

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

СУСЛИНА

СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ РАЗРАБОТКИ И
ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

14.04.01 – Технология получения лекарств

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Научный консультант
Доктор технических наук, академик РАН, профессор
Валерий Алексеевич БЫКОВ

Москва - 2019

Оглавление

	Общая характеристика работы	6
	Глава I. Обзор литературы	15
1.1	Перспективные БАС ЦФМ растений для фармацевтической практики	15
1.1.1.	Новые источники целевого неполярного ЦФМ	16
1.1.2.	Продуценты полярного ЦФМ	23
1.2.	ФС синтетического происхождения, как объекты технологической корректировки	30
1.3.	Направления технологической корректировки лекарственных средств	35
	Заключение по главе 1	40
	Глава II. Объекты и методы исследования	41
2.1.	Объекты исследования	41
2.2.	Методы исследования	43
2.2.1.	Методы визуализации	43
2.2.2.	Общие показатели качества сырья и субстанций	44
2.2.3.	Физические и физико-химические методы анализа	45
2.2.4.	Методы выделения БАС	48
2.2.5.	Оборудование для получения готовых лекарственных форм	48
2.2.6.	Определение характеристик готовых лекарственных форм	49
2.2.7.	Методики определения подлинности и количественного содержания ФС и ВВ	50
2.2.8.	Оценка фармацевтической доступности БАС	52
2.2.9.	Статистическая обработка результатов исследований	52
	Заключение по главе 2	54

Глава III. Научные основы совершенствования методологии разработки и получения лекарственных средств	55
3.1 Фармацевтическая разработка и дизайн методологии исследования	55
3.2. Концепция выбора вектора исследований	63
3.2.1. Объекты растительного происхождения	63
3.2.2. Синтетические объекты	64
3.3. Метаболомный подход в исследованиях природных и синтетических БАС	66
3.4. Технологическая корректировка (ТК)	68
3.5. Локальная технологическая платформа фармацевтической разработки	73
Выводы по главе 3	75
Глава IV. Целевой фрагмент метаболома перспективных растительных объектов для новых фармацевтических разработок	76
4.1. Изучение растительных источников БАС полярного ЦФМ	77
4.1.1. ФС – «ВЛЭС» -ЦФМ из красных листьев винограда	77
4.1.2 Сравнение ЛРС видов каланхоэ как перспективных источников полярного ЦФМ	80
4.2. Изучение перспективных видов растительного сырья – источников неполярного ЦФМ	83
4.2.1. Изучение технологических характеристик растительного сырья	84
4.2.2. Технология выделения ЖМ (неполярного комплекса БАС)	89
4.2.3. Разработка подходов к конверсии плодов - источников ценных БАС	95
4.2.4 Инструментарий метаболомики в изучении БАС растительного сырья	101
4.2.4.1 Использование метода ЯМР-спектроскопии для изучения ЖМ аргании	102

4.2.4.2.	Метод ГХ-МС в изучении ЛК плодов калины, жома красной смородины и семян граната	108
4.2.4.3	Метод ИК спектрометрии в исследовании ЛК на примере семян граната и жома красной смородины	117
	Выводы по главе 4	120
	Глава V. Технологическая корректировка лекарственных форм, содержащих субстанции растительного происхождения	123
5.1.	Технологическая корректировка ЛФ, содержащих «ВЛЭС»	123
5.1.1.	ТЖК с комбинацией «ВЛЭС» и АК	126
5.1.2.	Гель для наружного применения с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина	130
5.2.	Технологическая корректировка ЛФ, содержащих неполярные комплексы БАС	136
5.2.1.	Олеогели	138
5.2.2.	Эмульсионные системы неполярных комплексов БАС	141
5.2.2.1.	Эмульсионные системы м/в на основе «Полярной матрицы» составов	148
5.2.2.2.	Эмульсионные системы на основе «Неполярной матрицы» составов	152
5.3.	Технологическая корректировка ЖМ / ЛК как основа создания ЛПК на примере продуктов конверсии плодов калины	154
5.3.1.	Аппликационные средства с ЛК продуктов конверсии плодов калины	155
5.3.2.	Очищающие средства на основе продуктов конверсии плодов калины	158
5.3.3.	БАД на основе продуктов конверсии сочных плодов на примере таблеток жома калины	161
	Выводы по главе 5	165
	Глава VI Подтверждение приемлемости подходов технологической корректировки при разработке лекарственных форм с синтетическими фармацевтическими субстанциями	167
6.1.	Технологическая корректировка твердых дозированных ЛФ	167

6.1.1	Твердые дозированные ЛФ с высоким содержанием ФС	167
6.1.2.	Твердые дозированные ЛФ с низким содержанием ФС	175
6.2.	Технологическая корректировка аппликационных ЛФ	180
6.3.	Комбинированные ЛФ с кислотой янтарной и пантогамом	184
	Выводы по главе 6	186
	Заключение	187
	Перспективы дальнейшей разработки темы	189
	Практические рекомендации	190
	Общие выводы	191
	Список сокращений	194
	Термины и определения, используемые в работе	196
	Список литературы	200
	Список приложений	252
	Приложение 1 – Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Бемитила	253
	Приложение 2 – Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Лоратадина	260
	Приложение 3 - Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ «ВЛЭС»	269
	Приложение 4 - Материалы по разработке аппликационных форм на основе ЖМ Аргании	284
	Приложение 5 - Акт внедрения ЛПК на основе продуктов конверсии плодов калины	290
	Приложение 6 - Материалы по разработке ЛП ИДН	291
	Приложение 7 - Проекты НД	297
	Приложение 8 - Патенты	305
	Приложение 9 - Акты внедрений в образовательный процесс	307

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вектор фармацевтической науки направлен на удовлетворение потребности в эффективных и безопасных лекарственных препаратах (ЛП). Рациональное сочетание в комплексной терапии и профилактике многих заболеваний лекарственных средств (ЛС) синтетического и природного происхождения дает возможность снижать затраты на здравоохранение за счет выраженной фармакологической активности первых и сбалансированного действия вторых.

Анализ научных данных по фармацевтической технологии за последние 20 лет позволяет обобщить принципы создания ЛП и усовершенствовать методологию разработки независимо от их происхождения. Сфера фармацевтической разработки предусматривает соблюдение требований Федерального закона "Об обращении лекарственных средств" N 61-ФЗ от 12.04.2010 (в ред. от 02.08.2019 №297-ФЗ) и общепринятых международных требований ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8 - Pharmaceutical development).

Современные инструментальные возможности метаболомных исследований растительных объектов в качестве составляющих фармацевтической разработки и введение уточняющего понятия технологической корректировки (ТК) позволяют интегрировать единый подход при разработке состава и технологии ЛС различного происхождения.

Совершенствование методологии фармацевтической разработки за счет метаболомики делает возможным углубленное изучение целевых фрагментов метаболома (ЦФМ) лекарственных растений и выявление новых биологически активных соединений (БАС) и их предшественников. Повышение эффективности способов выделения, фракционирования и очистки БАС, в свою очередь, является основой создания схем конверсии

растительного сырья, а также способствует его рациональному использованию и развитию ресурсосберегающих технологий.

Степень разработки темы исследования

Изучению метаболома лекарственных растений посвящены работы Ossipov V., Zhanga B., Fukushima A., Tiwari P., Bielecka M., Matsuda F. Их результаты показывают возможности метаболомики при исследовании БАС лекарственного растительного сырья (ЛРС) и для выявления ЦФМ для последующего создания ЛС.

Рациональное использование лекарственных растительных ресурсов при разработке ЛП раскрывается в трудах Запесочной Г.Г., Кауховой И.Е., Кравченко С.Н.. Аспекты конверсии растительного сырья рассмотрены в работах Сушковой В.И. и Воробьёвой Г.И.

Реализация индивидуального подхода с учетом особенностей отдельных фармацевтических субстанций (ФС) и вспомогательных веществ (ВВ) при разработке новых или совершенствовании технологии известных ЛП, отражена в исследованиях Астрахановой М.М., Алексева К.В., Абрамович Р.А. и многих других. Это может служить основой обобщения принципов ТК свойств и показателей качества ФС и лекарственных форм (ЛФ).

В тоже время можно отметить:

- не смотря на развитие метаболомики, применение ее инструментария в целях разработки состава и технологии препаратов на основе лекарственных растений ограничивается разработкой методик стандартизации качества;
- до настоящего времени разработка обобщенных схем конверсии растительного сырья не получила широкого распространения;
- в недостаточной степени уделено внимание корректировке технологических характеристик и показателей качества ФС и ЛФ, включающих БАС целевого фрагмента метаболома (ЦФМ) лекарственных растений.

Необходимость совершенствования методологии разработки и технологии лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения очевидна и предполагает конвергенцию принципов разработки с использованием метаболомики и технологической корректировки. Все вышеизложенное определило формулировку цели исследования, постановку задач, выбор объектов и область рассматриваемых проблем.

Целью исследования явилось теоретическое обоснование и экспериментальное подтверждение совершенствования методологии разработки и технологии получения ЛС с применением метаболомики и технологической корректировки.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи:**

1. Предложить способы совершенствования разработки состава и технологии ЛФ: таблеток, твердых желатиновых капсул, мазей.
2. Обосновать номенклатуру объектов исследования растительного и синтетического происхождения.
3. Провести комплексный анализ результатов исследований целевых фрагментов метаболома растительных объектов: травы каланхоэ перистого и каланхоэ Дегремона, плодов: аргании колючей, калины обыкновенной, граната обыкновенного, смородины красной.
4. Разработать принципиальные схемы конверсии растительного сырья, направленной на получение БАС - ЦФМ.
5. Применить приемы технологической корректировки ЛФ с растительными субстанциями полярной и неполярной природы.
6. Подтвердить приемлемость приемов технологической корректировки для ЛФ с синтетическими ФС (капсулы, таблетки и гель лоратадина; капсулы бемитила; таблетки, суппозитории с пантогамом и янтарной кислотой; гель и крем с изосорбита динитратом).

7. Разработать научно-методические материалы дизайна эксперимента по совершенствованию методологии фармацевтической разработки, проекты нормативных документов (НД) и лабораторных регламентов (ЛР).

Научная новизна. В результате проведенных исследований впервые:

- применена методология с использованием метаболомики и ТК в процессах совершенствования разработки и технологии получения ЛС;

- разработаны принципы конверсии растительного сырья с получением ФС и предложены обобщенные технологические схемы конверсии на примере плодов аргании колючей, жома плодов гранатника, калины и смородины красной;

- доказана приемлемость методов метаболомики с использованием ЯМР, ВЭЖХ, ИК-спектроскопии для установления происхождения и чистоты БАС масла семян аргании, детализации состава ЦФМ в плодах калины, гранатника и смородины красной;

- на основе экспериментальных данных о полярности и химической стабильности унифицирован научно-методический подход к разработке на базе растительных и синтетических субстанций, мазевых аппликационных ЛФ лоратадина, изосорбида динитрата (ИДН), комбинации экстракта листьев винограда «ВЛЭС» и гепарина, с включением липидных комплексов (ЛК) аргании и калины и предложены технологические матрицы для этих целей.

Научная новизна подтверждается рядом исследований и патентов Российской Федерации №№ 2538079, 2595799, 2600795, 2604133.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость заключается в формировании направления использования метаболомики в качестве перспективного инструмента фармацевтической разработки.

Существенно расширены теоретические представления о полноте использования растительного сырья путем конверсии, позволяющей выявлять виды вторичного сырья, содержащие ценные БАС. Результаты

исследования показали универсальность предложенных приемов конверсии различных видов ЛРС.

Сформулировано понятие ТК ФС и ЛФ как инструмента фармацевтической разработки, направленного на выявление и совершенствование ключевых технологических характеристик, позволяющих достичь улучшения качества конечного продукта.

Практическая значимость данного исследования заключается в:

- проведении стандартизации полученных ЛФ по выбранным показателям качества, разработке проектов НД и ЛР (Бемитил, таблетки покрытые оболочкой, 250 и 125 мг, Бемитил, капсулы 250 и 125 мг; Лоратадин, таблетки 10 мг, Лоратадин капсулы 10 мг, Лоратадин, таблетки для диспергирования в ротовой полости 10 мг, Лоратадин гель 1 %, «Экливин капсулы», «Экливин гель», «ИДН, гель 0,5%», «ИДН, крем 0,5%»);
- обобщении опыта ТК качества растительных и синтетических ФС при создании мазевых ЛФ;
- осуществлении технологического трансфера лабораторных разработок для этапа масштабирования на опытно-производственный участок ЦКП НОЦ. Предложены технологические матрицы составов, использование которых, гарантирует методологически правильный подход при подборе ВВ на этапе разработки состава и технологии.

Положения, выносимые на защиту:

- Теоретические основы совершенствования методологии разработки и технологии получения ЛП;
- Результаты экспериментального исследования БАС ЦФМ с использованием метаболомики, на примере листьев каланхоэ, плодов аргании, гранатника, калины и смородины красной;
- Обобщенные схемы максимальной конверсии ЛРС на основе результатов исследования ЦФМ выбранных растительных объектов;

- Принципы ТК на примере разработки препаратов с БАС растительного происхождения, приемлемые и при разработке ЛП с синтетическими ФС.

Методология и методы исследований

Теоретической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных ученых в области фармацевтической технологии (Алюшин М.Т., Валевко С.А., Иванова Л.А., А.В.С.Yu., J.T.Dalton), конверсии ЛРС и метаболомики (Осипов В.И.). Методология исследования базировалась на сравнительном изучении ЦФМ, позволяющим обосновать схему конверсии растительного сырья, а также включала разработку состава и технологии препаратов с БАС растительного происхождения и синтетическими ФС.

В работе использован сравнительный документированный анализ, комплекс фармакопейных физико-химических методов, а также инструментарий метаболомики, методики технологических испытаний, математические методы анализа и обработки результатов, полученных в ходе экспериментальных исследований.

Достоверность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов подтверждается многократной повторностью экспериментов с использованием современных аналитических методов при исследовании ЦФМ растительных объектов, разработке ЛФ на их основе и с использованием синтетических ФС. При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, проведена статистическая обработка полученных результатов и их сопоставление с данными научной литературы.

Апробация результатов исследования

Ключевые разделы исследований были представлены на XIII, XV, XVI Росс.нац.конгр. «Человек и лекарство» (Москва, 2006, 2008, 2009); Междун.симп. «Эколого-физиологические проблемы адаптации» (Москва, 2007); IV науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными и природными ресурсами и создания функциональных

продуктов» (Москва, 2007); IX Междун.конгр. «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2008); IV Всеросс. конф.-школы «Фундаментальные вопросы масс-спектрометрии и её аналитические применения» (Звенигород, 2010); 4-ой Всеросс.науч.-метод. конф. с междунар.участием «Фармообразование – 2010» (Воронеж, 2010); II Междунар.студ.науч. конф. с участием молодых ученых «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2010); Междунар. науч.-практ.конф. "Перспективы развития науки и образования" (Тамбов, 2012), Науч.-практ.конф. «Молодые ученые и фармация XXI века» (Москва 2013), VI Междунар.научно-практ.конф. молодых ученых «Science4health 2015» (Москва 2015). Апробация работы проведена на межкафедральной конференции кафедр фармацевтического профиля ФГАОУ РУДН, проведенной в рамках НОК РУДН-ВИЛАР 12 апреля 2018 года.

Личный вклад автора. Автором разработана научная концепция диссертационной работы, включающая формулировку темы, цель, задачи исследования, обоснована номенклатура объектов, предложена методология, осуществлен сбор и критический анализ экспериментальных данных, обобщены и статистически обработаны результаты. Все результаты совместных научных исследований опубликованы в соавторстве. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Внедрение результатов исследований

Осуществлен трансфер составов и технологии ЛП на базе ЦКП (НОЦ) РУДН в период с 2009 по 2016 год. Акты внедрений от 18.01.2018 по результатам технологического трансфера лабораторных разработок с утверждением проектов НД и ЛР на: таблетки, покрытые оболочкой (ТПО) и ТЖК Бемитила; таблетки, таблетки ДРП, ТЖК, гель Лоратадина; ТЖК «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты, гель «ВЛЭС» и гепарина.

Разработаны составы и технология аппликационных форм для ухода за кожей на основе жирного масла (ЖМ) аргании - акты внедрений проектов ТУ: «Аргелим» олеогель, «Армалим 10 и 20%» крем, «Армаск» мазь от

18.06.2013. Акт внедрения по апробации составов и лабораторной технологии аппликационных форм на основе продуктов конверсии плодов калины.

Разработаны проекты НД и ЛР «Экливин, капсулы» и «Экливин, гель» акты внедрения от 15.02.2012. Разработаны проекты НД и ЛР «ИДН, гель 0,5%» «ИДН, крем 0,5%» акты внедрения от 10.03.2016.

Разработан проект НД (ФС) «Аргании колючей семян масло».

Разработаны и внедрены учебные пособия по фармацевтической технологии: Акт внедрения от 18.09.18 ФГБОУ ВО ПетрГУ; Акт внедрения от 09.10.18 ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет; Акт внедрения от 10.09.18 ФГБОУ ВО «ВГУ»; Акт внедрения от 18.01.18 ФФМ МГУ им.М.В.Ломоносова.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 14.04.01 «Технология получения лекарств». Результаты экспериментальных исследований соответствуют области исследований научной специальности, конкретно пунктам 3, 4, 6, паспорта специальности Технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки. Диссертация выполнена в соответствии с Государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения», которая утверждена постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640, ФЦП "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу" (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 9 июня 2016 г. N 519). Диссертационная работа выполнена в рамках Договора о научно-образовательном комплексе ФГАОУ ВО РУДН и ФГБНУ ВИЛАР от 20.01.2012 г. А также, в соответствии с ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. в рамках

проектов: «Биоинженерия как основа мобилизации адаптивного потенциала биообъектов-суперпродуцентов БАВ» (ГК П555/05.08.2009) и «Теоретическое и экспериментальное исследование функциональных наноструктурированных тонкопленочных покрытий и нанобиокластеров» (ГК № 14.740.11.1376), при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (Гос. контракт №16.552.12.7002).

Объем и структура диссертации. Текст диссертационной работы изложен на 251 странице печатного текста и 58 страницах приложений, содержит 42 таблицы, 46 рисунков. Диссертация включает введение, обзор литературы (1 глава), описание объектов, материалов и методов исследования (глава 2), обсуждение результатов собственных экспериментальных исследований (главы 3-6), общие выводы, заключение, перечни сокращений и терминов, список литературы на 52 страницах, включающий 411 источников, в том числе 159 зарубежных и 9 приложений.

Публикации. Научные результаты диссертационного исследования опубликованы в 54 работах, в том числе 28 статьях в журналах рекомендованных ВАК и 4 патентах РФ на изобретение.

Глава I. Обзор литературы

Лекарственные средства синтетического и природного происхождения в равной степени востребованы современной медициной. Требования к качеству ЛС определяются нормативными документами вне зависимости от их происхождения. В исследованиях по разработке ЛП, отражено, что именно происхождение ЛВ определяет особенности технологии получения лекарственных препаратов и стандартизацию их качества [14, 15, 22, 29, 51, 52, 111, 133, 134, 135, 152]. Инновационные способы скрининга и мониторинга биологической активности, а также установление корреляции с химической структурой различных БАС на этапах разработки ЛП, включают специфическое биотестирование с помощью специфических ферментных биотест-систем (СФБТС) [136, 153, 163] и инструментарий метаболомики (УВЭЖХ и др.). [31, 58, 212, 245, 356, 357, 387, 400].

1. 1. Перспективные БАС ЦФМ растений для фармацевтической практики

Биологическая активность низкомолекулярных метаболитов растений, [182] позволяет в настоящее время получать около 25 % ЛС, что обусловлено разнообразием фармакологического действия, оказываемого в отношении различных патологических состояний.

ЦФМ растений представляет собой комплекс БАС синтезируемые клеткой, с массой <1500 Da. В качестве промежуточных соединений метаболических процессов они объединяют обменные процессы в живой клетке и организме в целом. Общее количество метаболитов в типичной клетке варьирует от 1000 до 5.000 [170, 231].

Развитие новых высокочувствительных методов анализа способствует более глубокому изучению состава (метаболома) лекарственных растений, что позволяет создавать ЛП с новыми биологически активными комплексами. Например, Hong De Xu с соавт. (2015 г.) выделили комплекс БАС из *Stephania delavayi* Diels., у которого обнаружили цитоцидные и цитостатические свойства [316]. В опытах *in vitro* было показано, что,

метанольный экстракт из *Vitex Simplicifolia* L., обладает противотрипаносомной активностью. Это исследование было обусловлено необходимостью поиска активных компонентов для лечения трипаносомоза в Нигерии и других странах Африки.

1.1.1. Перспективные источники неполярного ЦФМ

Ценность БАС неполярного ЦФМ растений (жирные кислоты, токоферолы, флаволигнаны, каротиноиды) заключается в том что они являются предшественниками собственных метаболитов человека, например, стероидных гормонов, а также участвуют в репаративных процессах на тканевом уровне. [37, 44, 88, 129, 179, 180].

В качестве перспективных источников неполярного фрагмента метаболома можно рассматривать, например, редкий, особо охраняемый эндемик Марокко, но выращиваемый и используемый местным населением *Argania spinosa* L. [54, 112-114]. Несомненно интерес представляют и широко известное распространенное в России дикорастущее и культивируемое лекарственное растение *Viburnum opulus* L. [67, 77-81, 93, 94, 131, 140], и культивируемое *Punica granatum* L. [176, 177], а также мало изученное в качестве источника БАС *Ribes rubrum* L. [232, 233, 235-237].

Перспективы использования в медицинской практике целевого неполярного фрагмента метаболома *Argania spinosa* (Skeels), подтверждаются применением жирного масла (ЖМ) плодов традиционной народной марокканской медициной наружно для лечения болезней кожи и внутрь в качестве холеретика, гепатопротектора, при гиперхолестеринемии и атеросклерозе [267, 281].

При изучении *A.spinosa* в плодах также обнаружены антоцианы, дубильные вещества, полифенолы, тритерпеновые сапонины, флавоноиды при извлечении этилацетатом. [300]. Этилацетатное извлечение и отвар плодов проявляли антиоксидантную, антималярийную и цитотоксическую активность по отношению к клеткам рака легких человека [303]. Установлена

прямая корреляция антиоксидантного и антималярийного эффектов с содержанием антоцианов [302].

В экспериментах *in vivo* были доказаны гиполипидемический и гипохолестеринемический эффекты масла *Argania spinosa* [258, 270, 271], а также наблюдалась нормализация артериального давления при гипертоническом кризе [270, 271]. Метанольное извлечение околоплодников *A. spinosa* препятствует окислению ЛПНП и ускоряет отток холестерина *in vitro*. [305]. Все это позволяет судить о возможности его использования в качестве средства профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний [291].

У сапонинов, выделенных из плодов *A. spinosa* установлены фунгицидный, обезболивающий и противовоспалительный эффекты *in vitro* [258].

В зарубежных исследованиях установлено, что масло *A. spinosa* и в частности неомыляемые компоненты при внутреннем применении способны предотвратить повреждение ДНК мутагенными веществами [297].

По данным зарубежной литературы при приёме внутрь ЖМ *A. spinosa* выявлено снижение риска ожирения [254], *in vitro* [379] на культуре клеток гепатомы НТС установлена возможность для лечения диабета, что подтверждено [378] на модели ожирения *in vivo* у крыс.

Листья *A. spinosa* содержат липиды (4,4%) и эфирное масло с преобладанием сесквитерпеновых спиртов и углеводов в частности – 1,10-ди-эпи-кубенола (20,5%) [304].

Извлечение из листьев *A. spinosa* «Arganyl» обладает антиоксидантными свойствами, что может быть использовано для уменьшения стресса кожи при УФ облучении и борьбы с возрастными изменениями. [258]

Результаты многочисленных исследований плодов *Argania spinosa* свидетельствуют о перспективах практического применения неполярного ЦФМ этого растения.

Широкий спектр фармакологической активности масла *A.spinosa* обусловлен богатым комплексом БАС, 99% которого составляют глицериды, имеющие в своем составе ненасыщенные жирные кислоты: олеиновую C18:1 (47,7%) и линолевую C18:2 (29,3%), что близко к 80%, и 20% суммы насыщенных кислот: стеариновой и пальмитиновой [295]. Линоленовая кислота, по литературным данным, присутствует в следовых количествах [347, 348].

Из жмыха семян *A.spinosa* была выделена белковая фракция с молекулярной массой протеинов более 200 000 Да, а из цельных плодов сумма протеинов с молекулярной массой от 10 000 Да до 500 000 Да и более [365].

Неомыляемая фракция ЖМ *A.spinosa* представлена токоферолами (62,0 мг/100 г), стеринами (295 мг/100 г), фенолами (3,3 мг/кг), присутствуют тритерпеновые сапонины, пигменты, макро- и микроэлементы. Среди токоферолов главным компонентом является γ -токоферол [321]. Фенольные соединения представлены фенолкарбоновыми кислотами: кофейной, ванильной и феруловой; простыми фенолами: катехолом, резорцинолом, ванилином и другими. Неомыляемые вещества стериновой фракции содержат 90% специфичных фитостеринов: скоттенол и спинастерол [289, 306, 321].

Около 20% неомыляемой фракции ЖМ *Argania spinosa* составляют пентациклические тритерпеновые спирты: бутироспермол, тирукаллол, β -амирин, присутствует сквален – непредельный линейный тритерпеновый углеводород [321]. В меньших количествах содержится лупеол, 24-метилен циклоартанол и цитростадиенол [292]. Обнаружена закономерность между содержанием БАС в масле аргании и формой плода: γ -токоферол преобладает в плодах заостренной формы, линолевая и олеиновая ЖК в сферических веретенообразных плодах соответственно [311].

Пектины околоплодника *Argania spinosa* отличаются высоким содержанием арабинозы и галактозы, структура их сильно разветвлена, также

установлено преобладание гомогалактуронана, рамногалактуронана-I и рамногалактуронана-II [253].

Установлено, что стебли аргании колючей содержат арганины G, H и J. В других частях растения обнаружены производные олеаноловой ЖК (арганины A, B, C, D, E, F и ми-сапонин A, β -амирин, бутироспермол, тирукалол) являющиеся тритерпеновыми сапонинами. [300].

Из высушенного и свежего околоплодника аргании выделено эфирное масло, главный компонент которого камфора. В эфирном масле из свежего околоплодника в значительных количествах обнаружены 1,8-цинеол, эндоборнеол и 2-(4-метилциклогекс-3-енил)-пропан-2-ол, а в масле из высушенного околоплодника – 3,5-диметил-4-этилиденциклогекс-2-ен-1-он, 1,8-цинеол и 2-метилбутановая кислота [324].

Таким образом, многие биологические свойства различных частей *A.spinosa* известные и используемые в этномедицине получили научное подтверждение. Сведения о наличии ценных и перспективных БАС во всех частях плодов *A.spinosa*, свидетельствуют о целесообразности разработки конверсии сырья для более полного их использования, учитывая ограниченность сырьевых ресурсов и необходимость создания новых препаратов.

Не менее перспективным источником неполярного ЦФМ является широко распространенная - калина обыкновенная *Viburnum opulus* L, официальным ЛРС которой являются плоды свежие (ФС.2.5.0076.18) и кора (ФС.2.5.0017.15) [55]. Среди БАС коры калины значимы дубильные вещества, флавоноиды, кумарины, халконы, антрахиноны, фенольные гликозиды, фосфо- и гликолипиды и другие соединения установленной структуры [13].

В плодах калины присутствуют: дубильные вещества пирокатехиновой (7,48-7,95 %) и пирогалловой групп (2,52-3,65 %), органические кислоты (6,83 %), в том числе изовалериановая и аскорбиновая кислоты, каротин (22-25 мг%), сапонины (12 %), сахара (8,61-9,5 %), инвертный сахар (до 32%),

жирные масла (до 21%) [159, 252]; макроэлементы (мг/г): Ca - 2,70, Fe - 0,04, K - 12,00, Mg - 1,20; микроэлементы (КБН): Cu-0,40, Mn - 0,03, Zn-0,47, Cr-0,12, Al-0,01, Se-9,75, Ni-0,23, Sr-0,33, Pb-0,08, I-0,09, B-3,20 мкг/г [79].

Состав БАС плодов дикорастущей калины свидетельствует об ее уникальности по содержанию токоферолов. В целых плодах, семенах, жоме содержание токоферолов составляет 11,2 -16,4 % массы сухих веществ. В кожце плодов токоферолов меньше в 5,2 раза по сравнению с цельными плодами, но она богата каротиноидами. Благодаря относительно низкой масличности, плоды калины - незаменимый источник водорастворимых токоферолов [98].

Ценность плодов калины заключается в наличии значительного количества веществ полифенольной природы порядка 310-370 мг/100г, при содержании органических кислот всего 1,3-1,4 % (по яблочной). Полифенолы с Р- витаминной активностью позволяют использовать это сырье для производства продуктов лечебно-профилактического назначения. Вкус и запах плодов калины обусловлены изовалериановой кислотой и гликозидом вибурнином, который известен кровоостанавливающим действием, а недавно, у него выявлена противоопухолевая активность [140].

Семена, а точнее жом плодов - отход переработки плодов калины, содержит до 21 % жирного масла, пигменты, белки, фосфолипиды, аминокислоты [248].

Неполярный ЦФМ плодов калины, в данном случае масло выделяют прессованием или экстракцией летучими органическими растворителями (гексаном, пентаном) с последующей отгонкой. Высокое содержание каротиноидов и токоферолов определяет его ценность в качестве компонента лекарственных, косметических средств и пищевых добавок [131].

Неполярный ЦФМ семян калины содержит линолевую (53-61%), олеиновую (36-42%), пальмитиновую (2-3%), α -линоленовую (1-3%) кислоты, стерины, тритерпеноиды, органические кислоты, пигменты, витамины, каротиноиды. Стерины представлены β -ситостерином (93,6%),

стигмастерином (5,3%) и холестеринном (1,1%). Среди тритерпеновых кислот присутствуют олеаноловая и урсоловая в соотношении 2:1; тритерпеновые спирты и их производные - α -амирин (35,6%), β -амирин (12,3%), 3-этоурс-12-ен (20%), А:D-неоолеан-12,14-диен (11,2%). Комплекс из десяти каротиноидов плодов и семян калины включает β -каротин и его цис-изомеры, γ -каротин, ликопин и др, их содержание выше в сырье зимнего сбора и имеет большее кислотное число [247, 319].

Опыт клинического использования ЖМ калины при местном лечении постинъекционных абсцессов, свидетельствует о положительном влиянии на течение раневого процесса и скорость заживления [88]. Имеются данные об успешном лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки и дисфункции нижних мочевых путей с помощью суппозиторий с маслом жомы калины. [178].

Представленные сведения подтверждают необходимость более полного использования плодов калины обыкновенной для разработки ЛС, что возможно за счет их конверсии, позволяющей использовать в качестве вторичного сырья – жом плодов (отходы производства сока).

Известный представитель культурных кустарников средней полосы России - смородина красная *Ribes rubrum* L. (*Ribes sativum* Sume) содержит в ягодах значительные количества аскорбиновой кислоты, а также каротин, пектины и витамин К [138, 139]. В настоящее время ее ягоды употребляют в свежем виде и для приготовления различных пищевых продуктов и ингредиентов [9, 158, 158, 239].

Имеются сведения об использовании плодов красной смородины в качестве потогонного, жаропонижающего, мягкого слабительного и желчегонного средства, а также при аллергии. [49, 130]. Однако, при весьма широкой распространенности этого растения и доступности сырья мало изучен вопрос утилизации отходов переработки плодов красной смородины,

несмотря на данные о наличии различных БАС, относящихся к неполярному ЦФМ. [232]

Состав БАС южного растения - гранатника *Punica granatum* L. также разнообразен и значим для медицины. Кора стволов, ветвей, корней содержит алкалоиды: псевдопельтьерин ($C_9H_{15}ON$) – кристаллическое вещество, метилпельтьерин ($C_9H_{17}ON$) и изопельтьерин ($C_8H_{15}ON$) - рацемат (пельтьерин) – жидкие вещества [169].

В соке гранатника присутствует до 20% сахаров (в основном глюкоза и фруктоза, сахарозы мало); кислота лимонная (5-6%), небольшое количество кислоты яблочной; витамины С, группы В, флавоноиды представлены антоцианами, катехинами и лейкоантоцианами). Присутствуют соединения железа, калия, кальция, фосфора; металлы марганец, магний, алюминий, кремний, хром, никель, медь [169]; белки.

Семена гранатника содержат от 6 до 20 % жирного масла, состоящего из линолевой (40,03%), пальмитиновой (16,46%), олеиновой (23,75%), линоленовой (2,98%), стеариновой (6,78%), бегеновой (1,63%) кислот, 272 мг/% витамина Е [333]. Установлено присутствие в семенах эстрогена - 17мг/кг семян [60], что обуславливает использование масла семян гранатника в качестве компонента антивозрастной косметики.

Кожура плодов гранатника содержит дубильные вещества (25 – 30%), 5-6% пектиновых веществ, 20-25 мг/100 г витамина С, а также алкалоиды группы пеллетьерина [169].

Ацетоновый экстракт из семенной кожуры и сока гранатника содержит антоцианы: пеларгонидин 3-гликозид, цианидин 3-гликозид, дельфинидин 3-гликозид, пеларгонидин 3,5 –гликозид, цианидин 3,5-гликозид и дельфинидин 3,5-гликозид, а также - элаготанины и гидролизуемые танины [255].

Известно использование околоплодника и сока плодов гранатника в народной медицине. Отход – семена гранатника могут служить источником ЦФМ обогащенного полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК).

Сок из плодов гранатника успешно используют при лечении рака предстательной железы в качестве адъюванта при химиотерапии [261, 262, 346] и ВИЧ [376], способствуя облегчению симптомов и предупреждению осложнений. В экспериментах *in vivo* установлено ингибирующее действие в отношении карциномы легких ацетонового извлечения семенной кожуры и сока [342].

Метанольный экстракт цветков *Punica granatum* L. ингибирует фактор- α некроза опухолей [410]. Антиоксидантную активность проявляют экстракт из семенной кожуры [385], сок [264, 312] и масло семян [403].

Таким образом, представленные данные о составе и биологической активности БАС неполярного ЦФМ растений на примерах аргании, гранатника, калины и смородины красной открывают направление развития технологий максимальной конверсии сырья с использованием инструментария метаболомики и СФБТС.

1.1.2. Продуценты полярного ЦФМ

Ценность БАС – полифенолов, антоцианов, дикарбоновых кислот и др. компонентов полярного ЦФМ растений обусловлена их участием в метаболических процессах. [22]

Применение винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) в качестве лечебного средства отражено в трудах Цельсия, Плиния Старшего, Галена и Авиценны [159]. Позже было описано явление снижения уровня сердечно-сосудистых заболеваний на фоне традиционного потребления продуктов виноделия названное - «Французский парадокс». В экстрактах винограда найдены, обладающие мощным антиоксидантным действием - полифенолы, превосходящие, по активности аскорбиновую кислоту в 20 раз и α -токоферол в 50 раз, что делает их одними из самых важных БАС. [72, 265].

