

**Бровченко Богдан Витальевич**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА  
ИЗМЕЛЬЧЕННОГО СЫРЬЯ И ПРЕПАРАТОВ СОЛОДКИ**

14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор

Валентина Алексеевна Ермакова

**Официальные оппоненты:**

**Киселева Татьяна Леонидовна** - доктор фармацевтических наук, профессор, некоммерческая организация «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов»; директор НИЦ - президент НО «Профессиональная ассоциация натуротерапевтов»

**Потанина Ольга Георгиевна** - доктор фармацевтических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Центр научных исследований и разработок, Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра), директор

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научно-исследовательское учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)

Защита состоится «30» сентября 2020 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119019, г. Москва, Никитский бульвар, д. 13.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1, и на сайте <http://sechenov.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020г.

**Ученый секретарь**

Диссертационного Совета ДСУ 208.002.01  
доктор фармацевтических наук  
профессор

**Демина Наталья Борисовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Лекарственные препараты из корней солодки, обладающие богатым комплексом биологически активных соединений (БАС), занимают одно из ведущих мест среди всех растительных препаратов, имеют широкий диапазон действия и применяются в отечественной и зарубежной практической медицине при самых различных нозологиях: заболевания верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, мочеполовых органов, лечение вирусных заболеваний, ВИЧ-инфекции и др.

Отечественные и зарубежные публикации единодушно подтверждают эффективность лекарственных средств из солодки, благодаря группе основных действующих веществ – тритерпеновых гликозидов, в частности, глицирризиновой кислоты и ее производных.

Растущая популярность препаратов из данного вида сырья ставит вопрос о необходимости введения в оборот новых лекарственных форм и в таком сегменте препаратов, как измельченное фасованное лекарственное растительное сырье. В том числе в группе дозированных препаратов в одноразовых пакетах - фильтр-пакетах, для других групп растительных препаратов, представленных на рынке более 20 лет. Спрос на данную форму выпуска, выпускающуюся на современном высокопроизводительном оборудовании (СВО), пока не может быть удовлетворен из-за отсутствия стандартизированной технологии и соответствующих нормативных документов. Поэтому измельченные корни солодки выпускаются лишь расфасованные в пачки и входят в состав лекарственных сборов.

В связи с этим актуальны исследования по обоснованию аналитических характеристик и технологических свойств качества новой лекарственной формы, представляющей собой смесь (композицию) порошка солодки и резано-прессованных корней солодки для производства ее в фильтр-пакетах.

Весьма актуальным является гармонизация методов контроля качества сырья солодки, субстанций и препаратов из них по содержанию глицирризиновой кислоты, прежде всего, в РФ и странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), а также с ведущими мировыми фармакопеями. Гармонизация могла бы отвечать интересам нашего государства, являющегося обладателем обширных ареалов солодки и запасов ее сырья, используемого как источник для изготовления лекарственных препаратов, в том числе для получения глицирризиновой кислоты (ГК), которая, наряду с сырьем солодки, в значительных объемах экспортируется в страны Востока и ЕС. Учитывая тот факт, что Россия имеет значительные запасы сырья солодки с высоким содержанием ГК по сравнению со странами-импортерами российского сырья, актуальным является достоверное определение содержания ГК. В настоящее время ГФ РФ XIV предлагает устаревший метод спектрофотометрии, показывающий завышенное содержание ГК и не позволяющий сопоставить полученные результаты с нормами зарубежных фармакопей.

Актуальными, является использование порошка мелкой фракции корней солодки, богатого комплексом БАС, рекомендуемого в качестве растительной субстанции для изготовления дозированного препарата в фильтр-пакетах. Значительные потери мелкой фракции солодки могут приводить к нерациональному использованию запасов сырья солодки.

Кроме того, данная работа закладывает основу для дозирования не только измельченных корней, но и контроля дозы ГК в водном извлечении из фильтр-пакетов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Солодка, ее химический состав, фармакологические свойства препаратов на ее основе и их эффективность достаточно изучены. Наиболее известными российскими авторами-исследователями солодки можно считать В.И. Литвиненко, А.С. Аммосова, Г.А. Толстикова, С.А. Вичканову, Р.М. Кондратенко. Однако, публикаций о переработке сырья солодки для получения нативных препаратов, ограниченное количество. Некоторые сведения о технологических свойствах солодки при ее измельчении и использовании в сборах приводятся А.И. Муравьевым. Практически нет информации о результатах экспериментального прессования порошка солодки, дозированного ЛП из смеси субстанций – порошка солодки и гранул резано-прессованных корней.

### **Цель исследования**

Совершенствование методов контроля качества сырья солодки и продуктов его переработки: измельченного сырья, порошков, гранул резано-прессованных и их смеси (композиции).

### **Задачи исследования**

В задачи диссертационной работы для достижения поставленной цели входило следующее.

1. Проведение информационно-аналитического исследования по данным научной литературы химического состава солодки, фармакогностических, фармакологических, технологических, физико-химических свойств солодки и ее препаратов, а также свойств глицирризиновой кислоты и современных аналитических методов контроля ее содержания в сырье и препаратах солодки.

2. Сравнительное исследование физико-химических свойств измельченных корней солодки, продуктов переработки сырья солодки и нового лекарственного препарата, представляющего собой смесь (композицию) двух растительных субстанций порошка солодки и гранул резано-прессованных корней солодки, фасованную в фильтр-пакеты.

3. Изучение фармакопейных показателей качества, характеризующих гранулы резано-прессованных корней солодки, порошок и смесь (композицию) из данных ингредиентов на основе изготовленных экспериментальных образцов.

4. Разработка характеристик подлинности нового лекарственного препарата на основании сравнительного фармакогностического анализа измельченных корней солодки, порошка и гранул резано-прессованных корней солодки.

5. Разработка и валидация ВЭЖХ-методики количественного определения глицирризиновой кислоты (ГК). Оценка содержания ГК в сырье солодки и продуктах его переработки (субстанциях и композиции).

6. Определение показателей качества гранул резано-прессованных и композиции.

7. Изучение качества водных извлечений из измельченных корней солодки и нового препарата солодки, фасованного в фильтр-пакеты.

8. Разработка проектов ФС на субстанцию растительного происхождения «Солодки корни резано-прессованные» и растительный лекарственный препарат «Солодки корни (смесь порошка 80% и гранул резано-прессованных 20%), фильтр-пакеты по 1,5 г., а также проекта инструкции по медицинскому применению разработанного препарата. Предположительное торговое наименование нового РЛП - Гранусол.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведено сравнительное изучение аналитических характеристик крупного порошка, гранул резано-прессованных и смеси (композиции). Определены характеристики подлинности и показатели качества субстанции растительного происхождения (гранулы резано-прессованные) и композиции, которые положены в основу разработанных проектов нормативных документов.

Разработана и валидирована ВЭЖХ методика количественного определения содержания глицирризиновой кислоты (ГК) в сырье солодки. Определено содержание ГК в сырье солодки и продуктах ее переработки. Проведены сравнительные исследования качества изучаемых образцов сырья, субстанции и ЛРП методами спектрофотометрии и ВЭЖХ, результаты которых подтверждают целесообразность включения ВЭЖХ методики в ГФ РФ. Разработан оптимальный режим получения водных извлечений из препарата, фасованного в фильтр-пакеты. По результатам исследований водных извлечений разработан проект Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретически и экспериментально обоснована целесообразность использования крупного порошка и гранул резано-прессованных (ГРП) для получения композиции, обладающей свойствами необходимыми для фасовки ее в фильтр-пакеты. Исследованы и описаны характеристики полученных образцов, теоретически и экспериментально подтверждающие возможность фасовки данной смеси в фильтр-пакеты на современном высокопроизводительном оборудовании (СВО).

Научно обоснованы характеристики подлинности и показатели качества субстанций из корней солодки (порошок и гранулы резано-прессованные корней солодки) и нового лекарственного растительного препарата, в том числе, обоснована целесообразность количественного определения глицирризиновой кислоты методом ВЭЖХ.

