раз в день, дозирование проводили через каждые 2,5 ч в течение 12 ч, затем перерыв 12 ч. При оценке влияния положения (хранение горизонтально или вертикально) флакона также не было обнаружено отклонений в массе доз. По требованию к очистке клапана-дозатора спрея испытания были проведены при том же режиме дозирования, что и при изучении однородности доставляемых доз, – на 30 флаконах трех серий лекарственной формы, и было показано, что очистка дозатора не требуется. Встряхивание флакона препарата перед применением не требуется, так как это раствор. Изучена возможность вспенивания раствора при транспортировке и применении и влияние данного процесса на однородность доставляемой дозы на 10 флаконах лекарственной формы: показано, что данный процесс не влияет на этот показатель качества спрея.

Тестирование первичной упаковки на экстрагируемые вещества стало обязательным показателем для оценки отсутствия влияния как на стабильность лекарственного препарата, так и на его безопасность. Обычно под экстрагируемыми веществами понимают соединения, которые могут быть экстрагированы, например, из полиэтиленового флакона, как в нашем случае, под воздействием растворителя.

Обнаружение нелетучих молекул, добавок, мономеров и антиоксидантов проводили с помощью ВЭЖХ-МС. На хроматограмме экстракта полиэтиленовой упаковки, полученного с использованием растворителя (исследуемого образца), отсутствуют пики, которые могут быть ассоциированы с данными группами экстрагируемых веществ: как видно, на рисунках 1 и 2 наблюдаются одинаковые пики.

Для обнаружения летучих и полуметучих молекул использовали метод ГХ-МС. На хроматограмме исследуемого образца (рисунок 3) отсутствуют пики, которые могут быть ассоциированы с экстрагируемыми веществами, обладающими свойствами летучести, и данный график близок по наличию пи-



**Рисунок 1.** Хроматограмма образца экстракта полиэтиленовой упаковки, полученного с использованием растворителя, ВЭЖХ-МС

**Figure 1.** Chromatogram of a sample of polyethylene packaging extract with solvent, HPLC-MS

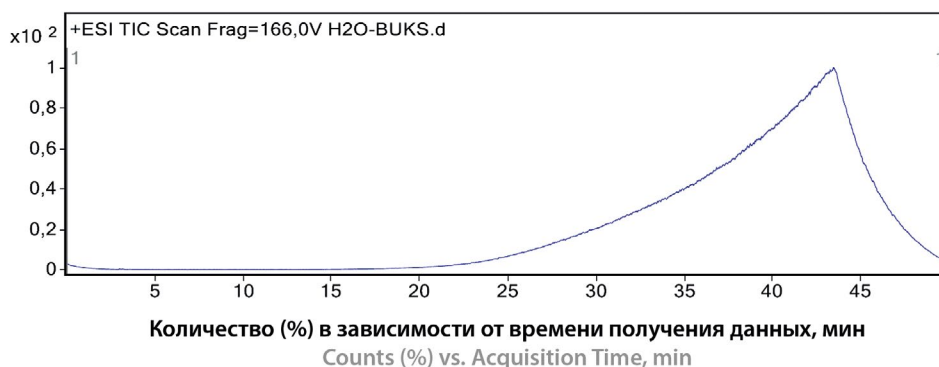


Рисунок 2. Хроматограмма образца сравнения, ВЭЖХ-МС

Figure 2. Chromatogram of the reference sample, HPLC-MS

Таблица 3. Результаты разделения и детектирования экстрагируемых и вымываемых веществ методом ИСП-МС

Table 3. Results of separation and detection of extractable and leachable substances by IS-MS