Химический состав полярного ЦФМ винограда варьирует в различных частях растения. В плодах содержится 65-85% воды, 10-33% сахаров (глюкозы и фруктозы), присутствуют флорафен, кверцетин, энин, гликозиды

- монодельфинидин и дидельфинидин, кислоты: галловая, яблочная, кремниевая, салициловая, фосфорная, виннокаменная, лимонная, янтарная, муравьиная, щавелевая в незначительных количествах. Присутствуют витамины, дубильные вещества, макро- и микроэлементы, пектиновые вещества, ферменты. В кожице плодов винограда преобладают красящие и дубильные вещества, содержится эфирное масло. В семенах винограда также найдены дубильные вещества, флобафен, лецитин, ванилин и ЖМ [249]. Листья винограда содержат органические кислоты: аскорбиновую, винную, протокатехиновую и яблочную кислоты; бетаин, дубильные вещества, инозит, каротин, кверцетин, *сахара*, соединения включающие К, Na, Fe, Si. [183].

Из изученных БАС винограда наиболее значимые фармакологические эффекты оказывают полифенолы, которых в семенах содержится около 217,8 мг/г, в кожице ягоды 374,6 мг/г, в листьях 351,6 мг/г и в мякоти ягоды 23,8 мг/г по галловой кислоте [363] – что позволяет рассматривать листья винограда в качестве основного вида сырья.

На основе различных частей винограда получены ряд ЛП и биологически активных добавок к пище (БАД) – из семян: «Пиктогенол», «Эндотелон», «Grape seed» и др., из плодов: «Иммортель», из листьев: «Антистакс», «Венокорсет» и др., из гребней: «Биомиллениум», «Нестарин», «Корда-Парафарм», и др. [369]

Во Французской фармакопее IX издания имеется монография на листья винограда «Vigne rouge, *Vitis vinifera*» [337]. Из красных листьев винограда, собранных осенью в период максимального количества БАС - флавоноидов (во время сбора урожая) получают Винограда листьев экстракт сухой [274]. Флавоноиды экстрагируют водой 60°- 80° С в течение 6-10 часов, методом - перколяции. Жидкий экстракт используют в качестве компонента жидких лекарственных форм, а также для получения густого и сухого экстрактов. [369].

Ценные БАС экстракта красных листьев винограда («ВЛЭС») - природные антиоксиданты, представлены различными группами: проантоцианы – катехины флавоноидов, эпикатехин, галлокатехин и эпикатехингаллат; антоцианы - моногликозиды мальвидина, гликозиды дельфинидина, цианидина и петунидина. Среди их фармакологических эффектов особо выделяют: антиоксидантный [72]; антиатерогенный [314, 349]; противовоспалительный (ингибируют воспаление по циклооксигеназному и 5-липооксигеназному пути) [334], ингибируют биосинтез простагландинов, дегрануляцию нейтрофилов [338, 377], участвующих в воспалении); противоопухолевый (нейтрализуют активные формы кислорода, влияющие на пролиферацию и рост клеток и повреждающие ДНК [374]. Флавоноиды могут: угнетать канцерогенез (кверцетин и апигенин ингибируют рост меланомы и инвазивный и метастатический потенциал у мышей); обеспечивать антитромботическое действие [358] (резвератрол и кверцетин снижают агрегацию тромбоцитов и синтез эйкозаноидов, оказывать противовирусный эффект (ингибиторы патогенности ротавирусов); проявлять Р-витаминную активность (укрепляют стенки сосудов). [398].

Эффективность препаратов, на основе «ВЛЭС» в комплексной терапии хронической венозной недостаточности (ХВН), обусловлена присутствием кверцетина и изокверцетина. Транс-резвератрол (стильбен) ингибирует новообразования, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие [323].

На основе сухого экстракта разработаны ЛП препарат «Антистакс» капсулы (Бёрингер Ингельхайм, Швейцария) и косметический гель «Антистакс», БАД «Венокорсет» капсулы и косметический гель «Венокорсет» (Эвалар, Россия).

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования препарата «Антистакс» (капсулы) [238, 323], установлено, что применение 360 мг к достоверному

улучшению тонико-эластических свойств венозной стенки, сокращаются сроки заживления трофических язв венозной этиологии. Все это свидетельствует об эффективности «ВЛЭС» в составе средств комплексной терапии ХВН [398].

Таким образом, активность БАС ЦФМ из листьев винограда определяет актуальность создания и совершенствования препаратов на его основе.

Каланхоэ перистое (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers.) – один из 200 видов травянистых суккулентных растений [74]. Также в Европе распространен другой вид *Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet & H.Perrier [280, 375, 404].

В соке травы *Kalanchoe pinnata* (*K. pinnata* (Lam.) содержатся флавоноиды (кверцетин, кемпферол и их гликозиды), полисахариды сапонины, конденсированные танины, органические кислоты и микроэлементы [85, 110, 257, 301, 329].

Из водного экстракта листьев *K. pinnata* (Lam.) выделены органические кислоты (лимонная, изолимонная, молочная, щавелевая, яблочная, янтарная, кислоты), определено, что из 16 выделенных аминокислот, преобладает глутаминовая [355]. Ueda E. и Sasaki T. впервые выделили из *K. pinnata* (Lam.) кверцетин и рутин [343, 397], что нашло подтверждение в других исследованиях ЦФМ [362] (астрагалин, кемпферол, лютеолин, патулетин, рутина и гликозидов) [110, 329, 343].

Среди веществ *K.pinnata* (Lam.), содержащихся в извлечении проявляющем антибактериальную активность обнаружены галловая кислота, лютеолин и ацилированный флаван-3-ол – эпигаллокатехин-3-О-сирингат [352]. Установлено, что среди стеролов преобладают ситостеролы, в том числе α -амирин и β -амирин, также содержатся н-алканы, н-алканола, [309], присутствуют бриофинол, бриофоллон, фриделин, оксигенированные углеводороды, стероиды, углеводороды [362, 384].

Методами метаболомики (H^1 и C^{13} -ЯМР), в водном экстракте листьев *K.pinnata* идентифицированы флавоноиды: кверцетин, кверцетин-3-О-Д-ксилозил-(14)-L-рамнозид и ряд близких соединений [287, 339]. Исследования *in vivo* доказали эффективность кверцетина из водного извлечения листьев *K.pinnata* (Lam.) на модели фатального анафилактического шока [296]. Также доказана его эффективность при лейшманиозе [298, 339, 340, 395]. Выявлено, что сумма флавоноидов из листьев *K. pinnata* (Lam.), обладает антигистаминными свойствами [342].

Тритерпеноидная фракция из листьев каланхоэ Дегремона (*K.daigremontiana* (Raym.-Hamet & H.Perrier) содержит β -амирин глютинол, глютанол, глютинолацетат, германикол, фриделин [313, 399], также обнаружены проантоцианидины (конденсированные танины) [301, 389].

В листьях *K.daigremontiana* (Raym.-Hamet & H.Perrier) содержатся органические кислоты, среди которых 95% составляют яблочная, лимонная, изолимонная кислоты. Обнаружены аконитовая, гликолевая, β -кетоглутаровая, пировиноградная и янтарная кислоты [318], идентифицированы 15 аминокислот [288]; выделен кемпферолгликозид – кемпферолкумароил-арабинозид (бриофиллозид) [320].

Из *K.daigremontiana* (Raym.-Hamet & H.Perrier) и *K.pinnata* (Lam.) выделены органические кислоты: галловая, п-гидроксибензойная, кофейная, п-кумаровая, протокатеховая и феруловая. В листьях *K.pinnata* (Lam.) также идентифицирована сиреневая кислота [266, 310, 362]. Установлена роль феруловой кислоты в угнетении образования выводковых почек на материнском организме *K.daigremontiana*. [344].

Из каланхоэ Дегремона выделены также 5 буфадиенолидов: дегремонтианин, 1-О-ацетилберсальдегенин, берсальдегенин-1,3,5-ортоацетат, 3-О-ацетилдегредоригенин, 3-О-ацетилберсальдегенин [393].

Из листьев *K.pinnata* (Lam.) и гибрида *K.daigremontiana* x *K.tubiflora* установлено присутствие бриофиллинов А, В, С, берсальдегенина-1,3,5-ортоацетата и дегремонтианина, относящихся к буфадиенолидам [394, 401,

402, 406, 407], также в листьях гибрида обнаружен метилдегременат [393]. Изученные буфаденолиды могут проявлять свойства химиопротекторов при лечении злокачественных новообразований [392]. Установлено, что полярные и неполярные липидные фракции этилацетатного извлечения из листьев каланхоэ перистого проявляют антимуtagenную активность [350].

Установлено наличие седативного действия у ортоацетатов берсальдегенин-1,3,5-ортоацетат, дегремонтианин [401, 402].

Установлена специфическая активность 1-октен-3-О- α -L-арабинопиранозил-(1 \rightarrow 6)- β -глюкопиранозид, заключающаяся в привлечении насекомых-опылителей и отталкивающем влиянии на травоядных животных [259]. В исследованиях за рубежом [341] предложено считать видоспецифичным метаболитом-маркером *K.pinnata* - кверцетин-3-О- α -L-арабинопиранозил(1 \rightarrow 2) α -L-рамнопиранозид на основании его значительного содержания.

В *K.pinnata* (Lam.) выявлено присутствие макро- (кальций, фосфор, магний, калий, натрий) и микроэлементов (цинк, железо), а среди БАС также присутствие витаминов: аскорбиновой кислоты, ниацина, рибофлавина и тиамин [353, 354].

Водные извлечения *K.pinnata* (Lam.), содержащие флавоноиды, тритерпеноиды и другие БАС проявляют противовоспалительное, антидиабетическое действия [353, 388], подтверждены нейроседативный и миорелаксирующий эффекты [408] последние характерны и для метанольного извлечения [360]. Этномедицина Тринидада и Тобаго лечит заболевания мочевыводящих путей и гиперхолестеринемию с помощью средств приготовленных из травы *K.pinnata* (Lam.) [326].

Сок каланхоэ (Succus Kalanchoës) – сок из свежих листьев и зеленых стеблей *K.pinnata* (Lam.) – проявляет противовоспалительные и репаративные эффекты при лечении хронических поражений покровных тканей различной этиологии. [85, 148, 210, 359, 361]. Гепатопротекторная

активность сока *K.pinnata* (Lam.) установленная в опытах *in vitro* и *in vivo* более выражена по сравнению с таковой у спиртового извлечения [405].

Антибактериальная активность установлена для 60% метанольного извлечения из листьев *K.pinnata* (Lam.) [262], и подтверждена для сока из листьев в отношении *B.subtilis*, *Staph.aureus*, *Strep.pyogenes*, *Streptoc.faecalis*, *E.coli*, *Prot.spp.*, *Klebs.spp.*, *Shigel.spp.*, *Salm.spp.*, *Serr.marcescens*. [351].

Стоматологические лекарственные пленки с натрия тетраборатом и соком каланхоэ эффективны при кандидозах ротовой полости, что обусловлено присутствием в соке *K.pinnata* (Lam.) флавоноидов, дубильных веществ, полисахаридов, органических кислот и др.

На основе сока каланхоэ разработана комбинированная мазь (также содержит тримекаин, фурацилин и цинка оксид) для лечения катарального гингивита и афтозного стоматита, оказывающая антибактериальное, анальгезирующее, противовоспалительное, репаративное действие. [141].

Сироп лекарственный с соком *K.pinnata* (Lam.) оказывает гепатопротекторное действие сопоставимое, на основании биохимических показателей, с известным препаратом «Силибор» [141].

Электрофорез соком *K.pinnata* (Lam.) в сочетании с УВЧ-терапией эффективен при лечении тонзилита у детей [210].

Разработан сухой сок каланхоэ – «Каланхин». Для получения каланхина используют побеги *K.pinnata* (Lam.) свежие, биоактивированные в темноте на холоду 7 суток, с содержанием целевых БАС – 2,4%. Гранулы на основе сухого сока для приема внутрь в качестве противовоспалительного и репаративного средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний ЖКТ, а для лечения ожогов, обморожений, гнойных и хронических ран предложен линимент 2% и 5%. [221].

Сок и мазь каланхоэ (*Unguentum Kalanchoës*) нашли применение в лечении трофических язв, пролежней [210, 273].

Мазь каланхоэ в комбинации с маслом зверобоя показали эффективность в отношении инфекционно-воспалительных процессов. [210].

Обзор представленных данных свидетельствует о сопоставимости ЦФМ обоих видов каланхоэ, в то время как фармакологическая значимость отражена в исследованиях препаратов на основе каланхоэ перистого, поэтому в целях расширения сырьевой базы целесообразно показать приемлемость разработки и для каланхоэ Дегремона.

ЦФМ изучаемых объектов являются источниками ценных БАС, что позволяет проводить исследования по созданию на их основе новых лекарственных средств с использованием инструментов метаболомики и СФБТС.

1.2. ФС синтетического происхождения, как объекты ТК на этапах разработки ЛФ

Ключевой задачей ТК ФС синтетического происхождения является разработка и\или совершенствование ЛФ с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Примером ТК на этапе разработки состава и технологии синтетических ЛП является получение различных ЛФ для приема внутрь, имеющих особенности высвобождения действующего вещества: таблетки; таблетки покрытые оболочкой; таблетки диспергируемые в ротовой полости; ТЖК.

Лекарственный препарат на основе бемитила – актопротекторного средства был разработан на Украине [207, 208]. На отечественном фармацевтическом рынке бемитил представлен препаратами Бемитон, капсулы 250 мг и 125 мг (Беларусь), Бемактор (ICN Октябрь, г. Санкт-Петербург), Метапрот, капсулы 50 мг, 125 мг и 250 мг (ЗАО «Антивирал», г. Санкт-Петербург; ООО АнвиЛаб, г. Сергиев-Посад). [23, 46]. Благодаря восстановительно-репаративному действию бемитил получил широкое применение в лечебной практике [175]. Сокращение времени стационарного пребывания и ускоренную реабилитацию обуславливает выраженный противоастенический эффект бемитила [109, 132, 167, 228]. При патологиях сопровождающихся гипоксическими [184] и ишемическими расстройствами бемитил используется в составе комплексной терапии [3, 53, 97, 168].

Применение бемитила в инфектологии обусловлено иммуномодулирующим действием [95], противоастеническим эффектом [193] и репаративной активностью [198].

В акушерской практике бемитил эффективен для профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода. При нарушении вестибулярной и слуховой функций бемитил проявляет адьювантное действие. [50, 244].

Учитывая физико-химические свойства бемитила, определяющие его технологические характеристики как неприемлемые с точки зрения получения твердых дозированных ЛФ (гигроскопичность, низкая сыпучесть, окисляемость), был проведен ряд исследований [123 – 127], позволивших провести их технологическую корректировку, что позволило разработать отечественный аналог.

Лоратадин (Кларитин) - антигистаминный препарат, блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов (длительного действия). [174]. Используется при аллергических ринитах, конъюнктивите, поллинозе, крапивнице ангионевротическом отеке, зудящем дерматозе, псевдоаллергических реакциях, вызванных высвобождением гистамина; воспалительных реакциях на укусы насекомых. Для повышения эффективности действия лоратадина при разнообразии показаний перспективно создание современных пероральных форм (таблеток пероральных, таблеток для диспергирования в ротовой полости, твердых желатиновых капсул) и эффективной наружной ЛФ, обеспечивающей быстрый чрескожный транспорт ЛВ для местного использования [1, 6].

Кислота янтарная - является внутриклеточным метаболитом [209, 243], способным благотворно влиять на организм в условиях гипоксии и стресса [82] за счет повышенного расходования кислорода в тканях. [86, 160]. Янтарная кислота, как универсальный антигипоксикант подходит для стимуляции репаративных процессов в поврежденных тканях. [66, 83, 196]. Установленное адаптогенное действие янтарной кислоты, позволяет использовать ее в целях восстановления при тяжелых физических нагрузках,

стрессах, травмах [224]. Янтарная кислота способствует ускорению детоксикации на фоне химиотерапии инфекционных и онкологических заболеваний [204]. В то же время, несмотря на уникальные свойства янтарной кислоты, число ее зарегистрированных лекарственных форм пока невелико. Имеется информация о 27 БАД, содержащих в своем составе янтарную кислоту, зарегистрированной в качестве ФС (Полисан, Россия) [122].

Пантогам. Фармакологическое действие кальциевой соли D(+)-пантоил-γ-аминомасляной кислоты проявляется нормализацией метаболизма γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), энергетических процессов в ЦНС и улучшением кровоснабжения мозга. Препарат пантогам, отечественная разработка ВНИВИ, в настоящее время выпускаются таблетки по 250 и 500 мг, всего около 14 наименований, сироп 100 мг/мл 3 наименования. Среди групп препаратов, наиболее активно развивающихся на мировом фармацевтическом рынке и интенсивно разрабатываемых в плане изучения механизма действия и поиска новых активных веществ, могут быть названы ноотропы. Препаратом, с успехом, применяемым в детской неврологии, является пантогам [202]. Нейротрофическая активность пантогама связана с улучшением утилизации глюкозы, стимуляции синтеза белка и РНК, усиления синтеза АТФ в нейронах. Нейропротекция достигается за счет повышения устойчивости нервных клеток к гипоксии, а также снижения уровня холестерина в крови [149, 164, 195, 248]. Пантогам используется в качестве метаболического церебропротектора оказывающего адаптогенное, антиастеническое, антидепрессивное, мнемотропное, ноотропное, противозащитное, психостимулирующее, седативное действие, в том числе в педиатрии в составе комплексной терапии и профилактики состояний психического недоразвития различной этиологии [100], последствиях черепно-мозговых травм [42, 156, 201, 206], что свидетельствует об актуальности разработки препаратов для детей.

Создание комбинированных препаратов ноотропного действия возможно путем подбора комбинаций с действующими (янтарная кислота) и вспомогательными веществами (хитозан) [203, 205].

Гепарин представляет собой натриевую соль сульфированного гликозаминогликана, проявляющую эффекты, связанные с гемодинамикой и понижающую свертываемость крови. Гепарин используется в виде различных ЛФ для инъекционного (раствор с активностью 5000, 10000 и 20000 ЕД в 1 мл), ингаляционного, ректального (суппозитории «Гепатромбин Г») и кожного (от 10 Ед/мл) применения. При аппликации гепаринсодержащих мазей на кожу, он накапливается в эпидермисе и дерме, до 50% от номинального в составе, втирание усиливает адсорбцию [185]. Установлено, что высвобождение гепарина из гелей происходит быстрее и полнее чем из мазей. [21, 107], подобные препараты назначают для профилактики и в составе комплексной терапии хронического венозного застоя и тромбоза подкожных вен [165]. В составе аппликационных средств гепарин может использоваться индивидуально (в различных дозировках) и в комбинациях (аллантоин, декспантенол, эсцин и др.)

Кислота аскорбиновая — витамин С, не образуется в организме человека, так как ген, отвечающий за ее синтез, не функционирует. Недостаток витамина С приводит к заболеванию – цинга, что обусловлено его участием в синтезе коллагена, также отмечаются снижение иммунитета и появление гипохромной анемии [75, 150, 382]. В состав различных ЛП аскорбиновая кислота входит в качестве действующего и ВВ.

Роль аскорбиновой кислоты весьма существенна при репарации сосудов и тканей [325, 332, 373], снижает риск возникновения катаракты и проявления симптомов инсулинорезистентности [381]. Проведены исследования по противораковой активности кислоты аскорбиновой в высоких дозах [293, 335]. При употреблении витамина С снижается потребность в других витаминах В₁, В₂, А, Е, фолиевой и пантотеновой кислотах, улучшается абсорбция железа. [121].

Оценивая роль кислоты аскорбиновой в окислительно-восстановительных процессах и в образовании соединительной ткани, в т.ч. сосудистых стенок, повреждающихся при ХВН, разработка новых препаратов весьма актуальна. Учитывая лабильность аскорбиновой кислоты необходима технологическая корректировка ее свойств для получения стабильных ЛП

Изосорбида динитрат (ИДН) известное сосудистое средство, давно и широко применяющееся в лечении сердечных патологий, также может быть использовано и при лечении хронической анальной трещины (ХАТ). В 90% случаев анальные трещины заживают при симптоматическом лечении [106], но иногда процесс становится хроническим. [38-40].

Известно, что за рубежом, в качестве препаратов первого выбора терапии ХАТ назначают донаторы оксида азота [73, 230]. Нитраты снижают тонус внутреннего анального сфинктера и снижают тонус сосудов, что улучшает местный кровоток и усиливает репаративные процессы [268, 287, 300, 329]. Например, назначают мазь с нитроглицерином, при использовании которой течение 1 – 2 месяцев ХАТ заживает у 45-60% больных. Однако, клиницисты отмечают высокий риск развития системных побочных эффектов при ректальной аппликации мази и неточности дозировки ЛП. В целом, лечение трещины достигается путем нормализации дефекации и снижения тонуса сфинктера. [263, 277, 278, 287, 383], возможны и другие методы [260, 281-285, 307, 328].

Согласно результатам многочисленных исследований, свидетельствующих об эффективности местного использования нитратов при лечении ХАТ и несмотря на наличие патентов по использованию ИДН в составе средств аппликационной терапии ХАТ, в России отсутствуют эффективные препараты для ее лечения. Разработка аппликационных ЛФ на основе ИДН предполагает технологическую корректировку, направленную на достижение высокой фармацевтической доступности действующего вещества при минимальных побочных эффектах нитратов [383].

1.3. Направления технологической корректировки лекарственных средств

Важнейшей задачей фармацевтической технологии является не только создание новых эффективных и безопасных ЛС, но и совершенствование технологии и качества уже известных, занявших определённую нишу фармацевтического рынка, препаратов.

Известно, что, несмотря на многолетнее использование, многие ЛС не теряют своей актуальности и терапевтической ценности, но морально устаревают с точки зрения их ЛФ и технологии получения. Для таких ЛС возможно технологическое усовершенствование и/или подбор терапевтически обоснованных комбинаций с другими ЛВ. Путем технологической корректировки показателей качества возможно устранение нежелательных побочных эффектов, за счет снижения дозировки и/или использования новых комбинаций с действующими и ВВ.

Получившие в последнее время распространение новые ВВ, том числе в виде запатентованных композиций позволяют обеспечить, например, прямое прессование (лактоза TABLETOL-L производства Nitika Pharmaceutical Specialities Pvt. Ltd.), доставку в легкие (лактоза марки Respitose, Нидерланды), контролируемое высвобождение.

Изучение БАС ЦФМ растений позволяет расширить представления о возможностях использования в качестве ЛРС – вторичных продуктов их переработки. Также это направление вносит существенный вклад в развитие ресурсосберегающих технологий и стимулирует научные исследования в области метаболомики по прикладным тематикам, применительно к растительным продуцентам БАС. Совершенствование оборудования, технологических процессов и упаковочных материалов также способствует развитию направления технологической корректировки и в отношении выделения новых БАС из ЛРС и вторичных растительных материалов.

В ходе анализа современных исследований в сфере фармацевтической разработки выявлены тренды совершенствования, как универсальные для любых ЛП, так и специфические для ЛФ и ЛП.

Наиболее заметно происходит расширение ассортимента используемых ВВ – это, универсальный тренд для различных ЛФ и препаратов. В частности применительно к твердым дозированным ЛФ для приема внутрь и использование именно ВВ (многофункциональных) позволяет получать таблетки методом прямого прессования, покрывать оболочкой защитного или функционального характера, обеспечивать диспергирование в ротовой полости и практически мгновенное высвобождение или наоборот планировать программу высвобождения ЛВ [1, 4, 125].

Значительные усилия направлены на повышение физической устойчивости дисперсных систем, что может быть достигнуто: добавлением загустителей (аэросил для неполярной фазы, РАП для полярной фазы эмульсий), подбором эмульгаторов м/в и/или в/м, получением твердых дисперсий умеренно и мало растворимых в воде ЛВ, использованием других ВВ.

Особое внимание уделяется химической стабильности – как за счет снижения полярности системы при использовании соразтворителей (спирт, ПГ, ПЭО-400, глицерин), так и непосредственным введением антиоксидантов (ЭДТА, БОА, БОТ, ионол, α -токоферол и др.).

По прежнему, повышение микробиологической устойчивости ЛП, достигается – как за счет введения в состав компонентов, не разлагаемых бактериями и консервантов (кислоты сорбиновой и ее солей, эфиров и солей бензойной кислоты, спирт бензиловый 0,9%), так и за счет использования однократной упаковки, исключающей вторичное вскрытие, хранение и использование;

В недостаточной степени освещены вопросы совершенствования материалов, видов и технологий упаковки - путем создания комбинированных (ламинированных) материалов на основе алюминиевой

фольги, полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида, эпоксидных смол и бумаги; а также разработки упаковки одноразового использования. [8, 10, 213, 226, 242].

При необходимости совершенствования ЛП, выделяют цели технологической корректировки, которыми могут являться любые характеристики ЛС и ЛП, в том числе и органолептические. Устранение неприятного запаха и неприемлемого вкуса достигается введением ВВ, а также использованием технологических приемов (нанесением покрытий на ядра таблеток, заключением в капсулу лекарственной смеси, микрокапсулированием ЛВ).

К поиску технологических решений прибегают в случае раздражающего действия на слизистые оболочки органов пищеварения - капсулирование, микрокапсулирование, нанесение покрытий, уменьшение дозировки, изменение пути введения, сочетание с функциональными и барьерными гастропротекторами.

Особенности биологической и фармацевтической доступности, характеризующиеся кинетикой всасывания и профилем высвобождения соответственно, принимаются за основу экспериментального подтверждения «правильности» разработки как препарата-генерика или усовершенствования оригинального ЛС, так и разработки принципиально нового ЛС.

Всесторонняя (химическая, микробиологическая) лабильность высокоактивных ЛВ и/или особенности дисперсной системы в ЛФ нуждаются в совершенствовании, что может быть достигнуто путем ТК в отношении отдельных ингредиентов (биологически, физико-химически, химически) в том числе с использованием так называемого "пролекарства", которое в организме будет преобразовано в действующее начало [56, 57, 147, 220, 222].

Оправданным можно считать использование в качестве ВВ полимеров природного происхождения, ЖМ и ЛК выполняющих не только технологические функции в качестве растворителя неполярных

ингредиентов, но и дающих существенный вклад в повышение физической и химической стабильности за счет регулирования вязкости и присутствия природных антиоксидантов в своем составе, обусловленных ЦФМ своих продуцентов.

Необходимостью более полного использования природного сырья, а также в развитие ресурсосберегающих подходов обусловлены исследования по комплексной переработке лекарственного и пищевого сырья растительного происхождения. Предложена технология комплексной переработки плодов рябины обыкновенной, направленная на выделение комплекса БАС и создание на их основе препаратов различного назначения [76]. Технология переработки семян сои предусматривает использование соевого шрота для получения полярных и неполярных БАС [229]. Ряд ученых в качестве объектов своих исследований выбирают отходы переработки растительного сырья с целью изучения состава и выделения БАС [65, 72, 76, 77, 84, 96, 183, 219, 229, 236]. Фитохимическое изучение жома плодов крыжовника позволило выделить жирное масло, содержащее ценные ЖК в т.ч. линолевую и линоленовые кислоты, что позволяет рассматривать новый вид вторичного сырья и развивать направление максимальной конверсии [96]. Примером расширения ресурсной базы для получения БАС может служить комплексное исследование по сравнению близких видов продуцентов на примере сырья и фитопрепаратов калины обыкновенной и калины городовина [84].

Предпосылкой к развитию конверсии ЛРС, направленной на максимальное истощение растительных материалов, является углубленное изучение состава с использованием инструментария метаболомики. Выделение и изучение полярного и неполярного целевых фрагментов метаболома растений позволяет уточнять состав, изучать и использовать многие ценные БАС – полифенолы, водорастворимые витамины, алкалоиды, ненасыщенные жирные кислоты. Например, проведено исследование метаболома листьев березы с целью создания лекарственного препарата на

его основе [182], изучен ЦФМ маклеи сердцевидной на примере сырья плантационного и биотехнологического происхождения для использования его как источника антимикробных БАС, а также расширения ресурсной базы [30, 186]. Обоснование состава и технологии лекарственных форм на основе БАС крапивы двудомной явилось следствием углубленного изучения ЦФМ продуцента [200]. Инструментарий метаболомики может успешно дополнять фармакогностическое изучение растительных продуцентов, что продемонстрировано на примере исследования и стандартизации, красных листьев винограда и разработке сухого экстракта, содержащего полярный ЦФМ [65]. Этот же подход применим и для неполярного ЦФМ, что показано на примере углубленного изучения химического состава семян сосны кедровой сибирской и разработке методик сквозной стандартизации сырья и препаратов на его основе [246].

В качестве инновационного инструмента фармацевтической разработки также могут успешно использоваться специфические ферментные биотест-системы [29, 136, 154].

Как видно из представленных материалов, многие исследования сосредоточены на известных и ранее изучавшихся объектах, однако полученные при этом результаты, равнозначны по новизне полученным при изучении новых объектов, свидетельствуют о необходимости внедрения инструментария метаболомики в методологию фармацевтической разработки.

Выявленные тренды совершенствования ЛС отвечают нуждам современной медицины, основаны на использовании традиционных подходов фармацевтической разработки и предполагают внедрение новых приемов, в частности метаболомного подхода, рассматривающего ЦФМ растительных продуцентов как источник БАС различного назначения, ТК в качестве узконаправленного инструмента на выявление и совершенствование как отдельных так и комплекса технологических и биофармацевтических характеристик.

Заключение по главе I

1. Методология разработки современных ЛП основанная на тщательном планировании технологических и биофармацевтических исследований и предполагающая квалифицированную интерпретацию полученных результатов может быть усовершенствована за счет использования инструментария метаболомики, СФБТС и технологической корректировки;
2. анализ данных о составе БАС целевых фрагментов метаболома известных лекарственных и пищевых растений позволяет рассматривать их в качестве источников и других ценных веществ полярной и неполярной природы;
3. совершенствование лекарственных форм известных и новых действующих веществ синтетического происхождения осуществляется практически постоянно в соответствии с развитием современной биофармацевтической концепции и расширением арсенала вспомогательных веществ;
4. концепция создания и совершенствования препаратов, содержащих БАС растительного происхождения, основана на всестороннем изучении целевых фрагментов метаболома продуцентов, способах их выделения, фракционирования, очистки, предусматривающих максимальную конверсию сырья, хранения и использования;
5. опираясь на опыт разработки лекарственных препаратов с синтетическими лекарственными веществами следует сосредоточить усилия на технологической корректировке показателей качества субстанций и лекарственных форм, конечной целью которой является повышение эффективности и безопасности лекарств.

Глава. 2. Объекты и методы исследования

Методология исследования базируется на работах ученых в области исследований метаболома лекарственных растений, фармацевтической технологии, вопросах корректировки технологических характеристик ЛФ, использования ЦФМ лекарственных растений, а также способов конверсии ЛРС.

2.1. Объекты исследования

Растительное сырье - источники ЦФМ и комплексы БАС растительного происхождения:

- винограда листьев экстракт сухой (Frutarom, Швейцария);
- каланхоэ перистого (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) и каланхоэ Дегремона (*Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet&H. Perrier) побеги (Вала-Р, Россия, 2007-2010гг);
- аргании колючей (*Argania spinosa* L.) плоды (Марокко, сбор 2010-2013гг),
- калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.) плоды (Тульская обл., Россия, сбор 2013-2015гг),
- гранатника обыкновенного (*Punica granatum* L.), плоды (Узбекистан, Турция, 2006-2011гг),
- смородины красной (*Ribes rubrum* L.) плоды, Московская обл. Россия 2008-2011 гг).

Синтетические ФС:

- лоратадин (Loratadinum) - этиловый эфир 4-(8-Хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо- [5,6] циклогепта [1,2-в] пиридин-11-илиден)-1-пиперидин карбоновой кислоты (Hetero Drugs Ltd., Индия);
- бемитил - этилтиобензимидазола гидробромид (Ethyl-thio-benzimidazol hydrobromidum) («СКТБ Технолог», Россия);
- кислота янтарная (ООО «Полисинтез», Россия);
- пантогам («СКТБ Технолог», Россия);

- изосорбида динитрат («Фармапол Волга», Россия);
- кислота аскорбиновая (ООО Марбиофарм, Россия);
- гепарина натриевая соль (Guangdong, КНР);

Вспомогательные вещества, разрешенные к использованию в фармацевтической практике: Comprî Sugar® (Suedzucker AG); Formaxx® кальция карбонат 70, Ludipress, (BASF, Германия); Tabulose® (Blanver Farmoquimica Ltd.); кальций фосфорнокислый двузамещенный двуводный (Eur.ph); стеарат кальция (FENGCHEN GROUP CO., LTD, Китай); CAPSULAC 60 MESH (MEGGLE, Германия); Микрокристаллическая целлюлоза - Microcel® MC 500 (Blanver Farmoquimica Ltd.), МКЦ Авицел PH-200 (BP); Pharmacoat® (Shin-Esti), Опадрай (Каларкон, Великобритания); натрия гликолята крахмал Примогель (YUNG ZIP CHEMICAL, Тайвань); аэросил (Evonik Industries Германия), кальция фосфат двузамещенный (Россия), Фуджикалин - гранулированный безводный двухосновной фосфат кальция (Fuji Chemical. Industry, Япония), кислота стеариновая (FENGCHEN GROUP CO., LTD, Китай), тальк (ООО «Тальксиб», Россия), магния стеарат (FENGCHEN GROUP CO., LTD, Китай), крахмал прежелатинизированный STARCH 1500 (USP XXVIII), микрокристаллическая целлюлоза Avicel 102 (USP XXVIII), коллидон, повидон 8000, коллидон 90F (BASF, Германия); пропиленгликоль, вода очищенная, спирт 95%, пропиленгликоль (ПГ) (ГФ XIII); редкосшитые акриловые полимеры (РАП) различных марок (Lubrizol, США); триэтаноламин, ч ТУ 6-09-2448-86, масло вазелиновое (ГОСТ 3164-78), масло касторовое (ГОСТ 18102-72), триглицериды средней цепи (Eur.Ph.), моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Eur.Ph.), бутилокситолуол (Eur.Ph.), натрия метабисульфит (ТУ 2142-050-00206457-99), динатриевая соль этилендиаминтетра-уксусной кислоты (ГОСТ 10652-73), нипазол (ФС 42-2079-91), нипагин (ФС 42-1460-89) и другие.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы визуализации

Макроскопический анализ ЛРС и растительных материалов проводили визуально, с помощью бинокулярной лупы МБС-10 (Россия), используя методику ГФХП изд. «Определение подлинности, измельчённой и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» (ОФС.1.5.3.0004.15) [55].

Микроскопический анализ. Оптическая микроскопия. Проводили согласно статьям ГФХП «Техника микроскопического и микрохимического исследования (ОФС.1.5.3.0003.15), «Кристалличность» (ОФС.1.1.0018.15), «Оптическая микроскопия» (ОФС.1.2.1.0010.15). Изучение анатомических особенностей ЛРС и формы частиц субстанций проводили с помощью микроскопа «Ломо, МИКМЕД – 1» (Россия) с объективами 3,7; 10; 20; 40; и окуляром 10х. Получение изображений осуществлялось с помощью цифровой камеры Sony Cyber-shot DSC-W120 (zoom lens 2,8-5,8 /5,35-21,4 7,2 MP) (Япония). Обработку полученных изображений осуществляли с помощью ПО Photoshop CS3.

Для обнаружения капель ЖМ в микропрепаратах измельчённого сырья, порошок обрабатывали спиртовым раствором Судана III.