Результаты исследований положены в основу проектов фармакопейных статей на субстанцию растительного происхождения из корней солодки (Солодки корни. Гранулы резано-прессованные) и новый дозированный лекарственный препарат Гранусол (Солодки корни. Смесь порошка и гранул резано-прессованных в фильтр-пакетах).

Для контроля субстанций и препарата разработана, валидирована и введена в проекты нормативных документов ВЭЖХ - методика, позволяющая достоверно определять

содержание глицирризиновой кислоты (ГК), которая может быть рекомендована для включения в ФС ГФ РФ на корни солодки, взамен устаревшего метода спектрофотометрии.

Новая методика позволит гармонизировать норму содержания ГК в корнях солодки и метод ее количественного определения с ведущими мировыми фармакопеями. Более селективное определение ГК методом ВЭЖХ позволит российским поставщикам сырья и субстанций солодки более рационально использовать их в зависимости от содержания ГК.

Использование мелкой фракции корней солодки с высоким содержанием ГК для изготовления субстанции, позволит сохранить сырье высокого качества, в том числе природные запасы сырья солодки, интерес к которому повышается с каждым годом.

ВЭЖХ методика количественного определения ГК прошла апробацию в Московской лаборатории ФГБУ ИМЦЭУАОСМП Росздравнадзора и получила положительную оценку.

Определение характеристик подлинности при анализе качества препаратов на основе корней солодки внедрены в контрольно-аналитической лаборатории ООО Фирма «Здоровье».

Результаты фармакогностических исследований внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Результаты разработки характеристик подлинности и показателей качества сырья солодки различных способов переработки (субстанция и ЛРП).
- Разработка и валидация ВЭЖХ методики количественного определения глицирризиновой кислоты в сырье солодки.
- Обоснование подходов к изготовлению субстанций из корней солодки – порошка и гранул резано-прессованных, а также нового дозированного лекарственного препарата с применением указанных субстанций.
- Результаты исследований по оценке качества корней солодки различных способов переработки с использованием методики ВЭЖХ, а также оценка качества водных извлечений из полученного лекарственного препарата.
- Проекты нормативных документов на субстанцию растительного происхождения – гранулы резано-прессованные и новый дозированный лекарственный препарат, состоящий из смеси (композиции) порошка солодки и гранул резано-прессованных, под торговым названием Гранусол. Проект Инструкции по медицинскому применению препарата Гранусол.

#### **Методология и методы исследования**

Руководствуясь методологией фармакогностического исследования, в работе использовались приведенные ниже методы: стандартизация исходного сырья, субстанций растительного происхождения, растительных лекарственных препаратов; спектрофотометрия, хроматографирование с применением различных типов

детектирования (ТСХ, ВЭЖХ); фармакопейные методики ГФ РФ XIII и ГФ РФ XIV при организации экспериментального изготовления образцов для исследований в данной работе.

Статистическая обработка результатов выполнена в соответствии с требованиями ГФ XIII изд., с использованием ПО «Microsoft Office Excel»

### **Достоверность научных положений и выводов**

В основу выводов, объяснений и рекомендаций положены многочисленные результаты экспериментальных исследований, а также значительный объем соответствующих научных публикаций отечественных и зарубежных авторов. Аналитические и фармакогностические экспериментальные работы выполнялись на поверенных приборах и аттестованном оборудовании с подтверждением соответствующими документами. Отчет о валидации методики, разработанной автором, свидетельствует о воспроизводимости и достоверности результатов.

### **Апробация результатов исследования**

Основные результаты исследований доложены на научных форумах: 1 Съезде натуротерапевтов России (Москва, 2009 г.); V научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» Институт фармации и трансляционной медицины (Москва, 2017 г.); Международной научной конференции ВИЛАР, (Москва, 2018 г., 2019 г.), а также научно-практических конференциях кафедры фармакогнозии ММА им. И.М Сеченова 2008 г., 2009 г., 2010 г. Совместном заседании кафедр фармацевтического естествознания и фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (Москва, 2020 г.)

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют формуле паспорта специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», в частности пунктам 2,3,5,6.

### **Личный вклад автора**

Выбор объекта исследования и направленности исследования принадлежит лично автору и является последовательным продолжением его дипломной работы, выполненной на базе АО «Красногорсклексредства» и кафедры фармакогнозии ММА им. И.М. Сеченова. Автором разработана последовательность изготовления продуктов переработки из корней солодки - субстанции и новой лекарственной формы корней солодки. Автором теоретически обоснована и практически выполнена разработка ВЭЖХ методики определения глицирризиновой кислоты в новой лекарственной форме, ее валидация и оценка качества сырья солодки разных способов переработки с использованием этой методики. Автором выполнена работа по экспериментальному обоснованию приготовления водного извлечения из вновь разработанного дозированного в фильтр-пакеты

лекарственного средства, состоящего из смеси порошка и гранул резано-прессованных солодки.

На всех этапах исследований от выбора объекта и цели исследования до внедрения в практику результатов работы, личный вклад автора является решающим.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработаны проекты фармакопейных статей на субстанцию растительного происхождения из корней солодки «Солодки корни. Гранулы резано-прессованные» и новый лекарственный растительный препарат из корней солодки «Гранусол». Солодки корни (смесь порошка корней солодки и гранул резано-прессованных корней солодки).

### **Связь исследования с проблемным планом фармацевтической науки**

Выполнение диссертационной работы проводилось в соответствии с тематикой научно-исследовательской работы на кафедре фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 172 стр., включая приложения (основной текст 122 стр.) машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 4-х экспериментальных глав, выводов, библиографического указателя, включающего 256 источников, из которых 127 на иностранных языках и 6-и приложений. Работа иллюстрирована 25 рисунками, 57 таблицами, 1 диаграммой.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 статей в профильных журналах, включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Министерства образования и науки РФ, одна из которых в журнале, входящем в международные базы данных (индексируемых в Scopus).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объекты исследования**

Объектами исследований послужили измельченные корни солодки (КС), фасованные в пакеты, производства АО «Красногорсклексредства» (КРЛС), ООО Фирма «Здоровье» (ЗД), ООО «Лекра-СЭТ» (ЛС); опытно-промышленные образцы крупного порошка, гранул резано-прессованных и смеси (композиции), предлагаемой для фасовки в фильтр-пакеты по 1,5 г (под соответствующими обозначениями – КП, ГРП, смесь (композиция)).

Изучение принципов получения корней солодки на современном высокопроизводительном оборудовании (СВО), получения порошков, их прессования и смешивания проводили на АО «Красногорсклексредства». Конечный продукт в фильтр-пакетах получали на экспериментальном производстве ООО «М-ФАРМ».



## Материалы и методы исследования

Для получения продуктов переработки корней солодки использовались корни солодки голой и солодки уральской неочищенной (*Glycyrrhizae naturalis*).

Микроскопия. Подготовка микропрепаратов проводилась следующим образом: 0,1-0,2 г порошка помещали в химический стакан на 50 мл, приливали 5 мл 2,5 %-ного раствора NaOH и кипятили в течение 30 секунд, после чего порошок дробно промывали 100-150 мл дистиллированной воды методом декантации при условии практически полного осаждения частиц сырья. Последний раз воду осторожно сливали, лопаточкой или скальпелем порошок переносили в каплю включающей жидкости (раствор глицерина (1:1) или раствор хлоралгидрата), накрывали покровным стеклом, слегка надавливали на него обратной стороной препаровальной иглы для равномерного распределения жидкости под стеклом, прогревали и рассматривали под микроскопом.

Для получения микрофотографий использовали микроскоп OlympusCX-41 (Япония) с тринокулярным тубусом, с увеличением 10x и фиксатором цифровой камеры, снабжённым четырехпозиционным револьвером объективов, объективами 4x, 10x, 20x, 40x, 100x и цифровой камерой (OlympusDigitalCameraC-3000). Фотографии обработаны в программе обработки графики и изображений CorelPhotoPaint.