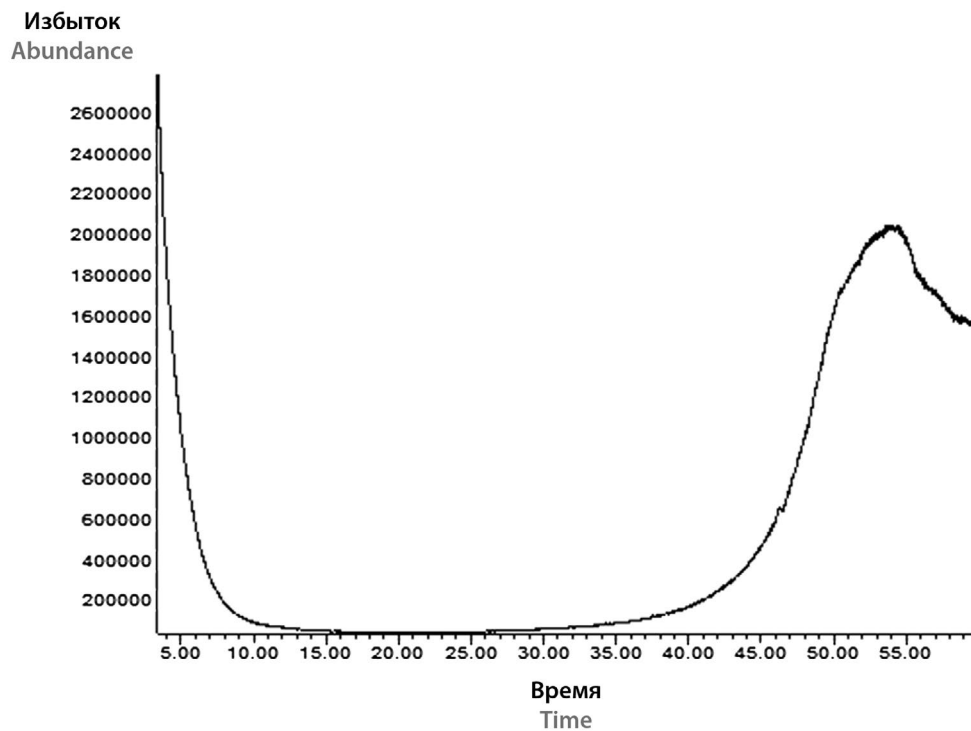
Элемент Element	Предел количественного обнаружения (ПКО), нг/мл Limit of quantitation (LOQ), ng/mL	Результат Result	Элемент Element	Предел количественного обнаружения (ПКО), нг/мл Limit of quantitation (LOQ), ng/mL	Результат Result
Li	0,4	Не обнаружено Not detected	Cu	0,1	Ниже ПКО Below LOQ
B	4	Не обнаружено Not detected	Zn	7,0	Не обнаружено Not detected
Mg	1,9	Ниже ПКО Below LOQ	As	0,06	Не обнаружено Not detected
Al	6	Не обнаружено Not detected	Sr	0,05	Не обнаружено Not detected
Si	34	Ниже ПКО Below LOQ	Mo	0,4	Не обнаружено Not detected
Ca	5	Не обнаружено Not detected	Cd	0,011	Не обнаружено Not detected
Ti	0,4	Не обнаружено Not detected	Sn	0,2	Не обнаружено Not detected
V	0,15	Ниже ПКО Below LOQ	Sb	0,1	Не обнаружено Not detected
Cr	0,1	Ниже ПКО Below LOQ	Ba	0,08	Не обнаружено Not detected
Mn	0,16	Не обнаружено Not detected	W	0,04	Не обнаружено Not detected
Fe	5	Ниже ПКО Below LOQ	Pt	0,05	Не обнаружено Not detected
Co	0,01	Не обнаружено Not detected	Hg	0,04	Не обнаружено Not detected
Ni	0,4	Не обнаружено Not detected	Pb	0,1	Ниже ПКО Below LOQ

ков к раствору сравнения, которым является чистый растворитель.

Обнаружение элементарных примесей, металлов и неорганических молекул проводили методом ИСП-МС, результаты представлены в таблице 3. Данный вид экстрагируемых веществ не обнаруживает

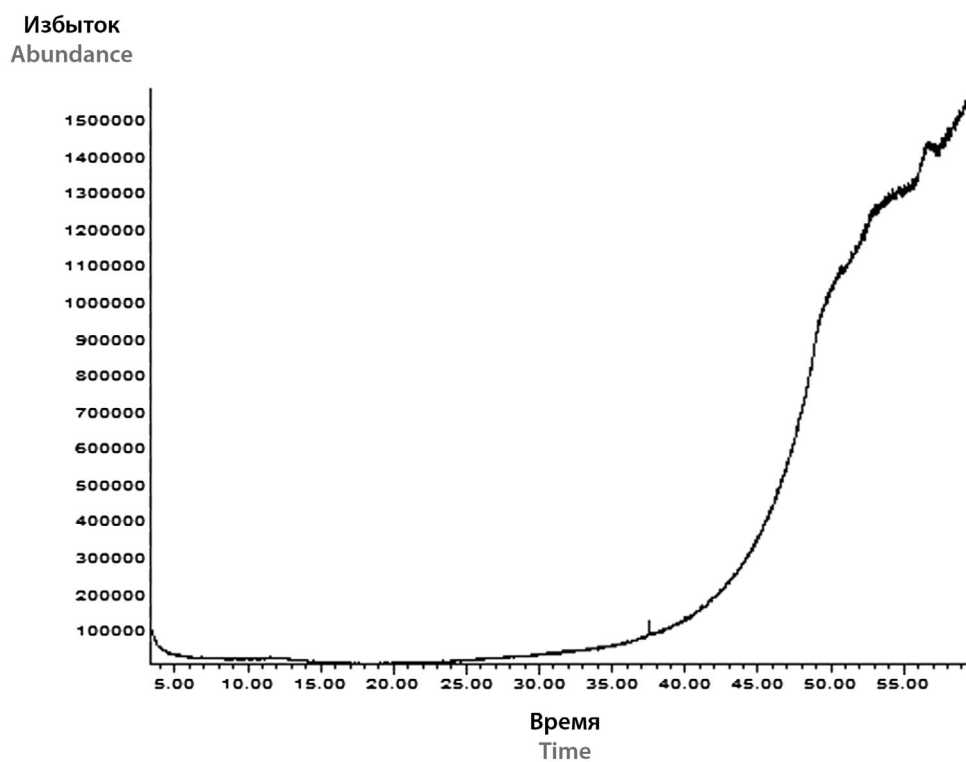
ся или находится в концентрации ниже предела количественного обнаружения.