Для приготовления микропрепаратов фармацевтических субстанции использовали растворы глицерин-вода (1:1) или вазелиновое масло в качестве иммерсионной жидкости.

Микропрепараты из свежих органов растений готовили согласно авторской методике (Хомик А.С., Вандышев В.В., Суслина С.Н, 2009) [234].

Микроскопический анализ. Сканирующая электронная микроскопия.

Определение кристалличности проводили по ГФ ХП «Кристалличность» (ОФС.1.1.0018.15) и изучение микроструктуры ЛРС с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) JEOL JSM – 6490LV (Япония) в ЦКП (НОЦ) РУДН.

Покрытие проб слоем платины 24 нм осуществлялось в автоматическом коутере JEOL JFC – 1600 (Япония).

2.2.2. Общие показатели качества сырья и субстанций

Ситовой анализ измельченного ЛРС и фармацевтических субстанций проводили с помощью набора сит согласно статьям ГФ XIII «Ситовой анализ» (ОФС.1.1.0015.15) и «Оборудование» (ОФС.1.1.0003.15) на аналитической просеивающей машине Retsch «AS 200» Германия; на установке «Analysette 3» (Fritsch, Германия), и/или микроскопией.

Определение влажности образцов ЛРС и сыпучих материалов проводилось по методикам ГФ XIII «Потеря в массе при высушивании» (ОФС.1.2.1.0010.15) и «Определение влажности препаратов» (ОФС.1.5.3.0007.15) с использованием автоматического анализатора влагосодержания «AND MX-50» при $100 \pm 5^\circ$ путем высушивания до постоянной массы.

Растворимость определяли по ГФ XIII «Растворимость» (ОФС.1.2.1.0005.15)

Определение сыпучести и насыпной массы проводили согласно ГФ XIII ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков», используя прибор «GDT» Erweka (Германия) или аналогичный.

В расчетах ТХ пользовались общепринятыми формулами:

Способность порошка к уплотнению = $(V_{10} - V_{500})$, мл

Насыпная плотность до уплотнения = m/V_0 , г/мл

Насыпная плотность после уплотнения = m/V_{1250} , г/мл

Коэффициент прессуемости = $100 \times \left(\frac{V_0 - V_1}{V_0} \right)$, где

V_0 – начальный объем, V_1 – объем порошка после уплотнения = V_{1250}

Плотность порошкообразных материалов определяли пикнометрически согласно методике используемой для жидкостей, а также в соответствии ГФ XIII ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков».

Плотность жидкостей определяли в соответствии ОФС.1.2.1.0014.15 методы 1, 2, 3.

Относительная плотность, по показателям насыпной плотности и плотности рассчитывается также относительная плотность (τ) в процентах: $\tau = K_H/d * 100$, где d – плотность.

Пористость Расчет пористости проводили, исходя из значений плотности и насыпной плотности. Пористость определяли по формуле: $\Pi = (1 - P/\rho) * 100\%$, где Π - пористость в %, P - насыпная плотность в г/см³, ρ - плотность в г/см³.

Определение удельной поверхности сыпучих материалов оценивали исходя из воздухопроницаемости уплотнённого слоя порошка при атмосферном давлении, с помощью ПСХ-8А (ТОО «Фирма Ходакова», Россия).

Коэффициент уплотнения - объемная характеристика сыпучего материала, говорящая о его сжимаемости, определяется как отношение высоты порошка в матрице (H_1) к высоте таблетки (H_2): $K_{сж} = H_1/H_2$, при условии, что размеры матрицы известны.

Фитохимический анализ растительного сырья проводили с помощью специфичных качественных реакций с помощью реактивов: NH_3 пары; NaOH 10 %; $FeCl_3$ 2 % спиртовой; $AlCl_3$ 2 % спиртовой; Mg/HCl конц.; водный раствор ЖАК 1 %; ванилин 1 % в конц. HCl; о-толуидин; нингидрин; реактив Драгендорфа; лактонная проба; спирт 96 %)

2.2.3. Физические и физико-химические методы анализа

(Инструменты метабомики)

Микроэлементный анализ проводили на атомно-абсорбционном спектрометре «Varian AA 240» с графитовой печью GTA 120 (США) и «Elementar Analysensysteme GmbH» «Vario Macro CHN/CHNS» (Германия).

Высокоэффективная жидкостная хроматография применялась в качестве способа разделения фрагментов метаболома, для последующего анализа спектрометрическими методами. Исследования проводились в рамках НОК РУДН ВИЛАР (рук. Осипов В.И.) согласно статьям ГФХП

«Высокоэффективная жидкостная хроматография» (ОФС.1.2.1.2.0005.15) и «Масс-спектрометрия» (ОФС.1.2.1.1.0009.15). Использованные приборы: ВЭЖХ система Agilent 1200 с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения BRUKER microTOF-Q-MS (США); ВЭЖХ система Waters Acquity с УФ и XEVOТQМС детектором (США); система для препаративной ВЭЖХ Waters.

Пробоподготовку осуществляли с помощью Lyophilizer CHRIST Alpha 2-4 (B. Braun Biotech, International) и шаровой мельницы MM200 (RETSCH).

Газовую хроматографию с масс-спектрометрией проводили согласно ГФХП «Газовая хроматография» (ОФС.1.2.1.2.0002.15) и «Масс-спектрометрия» (ОФС.1.2.1.1.0009.15) для анализа состава жирных кислот липидной фракции. Использовали прибор Focus DSQ II (Thermo Scientific, США) режимы работы и дополнительные опции, предусмотренные инструкции по эксплуатации. Идентификация ЖК проводилась с использованием программного комплекса AMDIS масс-спектральной базы NIST'08 (США).

Исследования в рамках НОК РУДН ВИЛАР (рук. Осипов В.И.) проводились на газохроматографической системе Perkin Elmer AutoSystem XL с масс-спектрометрическим детектором Turbo Mass Gold (США).

Метод масс-спектрометрии использовали для качественного и количественного анализа метаболома продуцентов и ЛРС, а также компонентов препаратов растительного происхождения [187].

Анализ триглицеридного состава и токоферолов в ЖМ проводили с помощью масс-спектрометра JMS-T100LP (JEOL, Япония) в режиме DART (прямой анализ в реальном времени) без трудоемкой пробоподготовки. [54].

В частности, это метод использован для определения подлинности лекарственных веществ и препаратов, разработанных из экстракта листьев винограда.

Согласно ранее разработанным методикам [191, 192], 0,1 г образца растворяли в 1 мл метанола, пробу полученного раствора вводили в

анализатор DART с температурой 290°C и в реальном времени регистрировали соответствующие масс-спектры.

С помощью используемой методики установлено присутствие в составе экстракта винограда полифенолов с молекулярными массами от 300 до 500, что соответствует кверцетину (молекулярная масса 302), кемферолу (303), цианидину (286), резвератролу (228) и совпадает с литературными данными. В целом, во всех образцах полуфабрикатов и препаратов, содержащих экстракт листьев винограда, подтверждено наличие исходных компонентов, идентифицированных в спектрах индивидуальных веществ.

Использование этого метода позволило пополнить базу данных индивидуальных веществ ЦКП РУДН, что позволит идентифицировать отдельные ЛВ и ВВ, а также готовые ЛФ.

Спектроскопию ядерного магнитного резонанса использовали для установления качественных и количественных характеристик фрагментов метаболома. Исследования проводили согласно ГФХП (ОФС.1.2.1.1.0007.15) «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса». При анализе состава ЖМ ЯМР- ^1H -спектры регистрировали в дейтерированном хлороформе на спектрометре Gemini (Varian) 200 МГц и на спектрометре ECS 400 МГц (JEOL, Япония). Обработку результатов проводили с использованием ПО Delta (JEOL, Япония), комплектующего прибор. Пробоподготовка проводилась в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора.

Анализ методом ТСХ проводили согласно ГФХП (ОФС.1.2.1.2.0003.15) «Тонкослойная хроматография» на пластинах «Силикагель 60 F254 Merck» (Германия). Зоны адсорбции проявляли в УФ-свете волны 254нм и 366нм, в йодной камере в течение 15 минут, а также обрабатывали 1% раствором аминоэтилового эфира дифенилборной кислоты и 5% раствором макрогола 400. В качестве стандартов использовали растворы СО: рутин R_f 0,01; гиперозид R_f 0,20; галловая кислота R_f 0,33; кверцетин R_f 0,54; кемпферол R_f 0,66; кофейная кислота R_f 0,49; п-кумаровая кислота R_f 0,64; феруловая кислота R_f 0,65; хлорогеновая кислота R_f 0,18.

Показатель преломления жирных масел определяли по ГФ XIII (ОФС.1.2.1.19.0001.15) Рефрактометрия при помощи рефрактометра ИРФ – 454Б2М (Россия), с последующей статистической обработкой полученных результатов измерения.

2.2.4. Методы выделения БАС

Методика выделения неполярной фракции метаболома из ЛРС в аппарате Сокслета (гранатник, красная смородина, калина, аргания) Получение ЖМ из сырья проводили методом циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета. В качестве экстрагента использовали н-гексан. Растворитель удаляли на ротационном испарителе Heildolf (Германия) при 40°C и давлении, не выше 335 мБар. Выход рассчитывали по массе маслянистого остатка в %.

Методика выделения неполярной фракции метаболома из ЛРС методом CO₂ экстракции (аргания) Экстракцию проводили смесью диоксида углерода и этилового спирта 40%. В силовой цилиндр помещали смесь экстрагентов и доводили раствор до сверхкритического состояния (Р-30 МПа, t-40°C) [113].

Методика пробоподготовки для исследования веществ, экстрагируемых спиртом и водой из плодов и жомов: из измельченного сырья, представляющего собой околоплодник или жом отбирали навеску около 1,0 г, и кипятили с обратным холодильником в 20 мл спирта 96% (воды) (в конической колбе со шлифом на 150 мл) на водяной бане. По истечении 1 часа извлечение горячим фильтровали через складчатый бумажный фильтр.

2.2.5. Оборудование для получения готовых лекарственных форм.

Получение капсул. Использовали капсулонаполняющую машину Harro Höfliger «Modu C LS» (Германия) с модулем для наполнения порошками, а также ручной полуавтоматический капсулятор (Китай).

Получение таблеток проводили на лабораторном роторном прессе для производства таблеток BOSCH «XSpress», (Германия).

Получение лекарственных форм с упруго-пластичными свойствами.
Для приготовления мягких лекарственных форм использовали: универсальную лабораторная установка ИКА «MagicLab» и гомогенизатор турбинный ИКА yellow line (Германия).

2.2.6. Определение характеристик готовых лекарственных форм

Тест растворение проводили согласно ГФ XIII (ОФС.1.4.2.0014.15).

Распадаемость определяли по ГФ XIII (ОФС.1.4.2.0013.15) «Распадаемость таблеток и капсул» идентификатор распадаемости таблеток (Россия) и на тестере Sotax «DT 2» (Швейцария) для определения распадаемости твердых дозированных ЛП.

Влажность определяли на анализаторах влажности «Аквилон», «ЭВЛАС-2М» (Россия), и с помощью прибора ТВ-24 фирмы «Эрвека» (Германия).

Определение рН 10 % растворов аппликационных форм определяли в соответствии требованиями ГФ XIII, (ОФС.1.2.1.0004.15.) с помощью рН-метра «Mettler Toledo» S 80-К (Швейцария)

Показатели качества твердых лекарственных форм определяли в соответствии с ГФ XIII ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования»; ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание» определяли на приборе ТВ-24 фирмы «Erweka»; ОФС. 1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток» определяли на барабанном фриабиляторе типа ТАР «Erweka» (12 лопастей, при 20 об/мин. в течение 5 минут).

Изучение структурно-механических свойств мягких ЛФ и их основ осуществляли с помощью ротационного вискозиметра типа Брукфильда DV-II + (EVT, Brookfield Engineering Laboratories, США), согласно методикам, описанным в инструкции по эксплуатации и измерениям.

Также использовали прибор «REOTEST - 2» (RV-2) (Германия), согласно инструкции к прибору, расчеты проводили по авторской программе.

Коллоидную стабильность образцов определяли согласно требованиям ГОСТ-29189-91 "Кремы косметические, Методы испытаний".

Термостабильность препаратов определяли в соответствии с ГОСТ 29189-91.

Микробиологическое исследование лекарственных форм проводили по ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота». ГФ XIII

2.2.7 Методики определения подлинности и количественного содержания ФС и ВВ

Аскорбиновую кислоту в составе капсульных смесей и капсул с экстрактом листьев винограда определяли методом ВЭЖХ, согласно условиям разработанной методики [190, 192]

В связи с тем что *Бемитил* имеет характерные максимумы (284 ± 2 нм и 291 ± 2 нм) и минимумы (257 ± 2 нм и 287 ± 2 нм) поглощения в качестве метода установления подлинности бемитила и его количественного содержания в ЛФ, капсульных и таблеточных массах использованы ранее разработанные методики спектрофотометрического определения, описанные в работе Ковшовой Н.В. [99, 123].

Винограда листьев экстракт сухой, согласно проекту НД может быть стандартизован по флавоноидам и полифенольным соединениям.

В составе ТЖК и геля его можно идентифицировать по составу основных флавоноидов с помощью методики ТСХ, предложенной нами в работе [192] на пластинках Мерск 60 F₂₅₄ и растворов стандартных образцов (СО) изокверцетина, СО кверцетин-3-0-β-D-глюкуронида, СО хлорогеновой кислоты.

Содержание данной ФС в ЛФ, геле и ТЖК, устанавливали по флавоноидам опираясь на принцип сквозной стандартизации. Использовали методики ВЭЖХ и СФМ для количественного определения суммы флавоноидов в пересчете по рутину. [191]. Возможно также стандартизовать

препараты с экстрактом листьев винограда по содержанию резвератрола, также методом ВЭЖХ, согласно методике [192].

Сумму полифенольных соединений определяли при длине волны 746 нм в пересчете на пирогаллол с реактивом Фолина-Чикольтеу. Также определение полифенольных соединений возможно в водно-спиртовом растворе в пересчете на кислоту галловую методом СФМ при длине волны 267 нм. [192].

Гепарина натриевая соль в составе геля с экстрактом листьев винограда идентифицировали по отсутствию коагуляции подготовленной плазмы, согласно методике, изложенной [188, 192].

Количественное содержание гепарина натрия в геле устанавливали согласно фармакопейной методике (USP, Eur.Ph.) *in vitro*, в Испытательном центре лекарственных средств "Биотехнология". Методика пробоподготовки описана в работе М.Б. Сапожковой [192].

Изосорбида динитрат в составе геля и крема определяли в соответствии с разработанными ранее методиками и описанным в работе Лазар С. [120], методам ЯМР (на приборе ECAJNM-600 (JEOL, Япония) и ВЭЖХ в обращеннофазовом режиме с УФ детектором при 222,0 нм на колонке Protocol (C18 4,6 мм x 250 мм, 5 мкм), подвижная фаза: муравьиная кислота 0,1% : ацетонитрил - 60:40. Подлинность устанавливалась согласно методике ИК -спектроскопии, описанной в Британской фармакопее том IV.

Лоратадин, качественно и количественно в составе гранулятов, капсульных масс, таблеток и геля, а также при оценке фармацевтической доступности и однородности дозирования, определяли согласно методикам, разработанным и описанным Агаповой С.К. [1]. Для твердых ЛФ целесообразно использовать метод ВЭЖХ (колонка из нержавеющей стали 250 x 4,6 мм, сорбент Luna C₁₈ (5 мкм), ПФ: метанол : буферный раствор (рН 3) (39:11), скорость ПФ - 1 мл/мин, детекция при - 210 нм.

Для определения Лоратадина методом УФ-СФМ использовали характерный спектр в области от 210 до 300 нм, с максимумом поглощения

246 ± 3 нм в геле, 280 нм (для таблеток и капсул) в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Пантогам и Янтарную кислоту определяли в комбинации в составах ЛФ методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1100, с диодной матрицей, колонка с обращенной фазой (Zobraх Extend C18, 2×150 мм, 5 мкм, детектирование в диапазоне длин волн 190-950 нм. Методики количественного определения валидированы и описаны в работах [203, 205, 215, 218].

2.2.8. Оценка фармацевтической доступности БАС

Определение фармацевтической доступности БАС и ФС осуществлялось применительно к мазевым ЛФ с использованием метода равновесного диализа через полупроницаемую мембрану толщиной 250 мкм, и размером пор 50 мкм при температуре 37 ± 0,5 °С, согласно общепринятым методикам. [90, 188, 189].

Определение фармацевтической доступности БАС и ФС из таблеток и капсул проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм. Испытание проводили на приборе типа «Вращающаяся корзинка», средой высвобождения служил растворитель соответствующий определяемому ЛВ, объем среды высвобождения был не менее 500 мл, температура 37 ± 0,5 °С, при скорости вращения мешалки 100 об/мин [6, 123, 124, 128].

Количественное определение высвобождаемого вещества осуществлялось согласно разработанным ранее методикам для соответствующих ФС [1, 99, 120, 192, 205, 215, 217].

2.2.9. Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку полученных результатов (p=95%) проводили с помощью программ Stat Soft Statistica 6.0 Microsoft Excel с вычислением граничных значений доверительного интервала среднего результата и определением ошибки единичного определения по методике ГФ

XIII «Статистическая обработка результатов химического эксперимента (ОФС.1.1.0013.15).

Все реактивы и вспомогательные вещества, использованные при проведении экспериментальных исследований, соответствовали требованиям ГФ XIII и нормативной документации (ТУ, ГОСТ).

Заключение по главе 2

При работе над текстом диссертационного исследования использованы первичные данные, полученные в период 2004-2015 гг. Результаты проведенных исследований опубликованы более чем в 50 научных работах, включая 28 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объектами исследования явились: сырье пяти растений: *Argania spinosa*, *Kalanchoe pinnata* / *Kalanchoe daigremontiana*, *Punica granatum*, *Ribes rubrum*, *Viburnum opulus*; одна субстанция растительного происхождения в комбинации: Винограда листьев экстракт сухой с гепарином и с кислотой аскорбиновой; три фармацевтических субстанции синтетического происхождения в составе монопрепаратов: бемитил, лоратадин, изосорбида динитрат и две субстанции в составе комбинированных ЛП: пантогам, янтарная кислота.

Изучение всех растительных объектов, а также разработка препаратов ИДН и комбинированных препаратов с «ВЛЭС» осуществлялись научным коллективом, возглавляемым академиком РАН В.А.Быковым, при непосредственном участии диссертанта в качестве научного руководителя кандидатских диссертаций на кафедре Общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН.

Кроме того, базой проведения отдельных экспериментов по разработке препаратов бемитила и лоратадина являлась лаборатория ГЛП НИИ Фармакологии имени В.В.Закусова под руководством проф. К.В.Алексеева. Исследования по созданию препаратов на основе комбинации пантогама и янтарной кислоты проводились совместно с сотрудниками Воронежского ГУ под руководством проф. А.И. Сливкина.

Исследования объектов с помощью инструментария метаболомики проводились на базе и оборудовании ЦКП (НОЦ) РУДН, а также в рамках НОК РУДН-ВИЛАР, при участии проф. П.Г. Мизиной, проф. В.И. Осипова, докт.фарм.н. Р.А. Абрамович.

Глава 3. Научные основы совершенствования методологии разработки и технологии получения лекарственных средств

Поиск путей совершенствования методологии разработки и технологии получения лекарственных средств основан на анализе результатов научных исследований отечественных и зарубежных ученых, а также собственных данных, полученных в части разработки состава и технологии лекарственных средств растительного и синтетического происхождения. В настоящее время эта область именуется фармацевтической разработкой и регламентируется ICH Q8 “Pharmaceutical Development”, а также положениями Федерального закона РФ от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 04.06.2018) "Об обращении лекарственных средств".

3.1. Методология фармацевтической разработки и возможности ее совершенствования

Разработка лекарственных препаратов возможна только при теоретически обоснованном и экспериментально подтвержденном процессе планирования и проведения исследований. В общем алгоритме методологического подхода выделяются ряд последовательных блоков исследований: информационно-поисковый (анализ литературы, патентный поиск), исследовательский (разработка состава и технологии, наработка опытных партий для последующих блоков), стандартизационно-фармакологический (стандартизация, установление активных доз, сроков годности), клинический, внедрение в производство (включая регистрацию) [41, 137, 166]. Следует отметить, что изложенный алгоритм, весьма условен, так проведение доклинических и клинических исследований требуют привязки к производству и технологии для наработки образцов для испытаний. Выявляемые в процессе испытаний на разных этапах новые параметры, свойства и характеристики требуют корректировки с последующим принятием изменений или признанием их не критичными.

Современная биофармацевтическая концепция постулирует зависимость терапевтической эффективности ЛП от фармацевтических факторов [223]. Развитие концепции предполагает детализацию, систематизацию и взаимосвязь функциональных элементов качества составляющих лекарств. Многообразие фармацевтических факторов диктует необходимость их интеграции при решении задач корректировки технологических характеристик показателей качества фармацевтических субстанций в процессах разработки лекарственных форм.

Согласно современным представлениям и международным требованиям в области фармации ICH Q8 “Pharmaceutical Development” – **фармацевтическая разработка** включает элементы алгоритма реализуемых процедур:

1. Компоненты препарата: действующие вещества, вспомогательные вещества.
2. Лекарственный препарат: разработка состава, установление стабильности, физико-химические и биологические свойства.
3. Разработка технологии.
4. Выбор упаковки (система контейнер / укупорочное средство).
5. Микробиологическая стабильность.
6. Совместимость.

Таким образом реализуется системный подход к созданию лекарственного препарата, именуемый «Качество путем разработки» (quality by design – Q b D), основанный на достоверных научных данных и управлении критическими для качества параметрами, включая детализацию целей, охватывающих все особенности продукции, процесса производства и их контроля.

Фармацевтическая разработка (pharmaceutical development), как комплекс исследовательских работ, осуществляется по утвержденным алгоритму и правилам, гарантирующим создание эффективного и

безопасного ЛП. Неотъемлемой составляющей процесса разработки ЛП является научное обоснование состава и выбора ЛФ, технологии, упаковки, срока годности, методик контроля качества. В регистрационном досье ЛП обязательно приводится анализ результатов исследования физико-химических свойств действующего вещества и его совместимости с ВВ, биологических свойств, микробиологической чистоты.

Предлагаемое нами **совершенствование методологии создания лекарственных препаратов** включает:

- на стадии поиска БАС - внедрение метаболомики, как средства выявления БАС и их предшественников, что значительно расширит перспективы обоснования состава разрабатываемых ЛС;
- на этапе разработки состава - введение в качестве действующих веществ предшественников БАС и использование ВВ-корректоров биофармацевтических свойств готовых ЛФ;
- усовершенствование приемов конверсии растительного сырья на этапах выделения, фракционирования и очистки БАС и их предшественников;
- введение технологических матриц на стадии разработки состава, технологии получения и технологической корректировки показателей качества ЛС;
- биотестирование, как средство контроля качества и оценки безопасности ЛС.

Новые для фармацевтической разработки (технологии) термины и понятия:

Метаболомика - набор инструментальных и биоинформационных методов для определения вторичных метаболитов (метаболома), активно используемых в исследованиях в т.ч. лекарственных растений.

Следует отметить, что как понятие и направление научных исследований «метаболомика» (Д.Николсон) сформировалось в 70-е годы XX века с развитием и внедрением в аналитическую практику высокоточных физико-химических методов исследования, которые позволяли идентифицировать и разделять первичные и вторичные метаболиты, а также для изучения взаимосвязи между генотипом и фенотипом биообъектов. [276, 308, 330, 395, 411].

Инструментарий метаболомики, включающий современные физико-химические методы (УЭЖХ, ВЭЖХ, ГХ-МС, ЯМР и др.) должен быть принят в качестве базового при изучении **целевого фрагмента метаболома** (ЦФМ) новых и известных видов растительных продуцентов БАС и ЛРС.

Метаболомика позволяет выявлять:

- ключевые БАС и их предшественников ЦФМ,
- специфические компоненты для маркирования подлинности сырья и БАС,
- степень чистоты БАС.

Также метаболомный подход является основой мониторинга БАС ЦФМ на этапах выделения, фракционирования и очистки при получении субстанции растительного происхождения. Ключевой принцип сквозной стандартизации препаратов растительного происхождения от ЛРС до ЛП также реализуется с использованием метаболомики.

Специфические стандартизированные биотест-системы молекулярного, клеточного и тканевого уровня – вид биоаналитического инструментария, используемый для выявления и установления специфической активности БАС *in vitro* и позволяющий реализовать возможность сквозного мониторинга на этапах разработки ЛВ – ЛФ – ЛС, а

также для контроля качества и оценки безопасности в том числе и готовых ЛС.

Опыт российских ученых Минеевой М.Ф., Александровой Т.В. (2010), Лупановой И.А. (2011), и зарубежных - Масесе П.М. (2017) свидетельствует о перспективности использования специфических ферментных биотест-систем (СФБТС) в качестве инструмента мониторинга биологической активности на всех этапах фармацевтической разработки.

Результаты оценки активности БАС с помощью СФБТС получены в рамках НОК РУДН ВИЛАР при использовании запатентованных [32, 154]: 1) противовоспалительной – ферментной биотест-системы *in vitro* на основе 1) индуцибельной NO-синтазы (iNOS); 2) венотонизирующей- комплексной ферментной биотест-система *in vitro* на основе глутатионредуктазы и пируваткиназы; 3) актопротекторной - комплексной ферментной биотест-системы *in vitro* на основе каталазы и глутатионредуктазы; 4) ноотропной - ферментной биотест-системы *in vitro* на основе тирозингидроксилазы (архивная).

СФБТС были успешно использованы для выявления и подтверждения биологической активности БАС, на этапах изучения ЛРС и разработки препаратов на его основе [14, 133, 134, 135, 136, 153, 154, 163].

Технологическая корректировка - любые технологические воздействия, оказываемые на ФС и/или ЛФ для улучшения фармацевтических характеристик ЛП, совершенствования технологических показателей стадий выделения, фракционирования, очистки и при необходимости модификации и не ухудшающие их биологической активности.

Опираясь на современные международные требования к фармацевтической разработке включая Дополнения к Q8 2008 (R1) и 2009 (R2) гг., технологическая корректировка (ТК) применима в отношении всех лекарственных препаратов и их компонентов. ТК предполагает выявление и модификацию отдельных показателей качества (дисперсность, сыпучесть,

насыпной объем, растворимость, вязкость, химическая стабильность, упаковка и т.п.) ФС, полупродуктов (гранулят, раствор, основа) и готовых препаратов, предполагаемых для соответствия целевому профилю продукта. ТК осуществляется и в технологии получения ЛП, за счет подбора последовательности технологических операций, их характера и интенсивности. Таким образом, ТК является инструментом фармацевтической разработки, позволяющим достичь “качество через дизайн”, определить круг задач - “пространство дизайна”, выявить и воздействовать на “критические свойства материалов” и/или “критические параметры процессов”, и формировать “стратегию контроля качества” за счет установления критических точек и рисков.

Технологическая матрица – двумерная таблица, состоящая из сегментов, внутри границ которых в пределах обозначенной количественной вариабельности может быть заложен эталон состава с гарантированными характеристиками.

Технологические матрицы (ТМ) составов разработаны в качестве инструмента ТК, позволяющего унифицировать методологию разработки мазевых аппликационных ЛФ в части состава гелей и эмульсионных систем различного типа. В сегментах ТМ сгруппированы компоненты предполагаемого ЛП на основе полярности молекул. Технология получения лекарственного препарата, сформированного с помощью ТМ, также осуществляется в соответствии с сегментами.

Базовым принципом ТМ является растворимость ЛВ и ВВ (компонентов), как определяющая их терапевтическую активность, фармацевтическую и биологическую доступность, а также совместимость и технологическую роль. ТМ составов позволяют совмещать компоненты растительного и синтетического происхождения в виде индивидуальных веществ и БАС различной степени очистки, учитывать технологические характеристики каждого вещества и вклад в общий профиль качества. ТМ

могут быть разработаны для любых ЛФ являются инструментом фармацевтической разработки и элементом ТК.

Конверсия растительного сырья – (растительного, лекарственного растительного, вторичного растительного, продуктов переработки лекарственного растительного сырья, продуктов переработки пищевого растительного сырья и отходов растительного происхождения) – многоступенчатая технология экстрагирования исходного материала, направленная на получение максимально возможного количества продуктов при которой отходы на стадиях рассматриваются в качестве вторичного источника очередной группы БАС и их предшественников.

Разработка конверсии растительного сырья основана на использовании метаболомики применительно к растительным продуцентам БАС. Такой подход позволяет выявлять ЦФМ и предлагать способы выделения, фракционирования и очистки новых целевых групп БАС с минимальными потерями.

Конверсия растительного сырья позволяет получать ценные БАС (полифенолы, липидные комплексы, органические кислоты, токоферолы и др.) за счет расширения номенклатуры сырья, получаемого от одного источника, (жом, шрот, околоплодники, семенная кожура и др.) [115, 233, 237]. Разработка конверсии растительного сырья является основой ресурсосбережения в отношении пищевых и лекарственных растений [219].

Основа предлагаемой методологии – позволила нам разработать дизайн исследования, представленный на рисунке 3.1.

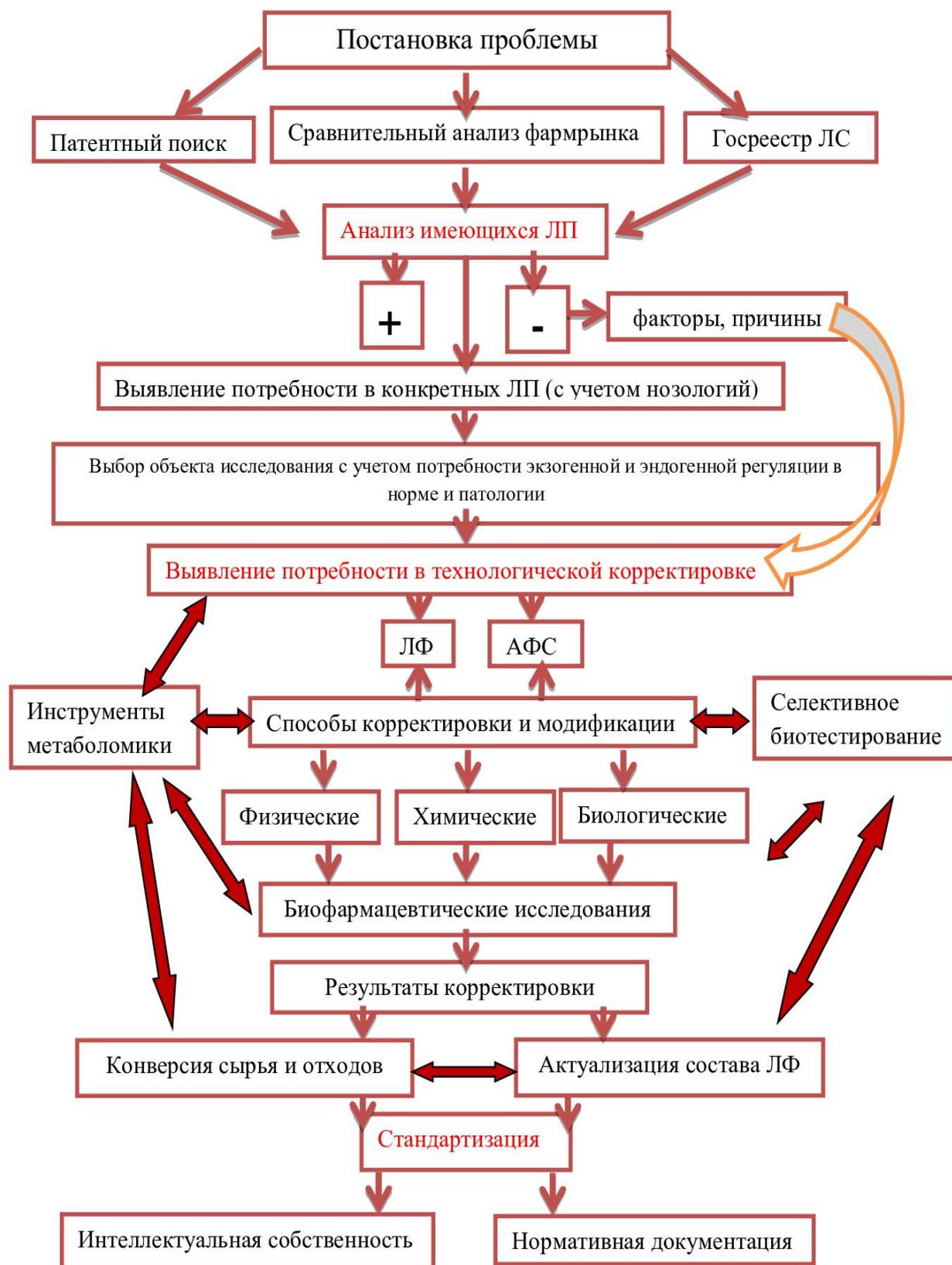


Рисунок 3. 1- Дизайн «Методология технологической корректировки»

3.2. Концепция выбора вектора исследований

Происхождение объекта (ФС, БАС ЦФМ) является отправной точкой для использования в медицине. Одновременно по источнику получения объектов в фармацевтической разработке осуществлялся отбор и дальнейшая специализация научного и практического подходов. Тем не менее, по опыту собственных исследований, выявлено, что существует необходимость и возможность в их интеграции, для чего нами обобщены результаты разработки ЛП с ФС синтетического и природного происхождения.

В основу концепции выбора объектов технологической корректировки положены:

- Степень полярности веществ и их реакционная способность (окисляемость, склонность к гидролизу, наличие и активность функциональных групп);
- Разрабатываемая ЛФ и ее предполагаемые фармацевтические особенности (способ и место применения, степень доступности действующего вещества, время и скорость высвобождения);
- Специфика предполагаемых вспомогательных веществ (происхождение, технологическая роль, адъювантный потенциал);
- Обеспечение эффективности и безопасности в рамках терапевтического потенциала, в том числе за счет комбинации ЛВ (синергический профиль).
- Медико-биологическая значимость и перспектива использования исследуемых БАС и др.

3.2.1. Объекты растительного происхождения

Развитие социальной сферы страны в области здравоохранения в значительной мере обеспечивается разработкой и внедрением оригинальных отечественных лекарственных средств и импортозамещающих препаратов путем модернизации технологических решений по конверсии новых видов растительного сырья [219].

Учитывая сокращение растительных запасов и необходимость развития ресурсосберегающих технологий, актуальны исследования новых растительных объектов и их перспективных полярных и неполярных фрагментов метаболома. И, в этом аспекте, отходы (жом) от переработки плодов пищевых растений: смородины красной (*Ribes rubrum* L.) [232], калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.), гранатника обыкновенного (*Punica granatum* L.) [237] при получении из них пищевых продуктов, а также плоды аргании колючей (*Argania spinosa* L.) [115] и шрот, как показали проведенные исследования, могут являться источниками ценных БАС (жирных масел) для производства из них различных лекарственных форм [112, 233].

Важным направлением в фармацевтической технологии является также поиск новых источников БАС. Известное лекарственное растение - каланхоэ перистое (*Kalanchoe pinnata* (Lam.)) имеет ограниченные ресурсы, однако результаты проведенных сравнительных исследований показали, что и каланхоэ Дегремона (*Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet & H.Perrier) [34, 35] может быть использован для получения на их основе различных лекарственных форм.