Определение экстрактивных веществ проводили по методике ОФС.1.5.3.0006.15 ГФ РФ XIV. Определение содержания глицирризиновой кислоты (ГК) проводили по методике ФС 2.5.0040.15 ГФ РФ XIV на спектрофотометре марки «Cary 300 UV-VS Spectrophotometer».

Определение содержания ГК проводили вновь разработанным методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Валидация методики проводилась в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 ГФ РФ XIII.

Для анализа использовалась система ВЭЖХ Agilent 1200 с фотодиодноматричным детектором (Agilent Technologies, США). Неподвижная фаза – C18; колонка Phenomenex Luna® C18(2) 250 x 4,6 мм, заполненная сорбентом с размером частиц 5 мкм с предколонкой C18, 4x3,0 мм. Состав подвижной фазы – 5 % водный раствор ортофосфорной кислоты:ацетонитрил – (60:40). Скорость потока 1,0 мл/мин, изократический режим элюирования. Температура колонки 30 °С. Объем вводимой пробы 10 мкл. Детектирование проводили при длине волны 254 нм. Время хроматографирования – 15 мин.

Пробоподготовка. Растворитель метанол и вода для хроматографии в соотношении 30:70. Испытуемый раствор. 0,5 г (точная навеска) измельченных корней солодки, размером частиц проходящих сквозь сито 0,2 мм помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 100 мл растворителя, закрывали пробкой, перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 30 минут. По истечении установленного времени, колбу вынимали из УЗ-ванны, давали раствору остыть в течение 10 мин, затем снова обрабатывали ультразвуком в течение 30 минут. Давали раствору отстояться 10 мин. С помощью

механического дозатора отбирали 5 мл раствора из центра колбы и фильтровали через фильтр типа «Миллипор» (0,45 мкм) или аналогичный, отбрасывая первый мл фильтрата.

В качестве стандартного образца использовалась соль глицирризиновой кислоты – глицирризинат аммония (Ammonium Glycyrrhizate USP, Catalog # 1029929, Lot F0L228, США). Реактивы с маркировкой чистоты «ХЧ», «ЧДА», «ОСЧ». Влажность испытуемых образцов определяли по методике ОФС.1.5.3.0007.15 ГФ XIII. При измерении pH водных извлечений применяли pH-метр марки «EUTECH INSTRUMENTS pH 510 pH/mV/oC meter». pH-метр откалиброван по стандартным буферным растворам марки «TQC».

Для ТСХ использовали пластинки марки «Merck DC – Alufolien Kieselgur F-254. В качестве стандартных образцов (СО) применяли моноаммония глицирризинат и ликвиритин фирмы «Sigma Aldrich». Подвижная фаза н-бутанол:ледяная уксусная кислота:вода в соотношении 7:1:2. Детектирование с помощью ванилинового реактива и последующего нагревания в сушильном шкафу при  $t=105$  °С.

Отвар из измельченных корней солодки (КС) получали в соответствии с Инструкцией по применению, утвержденной МЗ РФ. Настои из композиции получали следующим образом: 1-2 фильтр-пакета в эмалированной посуде заливали 100-200 мл кипящей воды, настаивали 30 минут, фильтр-пакеты отжимали, настоем доводили кипяченой водой до первоначального объема.

Одноразовые пакеты для фасовки смеси изготавливали из бумаги термосвариваемой, пористой, не размокаемой, плотностью 23,0 г/м<sup>2</sup>.

Качество водных извлечений оценивали по содержанию сухого остатка в соответствии с требованиями ОФС 1.4.1.0018.15 ГФ XIII. Все определения проводили в шестикратной повторности. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с ОФС 1.1.0013.15 ГФ XIII.

Оборудование, использованное для переработки сырья солодки. Дробильная машина резального типа марки «Rotoplex» (Германия). Используется для получения крупного и средне-крупного порошков. Пневмосепаратор типа «Зиг-Заг» 3М с регулятором «Партнер» с дозировкой вибрации и воздушной камерой. Вентилятор высокого давления ВР 132-30 (Россия) предназначен для перемещения воздуха в системах пневмотранспорта. Вибросито автоматического типа ST 2 VIBRO (Россия) механическая машина для отсева мелких частей на фракции. Используется для просеивания частиц порошка и гранул резано-прессованных. Гранулятор (экструдер) типа ZLSP с плоской матрицей (Россия) используется для прессования порошков и изготовления гранул резано-прессованных. Мельница вальцового типа (Россия) для получения ГРП. Смеситель для смешивания КП и ГРП (Россия). Чаеразвесочная машина типа IMA C28 (Италия) для фасовки в фильтр-пакеты.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Изучение принципов получения гранул резано-прессованных корней солодки и оптимальной смеси (композиции) из порошка и гранул резано-прессованных корней солодки и их характеристики**

Исследуемым объектом является лекарственный растительный препарат (ЛРП) (корни солодки в фильтр-пакетах), состоящий из смеси (композиции) крупного порошка корней солодки и гранул резано-прессованных, дозированный по 1,5 г в фильтр-пакеты. Предлагаемое торговое наименование препарата - «Гранусол».

Для изготовления данного лекарственного препарата использовались корни солодки неочищенной (*Glycyrrhizae naturalis*).

Главной особенностью корней солодки, не позволяющей успешно дозировать ее порошок в фильтр-пакеты на современном высокопроизводительном оборудовании (СВО), является ее выраженная волокнистая структура. Подходы к изготовлению дозированного препарата предложены с учетом этой особенности корней солодки.

Ингредиенты, составляющие лекарственный препарат, приготовлены с применением различных способов переработки корней солодки: дробление, получение порошков, изготовление гранул резано-прессованных, получение смеси (композиции) и ее фасовка в фильтр-пакеты. Гранулы резано-прессованные приготовлены без использования вспомогательных веществ. Числовые характеристики конечного продукта и его ингредиентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики ЛРП (смесь КП:ГРП 80:20) и его ингредиентов

Числовые характеристики	КП	ГРП	ЛРП
Частиц размером от 2,0 до 0,5 мм, %	70,0	84,0	80,0
Частиц размером от 0,5 до 0,25 мм, %	Около 18,0	Около 16,0	Около 17,0
Частиц менее 0,18 мм	менее 1%	менее 1%	менее 1%
Насыпная плотность г/мл	0,24	0,54	0,31г

Влажность варьировала в пределах 6-9%. Установлено, что для получения качественного ГРП, в составе СКП (частицы размером менее 0,18 мм) должно быть от 5 до 10% частиц, не проходящих с/с 0,31 мм. Время воздействия на СКП насыщенного водяного пара – 2-3 минуты.

Изготовление ГРП позволяет рационально использовать пылевидную фракцию паренхимной части корней солодки с высоким содержанием ГК (до 12% методом СФМ), образующуюся в значительном количестве, как промежуточный продукт, при измельчении корней солодки на СВО.

Благодаря описанному методу прессования СКП, удалось изменить насыпную плотность композиции и преодолеть отрицательное влияние на фасовку гистологической структуры корней солодки – волокнистость, слабую сыпучесть.

Экспериментально доказана возможность фасовки в фильтр-пакеты на СВО лекарственного растительного препарата, состоящего из смеси крупного порошка корней солодки и гранул резано-прессованных корней солодки в соотношении 80:20. Масса фасовки 1,5 г.

## **Разработка характеристик подлинности и показателей качества сырья солодки различных способов переработки**

Подлинность сырья и продуктов переработки корней солодки определялась по внешним и микроскопическим признакам, а также ТСХ с использованием СО глицирризиновой кислоты и тимола.

Внешние признаки сырья солодки различных способов переработки.

Крупный порошок. Кусочки сырья различной формы, как правило, волокнистые желтого цвета или с остатками пробки серовато-коричневого или коричневого цвета, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм (рисунок 1).



Рисунок-1. КП



Рисунок-2. ГРП



Рисунок-3. Композиция

Гранулы резано-прессованные. Неоднородная смесь волокнистых кусочков и комочков от желтовато-коричневого до темно-коричневого цвета, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм (рисунок 2).