Согласно полученным результатам исследования методом экстракции материала первичной упаковки значения содержания всех экстрагируемых веществ находятся в пределах безопасного диапазона.



**Рисунок 3.** Хроматограмма экстракта полиэтиленовой упаковки, полученного с использованием растворителя, ГХ-МС

**Figure 3.** Chromatogram of polyethylene packaging extract with solvent, GC-MS



**Рисунок 4.** Хроматограмма образца сравнения, ГХ-МС

**Figure 4.** Chromatogram of the reference sample, GC-MS



Результаты определения срока годности спрея сангвиритрина по трем последовательным сериям продемонстрировали стабильность по всем параметрам спецификации в течение 12 месяцев (время наблюдения, исследования продолжаются) в долгосрочных исследованиях и 6 месяцев в ускоренных испытаниях. Таким образом, срок годности разработанной лекарственной формы должен составить 2 года. В состав лекарственной формы не вводили консерванты, так как само лекарственное вещество обладает широким спектром антимикробного действия.

Результаты по изучению и оценке противомикробной активности исследуемого спрея сангвиритрина по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре полости рта представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Оценка противомикробной активности спрея сангвиритрина**

**Table 4. Evaluation of the antimicrobial activity of sangviritrin spray**

Вид/Штамм Species/ Strain	Результат Result	Вид/Штамм Species/ Strain	Результат Result
<i>Staphylococcus aureus</i> 4040	+	<i>Pseudomonas aeruginosae</i> 3086	–
<i>Staphylococcus aureus</i> 2072	+	<i>Pseudomonas aeruginosae</i> 9117	–
<i>Staphylococcus aureus</i> B-1380	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 12	+
<i>Staphylococcus aureus</i> 2004	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 811	+
<i>Staphylococcus aureus</i> B-1378	+	<i>Klebsiella pneumoniae</i> B-903	+
<i>Staphylococcus aureus</i> 30 ORSA	+	<i>Streptococcus pyogenes</i> N B-7612	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	<i>Escherichia coli</i> 11	+
<i>Candida albicans</i> 7156	+	<i>Escherichia coli</i> 6883	+
<i>Candida albicans</i> 24433	+	<i>Escherichia coli</i> 6835	+
<i>Candida albicans</i> Э1	+	<i>Escherichia coli</i> 6840	+
<i>Pseudomonas aeruginosae</i> 3842		–	

**Примечание.** «+» – подавление роста микроорганизма и образование зон лизиса.

**Note.** "+" – suppression of microorganism growth and formation of lysis zones.

Как видно из данных таблицы, разработанный спрей сангвиритрина обладает широким спектром действия как на грамотрицательные, так и на грамположительные бактерии, а также грибы рода *Candida*, что говорит о перспективности его использования для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта.

## Заключение

Проведено изучение технологических характеристик разработанного ранее спрея сангвиритрина. Минимальный объем наполнения флакона составил 31 мл. Показано, что отсутствуют требования к первичной прокатке дозатора спрея, очистке дозатора после использования, встряхиванию. Изучены методами ВЭЖХ-МС и ГХ-МС экстрагируемые вещества из полиэтиленовых флаконов (ООО «СРП Групп», Россия), в ходе эксперимента продемонстрировано, что данные вещества присутствуют в концентрациях ниже порогового значения и не могут отрицательно воздействовать на безопасность лекарственного препарата.