Примером использования полярного фрагмента метаболома является винограда листьев экстракт сухой (производства Frutarom, Швейцария) в технологии комбинированных лекарственных средств венотонизирующего и сосудукрепляющего действия. Для реализации комплексного воздействия целесообразно использование лекарственной формы для приема внутрь - капсулы и геля для наружного применения [192].

3.2.2. Синтетические объекты

Для подтверждения приемлемости методологии технологической корректировки на синтетических БАС, выбраны ЛС актуальных фармакотерапевтических групп: перспективный актопротектор - бемитил, нейротропы и нейропротекторы в т.ч. для детской практики – комбинация

пантогама и янтарной кислоты, противоаллергическое - лоратадин и сосудистое – изосорбида динитрат.

Одним из перспективных актопротекторов является зарубежный лекарственный препарат «Бемитил» таблетки («Антихот»). Создание отечественного аналога возможно с использованием разработанных подходов.

Учитывая широкое распространение различных нейропатологий у детей, целесообразна разработка препаратов, восстанавливающих функции мозга [216]. Среди ноотропов, используемых в детской практике для профилактики и лечения нарушений когнитивных функций обладающих нейропротекторными свойствами и корригирующими энергетический обмен перспективна комбинация пантогама и янтарной кислоты, целесообразна в виде таблеток и суппозиториях [16, 61, 203].

В качестве объекта антигистаминного действия выбрана ЛФ таблетки и гель субстанции лоратадин, которая включена в «перечень ЖНВЛП ... на 2020 год» (Приложение № 1 к распоряжению Правительства РФ от 12 октября 2019 года № 2406-р). Однако, фармакологический эффект наступает спустя час после приема таблеток препарата. Поэтому технологическая корректировка состава ЛФ лоратадина для совершенствования их биофармацевтических свойств является необходимой. В связи с чем, весьма важен скрининг вспомогательных веществ, обеспечивающих эффективное высвобождение действующей субстанции и создание в организме терапевтической концентрации в первые минуты приема. Кроме того, медицинская практика нуждается и в наружных лекарственных формах лоратадина для оказания быстрого местного действия [1]. Необходимым элементом подтверждения обоснованности реализованных технологических решений могут служить СФБТС, что будет продолжено в наших дальнейших исследованиях.

Патологии сосудистого и мышечного тонуса лежат в основе дискретно локализованных состояний, например, спазм анального сфинктера и

гипотонус вен нижних конечностей. Одним из последствий нарушения тонуса анального сфинктера являются эрозивные поражения слизистой прямой кишки и ануса, лечение которых возможно за счет регуляции микрососудистого тонуса с помощью донаторов оксида азота, например, изосорбида динитрата [118]. Анатомо-физиологические особенности аноректальной зоны предполагают использование аппликационных ЛФ - геля и мази, ориентированных на разные стадии раневого процесса анальной трещины. Создание ЛФ изосорбида динитрата для наружного применения в качестве репаративного средства является инновацией [172, 173] и требует дальнейшего всестороннего изучения.

Таким образом, концепция выбора объектов исследования показывает возможность использования метаболомного подхода в отношении объектов растительного происхождения: ЛРС, растительных фармацевтических субстанций, иных материалов растительного происхождения, а также и в отношении объектов синтетического происхождения при их сочетании в составе комбинированных ЛП.

3.3. Метаболомный подход в исследованиях природных и синтетических БАС.

Применительно к целям фармацевтической разработки идентификацию и количественное определение БАС ЦФМ, присутствующих в изучаемом материале проводят в рамках метаболомных исследований, включающих набор аналитических и биоинформационных методов. Кроме высокочувствительного аналитического инструментария и подходов к статистической обработке и интерпретации полученных результатов отличительной особенностью в метаболомике является пробоподготовка. Она заключается в обработке жидким азотом аналитического объекта (криосохранение), с целью исключения течения биохимических процессов в живой клетке, лиофильной сушке, гомогенизации и фракционировании метаболитов на полярные и неполярные в системе хлороформ:метанол:вода.

Неполярные метаболиты анализируют с помощью ГХ-МС, а полярные также ГХ-МС и ВЭЖХ для фенолов [58, 152, 170].

Возможности в изучении метаболитов позволяют провести:

- 1) целевой анализ количественного содержания одного или нескольких известных БАС и их предшественников,
- 2) профильный анализ группы БАС, близких по структуре и принадлежащих к одному метаболическому пути,
- 3) количественное определение всех метаболитов присутствующих в клетке.

Таким образом, совершенствование методологии разработки лекарственных средств должно иметь метаболомный вектор и в отношении ЛРС, где БАС в процессе заготовки, хоть и подвергаются определенным изменениям, но на этапах технологии практически неизменны. В ЛРС и других видах растительного сырья присутствуют все группы БАС в т.ч. целевые фрагменты метаболома которые являлись участниками метаболизма. Понижение полярности происходит в метаболическом пути от углеводов, спиртов, фенолов, жирных кислот к углеводородам, и от аминокислот, органических кислот, стероидов к терпеноидам. [212, 231]

Учитывая, что в большинстве случаев ЛРС представляет собой высушенный материал, который в процессе технологии подвергается экстрагированию для извлечения ЦФМ и принимая во внимание трансформацию БАС в процессе заготовки ЛРС, считаем возможным использовать инструменты метаболомики для сквозного мониторинга БАС на этапах технологии и фармацевтической разработки. [170].

Совершенствование технологических процессов получения субстанций растительного происхождения путем разработки схем конверсии ЛРС предусматривает поэтапное выделение, фракционирование и очистку неполярного и полярного целевых фрагментов метаболома. [58, 152].

Подтверждением реализуемого метаболомного подхода в исследованиях природных и синтетических субстанций является специфическое биотестирование с помощью запатентованных СФБТС – специфических ферментных биотест-систем [133-136]. Перспективы использования СФБТС выявлены при теоретическом анализе научных исследований в области разработки препаратов растительного происхождения [14, 153, 154].

3.4. Технологическая корректировка (ТК)

Создание и совершенствование ЛП представляет собой комплекс научных исследований, включающий в том числе непосредственно разработку ЛФ [2, 101]. На современном этапе развития фармацевтической отрасли на рынке специфических ингредиентов присутствуют ВВ, представляющие собой индивидуальные соединения в виде материалов с различными технологическими свойствами, а также запатентованные композиции ВВ для реализации разноплановых технологических задач. [4, 7, 91]. Опираясь на необходимость сохранения фармакологической активности БАС в процессе производства, на этапах разработки состава и технологии предусмотрен подбор модификации ЛВ, ВВ, технологических приемов и вида ЛФ с учетом особенностей пути введения и способа подачи в организм [26, 43, 92, 108, 199, 214, 250].

Целью технологической корректировки является достижение заданных технологических характеристик веществ и материалов при условии неизменности биологической активности.

Наряду с выделением, фракционированием, очисткой и модификацией технологическая корректировка предполагает:

- 1) Модификацию предшественников в БАС на различных стадиях для повышения эффективности технологического процесса путем проведения химической трансформации;
- 2) Модификацию на стадии создания ЛФ, предполагающую иммобилизацию на носителе (например, ПВП) или использование ВВ для

прямого прессования и получение ЛФ пролонгированного / модифицированного действия. А также и разработку различных ЛФ для одного действующего вещества: гель и крем с изосорбида динитратом для местной терапии анальных трещин [116, 117]; таблетки, капсулы, таблетки, диспергируемые в ротовой полости и гель Лоратадина [1, 6] для комплексной антигистаминной терапии; таблетки покрытые оболочкой и капсулы Бемитила [126,127];

- 3) Модификацию при создании фармакологических комплексов с химическим взаимодействием или без него (например, гель с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина [189], капсулы с комбинацией «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты [190] для профилактики и комплексной терапии хронической венозной недостаточности;
- 4) Совершенствование процесса конверсии растительного сырья при получении БАС и их предшественников путем выявления новых видов вторичного сырья [115, 235, 236, 237].

Примером характеристики, требующей ТК, является низкая сыпучесть материалов, не позволяющая обеспечить однородность дозирования их в капсулы. В случае содержания действующего вещества до 10 % от массы ЛФ, ТК достигается подбором наполнителя с хорошей сыпучестью. Однако более сложной представляется задача при содержании действующего вещества в количестве, сопоставимом с массой ЛФ, в этом случае ТК может заключаться в предварительной грануляции смеси и / или подборе скользящих ВВ [1, 125]. ТК позволяет обеспечить растворимость многих неполярных ФС, которые применяются в составе гелей (НПВС, антигистаминные и др.). Целесообразность их использования в составе гелей определяется высокой скоростью высвобождения и степенью фармацевтической доступности, а также возможностью проникновения в глубокие слои кожи, что предполагает использование промоторов всасывания и соразтворителей [188]. Введение в состав гелей неполярных

БАС, требует особого внимания к растворимости компонентов и вязкости основы [119].

На основе анализа собственных первичных данных, полученных при разработке ЛП с выбранными объектами исследования выявлены и обобщены технологические задачи решаемые путем ТК. На примере субстанций синтетического происхождения в таблице 3.1. показаны задачи ТК для преодоления технологических проблем, обусловленных видом ЛФ, содержанием ЛВ и его физико-химическими и технологическими свойствами.

Таблица 3. 1- Возможные направления технологической корректировки ФС

№ №	Наименование ФС	Виды ЛФ	Технологическая проблема	Технологическая корректировка
1	Бемитил	ТПО 0,125 и 0,250г ТЖК 0,125 и 0,250г	Неудовлетворительные технологические характеристики ФС при высоком содержании в ЛФ	Улучшение технологических характеристик ФС
2	Лоратадин	Таблетки 0,01 г Табл. ДРП 0,01 г ТЖК 0,01 г	Неудовлетворительные технологические характеристики ФС при низком содержании в ЛФ Профиль высвобождения	Равномерное распределение ФС в ЛФ за счет подбора наполнителя
		Гель 1 % для наружного применения	Растворимость АФС	Растворение ФС в физиологически приемлемой системе растворителей
3	Комбинация янтарной кислоты и пантогама	Таблетки 0,2+0,2 г	Неудовлетворительные технологические и органолептические характеристики ФС при высоком содержании в ЛФ	Улучшение технологических характеристик ФС
		ТПО детские 0,05 + 0,05 г		Маскировка вкуса
		Суппозитории	Профиль высвобождения	Равномерное распределение ФС в ЛФ
4	Изосорбида динитрат	Гель 0,05% Крем 0,05%	Растворимость ФС, вязкость гелевой и эмульсионной системы на основе РАП	Растворение ФС в физиологически приемлемой системе растворителей

Экспериментальные данные по ТК ФС и ЛФ, подробно рассмотрены в главе 6, а ее результатом явилась разработка лекарственных препаратов, проекты НД на которые приведены в приложениях.

Таким образом, при корректировке технологических характеристик (ТХ) ФС и ЛФ, в методологическом плане, на наш взгляд, рационально выделить следующие этапы:



Рисунок 3.2. - Этапы технологической корректировки

Принимая во внимание разноплановость объектов исследования, на рисунке 3.3 представлена схема взаимосвязи объектов и методов исследования.

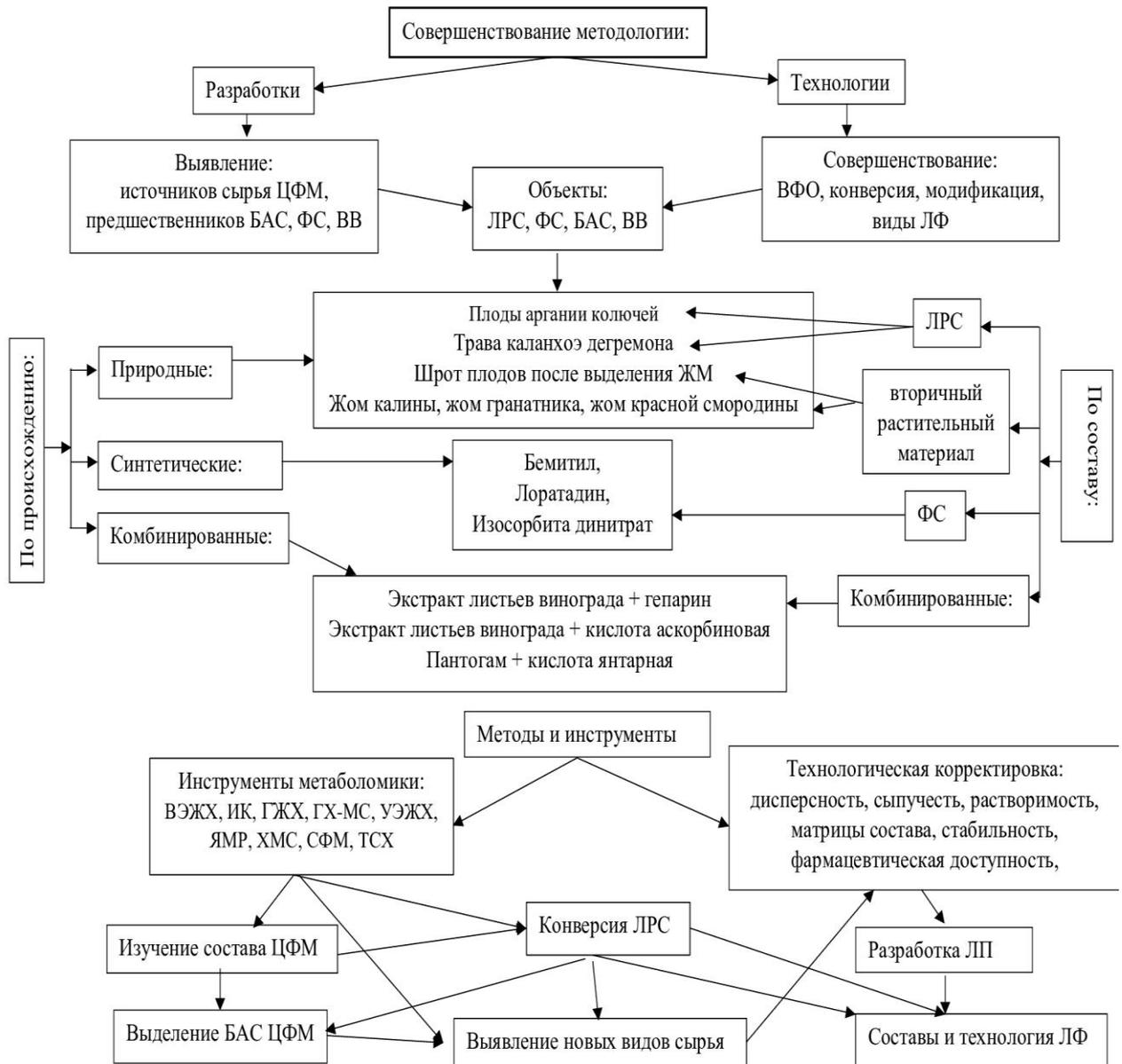


Рисунок 3.3. – Взаимосвязь объектов и методов исследования

3.5. Локальная технологическая платформа фармацевтической разработки

В свете постановлений Правительства РФ о формировании технологических платформ, их список, включающий 27 позиций 3 из которых отражают направление "Медицина будущего" (утвержден решениями Правительственной комиссии по высоким технологиям и инновациям от 1 апреля 2011 г., протокол № 2, от 5 июля 2011 г., протокол № 3, решением президиума Правительственной комиссии по высоким технологиям и инновациям от 21 февраля 2012 г., протокол № 2) о создании технологических платформ как коммуникационного инструмента, направленного на оптимизацию развития путем проведения конвергентных исследований. Представляется целесообразным моделирование и детализация отдельных элементов *локальной* технологической платформы, которая может быть сформирована в целях реализации фармацевтической разработки на примере этапа технологической корректировки.

Локальная технологическая платформа фармацевтического направления, предложенная нами, может представлять собой обозначение ключевых трендов фармацевтической технологии.

В качестве компонентов локальной технологической платформы применительно к фармацевтической разработке могут быть определены:

- 1) выбор стратегии научного направления,
- 2) анализ технологических возможностей и сырьевых ресурсов,
- 3) всесторонний учет аспектов, составляющих качество ЛП,
- 4) активное вовлечение специфических инструментов исследования – метаболомный подход и мониторинг активности с помощью СФБТС,
- 5) мобилизация всех аспектов фармацевтической разработки включая технологическую корректировку.

Для формирования адекватных коммуникаций, обеспечивающих максимально эффективное достижение результатов, в качестве задач локальной технологической платформы могут быть обозначены:

- 1) обоснование вектора технологической разработки в связи его медико-биологической и социально-экономической значимостью;
- 2) детализация направлений для подбора организационных и технологических решений, инструментов и методов, включая метаболомный подход и специфическое биотестирование с помощью СФБТС;
- 3) технологическая корректировка ФС, ЛФ и ЛП.

Опыт проведения научно-исследовательских работ, как составляющих локальных технологических платформ на примере выполнения данного исследования получен в рамках научно-образовательного комплекса НОК РУДН ВИЛАР при участии в проектах: «Биоинженерия как основа мобилизации адаптивного потенциала биообъектов-суперпродуцентов БАВ» и «Теоретическое и экспериментальное исследование функциональных наноструктурированных тонкопленочных покрытий и нанобиокластеров»

Выводы по главе 3:

1. Предложено совершенствование методологии разработки лекарственных средств, предполагающее:
 - a. - на стадии поиска БАС внедрение метаболомики, как инструмента выявления БАС и их предшественников,
 - b. - на стадии разработки состава введение в качестве действующих веществ предшественников БАС и использование ВВ – корректоров биофармацевтических свойств готовых ЛФ,
 - c. - использование усовершенствованных приемов конверсии растительного сырья,
 - d. - введение технологических матриц на стадии разработки составов и технологии ЛС;
 - e. - использование биотестирования как средства контроля безопасности и качества ЛС
2. Обоснована технологическая корректировка, включающая:
 - a. -модификацию предшественников в БАС на различных стадиях технологического процесса за счет химической трансформации;
 - b. -модификацию на стадии создания ЛФ, предполагающую иммобилизацию на носителе или использование ВВ и получение ЛФ пролонгированного / модифицированного действия;
 - c. -модификацию при создании фармакологических комплексов с химическим взаимодействием или без него.
3. Предложено совершенствование процесса конверсии растительного сырья при получении БАС и их предшественников, путем выявления новых видов вторичного сырья.
4. Обоснован выбор объектов исследования.
5. Представлена локальная технологическая платформа в целях интеграции специфического ферментного биотестирования, инструментария метаболомики и технологической корректировки в методологию совершенствования разработки лекарственных средств.

4. Глава. 4. Целевой фрагментв метаболома перспективных растительных объектов для новых фармацевтических разработок

Выявление предпосылок и возможности технологической корректировки основано на анализе собственных данных, полученных в ходе фармакогностического изучения отдельных перспективных видов растительного сырья, ЛРС, в том числе вторичного, полученного после выделения продуктов, а также установления технологических характеристик полученных фитосубстанций. При проведении экспериментальных исследований использованы субстанции, включающие ЦФМ растений, представляющие собой как стандартизованные ФС, так и комплексы БАС различной степени чистоты и изученности.

В качестве примеров использования для фармацевтических целей полярного ЦФМ лекарственных растений представлены результаты изучения: ФС из ЛРС - винограда листьев красных (*folia vitis viniferae*) [334] в виде сухого экстракта и лекарственного растительного сырья – листья каланхоэ перистого (*Kalanchoe pinnata* (Lam.) и листья каланхоэ Дегремона (*Kalanchoe daigremontiana* Raym.-Hamet &H. Perrier) свежие.

Углубленному исследованию были подвергнуты виды сырья с неполярным ЦФМ, которыми являлись аргании колючей (*Argania spinosa* L.) – семена, околоплодник и семян жирное масло, сырье калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.) (вторичное) - жом плодов и фитосубстанция семян жирное масло, сырье гранатника обыкновенного (*Punica granatum* L.) (вторичное) - жом плодов и фитосубстанция семян жирное масло, сырье смородины красной (*Ribes rubrum* L.) (вторичное) - жом плодов и семян жирное масло.

Всестороннее изучение исследуемых объектов было проведено с использованием инструментов метаболомики и приемов ТК.

4.1. Изучение растительных источников БАС полярного ЦФМ

Учитывая высокую реакционную способность полярных веществ, обуславливающую их фармакологическую активность, нами выявлено, что на этапах разработки, производства и контроля качества они всегда являются объектами технологической корректировки, о чем свидетельствуют результаты, полученные на примере ФС экстракт листьев винограда сухой и комплексы БАС двух видов каланхоэ.

4.1.1. ФС – «ВЛЭС» - ЦФМ из красных листьев винограда.

БАС полярного фрагмента метаболома винограда, выделенные из красных листьев, согласно данным литературы проявляют высокую терапевтическую активность благодаря наличию фенольных соединений, что было подтверждено методом масс-спектрометрии [89, 380]. На примере фитосубстанции «ВЛЭС» разработаны и реализованы подходы ТК в целях создания новых отечественных ЛП для комплексной терапии ХВН [189, 190].

Субстанция «ВЛЭС» является суммой БАС полифенольной природы, с присущей им лабильностью на свету и при воздействии температуры, а также способностью легко окисляться кислородом воздуха. «ВЛЭС» порошкообразный материал, красно-коричневого цвета, распыляющийся и поглощающий влагу, легко растворим в воде с рН 5,5 в 10% водном растворе, растворим в любых полярных растворителях.

При изучении ТХ были определены форма и размер частиц порошка экстракта сухого. На рисунке 4.1. представлены изображения этих частиц, полученные с помощью СЭМ.

На микрофотографиях видно, что экстракт состоит из сферических частиц диаметром от 10 до 100 мкм.

Многочисленными исследованиями установлено, что кислота аскорбиновая участвует в репаративных процессах [332, 373]. Комбинация аскорбиновой кислоты с «ВЛЭС» представляется целесообразной в составе комплексного препарата, обладающего свойствами сосудистого протектора и стабилизатора клеточных мембран.

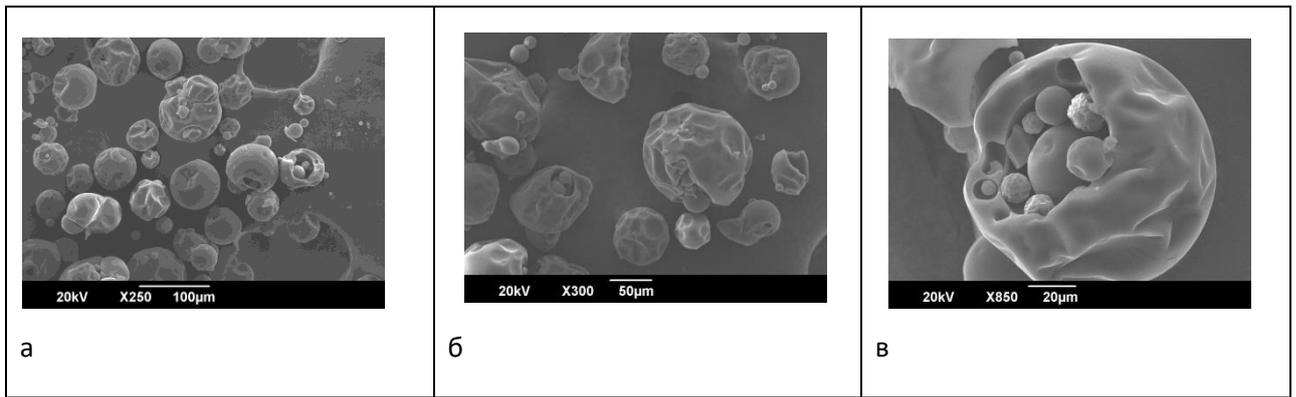


Рисунок 4.1 Микрофотографии частиц «ВЛЭС» при различных увеличениях: а – $\times 250$, б – $\times 300$, в – $\times 850$.

При изучении ТХ кислоты аскорбиновой установлено что это кристаллический порошок белого цвета, в виде пластинчатых частиц размером от 200 до 500 мкм (рис. 4.2., а, б). Размеры кристаллов кислоты аскорбиновой отличаются от размеров комбинируемой субстанции «ВЛЭС», что не позволит обеспечить однородность распределения компонентов в смеси для капсулирования. Учитывая форму и размер кристаллов кислоты аскорбиновой, была проведена ТК технологических характеристик по показателю «форма и размер частиц». На рисунке 4.2. представлены оригинальные изображения, полученные с помощью СЭМ частиц субстанции кислоты аскорбиновой до (а, б) и после (в, г, д) дополнительного измельчения (корректировки дисперсности).

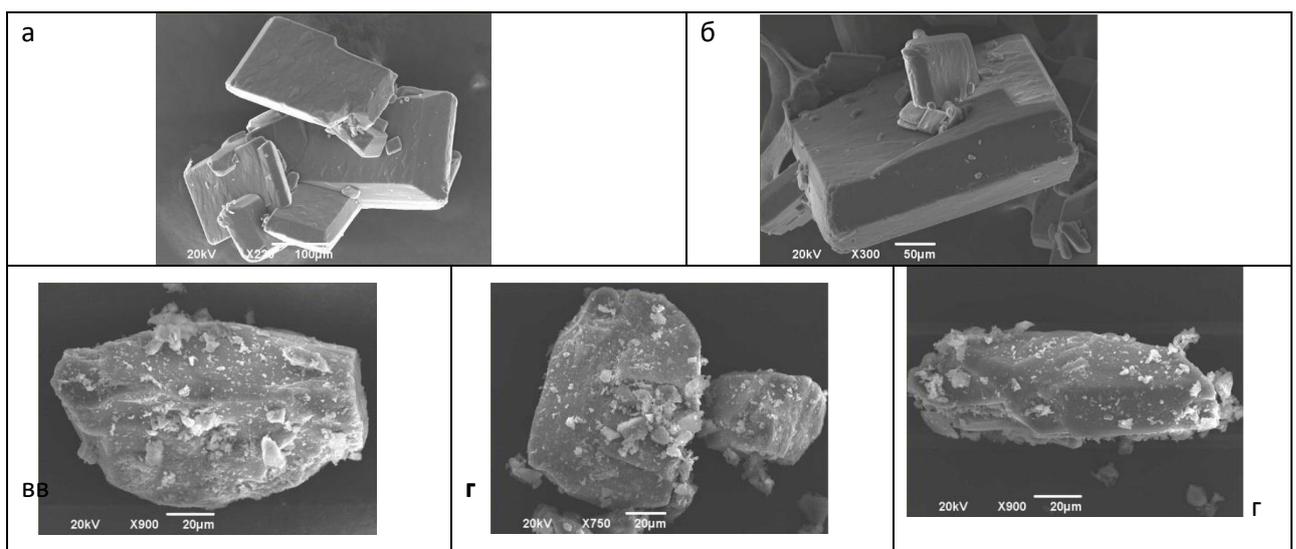


Рисунок 4.2 Микрофотографии частиц кислоты аскорбиновой: до (а, б) и после (в, г, д) измельчения.

На изображениях частиц измельченной ФС кислоты аскорбиновой видно, что после корректировки дисперсность достигла пределов 10 - 130 мкм, а частицы из призматических приняли овальную форму, что по форме и по размерам соответствует частицам субстанции «ВЛЭС».

В таблице 4.1. показаны результаты ТК дисперсности «ВЛЭС» и кислоты аскорбиновой.

Таблица 4. 1. Фракционный состав «ВЛЭС» и АК в процессе технологической корректировки

Диапазон размеров частиц фракций, мкм	*Содержание фракций, %		
	«ВЛЭС»	АК до ТК	АК после ТК дисперсности
0-10	3,0	0	5,0
10-50	15,0	0	22,0
50-100	70,0	14,0	64,0
100-250	12,0	27,0	9,0
250-500	0	73,0	0

*В таблице представлены усредненные значения в % по результатам 5 измерений

В результате ТК дисперсности достигнуты сопоставимые значения по содержанию фракций для обеих субстанций, что в дальнейшем будет гарантировать однородность смешивания компонентов.

Установлено, что и по такому показателю, как «сыпучесть» также необходима ТК, в связи с крайне низким показателем из-за электризуемости частиц, не смотря на сферическую форму частиц. Неудовлетворительные технологические характеристики подтверждают показатели угла естественного откоса и данные о способности материалов к уплотнению, представленные в таблице 4.2.

Таблица 4. 2. Технологические характеристики* «ВЛЭС» и АК

ФС	Угол естествен. откоса, град	Насыпной объем до упл., г/см ³	Насыпная объем после упл., г/см ³	Способность порошка к уплотнению, мл	Насыпная плотность до упл., г/см ³	Насыпная плотность после упл., г/см ³
«ВЛЭС»	56,0	51,3	44,0	3,0	0,560	0,653
АК	62,0	58,0	48,0	10,5	0,747	0,902
АК изм	60,0	51,3	43,3	10,0	0,765	0,906

*В таблице представлены средние значения отдельных показателей рассчитанные по результатам 6 измерений

Полученные результаты показывают, что обе ФС характеризуются значительной величиной угла естественного откоса, обусловленной низкой сыпучестью и сильным физическим взаимодействием между частицами. Для повышения сыпучести при разработке состава и технологии капсул с комбинацией «ВЛЭС» и АК ТК будет проведена с помощью ВВ.

Таким образом, относительно ТК «ВЛЭС» в зависимости от способа применения выявлены два направления, обусловленные физико-химической природой БАС и выявляемые с помощью инструментария метаболомики это, легкая окисляемость и низкая сыпучесть.

4.1.2. Сравнение ЛРС видов каланхоэ как перспективных источников полярного ЦФМ

В фармацевтической практике в качестве ЛРС используют каланхоэ побеги свежие (*Kalanchoë sornii recentes*), их качество регламентирует ФС 42-1782-82 «Побеги каланхоэ свежие», продуцентом является *K.pinnata* (Lam.) Pers., семейства Crassulaceae, сырье заготавливают в первый год вегетации. Согласно данным научного обзора вид каланхоэ Дегремона (*Kalanchoe daigremontiana* Hamet et Perr.), также может использоваться в качестве ЛРС, для этого, было проведено сравнительное изучение ЦФМ обоих видов.

За рубежом используют свежие листья обоих видов каланхоэ, внешний вид сырья представлена на рисунке 4.3.

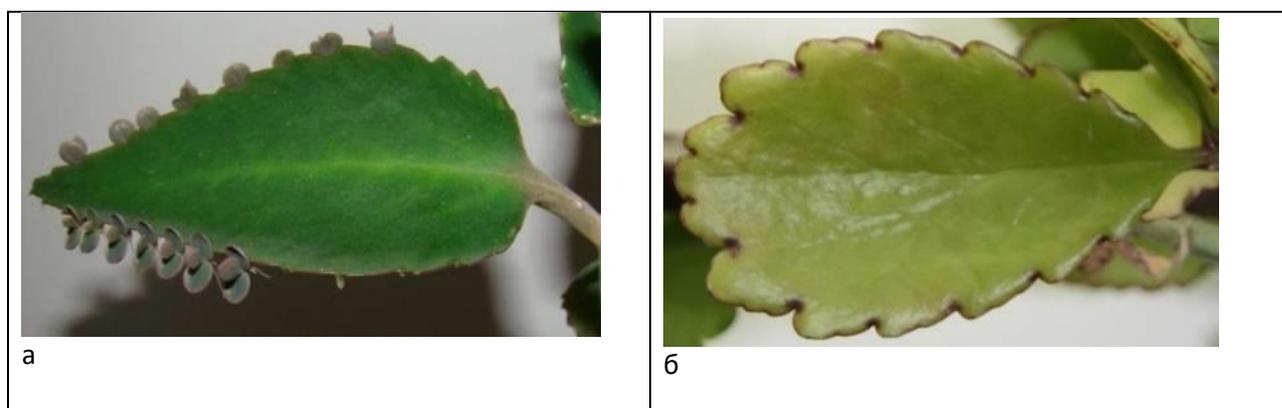


Рисунок 4. 3 Внешний вид: а. листа каланхоэ Дегремона. б. листа каланхоэ перистого.

Однако научно обоснованные данные о взаимозаменяемости этих видов рода каланхоэ в качестве источника ЛРС отсутствовали долгое время [35].

Результаты сравнительного исследования морфологических признаков листьев двух видов каланхоэ показали наличие некоторых отличительных особенностей, присущих каждому из видов [36].

Согласно традиционной схеме фитохимического анализа сырья каланхоэ Дегремона и каланхоэ перистого проведено сравнение состава и типов флавоноидных метаболитов, полученных при первичном исследовании водных и спиртовых экстрактах из листьев этих растения с помощью специфичных качественных реакций. Результаты анализа представлены в таблице 4.3.

Таблица 4. 3 Результаты определения основных групп БАС в извлечениях из листьев разных видов каланхоэ

№№	Качественная реакция; Реактив	Основные группы БАС	Результат качественной реакции в извлечениях из сырья растений	
			каланхоэ Дегремона	каланхоэ перистого
1	NH ₃ пары	C=O содержащие БАС: антоцианы, антрахиноны, ауроны, ксантоны пигменты, флавоноиды, халконы и др.)	+	+
2	NaOH 10 % раствор	Антрацены, ауроны, халконы	+	+
3	FeCl ₃ 2 % спиртовой	Фенольные соединения	+	+
4	AlCl ₃ 2 % спиртовой раствор	Флавоноиды и др. фенольные соединения	+	+
5	Mg/HCl конц. (цианидиновая проба)	Флавоны, флавонолы, флаваноны	+	+
6	ЖАК 1 % водный раствор	Дубильные вещества	+	+
7	Ванилин 1 % раствор в конц. HCl	Катехины, конденсированные дубильные вещества, антоцианы	+	+
10	Реактив Драгендорфа	Алкалоиды	-	-
11	Лактонная проба	Кумарины	+	+
12	Проба на пенообразование	Сапонины	-	-
13	Спирт 96 %	Полисахариды	+	+

Для изучения возможности использования сырья двух видов каланхоэ было исследовано содержание экстрактивных веществ в водных и спиртовых извлечениях из побегов в сравнительном аспекте.

В побегах каланхоэ Дегремона свежих содержание суммы экстрактивных веществ, извлекаемых водой, составило не менее 35%, а - спиртом 70% - не менее 20%. Те же показатели для побегов каланхоэ перистого свежих составили не менее 30% и не менее 20% соответственно.

Идентификация и сравнение состава фенольных соединений полярного ЦФМ в свежесобранных побегах каланхоэ Дегремона и каланхоэ перистого проведена методом ТСХ с применением свидетелей и подбором различных подвижных фаз (ПФ), результаты, представленные в таблице 4.4., показывают свою сопоставимость с данными метаболомных исследований [34].