Смесь (композиция). Как видно на рисунке, композиция близка по внешнему виду к традиционному крупному порошку и представляет собой кусочки сырья различной формы, светло-желтого и желтого цвета, среди которых в большом количестве присутствуют обрывки групп волокон, а также частицы от желтовато-коричневого до темно-коричневого цвета. У КП, ГРП, композиции - запах слабый. Вкус водного извлечения приторно-сладкий (рисунок 3).

### **Микроскопический анализ сырья солодки различных способов переработки**

Основные анатомо-диагностические признаки корней солодки и продуктов их переработки представлены на рисунке 3.

При исследовании КП в поле зрения видны фрагменты пробки с многоугольными прямостенными клетками. Фрагменты паренхимы с друзами оксалата кальция, а также многочисленные сосуды ксилемы с пористым и смешанным типом вторичного утолщения стенок (рисунок 3В). Такие признаки характерны и для гранул резано-прессованных, отличие состоит лишь в том, что анатомической картине ГРП присущи все диагностические признаки крупного порошка, но группы механических волокон значительно меньше по размеру, что вполне согласуется с внешними признаками этого вида сырья. Кроме того, при исследовании ГРП в поле зрения встречаются не диагностируемые растительные частицы и посторонние примесные частицы (рисунок 3Г). В микроскопической картине композиции

сочетаются указанные выше признаки, крупного порошка и гранул резано-прессованных (рисунок 3Д, 3Е.).

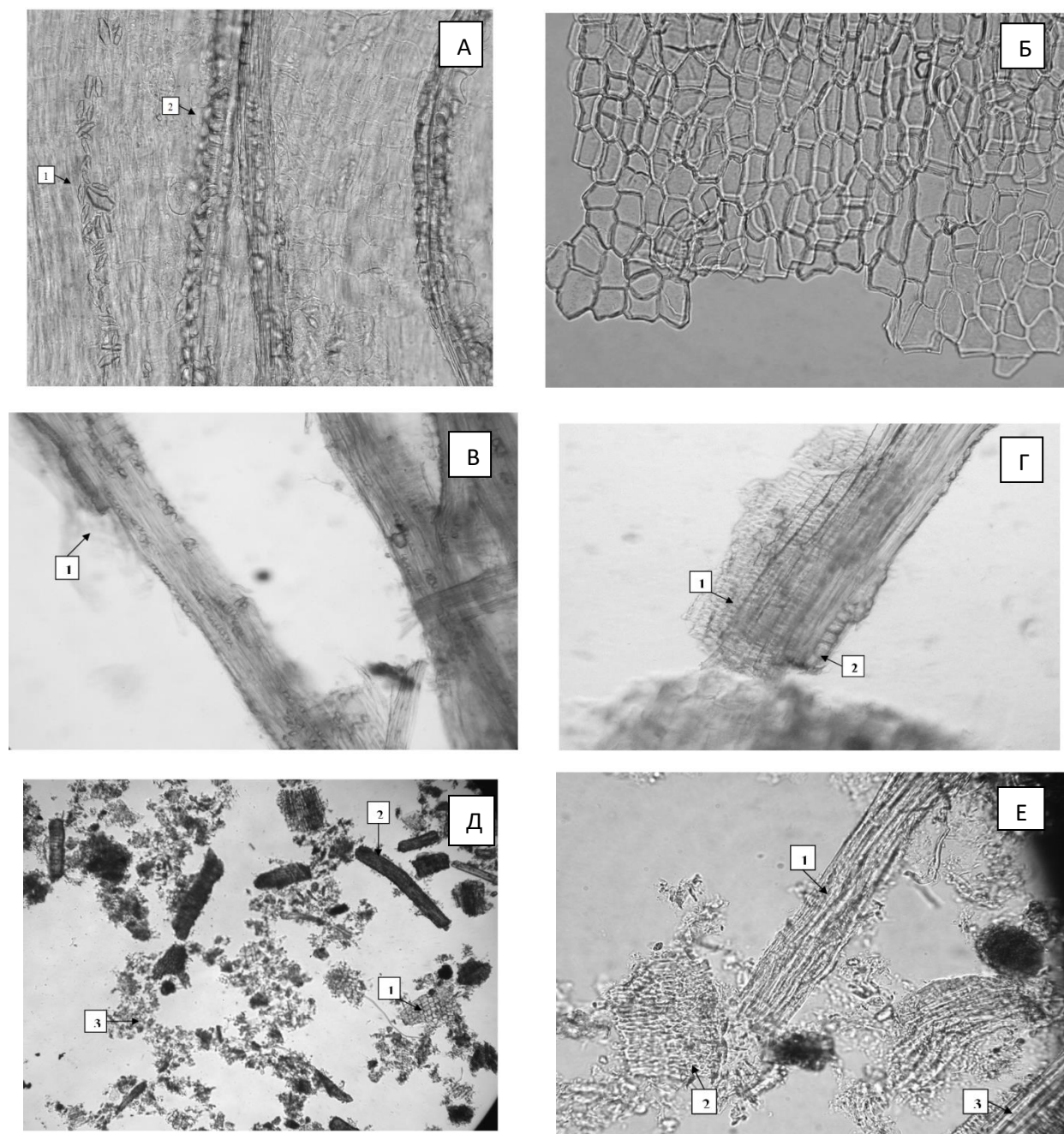


Рисунок-3.

- А.* Цельное сырье, давленный микропрепарат, увел. x200. 1. Группа призматических кристаллов оксалата кальция. 2. Волокна с кристаллоносной обкладкой в паренхиме коры.
- Б.* Цельное сырье, давленный микропрепарат, увел. x200 1. Фрагмент пробки.
- В.* Крупный порошок, давленный микропрепарат, увел x90 1. Группа механических волокон с кристаллоносной обкладкой.
- Г.* ГРП солодки, давленный микропрепарат, увел x400 1. Фрагмент проводящего сосуда. 2. Фрагмент кристаллоносной обкладки.
- Д.* Композиция, давленный микропрепарат, увел. x40 1. Фрагмент пробки 2. Обрывки механических волокон 3. Группа недиагностируемых тканей.
- Е.* Композиция, давленный

микропрепарат, увел. x200 1. Группа механических волокон. 2. Обрывки пористых сосудов ксилемы. 3. Группа сосудов ксилемы.

### Анализ испытуемых образцов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ)

Качественный анализ корней солодки проводили по методике *Европейской фармакопеи* статья 07/2006:0277 «Корни солодки».

*Приготовление исследуемого раствора.* Около 0,50 г (точная навеска) порошка корней солодки (0,25 мм) помещали в круглодонную колбу объемом 50 мл, добавляли 16,0 мл воды очищенной и 4,0 мл 25% соляной кислоты, нагревали на водной ванне с обратным холодильником 30 мин. Охлаждали и фильтровали. Фильтр высушивали при 105 °С 60 мин. в сушильном шкафу. Помещали фильтр в круглодонную колбу, прибавляли 20,0 мл эфира и нагревали на водяной бане при 40 °С с обратным холодильником 5 мин. Охлаждали и фильтровали. Выпаривали фильтрат досуха. Растворяли остаток в 5,0 мл эфира.

В качестве эталонных растворов растворяли 5,0 мг глицирризиновой кислоты и 5,0 мг тимола в 5,0 мл эфира.

Наносили на пластинку (Merck DC – Alufolien Kieselgur F-254) по 10 мкл каждого раствора. *Приготовление системы.* Раствор аммиак, вода, этанол (96%), этилацетат в соотношении 1:9:25:65. Пластину обрабатывали анисовым альдегидом, нагревали при 100-105 °С в течение 5-10 мин. Хроматограмма представлена на рисунке 4.