Для разработанной лекарственной формы в рамках долгосрочных исследований продемонстрирована стабильность в течение 12 месяцев, а на основании ускоренных испытаний определен срок годности спрея, который составил 2 года. Изучение антимикробной активности спрея сангвиритрина показало его эффективность против 18 штаммов бактерий и трех штаммов грибов.

## Литература

- Shallcross L. J., Davies S. C. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(11):2883–2885. DOI: 10.1093/jac/dku346.
- Baker R. E., Mahmud A. S., Miller I. F., Rajeev M., Rasambainarivo F., Rice B. L., Takahashi S., Tatem A. J., Wagner C. E., Wang L.-F., Wesolowski A., Metcalf C. J. E. Infectious disease in an era of global change. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(4):193–205. DOI: 10.1038/s41579-021-00639-z.
- Онищенко Г. Г. О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекционными болезнями. *Стерилизация и госпитальные инфекции*. 2006;1:5–7.
- Покровский В. И., Семина Н. А., Ковалева, Е. П. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций в Российской Федерации. *Стерилизация и госпитальные инфекции*. 2006;1:8–11.
- Scheffler R. J., Colmer S., Tynan H., Demain A. L., Gullo V. P. Antimicrobials, drug discovery, and genome mining. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2013;97(3):969–978. DOI: 10.1007/s00253-012-4609-8.
- Baran A., Kwiatkowska A., Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance—A Short Story of an Endless Arms Race. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5777. DOI: 10.3390/ijms24065777.
- Абросимова О. Н., Пивоварова Н. С., Буракова М. А., Шибитченко Т. С. Разработка технологии и состава средства для полости рта на основе фитосубстанций. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(4):37–45. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45.
- Анурова М. Н., Дорохина Я. А., Гуленков А. С., Демина Н. Б., Король Л. А., Мизина П. Г. Фармацевтическая разработка спрея сангвиритрина для лечения воспалительных заболеваний ротовой полости. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):160–170. DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1851.

9. Kozak M., Pawlik A. The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5231. DOI: 10.3390/ijms24065231.
10. Кабанова А. А., Походенько-Чудакова И. О., Плотников Ф. В. Современные представления об этиологии инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Аналитический обзор литературы. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;1(4):21–26.
11. Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B.C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics*. 2020;9(6):312. DOI: 10.3390/antibiotics9060312.
5. Scheffler R. J., Colmer S., Tynan H., Demain A. L., Gullo V. P. Antimicrobials, drug discovery, and genome mining. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2013;97(3):969–978. DOI: 10.1007/s00253-012-4609-8.
6. Baran A., Kwiatkowska A., Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance—A Short Story of an Endless Arms Race. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5777. DOI: 10.3390/ijms24065777.
7. Abrosimova O. N., Pivovarova N. S., Burakova M. A., Shebitchenko T. S. Development of Technology and Composition of the Medicinal Product for Oral Cavity Based on Phytosubstances. *Drug development & registration*. 2021;10(4):37–45. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-37-45.

## References

1. Shallcross L. J., Davies S. C. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(11):2883–2885. DOI: 10.1093/jac/dku346.
2. Baker R. E., Mahmud A. S., Miller I. F., Rajeev M., Rasambainarivo F., Rice B. L., Takahashi S., Tatem A. J., Wagner C. E., Wang L.-F., Wesolowski A., Metcalf C. J. E. Infectious disease in an era of global change. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(4):193–205. DOI: 10.1038/s41579-021-00639-z.
3. Onishchenko G. G. On the incidence of nosocomial infectious diseases. *Sterilization and hospital infections*. 2006;1:5–7. (In Russ.)
4. Pokrovsky V. I., Semina N. A., Kovaleva E. P. Epidemiology and prevention of nosocomial infections in the Russian Federation. *Sterilization and hospital infections*. 2006;1:8–11. (In Russ.)
8. Anurova M. N., Dorokhina Ya. A., Gulenkov A. S., Demina N. B., Korol L. A., Mizina P. G. Pharmaceutical development of sangviritrin spray for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. *Drug development & registration*. 2025;14(1):160–170. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2025-14-1-1851.
9. Kozak M., Pawlik A. The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5231. DOI: 10.3390/ijms24065231.
10. Kabanova A. A., Pokhodenko-Chudakova I. O., Plotnikov F. V. Present-day conceptions on etiology of infectious and inflammatory processes in the maxillofacial region. Analytical review of the literature. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2015;1(4):21–26. (In Russ.)
11. Bhattacharya S., Sae-Tia S., Fries B.C. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics*. 2020;9(6):312. DOI: 10.3390/antibiotics9060312.