Таблица 4. 4 Сравнительные результаты хроматографического исследования полярного ЦФМ *K.pinnata* и *K.daigremontiana*

Стандартный образец	Значения Rf, зон абсорбции и интенсивность окраски в различных ПФ								
	ХЛФ-меОН (2:3)			ХЛФ-ЭА-МК (5:4:1)3			ЭУВ (2:1:1)		
	Rf CO	K.d.	K.p.	Rf CO	K.d.	K.p.	Rf CO	K.d.	K.p.
Рутин	0,57	0,57 +++	0,57 +++	0,01	0,01 +++	0,01 +++	0,55	0,55 +++	0,55 +++
Гиперозид	0,66	0,66 +++	0,66 +++	0,20	0,20 +++	0,20 +++	0,60	0,60 +++	0,60 +++
Галловая кислота	0,78	0,78 +++	0,78 +++	0,33	0,33 +++	0,33+ ++	0,90	0,90 +++	0,90 +++
Кофейная кислота	0,81	0,81 ++	0,81 ++	0,49	0,49 ++	0,49 ++	0,92	0,92 +++	0,92 +++
Феруловая кислота	0,86	0,86 +	0,86 +	0,65	-	-	0,53	0,53 +	0,53 +
п-Кумаровая кислота	0,87	0,87 +	0,87 +	0,64	0,64 ++	0,64 ++	0,76	0,76 +++	0,76 +++
Хлорогеновая кислота	0,72	0,72 +	0,72 +	0,18	-	-	0,60	0,60 +	0,60 +
Кемпферол	0,96	0,96 ++	0,96 ++	0,66	0,66 +	0,66 +	0,95	0,95 +++	0,95 +++
Кверцетин	0,94	0,94 ++	0,94 ++	0,54	0,54 ++	0,54 ++	0,97	0,97 +++	0,97 +++
Апигенин-7-гликозид	0,91	-	0,96 +	0,06	-	-	0,96	-	0,96 +

*-интенсивность окраски зон адсорбции на хроматограммах
(+) - слабая; (++) - средняя; (+++) - высокая.

Методом ТСХ в извлечениях, изолирующих компоненты полярного ЦФМ ЛРС *K.pinnata* и *K.daigremontiana*, обнаружены 8 фенольных соединений (галловая кислота, гиперозид, кверцетин, кемпферол, кофейная кислота, п-кумаровая кислота, рутин. Подбором ПФ ЭУВ (Этилацетат: уксусная кислота : вода) (2:1:1) удалось достичь более четкого разделения фенольных соединений. Таким образом, сравнительное фармакогностическое исследование ЛРС и изучение компонентов полярного низкомолекулярного целевого фрагмента метаболома каланхоэ перистого и каланхоэ Дегремона не выявило существенных различий. Это позволяет считать, что сырье каланхоэ Дегремона можно использовать для расширения сырьевой базы официального вида каланхоэ и предполагает дальнейшую ТК в отношении комплексов БАС обоих видов, открывая перспективу использования сырья каланхоэ Дегремона. Подтверждением наших предложений являются данные литературы о сравнительном изучении метаболома видов каланхоэ за рубежом [266].

4.2. Изучение перспективных видов растительного сырья – источников неполярного ЦФМ

Не меньшего внимания в качестве ценных БАС заслуживают липидные (неполярные) ЦФМ растений. Традиционно в фармацевтической технологии применяют ЖМ (персиковое, оливковое, подсолнечное, облепиховое, кедровое, касторовое и др.) в составах различных ЛФ для наружного и внутреннего применения. Несмотря на то, что значение и роль ЖМ в фармацевтической технологии до недавнего времени была практически вспомогательной (растворители неполярных ЛВ), репаративные и противовоспалительные эффекты касторового, облепихового масел, масел календулы, зверобоя и др., всегда принимались во внимание как врачами, так и разработчиками ЛП. Однако, непостоянство состава, отсутствие приемлемых методик идентификации обусловили лишь вспомогательную роль ЖМ в составе аппликационных ЛФ.

Расширению номенклатуры ЖМ для медицинского применения способствует изучение неполярного ЦФМ растений, совершенствование методик фракционирования и очистки, а также разработка конверсии растительного сырья с использованием инструментария метаболомики. Таким образом, ЖМ и неполярные комплексы БАС являются одновременно объектом ТК на этапах их выделения в качестве ФС и ее инструментом при разработке ЛП.

В наших исследованиях было установлено, что липидные фракции отходов, первичной переработки плодов аргании колючей, калины обыкновенной, смородины красной и гранатника, могут являться источниками ценных БАС. Это потребовало комплексной оценки включающей первичную технологическую характеристику этих малоизученных перспективных видов сырья, разработку методик препаративного выделения целевых фракций, построение схем максимальной конверсии сырья и углубленную оценку состава природных БАС с помощью инструментария метаболомики.

4.2.1. Изучение технологических характеристик растительного сырья

В целях разработки технологии получения ЖМ и неполярных комплексов БАС малоизученных видов растительного сырья проведены рекогносцировочные эксперименты, позволившие получить предварительную технологическую характеристику исследуемых объектов и определить траекторию их конверсии.

Плоды аргании колючей.

Исходя из данных литературы о составе БАС, плоды аргании колючей *A.spinosa* и их части можно рассматривать как новые виды сырья для получения лекарственных и лечебно-косметических и профилактических средств.

Анатомо-морфологические характеристики плодов *A.spinosa* ранее были нами детально изучены и опубликованы [115]. Технологическая оценка

сырья проведена на образцах сухих плодов (рис.4.4.) 2009 года сбора из Эль-Сауира, Марокко, разделенных на составляющие их ткани (рис.4.5, 4.6).



Рисунок 4. 4 Внешний вид высушенных плодов A.spinosa

Высушенные плоды *A.spinosa* (рис.4.4.) представляют собой ягоды с одной косточкой. Форма варьирует от округло-удлиненной до сферической, длиной от 23 до 32 мм.

На рисунке 4.5. изображены косточки плодов аргании, очень твердые, удлиненные, формой повторяют плоды. Оболочка косточек толстая красновато-коричневая. На рисунке 4.6. - семена аргании крупные, в длину 14-21 мм, ширину 7-9 мм, толщину 1-3 мм, чаще выпуклые с одной стороны, плоские - с другой; заостренные с одного конца и округлые с другого.



Рисунок 4. 5 Внешний вид косточек



Рисунок 4. 6 Внешний вид зародыша семени с частично отслоившейся семенной кожурой



Рисунок 4. 7 Вид порошка измельченного околоплодника

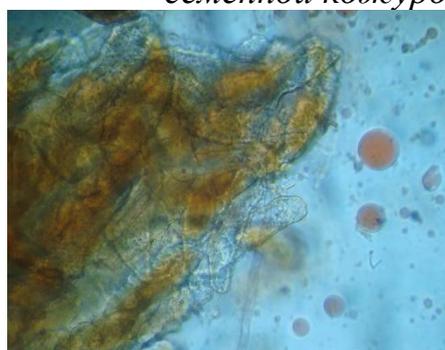


Рисунок 4. 8 Порошок околоплодника аргании колючей после обработки раствором Судана III

Семена аргании являются источником ЖМ аргании. Данные о наличии липидов в околоплоднике плодов аргании отсутствуют. В измельченных до 2 мм (рис. 4.7.) тканях экзо и мезокарпа выявлены включения, возможно содержащие жирное или эфирное масло (рис. 4.8.)

Определение массовой доли составляющих тканей в высушенных плодах аргании показало, что около 6% составляют семена, 40% - экзо и мезокарпий (околоплодник) и 54% - эндокарпий (оболочка косточек).

Липофильная фракция из тканей околоплодника, представляла собой маслянистую желтоватую, малоподвижную жидкость с коэффициентом рефракции $1,4870_D^{23} \pm 0,00025$. Однако при ТСХ в ней не выявлено веществ по значению Rf, соответствующих триацилглицеридам (ТАГ).

В целях определения предполагаемой траектории конверсии плодов аргании предварительная характеристика БАС тканей *околоплодника* различной степени полярности, показала, что в них содержатся 34,4% экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом, и 12,5% веществ, извлекаемых водой. Проведенные качественные реакции выявили наличие фенольных соединений, сапонинов, в том числе кислых тритерпеновых, водорастворимых полисахаридов, и установлено отсутствие крахмала и флавоноидов, восстанавливающихся до цианидинов.

При исследовании эндокарпия (оболочки косточек) на наличие БАС, была выделена фракция "пигментов", не дающая положительных качественных реакций на основные группы БАС. Выход пигментов, извлеченных, раствором щелочи составил 1,23%.

Обезжиренные семена (*шрот*) аргании, после выделения ЖМ, содержат белковую фракцию и сапонины, которые могут в дальнейшем представлять наибольший интерес [290].

Плоды калины обыкновенной

Фармакопейным сырьем калины обыкновенной являются два вида сырья: кора калины ГФ XIII ФС.2.5.0017.15 и плоды калины ГФ XIV ФС 2.5.0076.18. Использование фармакопейного сырья калины предусматривает

выделение БАС полярного ЦФМ в составе настоя и отвара, содержащих флавоноиды, витамин С, дубильные вещества, витамин К, сахара, некоторые органические кислоты и др. Однако неполярный фрагмент метаболома калины, локализованный в тканях плодов представляет практический интерес в связи с высоким содержанием каротиноидов, токоферолов, летучих органических соединений и жирного масла [251].

Свежие плоды калины являются ценным пищевым сырьем для получения сока и продуктов на его основе, отходы в виде жом, представляют интерес для изучения в целях оценки перспектив максимальной конверсии плодов.

В зависимости от способа получения сока отходы (жом) могут быть представлены семенами с раздавленным околоплодником или жомом измельченных плодов.

Для изучения БАС неполярного ЦФМ плодов калины использовали сырье высушенное при 60-80 °С до содержания влаги 3-8% и измельченное до 1 мм.

Высушенные цельные плоды калины - сплюснутые с двух сторон, округлые, сморщенные, блестящие костянки диаметром 8-12 мм, иногда с коротким остатком столбика и углублением на месте от плодоножки, в мякоти одна трудноотделимая от околоплодника плоская косточка сердцевидной формы (рис. 4.9) .

Семена (косточки) калины обыкновенной сердцевидной формы, уплощенные, светло-красного цвета с ровным швом вдоль спинки. Поверхность слегка морщинистая. Длина семян 7-9 мм, ширина 2-4 мм, толщина 0,5-1,25 мм. (рис.4.10.).

Измельченные *семена* калины – в виде порошка красноватого цвета со специфическим запахом, по результатам фитохимической оценки содержат флавоноиды, фенольные соединения, в частности дубильные вещества, а также сапонины, полисахариды. При микроскопическом исследовании

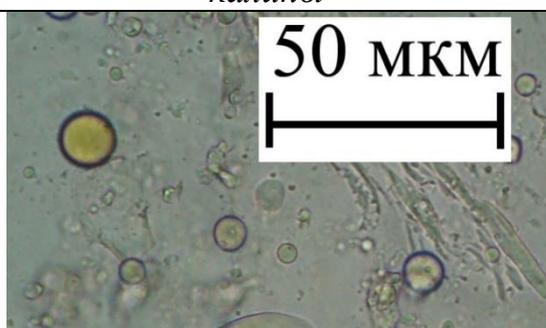
измельченных семян калины обнаруживаются капли жирного масла.
(рис.4.11.).



*Рисунок 4. 9 Высушенные плоды
калины*



*Рисунок 4. 10 Внешний вид цельных
семян калины.*



*Рисунок 4. 11 Капли жирного масла в
порошке измельченных семян калины.*



*Рисунок 4. 12 Обезжиренный
шрот семян калины*



*Рисунок 4. 13 Внешний вид
высушенного околоплодника калины
обыкновенной*



*Рисунок 4. 14 Внешний вид
высушенного жема калины
обыкновенной.*

Шрот измельченных семян калины после выделения жирного масла (внешний вид которого представлен на рис. 4.12.) содержит выделяемые спиртом и водой фенольные, пектиновые вещества и сапонины.

Высушенный околоплодник представляет собой остатки экзо – и мезокарпа красно-оранжевого цвета различной формы. (рис.4.13.) и содержит флавоноиды, фенольные соединения, в частности дубильные вещества. Высушенный жом плодов калины - смесь косточек и околоплодника калины (рис. 4.14.), содержит флавоноиды, фенольные соединения, в частности дубильные, пектиновые и поверхностно-активные вещества.

Таким образом, данные предварительной фитохимической оценки различных частей плодов калины, образующихся после выделения сока, свидетельствуют о присутствии ценных БАС, что сопоставимо с данными по цельному высушенному сырью плодов калины и предполагает разработку технологии максимальной конверсии этого сырья.

Плоды гранатника обыкновенного и смородины красной – также используются для получения соков и продуктов на их основе. Показанный на примере плодов калины подход в оценке перспектив использования жома, в полной мере может быть применен и к этим двум новым видам растительного сырья. Отличительной особенностью плодов граната и смородины красной является неделимость жома после выделения сока, и поскольку образующееся вторичное сырье технологически однородно, то изучать состав его отдельных частей представлялось нецелесообразным.

4.2.2. Технология выделения ЖМ (неполярного комплекса БАС)

Исходя из того, что, отправной точкой конверсии сырья с неполярным ЦФМ всегда является выделение жирного масла (липофильного комплекса БАС), были установлены технологически значимые характеристики для каждого изучаемого вида сырья, позволившие использовать обобщенную технологическую схему, представленную на рисунке 4.15.

Плоды аргании колючей являются промышленным источником жирного масла пищевого [290], косметического [391] и медицинского [364, 371, 372] применения.

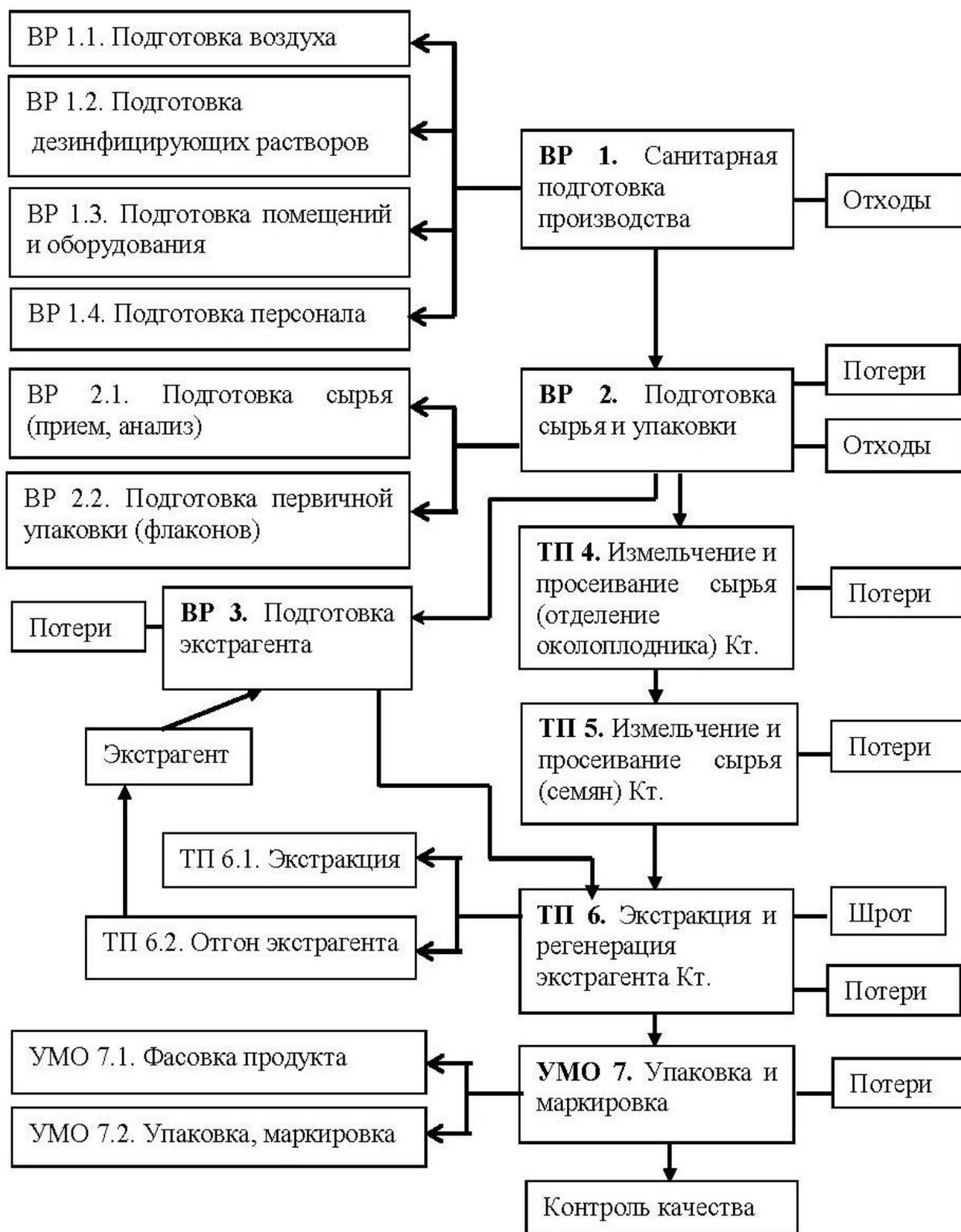


Рисунок 4. 15. Обобщенная технологическая схема выделения жирного масла на примере сырья аргании колючей, калины обыкновенной, гранатника обыкновенного и смородины красной

Необходимость углубления знаний о получении масла аргании обусловлена его биологическими свойствами [241], высокой потребностью в

нем, соответствующим уровнем цен и ограниченностью природных ресурсов производителя.

Учитывая, что используемые виды сырья весьма по содержанию ЖМ, составу БАС и ресурсам, на отдельных примерах значимых технологических факторов для каждого из них доказана преимущество предложенного технологического подхода.

Традиционно масло аргании в Марокко – стране, являющейся главным производителем и поставщиком, обладающей эндемичными охраняемыми ресурсами, получают методом холодного отжима с выходом, составляющим 25-50% из обжаренных или сырых семян. В целях ТК способа выделения ЖМ сравнивали два, наиболее часто используемых метода: циркуляционную экстракцию в аппарате Сокслета (в качестве экстрагента использовали н-гексан, обладающего низкой токсичностью [104], хорошей растворяющей способностью липофильных фракций и низкой температурой кипения (68,7°C) и CO₂ экстракцию. Результаты сравнительного исследования представлены в таблице 4.5.

Таблица 4. 5. Результаты сравнительного исследования по получению масла аргании разными методами

Образец ЖМ	Выход ЖМ, %	Описание масла	Показатель преломления****
Аfus (Марокко) - холодный отжим сырых семян	38,0±5,0*	Подвижная, прозрачная, маслянистая жидкость, светло-желтого цвета, со слабым специфическим запахом	1,4685
Аfus (Марокко) - холодный отжим обжаренных семян	38,0±5,0*		1,4683
Экстракционное ЖМ из семян (н-гексан)	50,0±10,0**		1,4642
Липидная фракция из семян (СО ₂ -экстракт)	38,0±10,0****		1,4695
Липидная фракция из околоплодника (н-гексан)	7,0±10,0**	маслянистая малоподвижная жидкость желтоватого цвета	1,4869

*- данные предоставлены производителем из Марокко;

** - данные по выходу ЖМ определены в 20 экспериментах;

*** - представленные данные являются средним значением по результатам 3 экспериментов

**** - значения определены не менее чем в 3 образцах и усреднены

Данные, представленные в таблице 4.5, свидетельствуют о возможности выделения методом циркуляционной экстракции до 50 % ЖМ из охарактеризованного сырья, в то время как традиционный холодный отжим и CO₂-экстракция позволяют выделять лишь 38 % [113]. По внешнему виду, выделенные разными методами, образцы ЖМ отличий не имели. Таким образом, в результате технологической корректировки способа выделения максимально истощающим методом является циркуляционная экстракция н-гексаном. Значение коэффициента преломления характеризует ЖМ *A.spinosa*, как полувывсыхающее. Различие значений этого показателя для исследуемых образцов ЖМ продуцента свидетельствует о различии в их составе, вызванном разной растворяющей способностью используемых экстрагентов.

Таблица 4. 6 Характеристики ЛК из сырья сочных плодов

Источник образца ЛК	Внешний вид	Цвет	Запах	Индекс рефракции
Плоды калины	Маслянистая жидкость, оставляет на стенках колбы желтый воскоподобный налет	Желто-оранжевый	Специфический калины	1,4609 (27 ⁰ C) Полувывсыхающее
Жом плодов калины		Красно-оранжевый		
Семена калины	Маслянистая подвижная жидкость	Желто-оранжевый		
Семена граната	Маслянистая прозрачная жидкость	Светло-желтый с зеленоватым оттенком	Слабый специфический травяной	Высыхающее
Жом плодов смородины красной	Маслянистая подвижная жидкость	Желтовато-розовый	Слабый специфический ягодный	полувывсыхающее
Семена смородины красной		Желтый		полувывсыхающее

Органолептический анализ образцов липофильных фракций из плодов и семян калины показал их некоторые отличия, (таблица 4.6.), причинами которых, по-видимому, является вариабельность содержания каротиноидов и

флавоноидов. В отношении изученного сырья сочных плодов имеются научные данные о значительном присутствии ценных БАС (токоферолы, каротиноиды, летучие соединения) во вторичном сырье, что позволяют использовать понятие «липидный комплекс» вместо «жирное масло». В качестве сырья для получения липидных комплексов (ЛК), исследовали плоды, семена и жом плодов после выделения сока калины, граната и красной смородины.

Поскольку на примере выделения ЖМ из плодов аргании наиболее истощающим методом признана циркуляционная экстракция низкокипящим неполярным органическим растворителем, то сырье калины и других сочных плодов экстрагировали по этой же методике.

Результаты определения содержания ЛК и изучения технологических параметров исследуемого сырья, представлены в таблице 4.7.

Таблица 4. 7. Технологически значимые характеристики и некоторые особенности выделения ЛК из исследуемых видов сырья*

Сырье	Выход масла, %	Количество циклов экстракции	Преобладающая фракция измельченного сырья, мм	Примечание
Семена аргании	50,0±10	12	0,5-0,8	Способ измельчения - резка
Плоды калины	5,0±10	12	1,1-2,0	Способ измельчения - размол
Жом плодов калины	10,0±10	12	0,5-2,0	
Семена калины	27,0±10	9	1,1-2,0	
Семена граната	28,0±10	9	1,1-2,0	Выход масла зависит от источника сырья
Жом плодов смородины красной	10,0±10	12	0,5-2,0	не зависит от времени сбора урожая
Семена смородины красной	20,0±10	9	1,1-2,0	

*для обобщения сравнительных данных использованы результаты не менее 5 экспериментов с каждым видом сырья

В связи с высокой ценностью сырья, ТК методики выделения масла из семян аргании методом циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета, позволила выявить: наиболее предпочтительный фракционный состав сырья с преобладанием частиц размером 0,8 мм, способ измельчения - резка, количество циклов -12 с максимальным выходом масла до 55% (таблица 4.5.).

Установлено, что максимальный технологический выход ЛК в пересчете на абсолютно сухое сырье, из семян калины и граната около 27% и 28% соответственно, а из семян смородины красной около 22%, для жома всех плодов выход примерно в два раза ниже чем из семян, а из цельных высушенных плодов на примере калины он составляет всего 1\4 по сравнению с максимальным выходом из семян, что коррелирует с данными по соотношению массовых частей в цельных плодах и фактическому содержанию ЖМ [177, 232, 237].

По данным собственных экспериментов по выделению ЖМ и ЛК из всех видов сырья максимальный выход достигается за 12 циклов экстракции, которые в данных условиях осуществлялись в течение 3,5-4,5 часов. [113, 232].

Для определения типа полученных липофильных фракций определили значение показателя преломления, который характеризует масло аргании, а также все образы ЛК плодов калины смородины как полувысыхающее, а масло семян граната - высыхающее.

В ранее проведенных исследованиях в качестве альтернативного способа выделения ЛК на примере семян граната и смородины красной была апробирована проточная экстракция на колонке, показавшая выходы на 30 % ниже, что подтверждает преимущество циркуляционной экстракции [233].

4.2.3. Разработка подходов к конверсии плодов – источников ценных БАС

В процессе изучения новых источников растительного сырья изучены пути возможной конверсии для максимального выделения БАС из плодов аргании, калины, гранатника и смородины красной, позволяющей более полно и комплексно использовать фрагменты метаболома для фармацевтических целей [235, 237].

Для определения траектории конверсии исследуемых плодов необходимо установить возможный объем отходов первичной переработки и охарактеризовать группы БАС, содержащиеся в них, на основании чего выявить наиболее перспективные виды вторичного сырья и предложить продукты на их основе.

Перспектива использования сырья аргании колючей, как источника ценных БАС, представляется в максимально полной конверсии плодов. Для масла аргании рациональная конверсия сырья позволила бы снизить его себестоимость.

Из-за отсутствия сведений о комплексном использовании плодов аргании для разработки их конверсии и прогнозирования рационального пути использования от производства семян для получения ЖМ, ранее было установлено соотношение составных частей высушенных плодов.

Утилизация отходов традиционного производства масла аргании в Марокко осуществляется путем сжигания оболочки косточек и скармливания домашним животным околоплодника и обезжиренных семян.

Отправной точкой в расчетах была принята информация [347] о том, что с 1 га леса *A.spinosa* можно получить около 800 кг высушенных плодов. Также были учтены результаты препаративного выделения различных фракций (экстрактов) из разных частей плодов.

Предлагаемая нами конверсия плодов аргании, предполагает их трансформацию в три новых вида вторичного сырья, а также перспективу дальнейшего использования выделяемых фитокомплексов.

- 40% массы составляет околоплодник, из которого можно получить три последовательных фракции: не менее 6% липидной, не менее 34% - сухого спиртового экстракта и не менее 12 % сухого водного экстракта.

- 6% массы плодов составляют семена, являющиеся сырьем для получения ЖМ *A.spinosa*, а шрот после его выделения также является вторичным сырьем, из которого можно последовательно выделить спиртовую и водную фракции.

Обоснованность предложенной конверсии подтверждают данные определения БАС, выделенных на отдельных этапах и представленные в таблице 4.8.

Таблица 4. 8 Результаты определения групп БАС в частях плодов аргании колючей

Реакция на наличие БАВ/ реактив	Шрот семян		Шрот околоплодников	
	Спиртовой экстракт	Водный экстракт	Спиртовой экстракт	Водный экстракт
Крахмал / р-р Люголя	-	-	-	++
Полисахариды (гетеро полимеры) / 95% спирт	+	++	-	+++
Фенольные соединения / 3% р-р FeCl ₃	+	-	+++	-
Сапонины / р-р HCl, р-р NaOH	+	++	+++	++
Флавоноиды/Mg, конц. HCl	-	++	+	++
Флавоноиды / р-р NaOH	++	++	+++	++
Белок / по Бредфорду	-	+++	-	-

Из данных таблицы 4.8 видно, что после выделения ЖМ измельченные семена могут стать сырьем для получения белка и сапонинов.

Таким образом, наибольший интерес как новые виды вторичного сырья плодов аргании представляют оболочка косточек, околоплодник и шрот семян после экстрагирования ЖМ.

Разработанная схема конверсии плодов *A.spinosa* предполагает получение трех новых видов растительного сырья – оболочку косточек, околоплодник и отходы, получаемые при производстве жирного масла (обезжиренные семена, шрот).

Поскольку плоды калины, граната и смородины красной являются пищевым сырьем, которое в достаточной мере используется для получения соков и продуктов на их основе, то необходимость их конверсии определяется целесообразностью выделения ценных БАС, остающихся в жоме, а также необходимостью рациональной утилизации.

Традиционно жом ягод может использоваться при получении настоек и экстрактов пищевого назначения, что предполагает выделение полярного комплекса БАС, в то время как ценные неполярные фрагменты метаболома остаются фактически в отходах и в лучшем случае используются как добавка к кормам животных.

Для наиболее полного использования БАС плодов калины предложена схема рациональной конверсии данного сырья (рис. 4.17.).

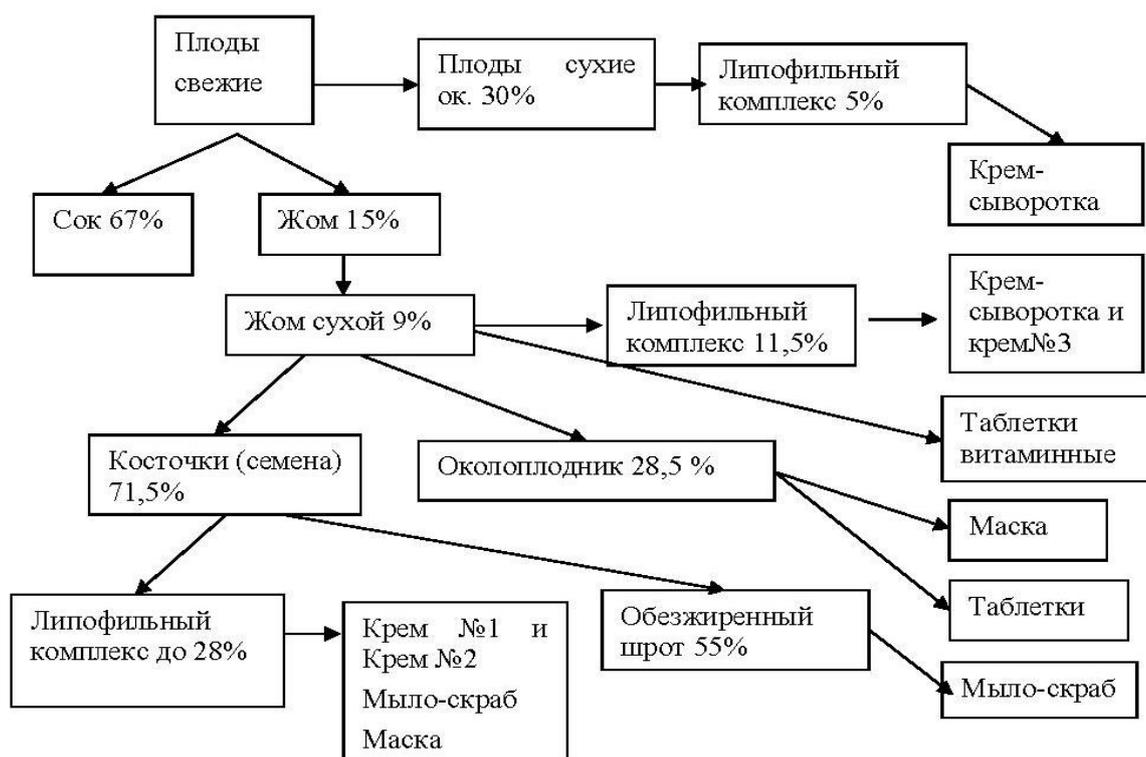


Рисунок 4. 17. Схема конверсии плодов калины обыкновенной

После отжатия сока из свежих ягод калины, выход которого составляет около 67%, отходы в виде жома (сырого 15%), высушивают и получают около 9% от исходных плодов или 40 % отходов жома. Выделяемый таким образом жом плодов после высушивания содержит эпидермис с остатками мякоти 28,5%, косточки 71,5%. Из него можно выделить до 11,5%

липофильных веществ. При этом из косточек таким же способом можно выделить до 28% липофильной фракции, условно называемой «масло калины».

Выделение ЛК из высушенных плодов калины позволяет получить выход только 5 %, что свидетельствует о более рациональном подходе при его получении из высушенного жома плодов.

Из сухого жома можно выделить до 28,5% околоплодника, содержащего разнообразные БАВ (спирты, альдегиды, карбоновые и жирные кислоты, водо- и жирорастворимые витамины, микроэлементы). Его можно предложить в качестве дополнительного источника витаминов и микроэлементов в составе БАД к пище, а также в качестве компонента лечебно-косметических средств/

После выделения липофильной фракции из косточек калины остается обезжиренный шрот, в составе которого обнаружены с помощью качественных реакций полисахариды, сапонины, фенольные соединения, что позволяет использование его в составе скраба-эксфолианта на мыльной основе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что семена калины обыкновенной содержат флавоноиды, фенольные соединения, в частности дубильные вещества, а также сапонины и полисахариды. Жом, образующийся после получения сока калины обыкновенной, так же содержит флавоноиды, фенольные соединения, в частности дубильные вещества, пектиновые вещества, поверхностно-активные вещества. В околоплоднике содержатся флавоноиды, фенольные соединения, в частности дубильные вещества. С целью рационального и эффективного использования лекарственного растительного сырья в медицинской промышленности и других областях производства нами было проведено исследования шрота, оставшегося после обезжиривания семян калины, на содержание в спиртовых извлечениях из него БАС.

В ходе экспериментальных исследований установлено, что спиртовое извлечение из обезжиренного шрота содержит фенольные и пектиновые вещества, а также сапонины.

Изложенная на примере плодов калины схема конверсии вполне применима и для плодов граната и красной смородины, что подтверждено результатами определения состава экстрактивных веществ в шротах семян после выделения ЖМ/ЛК. Согласно предложенной схеме конверсии получены извлечения из обезжиренного шрота семян/плодов последовательной экстракцией с повышением полярности экстрагента и проведено предварительное исследование их состава. С помощью качественных реакций установлено, что водные и спиртовые извлечения из шрота плодов граната и шрота плодов смородины красной содержат БАС, результаты представлены в таблице 4.9

Таблица 4. 9. Результаты определения состава БАС в шроте граната и смородины красной

Реакция на наличие БАС/ реактив	Шрот смородины красной		Шрот граната	
	Спиртовой экстракт	Водный экстракт	Спиртовой экстракт	Водный экстракт
Крахмал / р-р Люголя	-	-	-	-
Полисахариды (гетеро полимеры) / 95% этанол	-	++++ (образование желе)	-	+++
Фенольные соединения / 3% р-р FeCl ₃	-	+++ черно-зеленое окрашивание-	++	+++
Сапонины / р-р HCl, р-р NaOH	-	-	-	++
Цианидины (флавоноиды) /Mg, конц. HCl	+++ розовое окрашивание-	+++ розовое окрашивание	+++ -	+++
Флавоноиды / р-р NaOH	++ Желто- зеленое окрашивание	++ желтеет очень интенсивно, грязно зеленовато-желтый	+	+

Пятикратное экстрагирование спиртом обезжиренных и измельченных семян смородины красной позволяет получить после упаривания густой экстракт с выходом около 10%.

В УФ спектре спиртового экстракта обезжиренного шрота жомы плодов смородины красной, представленном на рисунке 4.18 наблюдается 2 максимума поглощения при длинах волн 268 нм и 215 нм. Эти области поглощения УФ излучения характерны для веществ фенольной природы.

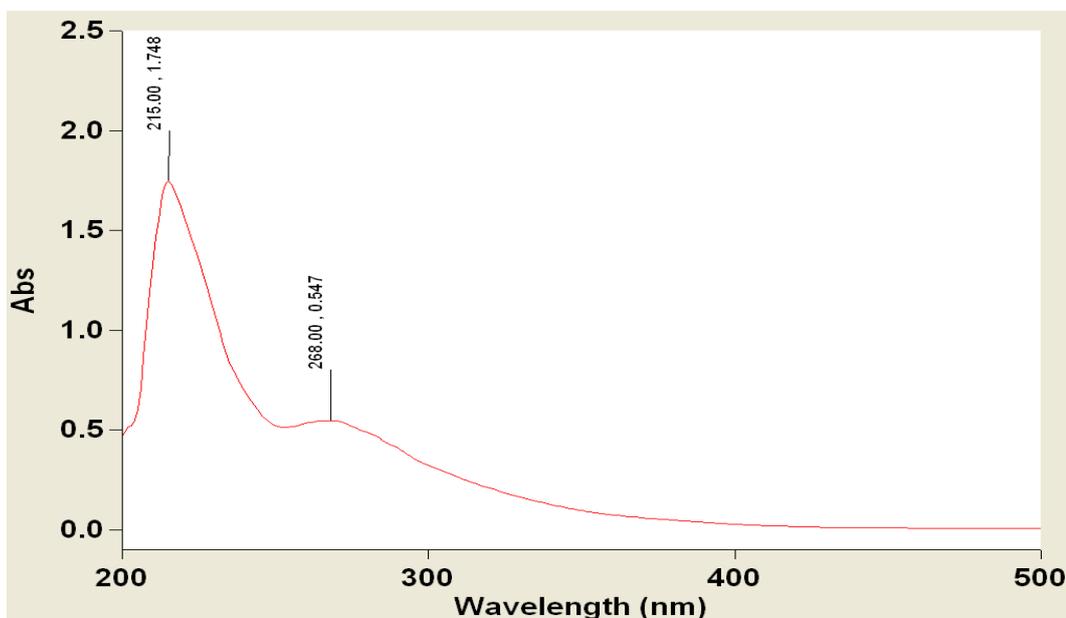


Рисунок 4. 18 УФ-спектр спиртового экстракта из обезжиренного шрота семян/плодов смородины красной.