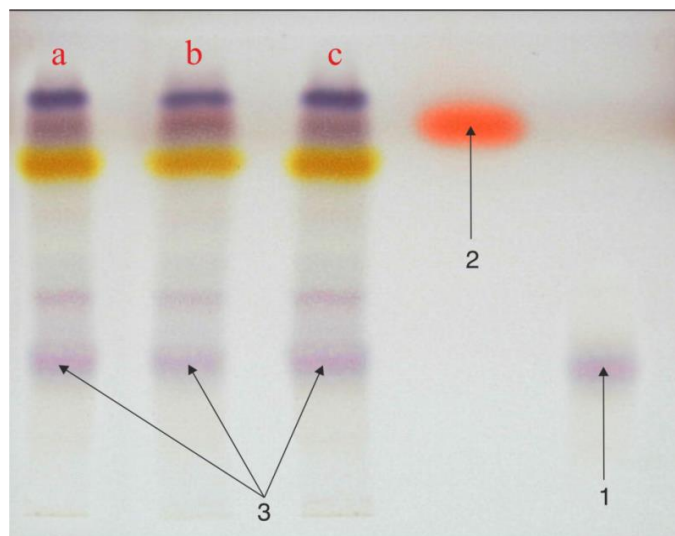


Рисунок-4. ТСХ – хроматограмма  
1-стандартный раствор ГК, 2-метчик тимол, 3-зоны адсорбции ГК испытуемого раствора.  
В качестве объектов сравнения использовали **a** - КС (фасованные в пачки), **b** - ГРП и **c** –  
Композиция.

### Показатели качества испытуемых образцов

В ходе экспериментальных исследований установлены числовые значения измельченности, влажности, золы общей и золы, не растворимой в HCL, ГК методом СФМ для каждого продукта, полученного в процессе переработки (Таблица 2).

Таблица 2

## Сравнительные числовые значения продуктов переработки корней солодки

№пп	Наименование значений	Наименование продуктов переработки и диапазон содержания, %		
		КП	ГРП	Смесь
1.	Частиц, не проходящих с/с 2,0мм	0,8 - 4,06	0,65 - 0,90	1,45 - 2,50
2.	Частиц, размером менее 0,18 мм	0,62-1,80	0,0 - 0,21	0,28- 0,93
3.	Зола общая	4,92 - 6,45	6,45 - 8,75	5,93 - 6,37
4.	Зола, не растворимая в 10% HCl	0,10 - 0,75	0,72 - 1,47	0,47 - 0,82
5.	Влажность	6,02 - 7,28	5,76 - 9,48	5,73 - 7,07
6.	Содержание ГК методом СФМ	6,31 - 7,66	15,12-16,05	10,21 - 12,07

Содержание экстрактивных веществ в измельченных корнях солодки и в композиции варьирует незначительно и, примерно, в одинаковых пределах: КС - от 44,1 до 45,3%; композиция – от 46,7 до 47,7%. В то время как в ГРП -значение изменяется от 51,6 до 60,0%. Как видно, смешивание КП и ГРП приводит к выравниванию значений и приближению их к значениям для КС.

Таблица 3

## Сравнительные значения содержания ГК в КС различных способов переработки (СФМ)

Наименование продукта	Содержание ГК, %	
	Минимальное значение	Максимальное значение
КС	14,22	17,26
КП	6,31	7,66
ГРП	15,12	16,05
Смесь (композиция)	10,21	12,07

Результаты определения содержания ГК свидетельствуют о том, что наибольшее ее количество обнаружено в образцах КС (17,26%) и ГРП (16,05%). Содержание ГК в Композиции (12,07%) приближается к среднему значению содержания ГК (15,63%) в КС. Наиболее низкое содержание ГК обнаружено в КП - 7,66%.

Высокое содержание глицирризиновой кислоты в ГРП, а значит, и в исходном продукте – СКП, подтверждает полезность использования хрупких мелких частей корней солодки, позволяющих восполнить содержание ГК в смеси и получить продукт идентичный КС, а также сохранить ценный продукт СКП и не утилизировать его.

### **Разработка и валидация методики определения содержания глицирризиновой кислоты в сырье солодки различных способов переработки**

Определение содержания ГК в корнях солодки проводили методом ВЭЖХ, который разрабатывался исходя из анализа литературных данных, а также с учетом стоимости реактивов и стандартных образцов. Принимая во внимание физико-химические свойства ГК и способность ее экстрагироваться с применением множества растворителей, была разработана и валидирована ВЭЖХ методика количественного определения ГК, новизной которой явились условия пробоподготовки в части подбора экстрагента и метода экстрагирования, позволявших максимально извлекать ГК из испытуемых образцов. В качестве стандартного образца был выбран аммония глицирризинат как наиболее

доступный, с его использованием была установлена пригодность хроматографической системы. Рисунок - 5.

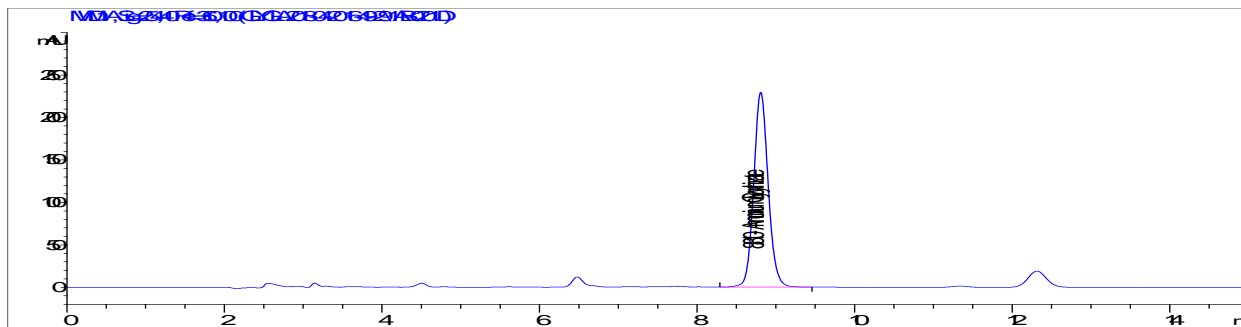


Рисунок - 5. ВЭЖХ хроматограмма стандартного образца глицирризиновой кислоты.

При определении пригодности хроматографической системы были установлены: Фактор асимметрии пика глицирризиновой кислоты - 1,1; Эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику глицирризиновой кислоты – 11436 т/т; Относительное стандартное отклонение пика глицирризиновой кислоты, рассчитанное по: - площадям 0,01%; - времени удерживания 0,04%; Соотношение сигнал/шум 26,9. Все показатели соответствовали фармакопейным критериям приемлемости.

Валидация методики была проведена в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик ГФ РФ XIII» по параметрам: специфичность, линейность, предел количественного определения, правильность, прецизионность (повторяемость, сходимость).

Для подтверждения специфичности нами были получены хроматограммы стандартного раствора, на хроматограмме холостого раствора (Рисунок – б) отсутствуют мешающие определению пики, времена удерживания стандартного и испытуемого растворов совпадают и составляет около 9 мин, что позволяет достоверно определить ГК в испытуемом растворе.

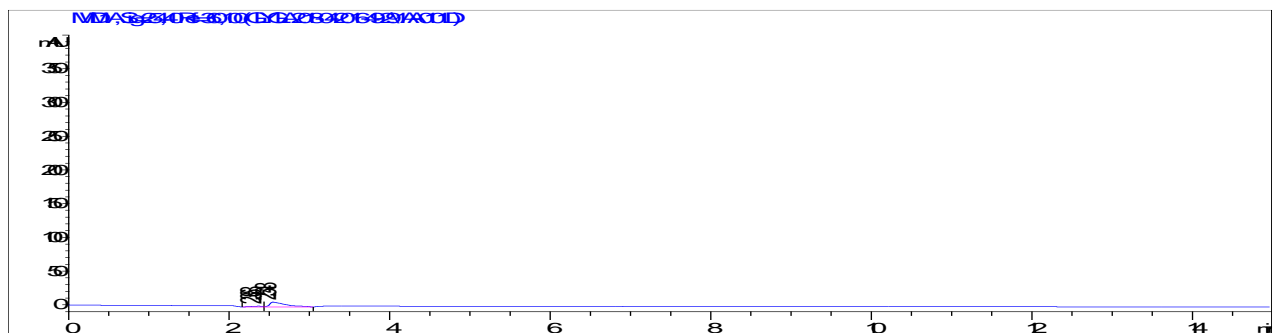


Рисунок - 6. ВЭЖХ хроматограмма холостого раствора

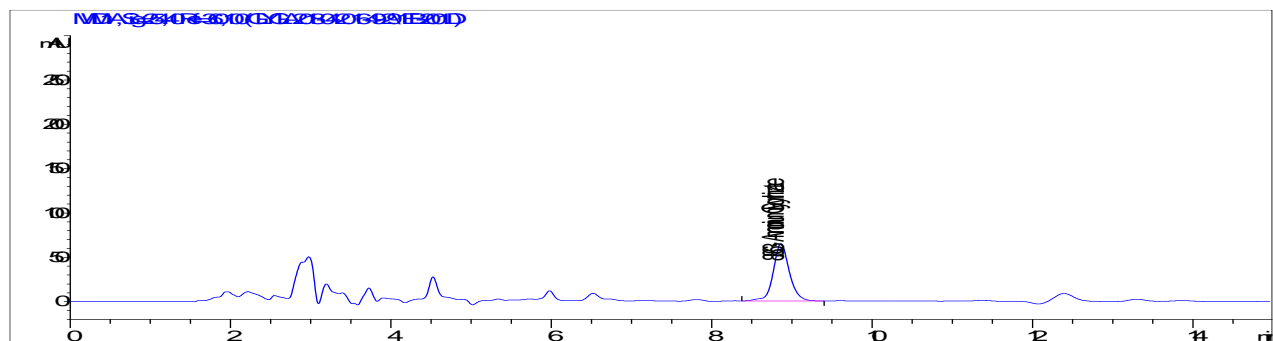


Рисунок – 7. Типичная ВЭЖХ хроматограмма испытуемого раствора



Для определения линейности приготовили растворы с уровнем концентраций глицирризиновой кислоты 80 %, 90 %, 100 %, 110 % и 120% (0,539-0,808мг/мл). По результатам измерений, методом регрессионного анализа, установлена математическая зависимость площади пика глицирризиновой кислоты от ее концентрации в растворе. График зависимости имеет линейный вид:  $Y = 30,145 \cdot X - 156,11$  ( $r=0,9982$ ) (рисунок 5.3.1.).

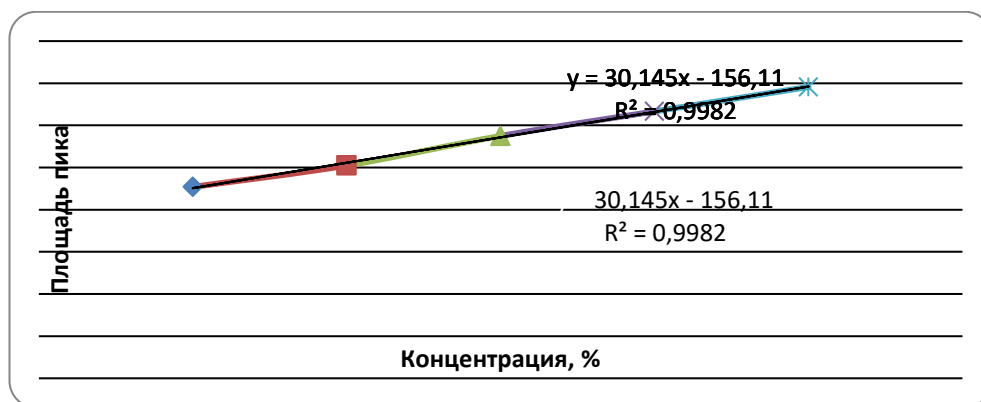


Рисунок - 8. Зависимость площади пика ГК от ее концентрации в растворе.

По показателю сходимости показатель стандартного отклонения укладывался в норму не более 5%.

По показателю внутрилабораторная прецизионность, определяемому при помощи 2-х химиков-аналитиков средние значения выборок по содержанию ГК составили 7,07% и 7,09%, соответственно, разница между полученными результатами не значима, что также соответствует критерию приемлемости.

При определении правильности было установлено, что RSD между показателями введено/найденно составляет 0,333%. Коэффициент открываемости находится в диапазоне от 99,0 до 100,3%, что соответствует критерию приемлемости: систематическая ошибка не более 2,0 %, что эквивалентно коэффициенту открываемости 98,0-102,0 %.

Методика соответствует валидационным характеристикам в соответствии с требованиями ГФ РФ и может быть использована для количественного определения ГК. Систематическая погрешность составляет

При помощи разработанной методики установлено, что в образцах измельченных корней солодки от промышленных серий трех отечественных производителей ЛРП(КРЛС,ЗД,ЛС), содержание глицирризиновой кислоты варьировало в пределах 7,08% - 9,17%. В крупном порошке солодки интервал значений содержания ГК составлял 3,79% - 3,90%. В гранулах резано-прессованных содержание ГК варьировало в диапазоне 6,88% - 7,08%. Смесь КП и ГРП в соотношении 80:20 содержала ГК в интервале 4,44% - 4,88%.

Проведен сравнительный анализ числовых значений глицирризиновой кислоты (таблица 4), характеризующих каждый конечный продукт (КС, КП, ГРП, Композиция), выполненных разными методами (СФМ и ВЭЖХ). Анализ показывает, что оба метода обнаруживают самое высокое содержание ГК в измельченных корнях солодки (КС) и гранулах резано-прессованных (ГРП). Самое низкое содержание ГК наблюдается в КП. В

композиции, состоящей из КП и ГРП, увеличивается содержание ГК по сравнению с КП и приближается своим значением к содержанию ГК в измельченных корнях солодки. Оба метода показывают еще одну взаимную зависимость: каждое значение ГК, полученное методом СФМ, почти в 2 раза превышает соответствующее значение, полученное методом ВЭЖХ. Это свидетельствует о том, что при использовании метода СФМ, кроме ГК, экстрагируется комплекс БАС, показывающий такие высокие значения и делающие этот метод интегральным, определяющим наряду с ГК сумму других веществ.

Таблица 4

Сравнительные значения содержания ГК методами СФМ и ВЭЖХ в корнях солодки различных способов переработки

Наименование продукта	Содержание ГК %	
	Среднее значение Методом ВЭЖХ	Среднее значение Методом СФМ
КС	7,83	15,63
КП	3,90	7,08
ГРП	7,08	15,65
Смесь (композиция)	4,88	11,43

Установлено, что каждое значение ГК, характеризующее полученный продукт (КП, ГРП, Композиция), полученное методом СФМ, почти в 2 раза превышает соответствующее значение, полученное методом ВЭЖХ, что свидетельствует о методе СФМ, как о менее точном, по сравнению с более селективным методом ВЭЖХ. Завышенные значения ГК, получаемые методом СФМ, свидетельствуют об экстракции комплекса БАС, в то время как метод ВЭЖХ показывает более точное значение ГК, содержащееся в корнях. Полученные числовые значения содержания ГК методом ВЭЖХ обобщены и положены в основу нормы содержания ГК в проектах ФС на гранулы резано-прессованные и на смесь КП и ГРП, составляющую новый лекарственный препарат Гранусол.

#### **Изучение качества водных извлечений из корней солодки различных способов переработки**

Следующий этап исследования – теоретическое и экспериментальное обоснование получения настоя из лекарственного препарата Гранусол (композиция, фасованная в фильтр-пакеты) и сравнительная оценка его качества с отваром КС, посредством определения содержания ГК в отварах КС и Композиции.

Водные извлечения в случае КС, получали методом, указанным в инструкции по медицинскому применению, утвержденной МЗ РФ, а в случае с композицией по следующей методике: 1 или 2 фильтр-пакета помещали в стакан вместимостью 250 мл, прибавляли 100 мл кипящей воды, закрывали, и настаивали в течение 30 минут. Через 30 мин. фильтр-пакет извлекали и отжимали. После охлаждения извлечения до комнатной температуры доводили водой до 100 мл. Все испытуемые водные извлечения подвергались

качественному химическому анализу методом ТСХ в соответствии с ФС ФС.2.5.0040.15 «Солодки корни». Качественный химический состав исследуемых методом ТСХ образцов был идентичен.