Таким образом, предложенные схемы конверсии плодов аргаии, калины, смородины красной и гранта позволяют в максимальной степени истощить растительный материал, использовать его в качестве вторичного сырья для выделения ценных групп БАС. Жомы, получаемые после отжатия сока плодов калины, граната и смородины красной, могут служить дешевым сырьевым источником ценных ЛК.

4.2.4. Инструментарий метаболомики в изучении БАС растительного сырья

Принято считать, что ценность липидной фракции метаболома растений, содержащейся в плодах и семенах, заключается в наличии полиненасыщенных ЖК, в частности γ -линоленовой кислоты - кислоты типа ω -6, которые будучи энергетическим субстратом процесса внутриклеточного дыхания обеспечивают репаративную активность жирных масел. В этой

связи целесообразной является проверка любых вновь выделяемых липидных фитосубстанций на наличие специфических и ценных БАС.

В целях установления состава, подтверждения наличия ценных БАС и детализации отдельных специфических компонентов в полученных по предложенной технологии на основе разработанных схем конверсии, ЛК, были использованы современные методы метаболомики [176, 177, 236].

4.2.4.1- Использование метода ЯМР- спектроскопии для изучения ЖМ аргании

Методом ЯМР- спектроскопии, проведено сравнительное исследование образцов ЖМ *A.spinosa* различного происхождения: образцы из Марокко: масло прямого отжима косметическое (1), масло из обжаренных семян пищевое (2); собственное экстракционное (четыре образца 3,4,5,6) и два образца ЖМ, полученные методом CO₂ – экстракции без и с использованием полярного модификатора этилового спирта (7 и 8). Все образцы были предварительно охарактеризованы и представлены в таблице 4.5.

Для всех вышеперечисленных образцов получены количественные спектры Н1 ЯМР, позволившие уточнить состав жирных кислот (ЖК), результаты представлены в таблице 4.10.

Таблица 4. 10 Определение жирнокислотного состава образцов масла аргании методом ЯМР*

Тип жирных кислот	Образцы ЖМ				
	1	2	3,4,5,6	7	8
	Содержание жирных кислот, %				
пальмитиновая, стеариновая	19,2±0,15	18,7±0,13	19,3±0,3	19,6±0,2	19,5±0,18
олеиновая	49,2±0,16	43,0±0,15	49,3±0,3	48,9±0,15	49,3±0,14
линолевая	31,5±0,15	36,8±0,15	31,6±0,4	31,4±0,15	31,1±0,15
линоленовая	0,1±0,05	1,5±0,15	0,12±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01
Итого:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* определены при измерении в 3 повторностях по каждому образцу

Результаты исследования показали присутствие в составе целевого неполярного низкомолекулярного фрагмента метаболома, выделяемого из

плодов аргании ненасыщенных ЖК – около 80%, из которых более трети диненасыщенные, триненасыщенные обнаруживаются в следовых количествах. Статистически видимой разницы в образцах, полученных всеми методами практически нет, незначительные отклонения от общих значений присущи образцу масла №2 пищевого назначения.

С помощью метода хромато-масс-спектрометрии идентифицированы ЖК в составе ацилглицеридов масла аргании, состав представлен в таблице 4.11.

Таблица 4. 11 Состав ЖК образцов масла аргании различного происхождения, установленный методом ХМС

Компонент	Номер образца масла				
	1	2	3, 4, 5, 6	7	8
ЖК	Содержание*, %				
С 14:0	0,12±0,1	0,11±0,1	0,11±0,1	0,11±0,1	0,15±0,1
С 15:0	0,04±0,01	0,05±0,01	0,42±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01
С 16:0	12,45±0,36	11,87±0,46	12,26±0,22	12,12±0,26	12,65±0,26
С 16:1	0,04±0,011	0,04±0,013	0,03±0,012	0,04±0,011	0,04±0,010
С 17:0	0,07±0,01	0,10±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01
С 18:0	5,44±0,26	5,34±0,24	5,47±0,20	5,48±0,27	5,56±0,25
С 18:1	48,93±0,25	42,67±0,28	48,60±0,25	49,31±0,25	48,48±0,27
С 18:2	31,87±0,26	36,92±0,25	31,74±0,25	31,98±0,24	31,86±0,28
С 18:3	0,09±0,01	1,54±0,01	0,12±0,01	0,09±0,01	0,11±0,01
С20:0	0,40±0,03	0,36±0,03	0,42±0,03	0,39±0,03	0,44±0,03
С20:1	0,44±0,03	0,85±0,03	0,46±0,03	0,49±0,03	0,48±0,03
С22:0	0,11±0,02	0,15±0,02	0,12±0,02	0,12±0,02	0,11±0,02
Всего:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

*Средний результат 5 измерений

Как видно из представленных в таблице 4.11. данных, содержание в семи образцах преобладающих ненасыщенных жирных кислот (НЖК) олеиновой C18:1 и линолевой C18:2 - около 80 %. При этом трансизомеры содержатся в незначительных количествах не более 0,04 % (элаидиновая – C18:1 w_9 и линолеидиновая – C18:2 w_9 ЖК. Таким образом, выявлено отсутствие влияния способа получения образцов ЖМ *A.spinosa* на состав ЖК.

Однако, образец 2 (пищевое масло аргании из Марокко) отличается высоким содержанием α -линоленовой и линолевой ЖК, что свидетельствует о вероятной примеси масла другого растения.

Таким образом, выявленные с помощью методов метаболомики различия составов образцов ЖМ, доказывают оправданность использования выбранного инструментария в целях углубленного изучения состава, идентификации и установления чистоты субстанций растительного происхождения.

Спектры ^1H -ЯМР растительных ЖМ характеризуются, как правило, 9 основными сигналами, обусловленных функциональным группам ЖК, входящих в их состав: $-\text{CH}_3$ (0,82-0,94 м.д.), $-(\text{CH}_2)_n-$ (1,20-1,43 м.д.), $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ (1,55-1,69 м.д.), $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (1,93-2,13 м.д.), $-\text{OCO}-\text{CH}_2-$ (2,25-2,36 м.д.), $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (2,73-2,87 м.д.), $-\text{CH}=\text{CH}-$ (5,29-5,43 м.д.), а также метиленовым и метиновому протонам глицеринового фрагмента $-\text{CH}_2\text{OCOR}$ (4,10-4,35 м.д.) и CHOCO-R (5,23-5,29 м.д.). Присутствие линоленовой кислоты в образце дает дополнительный сигнал в области 0,94-1,03 м.д. за счет сдвига протонов концевой $-\text{CH}_3$ группы в слабое поле. Расчет содержания в масле аргании насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных ЖК основан на соотношении интенсивностей сигналов.

Данные по содержанию ЖК, полученные методом ЯМР ^1H не противоречат таковым, полученным методом хромато-масс-спектрометрии. Согласно спектру ^1H -ЯМР очевидно двукратное превышение sn -1,2-диглицеридов над sn -1,3-диглицеридами, что указывает на использование в исследовании свежеприготовленных образцов. Данный факт может быть

использован для установления срока годности, поскольку известно, свежие масла марки «вирджин», например, оливковое содержат в своем составе, в основном, sn-1,2-диглицериды, а содержание sn-1,3-диглицеридов возрастает со временем или при хранении в неподходящих условиях [322].

Содержание неомыляемых веществ после омыления масла аргании составило в разных образцах 1,4-4,0 %. Стерины и сквален являются важными составляющими неомыляемой фракции, результаты определения их количественного содержания, представлены в таблице 4.12.

Таблица 4. 12 Содержание стеринов и сквалена (мг/100 г) в образцах ЖМ *A.spinosa*

Компонент	Образцы масла				
	1	2	3, 4, 5, 6	7	8
	Содержание компонентов*, мг%				
Сквален	289,2	274,6	305,35±5,55	309,1	313,6
Кампестерол	0,43	2,69	0,59±0,81	0,63	0,59
Спинастерол	67,54	78,11	76,05±3,57	72,86	75,17
Стигмаста-8,22-диен-3-ол	8,11	8,19	8,89±0,45	8,97	9,75
Скоттенол	91,54	98,53	99,02±4,35	98,23	98,75
Стигмаста-7,24-диен-3-ол	9,93	8,67	10,17±0,8	10,14	9,71
Стерины, всего	177,55	196,19	195,25±4,34	190,83	193,97

*Средний результат 3 измерений.

В образцах ЖМ *A.spinosa*, наибольшее содержание неомыляемой фракции выявлено в случае получения их методом циркуляционной экстракции в аппарате Сокслета, что подтверждает правильность выбора способа выделения ЖМ и ЛК. По опубликованным данным, в ЖМ *A.spinosa* содержатся 5 основных стеринов: кампестерол 0,1-0,4 мг%, стигмаста-7,24-диен-3-ол 2-7 мг%, стигмаста-8,22-диен-3-ол 4-7 мг%, спинастерол 34-42 мг% и скоттенол 42-49 мг% [331]. Установленный профиль стеринов существенно дополняет полученные данные, что позволяет предложить для использования в качестве маркера ЖМ *A.spinosa* низкое содержание кампестерола [315]. Кампестерол присутствует в различных маслах в значительных количествах, например, в пальмовых до 30-40 мг/кг, но не

ниже 6-12 мг/кг как в кокосовом. Следовательно, разбавление масла аргании ЖМ другого растения приведет к повышению уровня кампестерола. Изученные образцы ЖМ *A.spinosa* (табл. 4.5.) не содержали кампестерола более 0,4 %, кроме образца (2)-«пищевое» с присутствием 1,4 % кампестерола, что свидетельствует о примеси в нем других ЖМ.

Методом спектрометрии DART детализированы компоненты неполярного фрагмента метаболома, выделенного из семян аргании, результаты представлены на рис 4.19.

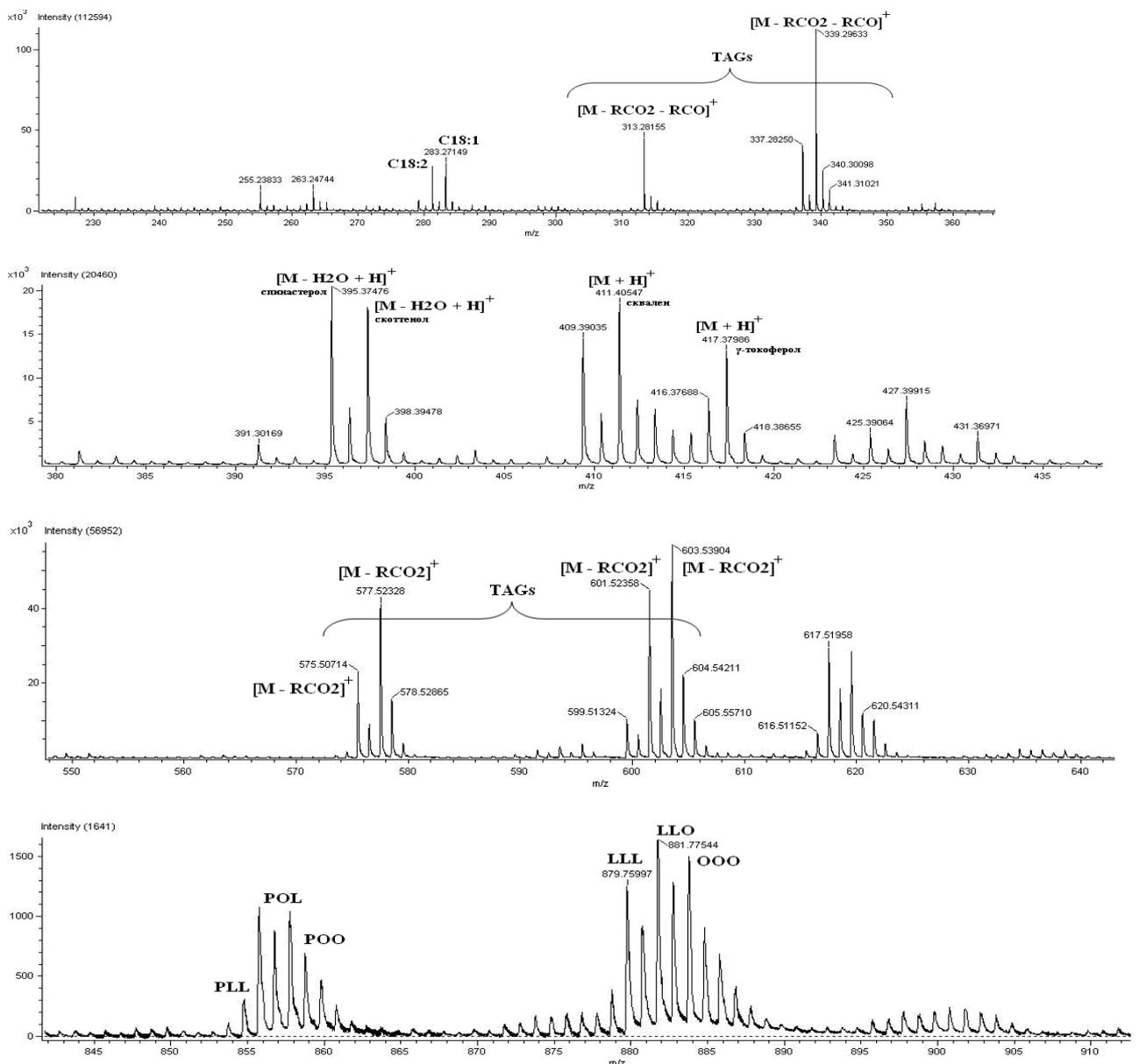


Рисунок 4. 19. Масс-спектры DART метанольного извлечения из образца ЖМ *A.spinosa* (1).

Профиль сигналов в спектрах (рис.4.19.) свидетельствует о наличии триглицеридов, ионов, образующихся в результате их фрагментации, свободных жирных кислот, сквалена, стеринов и токоферолов. Исходя из сведений о массах токоферолов α -, β -, γ -, σ - (430, 416, 416 и 402 Да, соответственно), а также о практическом отсутствии в масле аргании β -токоферола [321], то пик с m/z 417,38 - наблюдаемый в масс-спектре DART соответствует γ -токоферолу. Токоферолы, как известно, являются природными антиоксидантами, предотвращающими окисление ненасыщенных ЖК масла аргании от окисления.

На хроматограммах, полученных для изучаемых образцов присутствуют сигналы, обусловленные наличием эфиров олеиновой, пальмитиновой, линолевой и линоленовой ЖК, присутствующих в ЖМ *A.spinosa* в свободном виде, а также одненасыщенного дитерпенового спирта – фитола [54].

С помощью метода масс-спектрометрии DART, перспективность которого заключается в высокой точности (ошибка определения точной массы не превышает 5 мг) и проведении анализа за считанные секунды [294] установлен состав ацилглицеридов. В таблице 4.13. приведены данные о триглицеридах масла аргании.

Таблица 4. 13 Сигналы в MS - DART, соответствующие молекулярным формам ТАГ

Молекулярная форма ТАГ	ЖК, входящие в состав ТАГ*	Молекулярная масса ТАГ
C52:4	PLL	854
C52:3	POL	856
C52:2	POO	858
C54:6	LLL	878
C54:5	OLL	880
C54:3	OOO	884

*P - Пальмитиновая ЖК (C16:0), L - Линолевая ЖК (C18:2), O - Олеиновая ЖК (C18:1)

Установлен состав ЖК в ТАГ масла аргании -основными триглицеридами являются LLL, LLO, PLL, POL, POO, OOO.

Значимость проведенных исследований заключается в том, что с помощью инструментария метаболомики получены данные, имеющие

практическое значение для идентификации образцов ЖМ аргании, уточнения состава, выявления компонентов, повышающих стабильность наиболее ценных составляющих.

Таким образом, инструментарий метаболомики, на примере БАС неполярного ЦФМ из семян аргании позволяет подтвердить идентичность состава, уточнить значимые компоненты и структуру, что свидетельствует о целесообразности выбранного подхода.

4.2.4.2. Метод ГХ МС в изучение ЛК плодов калины, жома красной смородины и семян граната

Опираясь на результаты предварительной фитохимической оценки, свидетельствующие о наличии ценных БАС в выделенных из различных частей плодов калины ЛК, для уточнения состава неполярного ЦФМ был проведен анализ образцов методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

В целях сравнительной оценки изучен состав трех, ранее полученных экстракцией н-гексаном в аппарате Сокслета образцов ЛК: высушенных плодов (ЛКП) – образец 1, жома (ЛКЖ) – образец 2 и семян (ЛКС) – образец 3 калины.

В таблице 4.14 представлено соотношение (%) компонентов в исследуемых ЛК, (расчет произведен исходя из идентифицированных соединений, принятых в сумме за 100%).

Результаты ГХ-МС исследуемых ЛК позволили идентифицировать более пятидесяти компонентов, которые можно объединить в 5 групп: I – спирты, II – альдегиды и кетоны, III – карбоновые кислоты, их эфиры и лактоны, IV – гетероциклические и ароматические соединения, V – терпеноиды.

Данные исследования БАС неполярного ЦФМ содержащегося в высушенных плодах, высушенном жоме плодов и семенах калины, методом ГХМС дают углубленное представление о составе, что позволяет предполагать перспективу использования ЛК.

Таблица 4. 14. Содержание БАС в ЛК различных частях плодов калины, %

Группы идентифицированных компонентов	Содержание в образцах, %*		
	ЛКП	ЛКЖ	ЛКС
1	2	3	4
Спирты, в т.ч.	0,29	25	12
----(Z,Z)-9,12-октадека-диен-1-ол	0,04	23,52	12,1
----(E)-2-нонен-1-ол	0,25	2,02	0,92
----2- и 3- гексанола (%)	0	0	2,55
----1-октен-3-ол	0	0	0,45
----2-нонен-1-ол	0	0	0,92
Альдегиды и кетоны, в т.ч.	1,0	5,0	35,64
альдегиды: н-гексаналь	0	0	15,36
----- н-гептаналь	0	0	0,33
----- н-октаналь	0	0	0,42
кетоны: 4-метил-2-гексанон	0	0	0,48
----- 2-метил-3-октанон	0	0	0,85
непредельные альдегиды: (E)-2-октеналь	0	0	2,73
(E)-2-ноненаль	0	0	0,83
(E)-2-деценаль	0,34	1,4	1,15
(E,E)-2,4-декадиеналь,	0,26	1,5	1,72
(E,E)-2,4-ундекадиеналь	0,40	1,95	6,98
непредельные кетоны: (E)-3-октен-2-он	0	0	0,61
альдегидокетон: 4-оксононаналь	0	0	1,18
другие, не детализируемые	0	1,15	2,0
Карбоновые кислоты, их эфиры и лактоны, в т.ч.:	74	59	38
----изовалериановая (3-метилбутановая)	42,47	25,29	1,0 >
----2-метилбутановая	10,47	5,23	1,0 >
----3-метилвалериановая	3,61	0,98	1,0 >
----метилловый эфир 2-оксидекановой кислоты	0,29	10,16	1,0 >
----эфиры пальмитиновой кислоты	2,00	1,0 >	1,0 >
----эфиры НЖК всего, включая:	13,63	11,88	32,16
-----метилловый эфир линолевой кислоты	5,83	5,98	12,04
-----этиловый эфир линолевой кислоты	4,36	1,92	1,31
----метилловый эфир линоленовой кислоты	0,36	1,31	0
----метилловый эфир олеиновой (ω -9) кислоты	3,08	2,66	18,81
другие не детализируемые	1,51	5,46	5,84
Гетероциклические и ароматические соединения, в т.ч.:	24	1,0 >	1,0 >
5-гидрокси-2-фуральдегид	17,36	0	0
5- ацетоксиметил-2-фуральдегид	3,68	0	0

Продолжение таблицы 4.14			
1	2	3	4
2,5-фуран-дикарбальдегид	1,44	0	0
другие, не детализируемые	1,52	1,0 >	1,0 >
Терпеноиды, в т.ч.	0,52	10	1
----лимонен	0	0,78	0,51
----ментол	0,02	0,26	0,24
----цис-геранилацетон	0,09	1,41	0,09
----гексагидро-фарнезилацетон	0,24	3,02	0
----фарнезилацетон	0	1,31	0
----β-кубебен	0,17	2,75	0
другие, не детализируемые	0	0,47	0,16

*Средний результат 3 измерений.

БАС, относящиеся к группе спиртов, выявлены в ЛКП в количестве менее 1 %, напротив в ЛКЖ их 25 %, среди них преобладают непредельные спирты (Z,Z)-9,12–Октадека-диен-1-ол (23,52 %) и (E)-2-Нонен-1-ол (2,02 %) - их можно рассматривать как душистые вещества, связанные свободными гидроксильными группами и способные к этерификации и переэтерификации. Согласно данным литературы [171] непредельные спирты установленного типа являются душистыми веществами, а также обладают антимикробной и фунгицидной активностью, это позволяет создавать композиции устойчивые к образованию плесени для дезодорирования технических и санитарно-технических товаров, мыл, косметики, средств по уходу за телом.

В ЛКС содержание этих спиртов ниже в два раза (12,1 и 0,92 % соответственно), но присутствуют в большом количестве предельные спирты: 2- и 3- гексанола (2,55 %) и непредельные спирты: 1- октен-3-ол (0,45 %), 2-нонен-1-ол (0,92 %). Наличие непредельных спиртов также определяет антимикробные и фунгицидные свойства и способность в незначительной концентрации ингибировать бесполое размножение грибов.

С помощью ГХ МС удалось идентифицировать интересный профиль альдегидов, преобладающих в ЛКС. Среди них были идентифицированы

предельные альдегиды: н-гексаналь (15,36 %), н-гептаналь (0,33 %), н-октаналь (0,42 %) и кетоны: 4-метил-2-гексанон (0,48 %), 2-метил-3-октанон (0,85 %), непредельные альдегиды: (Е)-2-октеналь (2,73 %), (Е)-2-ноненаль (0,83 %), (Е)-2-деценаль (1,15 %) и кетоны: (Е)-3-октен-2-он (0,61 %), а также альдегидокетон 4-оксононаналь (1,18 %). Их присутствие в составе лечебно-профилактических комплексах (ЛПК) может вызывать расслабление, снимать напряжение и депрессию.

Наибольший интерес представляют, впервые обнаруженные в сырье калины, в частности в ЛКС непредельные альдегиды (Е,Е)-2,4-декадиеналь (1,72 %) и (Е,Е)-2,4-ундекадиеналь (6,98 %), содержащие сопряженные двойные транс-изомерные связи, т.е. аналогичные связям, присутствующим в конъюгированной линолевой кислоте (CLA). Структура, которой, в отличие от омега-6 линолевой (цис-9, цис-12-октадекаденовой) кислоты имеет позициональные (сопряженные двойные транс-изомерные связи) и включает 2 стереоизомера, обладающих различными биохимическими свойствами: 10-транс, 12-цис изомер и 9-цис, 11-транс изомер. В 1988 году в Висконсинском университете была установлена способность CLA уменьшать уровни холестерина и триглицеридов, сокращать риск пищевых аллергических реакций, снижать инсулинорезистентность, доказаны антиоксидантные, антиканцерогенные, иммуностимулирующие свойства, участие в сокращении жировой массы, построении и сохранении сухих мышц.

В ЛКП и ЛКЖ обнаружено значительно содержание изовалериановой (3-метилбутановой), 2-метилбутановой, 3-метилвалериановой - кислот вносящих свою лепту в характерный запах калины и продуктов, полученных из этого сырья. Уровень производных валериановой кислоты в ЛКП превосходит примерно в два раза в ЛКЖ: изовалериановая (42,47 и 25,29%), 2-метилбутановая (10,47 и 5,23 %), 3-метилвалериановая (3,61 и 0,98 %) соответственно. Давно известно и используется в составе различных ЛП их действие – тонизирующее, спазмолитическое, снижающее возбудимость центральной нервной системы.

Установлено наличие и детализирован профиль наиболее значимых ЖК – олеиновой, линолевой и линоленовой, имеющих критическую важность для нормального функционирования клеточных и субклеточных мембран – что предполагает наличие репаративных и протекторных свойств ЛК.

Линолевая (ω -6) и α -линоленовая (ω -3) имеют соотношение в клеточных мембранах человека около 10:1. В составе в ЛКП присутствуют эфиры линолевой и линоленовой кислот (10,29 и 0,36 %, соответственно), их содержание в составе ЛКС еще выше - линолевой кислоты 12,04 % и особенно линоленовой 7,27 %. Это позволит использовать их в качестве смягчающего и ранозаживляющего средства, обладающего противовоспалительным и антигистаминным действиями, в комплексной терапии угрей, прыщей и пигментаций кожи, при уходе за стареющей и увядающей кожей, для восстановления кожи после агрессивного воздействия ветра и температурных перепадов. Производные олеиновой кислоты (ω -9), обнаружены в ЛКС 3,08 % присутствуют среди липидов, составляющих клеточные мембраны, и определяют их свойства. В целом, наличие подобных кислот в жирах жировых депо человека обеспечивает защиту липидов от окисления даже при небольшом количестве антиоксидантов.

Выявлено наличие представителя оксикислот - метилового эфира -2-оксидекановой кислоты (10,16 %) в ЛКЖ. Наиболее известны гликолевая, лимонная, яблочная, молочная, винная – их используют в качестве кератолитиков в целях стимуляции регенерации кожных покровов.

Методом ГХ МС в ЛКП выявлены значительные количества гетероциклических соединений фуранового ряда (5-гидрокси-2-фуральдегид (17,36 %), 5-ацетокиметил-2-фуральдегид (3,68 %) и 2,5-фуран-дикарбальдегид (1,44 %) – проявляющие, согласно литературным данным, выраженную антимикробную активность [94]. В составе ЛКЖ и ЛКС эта группа БАС содержится в следовых количествах.

В составе БАС ЛКЖ выявлено содержание до 10 % терпеноидов, в частности: цис-геранилацетона (1,41 %), гексагидро-фарнезилацетона (3,02 %), фарнезилацетона (1,31 %) и в-кубебена (2,75 %) – что предполагает противовоспалительную и антимикробную активность.

Хроматограммы, характеризующие образцы липофильных фракций, представлены на рис. 4.20, 4.21.

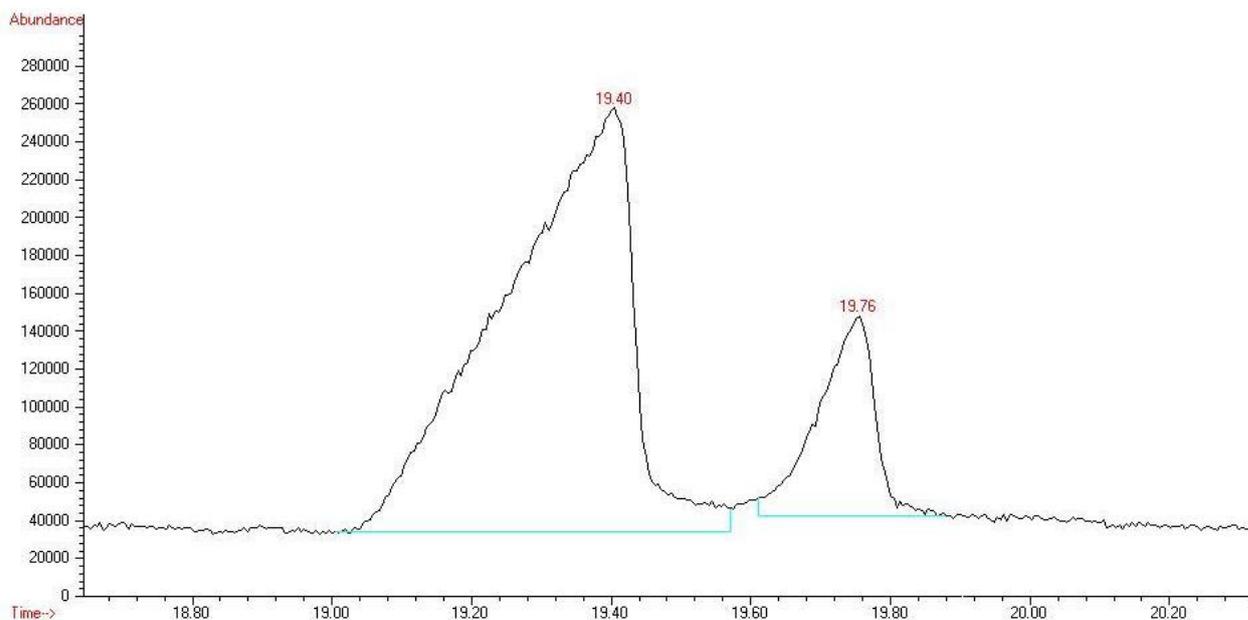


Рисунок 4. 20. Фрагмент обзорной газовой хроматограммы неполярного комплекса БАС жюма плодов калины.

Таким образом, установленный состав и детализированный профиль БАС ЦФМ в различных частях плодов калины свидетельствует о целесообразности и перспективности использования инструментария метаболомики на этапах скрининга и получения ЛК из ЛРС, иного растительного сырья и продуктов его переработки. Что способствует ресурсосбережению и получению продуктов, содержащих ценные БАС.

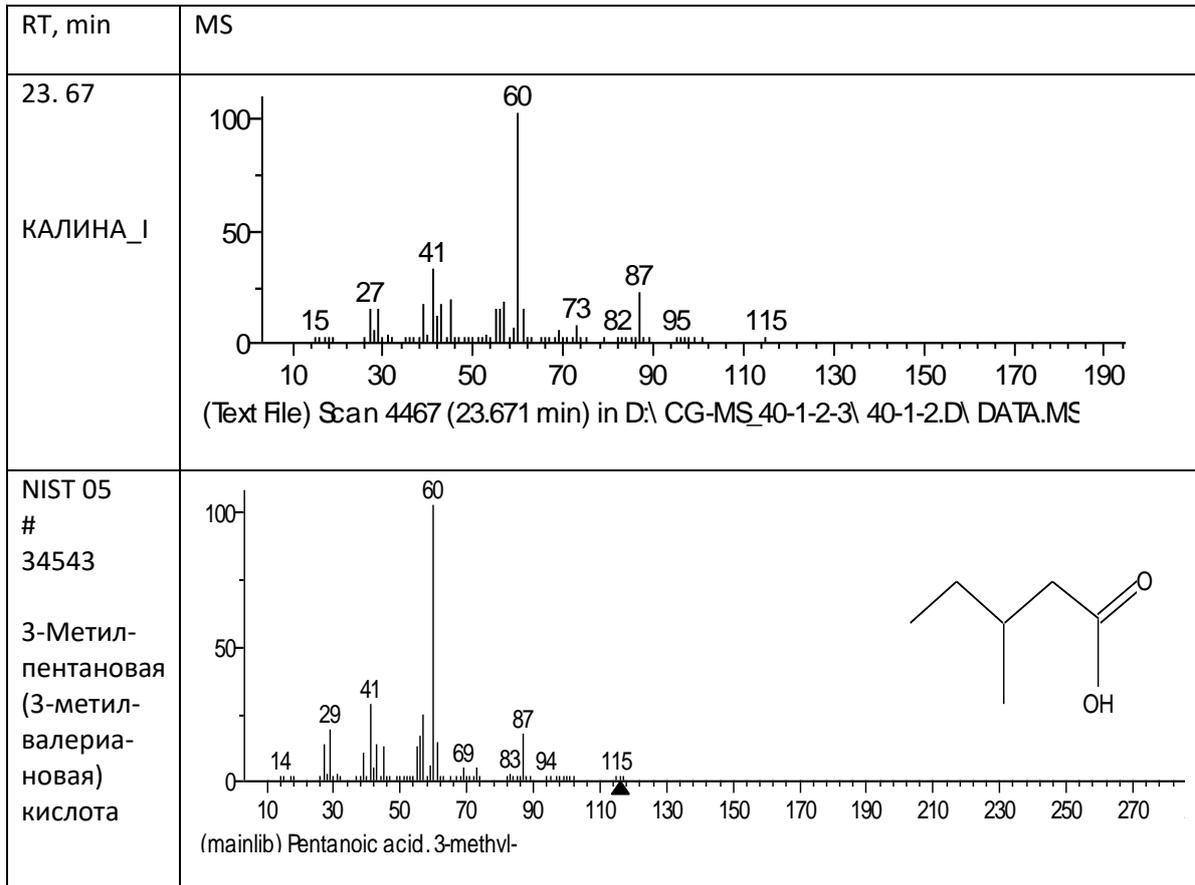


Рисунок 4. 21. Фрагмент хроматограммы неполярного комплекса БАС плодов калины обыкновенной.

Поскольку ценность ЖМ и ЛК в значительной степени определяется содержанием НЖК, с помощью метода ГХ также был установлен состав жирных кислот в экспериментальных образцах ЛК, выделенного из семян граната, результаты представлены в таблице 4.15 и на рисунке 4.22 (и детально рассмотрены в работе [233]).

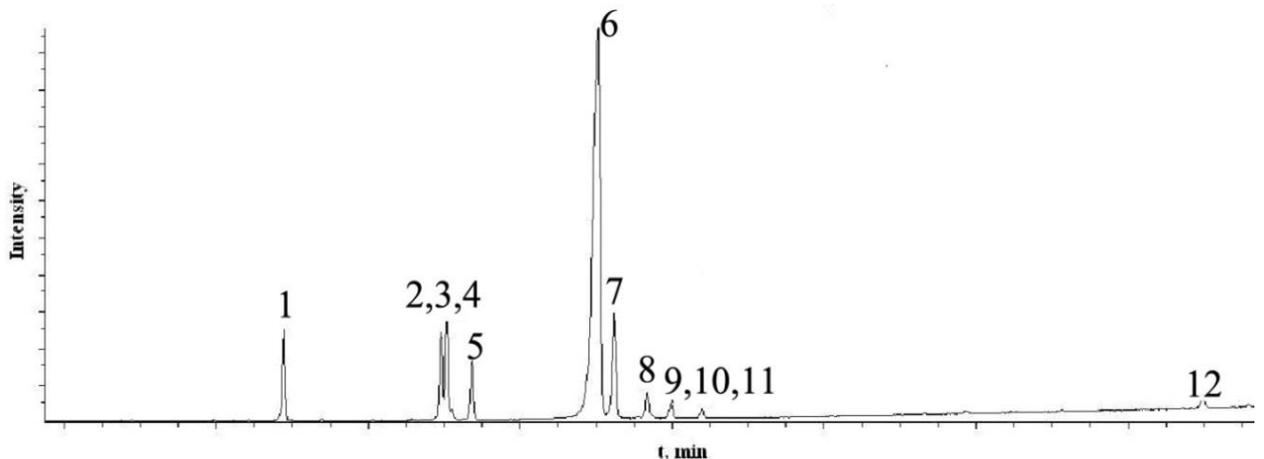


Рисунок 4. 22 Хроматограмма по полному ионному току метиловых эфиров ЖК, входящих в состав ЛК семян граната.