Полученные водные извлечения из КС, фасованных в пачки и смеси (композиции), фасованной в фильтр-пакеты, представляли собой слегка мутные жидкости соломенно-желтого цвета со слабым характерным запахом и приторно-сладким вкусом. рН отвара КС- 5,43; рН Композиции – 5,82. Полученные водные извлечения анализировались по сухому остатку, методом, описанным в ГФ РФ. Результаты представлены в таблице 5.

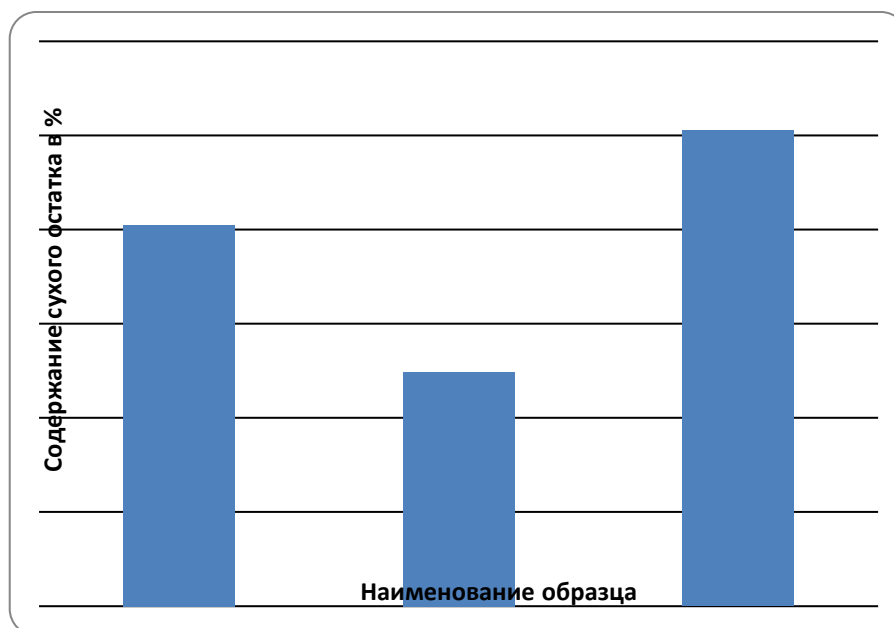
Таблица 5

Сравнительная таблица содержания сухого остатка в испытуемых образцах

№ п/п	Наименование образца	Навеска сырья, г	Масса сухого остатка, г	Содержание сухого остатка, %
1.	Отвар корней солодки	7,93	0,041	0,81
2.	Настой, Смесь, 1 пакет на 100 мл	2,14	0,025	0,50
3.	Настой, Смесь, 2 пакета на 100 мл	4,17	0,05	1,00

Как показали результаты исследования, содержание сухого остатка в отваре КС, приготовленном по инструкции для медицинского применения корней солодки, составляет 0,81%. Оптимальным режимом получения настоя из Композиции, фасованной в фильтр-пакет, является приближающийся по содержанию сухого остатка (1,01%) к нормам отвара - режим: соотношение количества фильтр-пакетов и кипящей воды 2 фильтр-пакета на 100 мл. (Диаграмма 1)

Диаграмма 1. Определение сухого остатка в исследуемых объектах.



Финальным этапом исследования явилась проверка содержания ГК в настое, полученном из фильтр-пакетов. Для достижения этой цели использовали настой,

полученный по предложенному методу приготовления водного извлечения из композиции, фасованной в фильтр-пакеты. Метод использован в качестве пробоподготовки для последующего исследования методом ВЭЖХ, условия хроматографирования приведены в таблице 6.

Таблица 6

Условия хроматографирования

Колонка	Стальная, 250 x 4,6 мм, Luna C18(2) с размером частиц 5 мкм с предколонкой C18, 4 x 3,0 мм
Подвижная фаза	0,5 % раствора ортофосфорной кислоты - ацетонитрил в соотношении (60:40)
Скорость потока	1,0 мл/мин, изократика
Температура колонки	30 °С
Детектор	УФ, 254 нм
Объем вводимой пробы	10 мкл
Время анализа	15 мин

Растворитель. В качестве растворителя использовали воду.

Приготовление раствора стандартного образца. Около 0,0165 г (точная навеска) стандартного образца глицирризиновой кислоты (USP RS) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 10 мл растворителя, доводили объем растворителем до метки и перемешивали (концентрация глицирризиновой кислоты в растворе около 0,66 мг/мл).

Пробоподготовка проводилась согласно описанным ранее условиям. 1 или 2 фильтр-пакета взвешивали и помещали в мерный стакан вместимостью 200 мл, прибавляли 100 мл кипящей воды, перемешивали, накрывали и оставляли настаиваться в течение 30 минут. По истечении установленного времени извлекали фильтр-пакет, отжимали. После охлаждения раствора до комнатной температуры количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили водой до метки и перемешивали. Отбирали 5 мл раствора из центра колбы и фильтровали через мембранный фильтр (0,45 мкм, PVDF, Производитель «Millipore», США), отбрасывая первый миллилитр фильтрата. Фильтрат использовали в хроматографическом анализе.

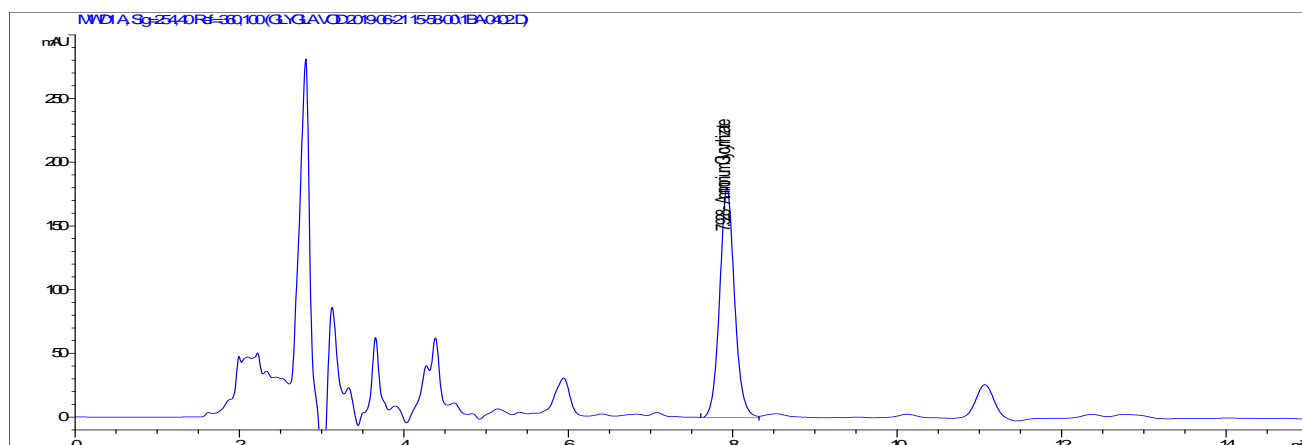


Рисунок - 9. Типичная хроматограмма испытуемого образца водного извлечения

В ходе исследования были получены данные содержания ГК в миллиграммах и в процентах в водных извлечениях отваре из КС и настоях из Композиции, полученных в пересчете на 100 мл раствора. Данные приведены в таблице 7.

Таблица 7

Содержание ГК в водных извлечениях в мг и в %

Водное извлечение КС (отвар)		Водное извлечение ФП 1/100		Водное извлечение ФП 2/100	
<i>ГК, мг</i>	<i>ГК, %</i>	<i>ГК, мг</i>	<i>ГК, %</i>	<i>ГК, мг</i>	<i>ГК, %</i>
154,42	0,154	53,44	0,053	98,24	0,098
157,26	0,157	55,96	0,056	99,17	0,099
153,30	0,153	52,95	0,053	113,26	0,113
Ср. значение	Ср. значение	Ср. значение	Ср. значение	Ср. значение	Ср. значение
154,99±4,14	0,154±0,004	54,11±3,27	0,054±0,003	103,55±17,08	0,103±0,017

Полученные данные согласуются с результатами определения глицирризиновой кислоты в сухом остатке.

## ВЫВОДЫ

1. Проведено информационно-аналитическое исследование литературных данных, которое позволило установить, что основными БАС сырья солодки, находящими практическое применение в медицине являются тритерпеновые соединения ГК, ГЛК, их производные и флавоноиды. Выявлено несоответствие норм и методов контроля ГК в ГФ РФ и мировых фармакопеях, что указывает на необходимость идентификации и количественного определения ГК солодки более современным методом ВЭЖХ, а также подтверждение гистологических особенностей корней солодки, препятствующих фасовке данного вида сырья в фильтр-пакеты, и целесообразность исследований в этом направлении.

2. Разработана и экспериментально обоснована последовательность изготовления измельченных продуктов переработки корней солодки для создания новой лекарственной формы с применением субстанций растительного происхождения. Описаны принципы получения дозированной лекарственной формы корней солодки в фильтр-пакетах.

3. В результате сравнительного изучения указанных продуктов, к которым относятся субстанции растительного происхождения - стандартизованный КП и ГРП, а также промежуточный продукт СКП (исходное сырье для получения ГРП), были изучены и описаны фармакопейные показатели качества исследуемых продуктов (сыпучесть, насыпная плотность, распадаемость гранул).

4. Смешивание КП и ГРП в соотношении 80:20 позволило получить смесь (композицию) с приемлемой сыпучестью и преодолеть отрицательное влияние

волоконности корней солодки на процесс её дозирования в ФП. Для полученного продукта были разработаны характеристики подлинности на основании сравнительного фармакогностического анализа измельченных корней, порошка и гранул резано-прессованных корней солодки.

5. Разработана и валидирована ВЭЖХ-методика с УФ-детектированием (параметры - специфичность, линейность, предел количественного определения, правильность, прецизионность (повторяемость, сходимость) для идентификации и количественного определения ГК в корнях солодки, субстанции и РЛП на их основе. Систематическая погрешность составляет 0,333%. Коэффициент открываемости находится в диапазоне от 99,0 до 100,3%, что соответствует критерию приемлемости: систематическая ошибка не более 2,0%, что эквивалентно коэффициенту открываемости 98,0-102,0%. Относительное стандартное отклонение (RSD) результатов испытания составляет 0,18 %, что соответствует заданному критерию приемлемости (не более 5,0%). Методика введена в проекты ФС. Сравнительные исследования количественного определения ГК в корнях солодки различных способов переработки (КС, КП, ГРП, Композиция) методами СФМ и ВЭЖХ, показывают, что содержание ГК (метод СФМ) в 1,5 – 2 раза превышает содержание ГК (метод ВЭЖХ). Это свидетельствует о большей селективности ВЭЖХ методики и подтверждает необходимость ее использования для стандартизации сырья солодки как фармакопейной.

6. Проведено сравнительное изучение качества водных извлечений из корней солодки и продуктов их переработки по содержанию сухого остатка и методом ВЭЖХ. Экспериментально обоснован режим получения настоя из смеси (композиции), фасованной в фильтр-пакеты: 2 фильтр-пакета на 100 мл кипящей воды, с продолжительностью настаивания 30 минут. Для данной дозировки разработан проект Инструкции по медицинскому применению. Именно такое соотношение количества фильтр-пакетов и воды позволяет получить настой, максимально соответствующий отвару корней солодки по инструкции, утвержденной МЗ РФ.

7. С использованием фармакопейных методик определены показатели качества (влажность, измельченность, зола общая, зола, нерастворимая в HCL) и установлены их нормы, разработаны характеристики подлинности (внешние и микроскопические признаки) для двух видов продуктов: гранул резано-прессованных (субстанция растительного происхождения) и нового лекарственного препарата, дозированного в фильтр-пакеты - Гранусол.

8. По результатам исследования разработаны 2 проекта НД на субстанцию растительного происхождения ФС «Солодки корни. Гранулы резано-прессованные» и растительный лекарственный препарат Солодки корни. (Смесь крупного порошка и гранул

резано-прессованных. Фильтр-пакеты по 1,5 г). Предлагаемое торговое наименование препарата - Гранусол.

### **Практические рекомендации**

Полученные технологические и аналитические результаты представляют интерес для производителей лекарственных препаратов растительного происхождения, заинтересованных в современных методах контроля сырья и препаратов солодки и во внедрении новой формы выпуска солодки, для научных работников, занимающихся изучением растительного сырья и разработкой методов его контроля. Разработанная методика определения глицирризиновой кислоты современным методом ВЭЖХ может быть использована для введения в раздел «Количественное определение» ФС «Солодки корни» ГФ РФ. Это позволит гармонизировать требования отечественной фармакопеи к качеству сырья солодки с международными требованиями.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Бровченко Б.В.**, Ермакова В.А. Изучение технологических показателей порошка корней солодки и резано-прессованного сырья. V научно-практическая конференция «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» Институт фармации и трансляционной медицины. Издательство Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, М., 2017 - С.43-47.
2. **Б.В. Бровченко В.А.**, Ермакова А.Н., Кузьменко И.А., Самылина И.А., Краснюк И.И. (мл.); Оптимизация ВЭЖХ-методики количественного определения глицирризиновой кислоты в корнях солодки. Научно-производственный журнал «**Разработка и регистрация лекарственных средств**» №3 (24), М., 2018 - С.162-165.
3. **Бровченко Б.В.**, Ермакова В.А., Козин Д.А., Стручков П.А., Белобородов В.Л. Определение содержания глицирризиновой кислоты в корнях солодки различных способов переработки и оценка качества настоев из них. Сборник научных трудов Международной научной конференции, М., ВИЛАР, 2018 - С. 629-635.
4. **Бровченко Б.В.**, Ермакова В.А., Боков Д.О., Самылина И.А., Лазарева Н.Б. Оценка содержания глицирризиновой кислоты в корнях солодки промышленного производства методом ВЭЖХ. Научно-производственный журнал «**Разработка и регистрация лекарственных средств**», М., 2019, том 8, №2- С.87-91.
5. **Бровченко Б.В.**, Боков Д.О., Ермакова В.А. Совершенствование подходов к стандартизации корней солодки по содержанию глицирризиновой кислоты с применением метода ВЭЖХ-УФ. Сборник трудов седьмой научной конференции «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения», М., ВИЛАР, 2019 - С.170-176.

6. **Бровченко Б.В.**, Ермакова В.А., Боков Д.О., Самылина И.А., Демина Н.Б., Чернова С.В. Валидация ВЭЖХ методики определения содержания глицирризиновой кислоты в корнях солодки. **Химико-фармацевтический журнал**, том 53, №12, 2019 - С.42-47.
7. Ермакова В.А., **Бровченко Б.В.**, Бобкова Н.В. Изучение характеристик подлинности различных видов переработки сырья солодки. I Съезд натуротерапевтов России. Сборник научных трудов. Приложение к специальному выпуску журнала «Традиционная медицина» №3(18), М., 2009 - С.125 -131.
8. Ермакова В.А., Самылина И.А., Ковалева Т.Ю., **Бровченко Б.В.**, Доровских Е.А., Бобкова Н.В. Корни солодки. Анализ фармакопейных требований. **Фармация**, том 68, №6, М., 2019 - С.16-19.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БАС – биологически активные соединения	ЛП – лекарственный препарат
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография	ЛРС – лекарственное растительное сырьё
ГК – глицирризиновая кислота	НФ – неподвижная фаза
ГЛК – глицирретиновая(глицирретовая) кислота	ПФ – подвижная фаза
ГРП – гранулы резано-прессованные	ЛРП – лекарственный растительный препарат
КП – крупный порошок	СВО – современное высокопроизводительное оборудование
КС – корни солодки	дробильное и фасовочное
	СКП – средне-крупный порошок
	СО – стандартный образец