Таблица 4. 15 Жирнокислотный состав липидного комплекса семян граната

№ п/п	Название	Содержание, % ¹
1	Пальмитиновая к-та (C16:0)	7,34±0,11
2	Линолевая к-та (C18:2 ω6, cis)	8,76±0,14
3	Олеиновая к-та (C18:1 ω9, cis)	12,04±0,26
4	Линолеидиновая к-та (C18:2 ω6, trans)	0,61±0,07
5	Стеариновая к-та (C18:0)	5,73±0,13
6	Пуниковая к-та (C18:3, 9cis, 11trans, 13cis)	39,87±0,44
7	α-Элеостеариновая к-та (C18:3, 9cis, 11trans, 13trans)	7,68±0,21
8	Каталповая к-та (C18:3, 9trans, 11trans, 13cis)	5,98±0,15
9	β- Элеостеариновая к-та (C18:3, 9trans, 11trans, 13trans)	6,65±0,11
10	Эйкозеновая к-та (C20:1 ω9, cis)	1,98±0,16
11	Арахидоновая к-та (C20:0)	3,13±0,12
12	Лигноцериновая к-та (C24:0)	0,23±0,09
Конъюгированные линоленовые к-ты, всего		60,18±1,05

¹ средний результат 5 измерений.

Данные, представленные в таблице 4.15 свидетельствуют, основным компонентом ТАГ является пуниковая кислота, содержание которой до 40 % от всех ЖК. ЛК семян граната более чем на 60 % состоит из конъюгированных ЖК.

Таким образом, семена гранатника содержат около 90% ненасыщенных и около 10% насыщенных высших жирных кислот.

Экспериментально установлено, что при метилировании в кислой среде происходит изомеризация пуниковой кислоты (9cis, 11trans, 13cis) в конъюгированные каталповую (9trans, 11trans, 13cis) α-элеостеариновую (9cis, 11trans, 13trans) и β-элеостеариновую (9trans, 11trans, 13trans). Пуниковую ЖК целесообразно использовать в качестве маркера (стандартного образца) для идентификации ЛК семян (жома плодов) граната.

Очевидно, что переход цис- связей в транс- связи, более интенсивно протекает в кислой среде и не приводит к изменению общего количества конъюгированных линоленовых кислот, но степень изомеризации возрастает со временем. Согласно данным литературы [317, 409], изомеризация

выражена меньше при использовании метилата натрия в качестве дериватирующего агента, что подтверждено нашими исследованиями и позволит в дальнейшем использовать его для получения производных, подвергающихся последующему анализу методами ГХ и ГХ/МС.

Жирнокислотный состав масла семян смородины красной определяли в пробе масла, хранившейся в течение года при комнатной температуре. Результаты определения жирнокислотного состава ТАГ ЛК семян смородины красной представлены в таблице 4.16 и на рисунке 4.24

Таблица 4. 16. Жирнокислотный состав масла семян смородины красной

№ п/п	Название	Содержание, % ¹
1	Лауриновая к-та (C12:0)	0,33±0,08
2	Миристиновая к-та (C14:0)	0,64±0,13
3	Пальмитолеиновая к-та (C16:1)	0,20±0,07
4	Пальмитиновая к-та (C16:0)	18,57±0,41
5	α-Линоленовая к-та (C18:3 ω3, cis)	6,21±0,14
6	γ- Линоленовая к-та (C18:3 ω6, cis)	6,44±0,26
7	Линолевая к-та (C18:2 ω6, cis)	45,91±0,57
8	Олеиновая к-та (C18:1 ω9, cis)	3,85±0,13
9	Стеариновая к-та (C18:0)	13,11±0,44
10	Эйкозеновая к-та (C20:1 ω9, cis)	0,85±0,21
11	Арахидоновая к-та (C20:0)	1,44±0,15
12	Бегеновая к-та (C22:0)	0,61±0,11
13	Лигноцериновая к-та (C24:0)	1,10±0,16
14	C26:0	0,74±0,11

¹ Средний результат 5 измерений

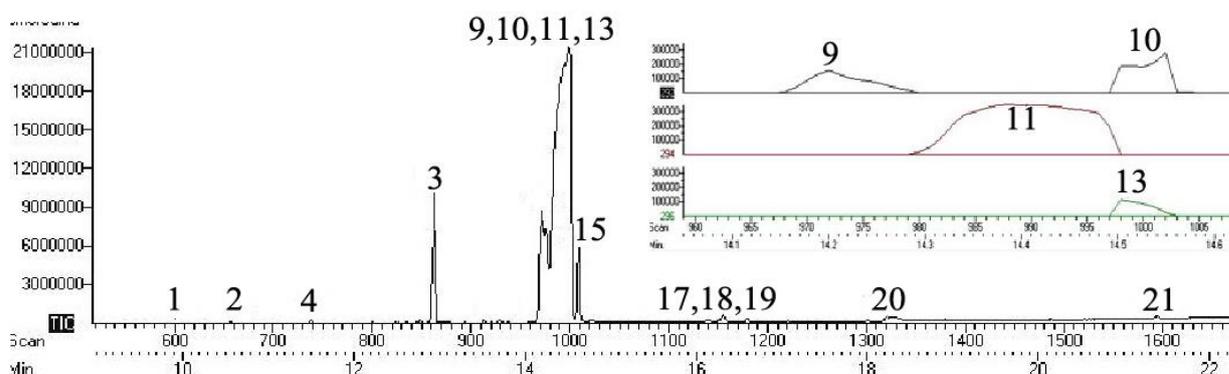


Рисунок 4. 23 Хроматограмма по полному ионному току метиловых эфиров ЖК, входящих в состав ЛК жома плодов смородины красной.

Экспериментально установлено, что линолевая кислота является основным компонентом ТАГ ЛК жома плодов красной смородины, ее содержание достигает 46%, содержание γ -линоленовой кислоты более 6%.

4.2.4.3 Метод ИК спектроскопии в исследовании ЛК на примере семян граната и красной смородины

Инфракрасные спектры большинства органических соединений строго индивидуальны, особенно в области $1350-750\text{ см}^{-1}$, которую иногда называют «областью отпечатков пальцев» («отпечатков пальцев»).

На рис. 4.24 показана хроматограмма по полному ионному току ЛК семян (жома) граната, приведено соотнесение сигналов, а на рис. 4.25 и 4.26 - спектры средней ИК области ЛК гранатника сорта Гюловша и гранатника товарного.

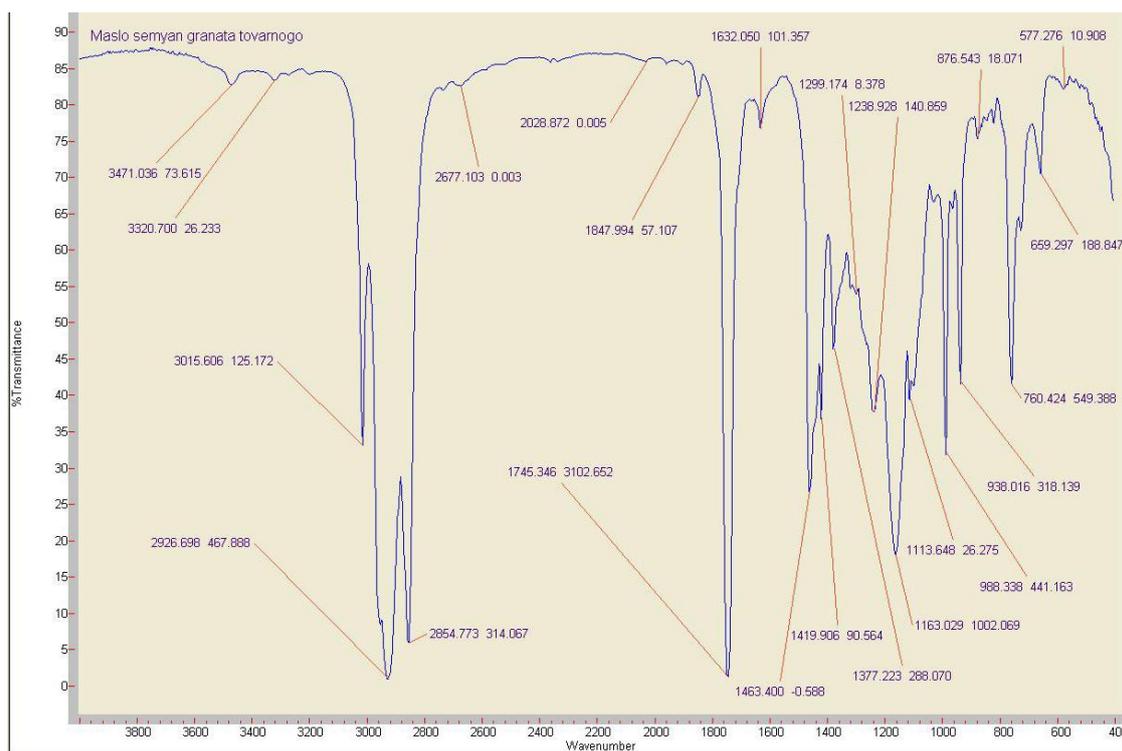


Рисунок 4. 24. Спектр средней ИК области ЛК гранатника сорта Гюловша.

Как видно из приведенных спектров, для изученных образцов ЛК характерна широкая полоса в области $2800-3010\text{ см}^{-1}$, представляющая собой

несколько перекрывающихся полос. В данной области проявляются валентные колебания С-Н в группировках CH_2 и CH_3 [27].

При 1745-1746 см^{-1} наблюдается высокоинтенсивная полоса, характерная для сложных эфиров алифатических кислот [28] или α и β ненасыщенных кислот [27].

Интенсивная полоса при 1460 ± 2 см^{-1} вызвана плоскостными деформационными колебаниями связей С-Н в группировках CH_2 и CH_3 [27].

В области от 1000 до 1300 см^{-1} широкая полоса, состоящая из нескольких перекрывающихся полос обусловлена связями С-О-С [27].

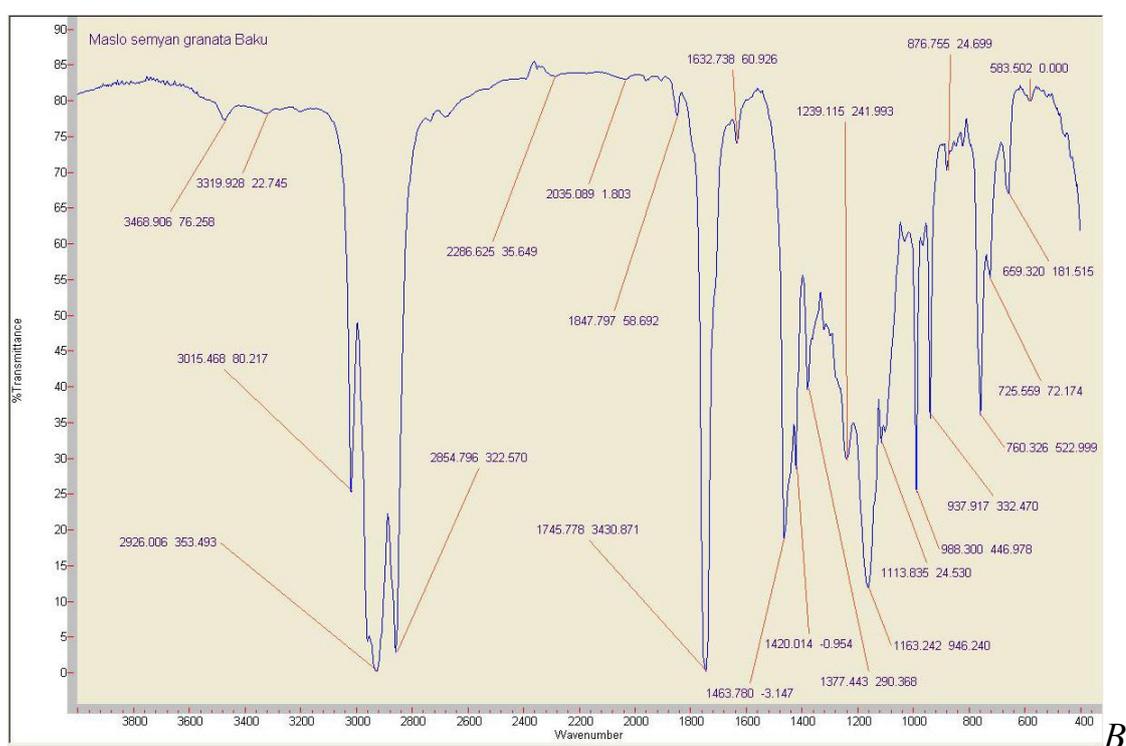


Рисунок 4. 25. Спектр средней ИК области ЛК гранатника товарного.

ИК –спектрах ЛК гранатника имеются характерные две полосы при 937-938 и 988 см^{-1} , скорее всего наличие этих полос вызвано присутствием конъюгированной двойной связи $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-$ [28].

Спектры ЛК гранатника имеют характерные полосы, что позволяет достоверно отличать эти спектры от спектров остальных растительных масел.

Полученные нами спектры ЛК семян смородины красной в области ИК спектра 1350-750 см⁻¹ представлены ниже на рисунке 4.27.

Небольшая по интенсивности полоса при 1650 см⁻¹, наблюдаемая в спектрах жирных масел смородины красной, характеризует валентные колебания связи С=С [27].

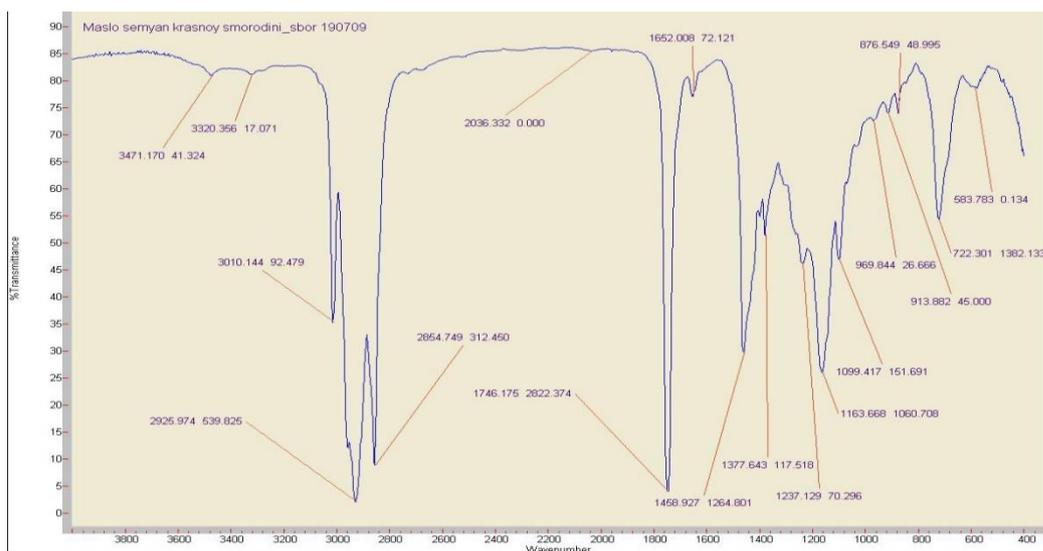


Рисунок 4. 26 Спектр средней ИК области ЛК жома плодов смородины красной.

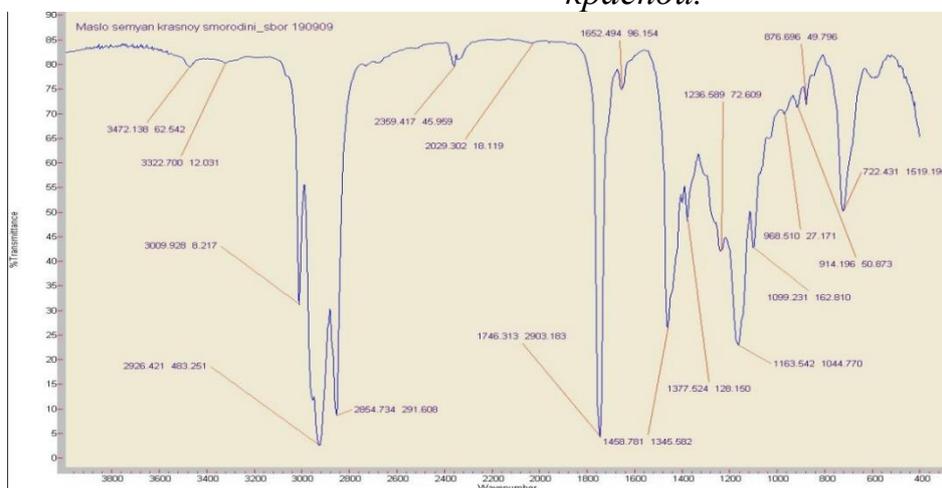


Рисунок 4. 20. Спектр средней ИК области ЛК семян смородины красной
Средняя по интенсивности полоса при 720± см⁻¹ присутствующая в спектрах ЛК жома смородины красной, обусловленная маятниковыми колебаниями группировок (СН₂)_n, где n > 4 [27].

Выводы по главе 4

1. На примере субстанции растительного происхождения, представляющей собой полярный ЦФМ из красных листьев винограда в виде сухого экстракта выявлены технологически значимые характеристики, обусловленные ее происхождением (легкая окисляемость фенольных соединений и низкая сыпучесть) и обозначены пути ТК реализуемые в процессе дальнейшей разработки ЛФ;
2. Результаты сравнительного изучения БАС полярного ЦФМ *K.pinnata* и *K.daigremontiana* свидетельствуют об отсутствии существенных различий, что позволяет использовать оба вида ЛРС, расширив сырьевую базу продуцента и предполагает дальнейшую ТК в отношении комплексов БАС обоих видов;
3. Результаты предварительной морфологической и фитохимической оценки растительного сырья выявили содержание ценных БАС и определили новые виды вторичного сырья: шрот семян после выделения ЖМ и околоплодники аргании, высушенный жом после выделения сока из плодов калины, граната и смородины красной;
4. На примере разнородных по содержанию и составу БАС видам сырья установлена возможность использования обобщенной технологической схемы выделения ЖМ методом циркуляционной экстракции гексаном позволяющей истощать растительный материал в виде резанных частицы размером 0,8 мм за 12 циклов (в течение 3,5-4,5 часов) с максимальным выходом ЖМ аргании до 55%, жомов калины, граната и смородины красной – 28, 27 и 22% соответственно;

5. исходя из рекогносцировочных данных о составе и содержании ценных БАС для полного и комплексного использования ЦФМ, содержащихся во вторичном сырье, разработаны схемы максимальной конверсии. Конверсия сухих плодов на примере аргании колючей позволяет использовать шрот семян после выделения масла, околоплодники и семенную кожуру. Конверсия сочных плодов, обобщенная в отношении калины, граната и красной смородины позволяет использовать новые виды вторичного сырья: жом после выделения сока, косточки (семена) и околоплодник;
- б. с помощью инструментария метаболомики установлен состав БАС:
 - а. методом ЯМР уточнен жирнокислотный состав образцов ЖМ аргании различного происхождения - полученные данные свидетельствуют о присутствии около 80% ненасыщенных ЖК из которых около трети диненасыщенные;
 - б. в этих же образцах, методом хромато-масс-спектрометрии идентифицированы ЖК в составе ацилглицеридов, а также содержание трансизомеров не более 0,04%, особым маркером подлинности и чистоты масла аргании может считаться низкое содержание кампестерола (менее 0,4%);
 - с. методом масс-спектрометрии DART выявлено наличие γ -токоферола, сквалена, стеринов, свободных ЖК (пальмитиновой, олеиновой, линолевой, линоленовой, ненасыщенного дитерпенового спирта -фитола, подтвержден ранее установленный состав ацилглицеридов, что позволило получить данные о триглицеридах масла аргании;
 - д. методом ГХ-МС позволил идентифицировать в ЛК калины более 50 компонентов, установить их локализацию в исследуемом сырье – спирты преобладают в ЛКЖ и ЛКС 25 и 12%, альдегиды

и кетоны – преобладают в ЛКС около 35% из них 7% (ЕЕ)-2,4-ундекадиеналь-имеющий двойные сопряженные транс-изомерные связи, кислоты их эфиры и лактоны – обнаружены в составе всех ЛК плодов калины, однако в ЛКП преобладают производные валериановых кислот – до 55 %, которых вдвое меньше в ЛКЖ и практически нет в ЛКС, содержание эфиров НЖК преобладает именно в ЛКС 32 %, против 13 и 12% в ЛКП и ЛКЖ соответственно; гетероциклические и ароматические соединения присутствуют только в ЛКП 24%, терпеноиды около 10 % содержатся в ЛКЖ;

- e. метод ГХ позволил установить жирнокислотный состав ЛК выделенных из жома плодов граната и красной смородины
- f. метод ИК спектроскопии выявил характерные ЖК в составе ЛК жомов граната и красной смородины, что нашло отражение в области 1350-750 см⁻¹ и возможно использовать для идентификации многокомпонентных субстанций растительного происхождения.

Глава 5. Технологическая корректировка лекарственных форм, содержащих субстанции растительного происхождения

ЦФМ растений, выделяемые путем максимальной конверсии сырья, могут быть включены в состав ЛФ для внутреннего и наружного применения в качестве ФС или ВВ в том числе адьювантного характера. На основе полученных ранее БАС ЦФМ и продуктов конверсии выбранных растительных объектов разработаны состав и технология целого ряда ЛФ для внутреннего и наружного применения.

В основу фармацевтической разработки положены принципы ТК с учетом физико-химических свойств, биологической ценности и возможного пути введения БАС в организм.

Опираясь на один из ведущих факторов биофармации, положенный нами в основу технологической корректировки и определяемый как полярность химической структуры, а следовательно растворимость БАС в родственной природы растворителях разработаны состав и технология различных ЛФ с ЖМ и ЛК, выступающими в роли как ВВ адьювантного характера на примере ЖМ аргании, так и активных компонентов на примере ЛК калины.

Следует отметить, что фитосубстанция «ВЛЭС», являющаяся стандартизованным продуктом полярного ЦФМ винограда, по своим технологическим характеристикам, установленным и изложенным в 4 главе сопоставима с синтетическими ФС, что свидетельствует о приемлемости ТК при разработке ЛФ независимо от происхождения и обуславливает изложение результатов, также в главе 6, в сравнении с синтетическим ФС при разработке ТЖК и геля для наружного применения.

5.1. Технологическая корректировка ЛФ, содержащих «ВЛЭС»

Винограда листьев экстракт сухой перспективная ФС для создания эффективных отечественных ЛП венотонизирующего действия, для местного действия в виде аппликационной формы геля и для системного - в составе

капсул [64, 192]. В ЛФ «ВЛЭС» используется в составе оригинальных комбинаций: в составе капсул с кислотой аскорбиновой, в составе геля с гепарином - такое терапевтически обоснованное сочетание позволяет рассчитывать на достижение необходимых эффектов.

Таблица 5. 1. Биофармацевтические особенности технологической корректировки комбинированных ЛФ с субстанцией растительного происхождения «ВЛЭС»

ЛП	«ВЛЭС», твердые желатиновые капсулы	«ВЛЭС», гель для наружного применения
Применение	внутри	наружно
ЛФ	ТЖК	Гель
Комбинируемое ЛВ (фармакологический адьювант)	Кислота аскорбиновая	Гепарина натриевая соль
Дозировка комбинации «ВЛЭС» и адьюванта, г	0,18 +0,30	3% +300 МЕ
Задачи ТК	Дисперсность, сыпучесть ФС	Растворимость Гидролизруемость Окисляемость МБЧ
Результат ТК	Однородность дозирования ФС Фармацевтическая доступность	Вязкость Фармацевтическая доступность

Из ЛФ, предназначенных для приема внутрь – ТЖК являются наиболее адекватной с технологической точки зрения для термо- и гидролитически лабильных ФС, к которым относится «ВЛЭС». ТК применительно к ЛФ препаратов направлена на подбор ВВ, которые позволят минимизировать количество технологических операций.

В результате рекогносцировочных экспериментов было установлено, что любые манипуляции с экстрактом затруднительны ввиду его распыляемости и электризуемости.

Таким образом, можно выделить ТХ «ВЛЭС», требующие корректировки при введении его в состав капсул, это гигроскопичность, низкая сыпучесть и одновременно распыляемость.

Клинически обоснованная дозировка комбинации «ВЛЭС» 180 мг и аскорбиновой кислоты 30 мг должна обладать необходимыми технологическими свойствами для введения в капсулы. Как было показано в таб.4.3., необходима корректировка ТХ ингредиентов при введении в ЛФ. Установленная низкая сыпучесть ингредиентов требует ТК свойств капсульной массы путем подбора наполнителя.

В ранее рассмотренных литературных источниках выявлен тренд разработки фито- и комбинированных препаратов для наружного применения. Так субстанции, гомологичные «ВЛЭС», широко применяются в составе лечебно-косметических средств, это монопрепараты: «Антистакс», «Венкорсет», «Гель для ног с экстрактом красных листьев винограда» различных производителей. Кроме монопрепаратов разработаны и используются в медицинской практике комбинированные, отличающиеся содержанием гепарина: комплекс гепарина (300 МЕ), декспантенола, троксерутина входит в состав препарата Венолайф; сочетание гепарина (300 и 500 МЕ), декспантенола, аллантоина включает препарат Гепатромбин; комбинация гепарина (250 МЕ) и эсцина составляет действующую композицию геля Эллон; комплекс 100 МЕ гепарина и аморфного эсцина присутствует в составе Венитан форте. Комбинация «ВЛЭС» и гепарина в составе аппликационной ЛФ оправдана фармакологическим действием составляющих, предполагающим укрепление стенок капилляров и поверхностных вен БАС «ВЛЭС» [238, 323, 398], а также антитромбическое и противовоспалительное действие гепарина. Подобные препараты включают в схемы лечения хронической венозной недостаточности в стадии трофических расстройств [21]: гепарина: 100 МЕ (Гепариновая мазь, Гепароид Лечива), 1000 МЕ (Лиотон 1000). В комбинированных ЛП используются средние концентрации гепарина - 300 МЕ.

Использование полярной субстанции в составе гелевой ЛФ для наружного применения в целях обеспечения ее максимальной фармацевтической доступности предполагает при учете общих биофармацевтических аспектов координацию действий в отношении ее растворимости, химической стабильности и совместимости с другими компонентами.

Комитет по применению продуктов на основе растительного сырья ЕМА (European Medicines Agency) рекомендует содержание субстанций аналогичных «ВЛЭС» в ЛФ для наружного применения около 3%, что обеспечит ожидаемый эффект [337].

5.1.1 ТЖК с комбинацией «ВЛЭС» и АК

ТК субстанции растительного происхождения «ВЛЭС» для получения ТЖК достигается использованием ВВ [4]. Для обеспечения однородности смешивания и сыпучести в процессе наполнения капсул изучены составы капсульных масс на основе восьми различных наполнителей: лактоза кристаллическая (ЛК), лактоза безводная (ЛБ), Лудипресс (Л), МКЦ 102, МКЦ 200, Просолв, крахмал картофельный (КК), крахмал кукурузный прежелатинизированный (ПЖКуК).

Исследуемые образцы были сгруппированы по технологическому принципу: а) чистый наполнитель, б) наполнитель:«ВЛЭС» 1:1 (целевой компонент ТК), с) наполнитель 0,15 : «ВЛЭС» 0,18 : АК 0,03 (клинически обоснованная комбинация - также являющаяся объектом ТК), их технологические характеристики представлены в таблице 5.2.

Как видно из данных, представленных в таблице 5.2., использование различных ВВ позволяет получить приемлемые технологические характеристики смесей «ВЛЭС» в соотношении 1:1. Вполне удовлетворительные по показателю сыпучести достигнуты в образцах №2ab (ЛБ), №3ab (Лудипресс), №5ab (МКЦ 200), №8ab (ПЖКуК). Однако состав № 3 (Лудипресс) был исключен, как визуально неоднородный.

Таблица 5. 2 Результаты ТК полярной ФС на примере ТХ* капсульных масс и капсул с «ВЛЭС» и АК

№	Группы образцов: а) чистый наполнитель; смесь 1:1 б) наполнитель : «ВЛЭС»; с) капсульная масса: наполнитель 0,15, «ВЛЭС» 0,18, КА 0,03	Характеристики капсульных масс				Характеристики капсул	
		Сыпучесть, г/с	Угол естест. откоса, град	Насыпная плотность, г/см ³		Распадаемость, мин	Растворение за 45 мин, %
				до упл.	после упл.		
1.	а)ЛК	6,5	-	0,727	0,825	-	-
	б)ЛК + «ВЛЭС»	32,2	45	0,608	0,711	5,5	81
2.	а)Лактоза безводная	7,3	-	0,755	0,919	-	-
	б)ЛБ+ «ВЛЭС»	5,6	30	0,595	0,717	5,3	84
	с)ЛБ + «ВЛЭС» + КА	20,5	39	0,639	0,739	5,5	Флавоноиды – 77 КА 76
3.	а)Лудипресс	13,5	-	0,630	0,672	-	-
	б)Лудипресс + «ВЛЭС»	7,0	31	0,552	0,658	5,7	80
4.	а)МКЦ 102	4,5	-	0,320	0,455	-	-
	б)МКЦ 102 + «ВЛЭС»	3,3	38	0,483	0,609	5,1	79
5.	а)МКЦ 200	4,9	-	0,351	0,473	-	-
	б)МКЦ 200 + «ВЛЭС»	6,7	34	0,492	0,604	5,3	78
	с)МКЦ 200 + «ВЛЭС» + КА	6,5	38	0,545	0,662	5,3	Флавоноиды – 77 КА – 74
6.	а)Просолв	4,7	-	0,524	0,645	-	-
	б)Просолв + «ВЛЭС»	4,4	46	0,460	0,560	5,0	80
7.	а)Картофельный крахмал	3,7	-	0,627	0,799	-	-
	б)КК + «ВЛЭС»	2,2	55	0,657	0,791	4,9	79
8.	а)Прежелатинизированный б)кукурузный крахмал	4,0	-	0,640	0,845	-	-
	ПЖКуК + «ВЛЭС»	13,0	31	0,585	0,697	4,9	85
	с)ПЖКуК + «ВЛЭС» + КА	10,2	35	0,585	0,697	4,9	Флавоноиды - 85 КА – 82

*Данные получены на 3 образцах каждого состава смеси в 5 повторностях

Изменение состава модельных смесей за счет введения клинически обоснованного компонента кислоты аскорбиновой, на то же количество 30 мг уменьшали содержание наполнителя до 150 мг, что привело к значительной потере сыпучести при использовании ЛБ (№2bc) в 3 раза относительно МКЦ 200 (№5bc) и в 2 раза по сравнению с ПЖКуК (№8bc).

Биофармацевтическая оценка на этапе ТК, проведенная с помощью тестов «Распадаемость» и «Растворение» показала соответствие изучаемых модельных образцов требованиям ГФ XIII, и предпочтительность образца №8с.

В таблице 5.3. приведены технологические характеристики составов капсульных масс, на этапе ТК состава ТЖК с «ВЛЭС» и КА.

Таблица 5. 3 Данные разработки состава и изучения технологических характеристик ТЖК с «ВЛЭС»

Ингредиенты	Составы, содержание ингредиентов на 1 капсулу, мг				
	8с	9	10	11	12
«ВЛЭС»	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0
Кислота аскорбиновая	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
МКЦ 200	0	36,0	36,0	36,0	36,0
Крахмал кукуруз. прежелат.	120,0	114,0	110,4	113,3	109,7
Аэросил	0	0	3,6	0	3,6
Магния стеарат	0	0	0	0,7	0,7
Масса содержимого капсул	360,0	360,0	360,0	360,0	360,0
Технологические характеристики капсульной массы*					
Сыпучесть, г\с	10,2	10,3	11,2	12,3	13,6
Угол естеств.откоса, °	35	33	31	30	28
Насыпная плотность:					
до упл.	0,585	0,585	0,589	0,589	0,602
после упл.	0,697	0,686	0,693	0,697	0,710
Биофармацевтические характеристики капсул*					
Распадаемость, мин	4,9	5,0	5,0	5,4	5,1
Растворение за 45 мин, %					
Флавоноиды	85	87	86	83	88
Кислота аскорбиновая	82	83	81	81	82

*Данные получены на 3 образцах каждого состава смеси в 5 повторностях

Дальнейшая ТК образца 8с при введении 20% МКЦ 200, обладающей пористой структурой позволила улучшить сыпучесть капсульной массы. Кроме того, потребовалось введение 0,2% магния стеарата в качестве скользящего вещества в качестве влагорегулятора и 1% аэросила [225, 227].

Как видно из результатов, обобщенных в таблице 5.3., в ходе ТК удалось достичь баланса критически значимых ТХ капсульной массы

(сыпучесть и угол естественного откоса) и высоких биофармацевтических параметров (полнота и скорость высвобождения).

Часто встречающаяся неоднородность размера и формы частиц многокомпонентной капсульной смеси в рамках разработки технологии получения ТЖК, кроме измельчения исходных компонентов, преодолевается путем установления правильного порядка их смешивания.

В процессе разработки состава и технологии капсул были апробированы два способа смешивания компонентов на 5 модельных образцах по каждому режиму, особенности которых, отражены в таблице 5.4.:

Таблица 5. 4 Технологическая корректировка ТЖК с «ВЛЭС» и КА на этапе получения капсульной массы

Режим 1		Режим 2	
Количество компонентов, мг и последовательность их введения			
110	ПЖКуК	36	МКЦ 200
30	АК	30	АК
36	МКЦ 200	55	ПЖКуК
180	«ВЛЭС»	180	«ВЛЭС»
		55	ПЖКуК
Формула введения, соотношение в частях			
4 +1+1 +6		1+1+2+6+2	
Режим перемешивания, общее время, мин			
5 - после каждого компонента	20	5 - после каждого компонента	25
Опудривание			
Магния стеарат Аэросил		Магния стеарат Аэросил	
Гомогенизация			
10 минут		10 минут	
Однородность дозирования*			
% капсул, не соответствующих требованиям НД	Отклонение в содержании АК, %	% капсул, не соответствующих требованиям НД	Отклонение в содержании АК, %
30,0	от -19,0 до +12,0	0	от -3,3 до +4,0

*Данные получены на 3 образцах каждого режима смешивания в 5 повторностях

Как видно из полученных результатов (в таблице 5.4.), второй способ позволяет получить гарантированно однородные по содержанию минорного компонента капсулы при увеличении времени перемешивания 5 минут. Детализированный фрагмент обобщенной технологической схемы получения ТЖК, содержащих в составе многокомпонентной капсульной массы субстанцию растительного происхождения представлен на рис 5.1.

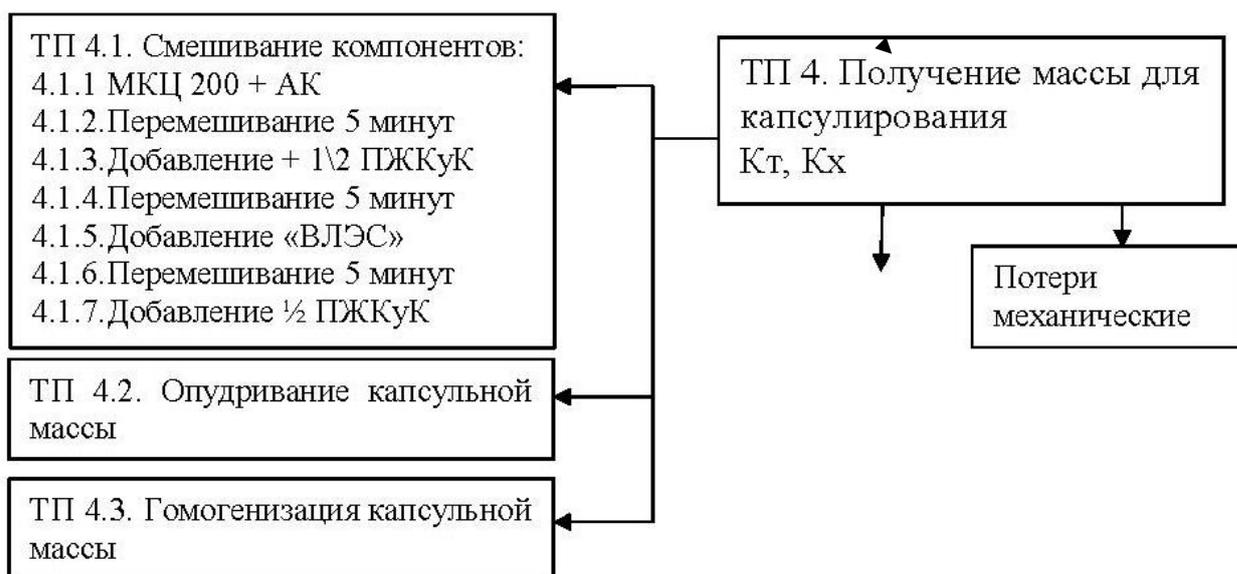


Рисунок 5. 1 Ключевой фрагмент принципиальной технологической схемы получения ТЖК с полярной субстанцией на примере комбинации «ВЛЭС» и АК

Таким образом, ТК субстанции растительного происхождения, содержащей БАС полярного характера на примере разработки ТЖК с комбинацией «ВЛЭС» и АК, показала, что определенные, рассмотренные выше, технологические особенности требуют повышенного внимания, но в целом позволяют рассматривать их вместе с синтетическими ФС. В этой связи, биофармацевтические характеристики ТЖК с «ВЛЭС» и АК рассмотрены в 6 главе.

5.1.2. Гель для наружного применения с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина

Стратегия ТК ЛФ гель включает обеспечение растворимости ЛВ, реологических характеристик основы, фармацевтическую доступность и

стабильность ЛВ. Растворимость «ВЛЭС» и гепарина была изучена с использованием различных чистых полярных растворителей и их смесей, полученные результаты представлены в таблице 5.5.

Таблица 5. 5 Растворимость «ВЛЭС» и гепарината натрия в различных растворителях при 20 °С

Растворители	«ВЛЭС»	Гепаринат натрия
Вода очищенная	ЛР	ЛР
ДМСО	Р	Р
ДМСО: вода (1:1)	Р	Р
ДМСО: вода (1:2)	Р	Р
ДМСО: вода (2:1)	Р	Р
ПГ	УР	УР
ПГ: вода (1:1)	Р	УР
ПГ: вода (1:2)	Р	УР
ПГ: вода (2:1)	Р	УР
Глицерин	МР	НР
ПЭГ-400	УР	НР
спирт 95%	УР	НР
спирт 60%	УР	НР
спирт 50%	Р	НР
Спирт : ПГ (1:1)	ОМР	ОМР
Спирт : ПГ (1:2)	ОМР	ОМР
Спирт : ПГ (2:1)	МР	ОМР
ПГ : спирт (95): вода (1:1:1)	УР	УР
ПГ : спирт (95): вода (1:1:2)	УР	УР
ПГ : спирт (95): вода (1:2:2)	УР	УР
ПГ : спирт (95): вода (2:1:1)	УР	УР
ПГ : спирт (95): вода (3:2:15)	Р	Р
спирт : ПЭГ-400 (1:1)	ОМР	ОМР
спирт : ПЭГ-400 (1:2)	ОМР	ОМР
спирт : ПЭГ-400 (2:1)	ОМР	ОМР
спирт : ПЭГ-400 (1:3)	ОМР	ОМР

Условные обозначения: ЛР - легко растворим, Р – растворим, УР – умеренно растворим, МР – мало растворим, ОМР – очень мало растворим.

Однако, учитывая свето-, влаго- и термолабильные свойства флавоноидов и антоцианов обусловленные высокой реакционной способностью и легкой окисляемостью, для обеспечения их стабильности и терапевтической эффективности целесообразно допустимое понижение полярности среды растворения (снижается гидролиз) и наличие слабо-кислой среды.

Исходя из полярности ФС идеальным биологически приемлемым растворителем для «ВЛЭС» и гепарина является вода очищенная, но необходимость понижения полярности при сохранении растворимости в используемых концентрациях обусловила выбор комплексного растворителя: ПГ : спирт 95% : вода очищенная - 3:2:15. Кроме понижения полярности дисперсионной среды геля, такая система растворителей способствует поддержанию приемлемого уровня микробиологической чистоты за счет присутствия спиртов, и промоцию всасывания действующих веществ через кожу за счет ПГ [64].

Еще один аспект ТК ЛФ с лабильными субстанциями, обусловленный именно происхождением БАС, отличающий их от аналогичных ЛФ с ФС синтетического происхождения – это легкая окисляемость. Флавоноиды, в т.ч. антоцианы – это соединения, обладающие антиоксидантной активностью благодаря способности к окислению, что предполагает обязательное введение антиоксидантов в состав ЛФ, где эти БАС присутствуют в растворенном виде.

Среди обычно применяемых для ТК антиоксидантов рассматривались – ионол, натрия метабисульфит и ЭДТА-динатрия. Ионол в качестве «ловушки» свободных радикалов используется от 0,01 до 0,5% [366] и даже до 2%. Различные формы ЭДТА входят в состав препаратов «Троксерутин» (гель), «Венорутон» (гель), «Галазолин» (капли назальные), «Метрогил» (гель вагинальный), «Хондроитин-верте» (гель) [45, 366-368, 370].

Таким образом, учитывая венотонизирующее действие «ВЛЭС» – гель на основе РАП является рациональной аппликационной лекарственной

формой, обеспечивающий высокую степень доступности полярного комплекса БАС.

Исходя из сведений о растворимости предполагаемых антиоксидантов введение метабисульфита натрия и динатрия эдетата в гель осуществляется без особенностей, поскольку это ЛР в воде вещества. В то время как для ионола растворитель был подобран экспериментально, что обеспечило не только приемлемую растворимость и стабильность его раствора во времени, но возможность введения в гелевую основу за счет ее собственной эмульгирующей способности. Являясь органическим фенолом - ионол растворим только в неполярных растворителях, из которых триглицериды средней цепи позволили реализовать ТК при введении его в гель, позволив получить раствор ионола 1:4 [189].

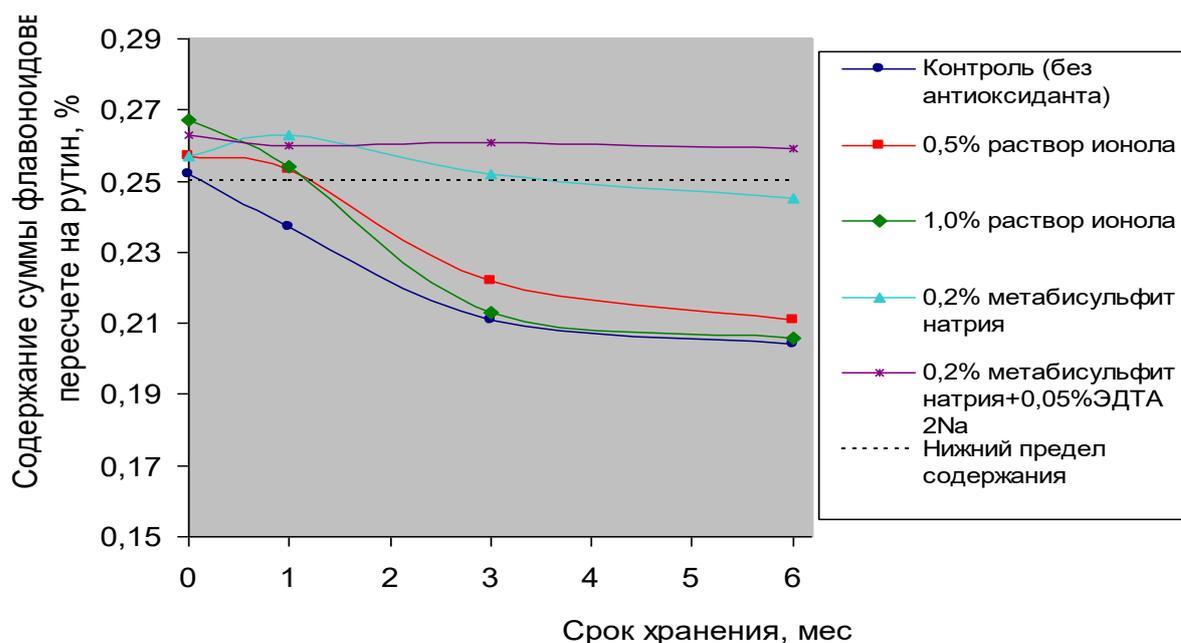


Рисунок 5. 2 Влияние различных антиоксидантов на содержание суммы флавоноидов в пересчете по рутину в процессе хранения образцов геля.

Предварительная оценка химической стабильности флавоноидов в образцах геля с различным содержанием антиоксидантов показала, что комбинация натрия метабисульфита 0,2% и динатрия эдетата 0,05% является наиболее успешной. Отклонение в содержании суммы флавоноидов в пересчете на рутин составило $\pm 5\%$, что в пределах относительной ошибки методики количественного определения, контроль содержания гепарина был

в пределах $\pm 15\%$ относительной ошибки биологического метода определения антикоагулянтной активности. Результаты подтверждены данными рисунка 5.2. на странице 134.

Состав геля с экстрактом листьев винограда представлен в табл.5.6

Таблица 5. 6 Состав геля с «ВЛЭС» и гепарином

Ингредиенты	Содержание, %
Субстанция «ВЛЭС» (в пересчете на б/в)	3,0
Гепарин натрия (в пересчете на б/в)	0,250*
Карбопол 980	1,7
Трометамол	1,87 (до pH 6,8)
Пропиленгликоль	15,0
Спирт этиловый ректификованный 95%	10,0
Натрия метабисульфит	0,2
Динатрия эдетат	0,05
Нипагин	0,08
Нипазол	0,02
Вода очищенная	до 100,0

* для субстанции с активностью 120 Ед\мг.

Сложный состав геля, обуславливает некоторые особенности технологии его получения, (показаны на фрагменте технологической схемы на рисунке 5.3.) заключающиеся в определенной последовательности введения ингредиентов, обеспечивающей сохранность легкоокисляющихся ингредиентов.

В целом технология геля с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина осуществляется в соответствии с обобщенной принципиальной технологической схемой получения гелей, представленной в разделе 6.2. на рисунке 6.7., которая разработана на основе «Полярной матрицы составов», принцип которой показан в пункте 5.2.2. в таблице 5.9.

Технология получения геля разработанного состава имеет характерную для гелей РАП последовательность, включающую набухание и нейтрализацию полимера – сегмент А (основа), а также некоторые особенности, обусловленные необходимостью ТК компонентов.

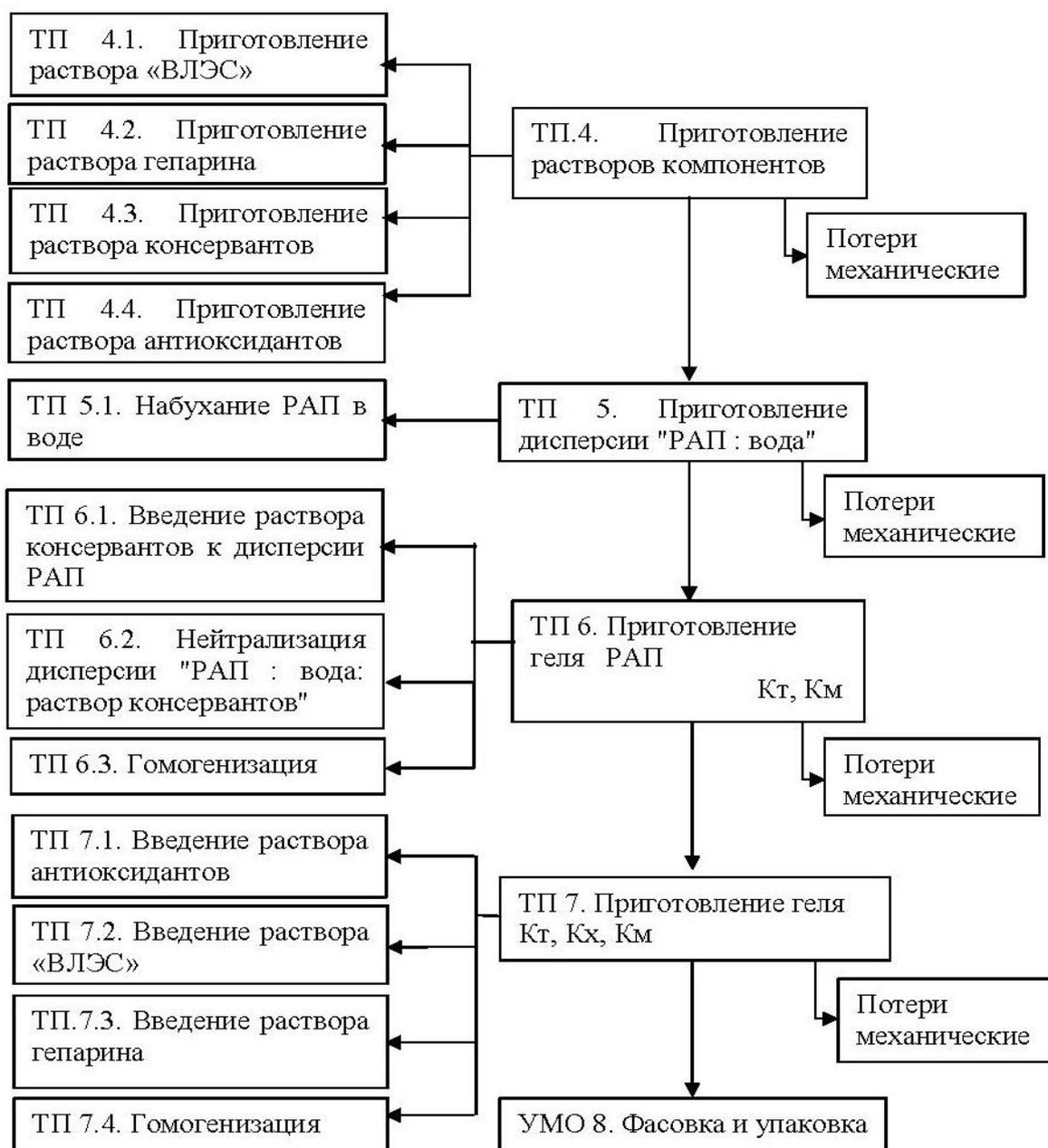


Рисунок 5. 3 Ключевой фрагмент технологической схемы получения гелей, содержащих полярные субстанции на примере геля с комбинацией «ВЛЭС» и гепарином.

Раздельное растворение субстанций «ВЛЭС», гепарина и смеси антиоксидантов осуществляется в воде очищенной (сегмент D), растворение консервантов в смеси спирта и ПГ (сегмент С), обеспечивает максимальную скорость процессов.

К водной дисперсии полимера последовательно добавляют раствор консервантов, что при нейтрализации трометамолом, обеспечивает получение однородного геля, легко поддающегося гомогенизации.

К полученному гелю последовательно добавляют раствор антиоксидантов, раствор «ВЛЭС» и раствор гепарина - приведенная технологическая последовательность обеспечивает химическую стабильность ингредиентов в процессе гомогенизации, фасовки и в течение установленного срока годности.

ТК качества ЛФ направлена на обеспечение химической стабильности фенольного комплекса и чрескожной подачи БАС [187]. Для преодоления легкой окисляемости фенольных соединений экстракта разработан комплексный растворитель вода: ПГ: спирт 95% - 15:3:2, введены антиоксиданты - натрия метабисульфит 0,2% и динатрия эдетат 0,05%. С целью обеспечения микробиологической чистоты в состав геля введены консерванты нипагин и нипазол.

5.2 Технологическая корректировка ЛФ, содержащих неполярные комплексы БАС

В основу стратегии ТК ЛФ, содержащих неполярные субстанции, также положены их состав (присутствие высокоактивных БАС), количественное содержание в сырье, доступные количества, а также особенности, определяющие их биологическую активность и технологические функции при создании ЛФ.

Рассматривая БАС ЦФМ сырья исследуемых продуцентов с точки зрения химического состава и отчасти его биологической ценности, можно выделить две группы – липидный комплекс (ЛК) с преобладанием ТАГ ЖК и невысоким содержанием токоферолов и других неполярных БАС – жирное масло и собственно ЛК, содержащий кроме ТАГ значительные количества иных неполярных БАС, сравнительные аспекты которых в выше указанных направлениях представлены в таблице 5.7.

Результаты изучения с помощью инструментария метаболомики состава изучаемых липидных субстанций [54, 176, 177, 237] позволили выявить их биологическую неравнозначность, что определило дальнейшую роль в составе ЛФ и применении разработанных ЛП.

Таблица 5. 7 Технологические разновидности липидных комплексов ЦФМ

Вид ЦФМ	Липидный комплекс с преобладанием ТАГ ЖМ	Липидный комплекс (ЛК), содержащий кроме ТАГ и другие неполярные БАС	
Пример объекта исследования	Масло аргании колючей	Липофильный комплекс жома плодов калины	Жирное масло жома плодов гранатника
Содержание в сырье, %	30-50	16-30	8-20
Особенности состава	Сумма ТАГ в смеси с полиненасыщенными ВЖК и небольшими концентрациями токоферолов и других липофильных БАС	Сумма ТАГ и значительное количество других БАС липофильной природы: токоферолы, каротиноиды, терпеноиды	Сумма ТАГ и значительное количество в составе липофильного комплекса метаболома иных БАС: – фосфолипиды, стероиды, токоферолы, каротиноиды, терпеноиды и полиненасыщенные ЖК с выраженной биологической активностью
Пути использования неполярных компонентов			
В чистом виде	внутри, наружно растворитель БАС	Не целесообразно	Не целесообразно
В смеси:	растворитель БАС	ФС	ФС
внутри	в составе МЖК	в составе МЖК	в составе МЖК
наружно	в составе олеогеля в составе эмульсионных аппликационных форм (кремов, мазей)	в составе эмульсионных аппликационных форм (кремов, мазей)	в составе эмульсионных аппликационных форм (кремов, мазей)
Технологическая роль			
Дисперсионная среда	в виде олеогеля в составе крема в/м	возможно, в смеси с другими ЖМ в составе крема в/м	нецелесообразно, но возможно в смеси с другими ЖМ в составе крема в/м
Дисперсная фаза	в качестве масляной фазы крема м/в	в качестве МФ крема м/в	в смеси с другими ЖМ и ЛК в составе масляной фазы крема м/в
Растворитель	для неполярных БАС в т.ч. ЛВ	нецелесообразно, но возможно	нецелесообразно
Адьювант	в качестве МФ крема	в составе МФ крема	нецелесообразно
Активный компонент	в составе олеогеля	в качестве МФ крема	в составе МФ (в смеси с другими)

5.2.1. Олеогели

Поскольку, в целом ЖМ, в соответствии с приведенной выше градацией могут быть использованы в чистом виде внутрь и наружно, на примере масла аргании колючей проведена технологическая корректировка масла для наружного (аппликационного) применения путем получения олеогелей, представляющих собой практически чистое масло, загущенное аэросилом [112, 114].

Согласно известным данным, олеогель, является перспективной формой использования ЖМ, которая рационально дозируется, не растекается на месте аппликации и хранится в тубах. В качестве загустителя могут быть использованы различные марки аэросила, а в нашем случае - аэросил А380. Аморфная двуокись кремния в составе мазевых ЛФ не оказывает местнораздражающего и общетоксического действия [11].

Поскольку использование чистых ЖМ в медицине для аппликационного применения нерационально и неэкономично разработаны состав и технология олеогеля масла аргании, с использованием в качестве корректора вязкости аэросила марки А-380 в концентрации 6%. Ключевой фрагмент принципиальной технологической схемы получения олеогелей на примере масла аргании представлен на рисунке 5.4., аналогично это может быть реализовано и при получении олеогелей ЛК жомы плодов и семян калины, граната и красной смородины.

Разработка состава и технологии олеогелей фактически представляет собой ТК реологических характеристик ЖМ / ЛК путем подбора необходимой концентрации загустителя аэросила, до достижения их приемлемых значений, соответственно предполагаемому способу применения. Поскольку при проведении исследований по получению ЖМ аргании изучались образцы различного происхождения, опыт разработки олеогеля масла аргании позволяет оценить также влияние происхождения конкретного образца на его вязкостные характеристики.

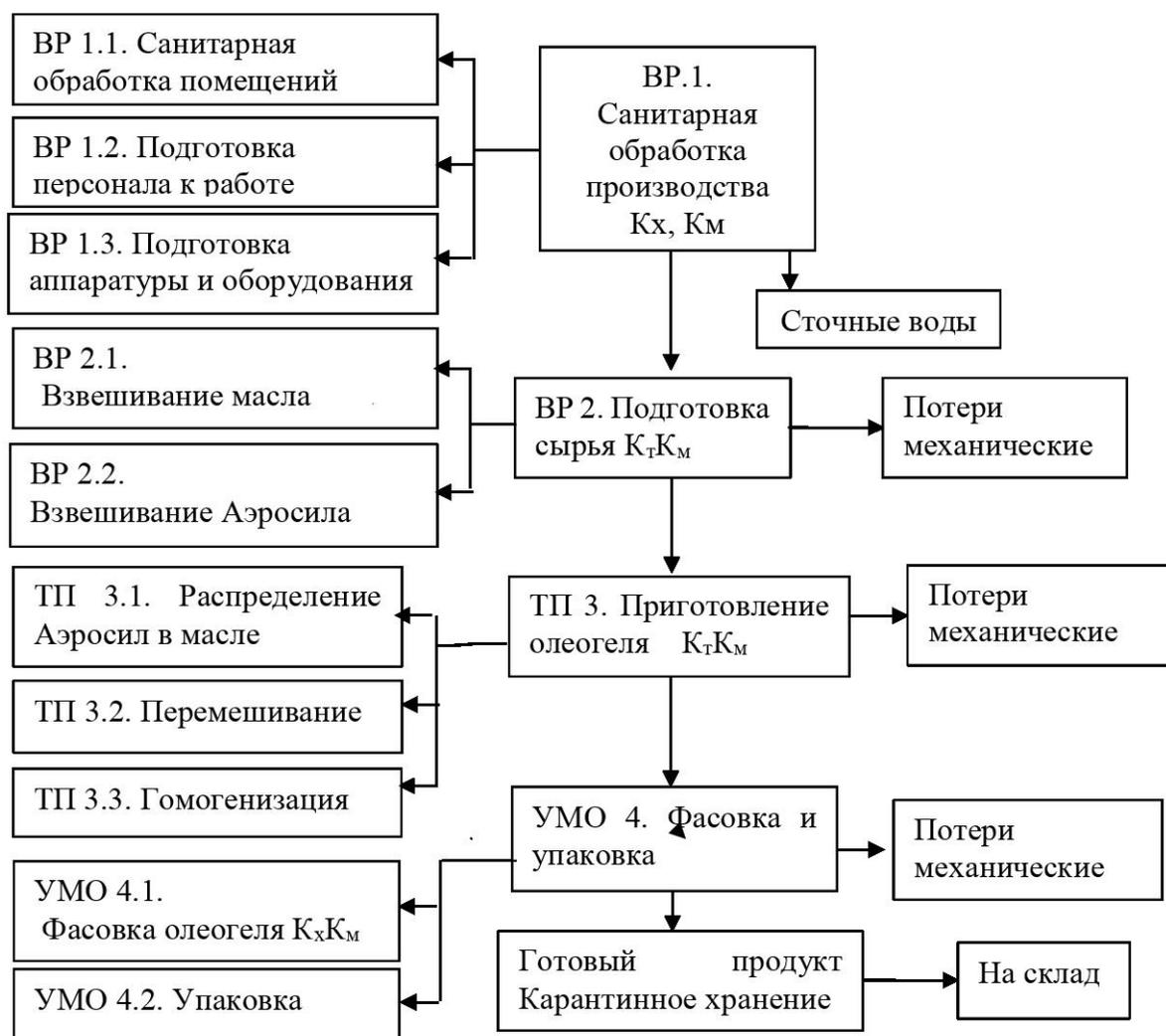


Рисунок 5. 4 Принципиальная технологическая схема получения олеогелей неполярных комплексов БАС на примере ЖМ аргании, (ЛК семян и жомов плодов граната, калины и красной смородины) с аэросилом А380

Визуальная оценка однородности и консистенции образцов олеогелей масла аргании различного происхождения (ручного отжима косметическое, из обжаренных семян пищевое, экстракционное), с содержанием аэросила марки А-380 от 1 до 10%, показала прямую зависимость вязкости от содержания аэросила, достаточность содержания аэросила от 5 до 7% для получения олеогелей, приемлемой для аппликации, вязкости 60-90 Па·с при 10 об/с. Интересным фактом являются выявленные различия по физической стабильности олеогелей масла аргании различного происхождения, так образцы с косметическим маслом 3 и 5 % являлись гомогенными, в отличие от аналогичных образцов с экстракционным маслом, которые подвергались

синерезису с образованием опалесцирующей фракции 60 и 85%, соответственно. Это позволило, считать приемлемым содержание используемого структурообразователя в олеогеле 6% для аппликационного использования и экструзии из туб, а также подчеркнуть зависимость технологических характеристик масла аргании от способа получения масла и его чистоты. Выявленные с помощью инструментария метаболомики в главе 4 особенности, нашли подтверждение в различиях технологических характеристик и также свидетельствуют о примеси иного растительного масла в образце косметического масла, полученного холодным ручным отжимом.

Содержание 7 % аэросила обеспечивает однородность, отсутствие синерезиса и одинаковую вязкость во всех образцах ЖМ аргании, однако образец косметического масла отличалась прозрачностью, в то время как, в образце экстракционного наблюдалась опалесценция.

Дальнейшее повышение содержания аэросила А-380 до 10% позволило достичь показателя динамической вязкости около 200 Па·с при 10 об/с. Это обеспечивает возможность нанесения ровного слоя толщиной до 5 мм, не растекающегося с места аппликации.

Загущение, при содержании аэросила А380 10%, происходит достаточно медленно за 6-12 часов, образующийся технологический продукт можно дозировать в ТЖК с целью дальнейшего применения внутрь.

В таблице 5.8. приведены результаты сравнительной технологической характеристики липидных комплексов семян аргании, жома плодов и семян калины, граната и красной смородины.

Обобщая представленные в таблице 5.8., результаты технологической корректировки ЛК семян аргании, жома плодов и семян калины, граната и красной смородины путем получения аппликационных форм - олеогелей доказана универсальность разработанной технологической схемы (рис. 5.4), сопоставимость реологических показателей и специфичность загущающей концентрации аэросила для каждого образца.

Таблица 5. 8 Результаты технологической корректировки реологических характеристик ЖМ / ЛК)

№ №	Образец олеогеля с ЛК	Содержание аэросила А 380, %	Касательное напряжение сдвига, при 3 об/с , Па 9,51±0,95	Эффективная вязкость при 3 об/с, Пахсх100 20 °С 3,171±0,32	Коэффициенты динамического разжижения, %	
					К _{d1}	К _{d2}
1	Аргании	5-7	9,51±0,95	3,171±0,32	191,18	46,63
2	Калины*	8-10	12,06	5,687	158,31	65,55
3	Граната *	8	10,02	4,351	157,49	46,67
4	Красной* смородины	7	9,33	7,780	149,96	56,65

Примечание: * - Значения реологических характеристик имеют рекогносцировочное значение в связи с наличием экспериментальных образцов ЛК в малых количествах.

5.2.2 Эмульсионные системы неполярных комплексов БАС

Обоснованием выбора масляной фазы в составе средств аппликационной терапии является разнообразие кожных патологий, которые отражают многие состояния в организме, например, аллергические реакции (крапивница), гиперчувствительность, индивидуальная чувствительность, атопические и контактные дерматиты, сенсibilизация кожи и организма в целом. Важность состава масляной фазы эмульсионной системы обусловлена также и ее технологической ролью в качестве растворителя дерматотропных компонентов, обеспечивающего их концентрацию и глубину проникновения в кожу.

Опираясь на дисперсологические классификационные подходы, в числе которых рассматривается тип образуемой эмульсии м/в или в/м, определяемой типом эмульгатора и отчасти, соотношением водной и масляной фазы, а также технологическими приемами их получения, экспериментально разработаны матрицы составов эмульсионных систем.

Разработанные матрицы составов эмульсионных мазевых систем представляют собой таблицы, в которых сгруппированы компоненты эмульсионных систем в зависимости от степени их полярности, технологической роли и медико-биологической значимости. Они

предназначены для моделирования фармакологически обоснованных композиций с учетом их фармацевтической совместимости, разработки составов новых аппликационных ЛП, а также технологической корректировки известных ЛВ и ЛФ независимо от их происхождения.

«Полярная матрица» ТК состава эмульсионных мазевых систем, представлена в таблице 5.9, состоит из четырех сегментов.

В сегменте А – сгруппированы: компоненты гелевой основы с использованием любых марок РАП (содержание 0,25-2,0%), и нейтрализующий агент в количестве соответствующем нейтрализуемому полимеру. При необходимости перехода от гелевой к эмульсионной системе, необходимо добавление эмульгатора м/в Твин-80 (если предполагаемое количество масляной фазы более 5 %), его количество, также ориентировочно и соответствует содержанию гелеобразователя.

В сегмент В, включены неполярные компоненты, составляющие масляную фазу эмульсии 10-20 % - активные и ВВ – жирные масла в качестве растворителей неполярных ФС и ценные масла ЛК, масляные растворы БАС.

Сегмент С, объединяет среднеполярные компоненты - содержит ВВ технологического назначения – спирты, используемые в качестве соразтворителей для соответствующих ФС, и обеспечивающие стабильность легкоокисляющихся компонентов за счет снижения полярности системы, промоторы всасывания и комплексы БАС с выраженной биологической активностью - настойки, жидкие экстракты.

Сегмент D – составляют водные растворы БАС.

В целом, в полярной матрице составов, полярные сегменты А и D имеют, технологическое значение, поскольку по свойствам компонентов они отличаются мало, но их присутствие предназначено для распределения воды (основной дисперсионной среды) с учетом необходимости набухания полимера.

Полярная матрица позволяет получать гелевые и эмульсионные системы м/в, на основе РАП и обеспечить сочетание БАС любой полярности и происхождения.

Таблица 5. 9 «Полярная матрица» ТК эмульсионных мазевых систем (м/в, на РАП)

А	Основа структурообразователи	%	С	Полярные компоненты	%
	РАП Нейтрализующий агент (ТЭА, NaOH и др.) Вода (для набухания полимера)	0,25-2,0 0,25-2,0 до100,0		спирты: этанол, глицерин, ПГ, ПЭО настойки и жидкие экстракты водные и водно- спиртовые р-ры БАС ДМСО	До 50,0 5,0-20,0 5,0-20,0 5,0-20,0
	Твин-80– эмульгатор м/в	0,25-2,0		Спиртовые растворы эфирных масел	1,0-3,0
В	Неполярные компоненты	10-20	Д	Активные компоненты	0,0-50,0
	1. Масляная фаза: минеральные масла, ЖМ / ЛК, масляные экстракты и синтетические жиры. 2. масляные растворы БАС (ИДН)	5-20 0,25-1,5		водные растворы БАС	1% в растворе 50-100,0

Последовательность введения компонентов в процессе технологии, также может быть обоснована посредством разработанной матрицы.

Сегмент А (гелевая основа) + сегмент С (растворы среднеполярных и полярных БАС) и при необходимости сегмент D (вода, водные растворы БАС) – позволяют смоделировать состав препарата в виде ЛФ – гель.

Сегмент А (гелевая основа) + сегмент В (масляная фаза, растворы неполярных БАС) + сегмент С (может отсутствовать) + сегмент D (может отсутствовать) – дают возможность разработать состав препарата в виде ЛФ крем на эмульсионной основе м/в.

Другой тип современных мазевых основ, представляющих собой эмульсии типа в/м может быть смоделирован и получен с помощью, экспериментально разработанной «Неполярной матрицы» ТК и представлен в таблице 5.10

Неполярная матрица отличается присутствием значительного количества неполярной фазы А и В.

Таблица 5. 10 "Неполярная матрица" ТК эмульсионных основ в/м

А	Масляная фаза	%	В	Фаза эмульгаторов в/м	%
	1. ЖМ / ЛК аргании, касторовое, граната, калины и др. 2. масляные растворы БАС	до 25 0,25-1,5		1. Эмульсионный воск – эмульгатор 2. Твердые воски и жиры требующие плавления	5 - 10 5- 20%
С	Полярная фаза				
	1. настойки и жидкие экстракты 2. ПГ 3. Глицерин	до 30		1. водные растворы БАС 2. спиртовые растворы э/м	-51% в растворе до 100

Технологически обоснованным является сплавление компонентов сегмента В начиная с наиболее тугоплавких, затем добавление компонентов сегмента А с учетом термолабильности отдельных компонентов, которые приходится нагревать, а совмещение всех трех составляющих требует строгого соблюдения температурного режима при гомогенизации. В этой связи полярная фаза С, будучи однородной по составу, может отличаться по температуре отдельных добавляемых порций и наоборот.

Использование разработанных матриц предусматривает предварительное распределение предполагаемых ингредиентов, основанное на четком понимании их биофармацевтических особенностей, включая физико-химические свойства, влияние на технологические характеристики ЛФ и рабочие концентрации, определяемые их биологической активностью.

В таблице 5.11, показан пример того, как биофармацевтическая характеристика исходных компонентов позволяет отнести используемые нами ингредиенты к соответствующим сегментам технологических матриц. Ингредиенты, охарактеризованные в данной таблице используются при

получении экспериментальных образцов мазевых аппликационных препаратов.

Таблица 5. 11 Биофармацевтическая характеристика ингредиентов аппликационных ЛФ

Наименование и концентрация	Значимые физико-химические свойства	Медико-биологическая роль	Технологические функции	Сегмент матриц	
				П	Н
1	2	3	4	5	6
Вода очищенная 20-100%	Полярная жидкость, рН 6,5-7,5, растворяет полярные БАС, вызывает набухание гидрофильных полимеров	Растворитель полярных БАС,	ДС в эмульсионных системах м/в, ДФ в эмульсионных системах в/м,	A D	C
Спирт этиловый в составе водно-спиртовых растворов с содержанием 0-70%	Прозрачная бесцветная подвижная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, плотность зависит от концентрации 1,0-0.88 г/см ³	Антисептик, подсушивающий и обезвоживающий агент, в больших концентрациях раздражает	В составе ДС в эмульсионных системах м/в, понижают вязкость растворов ВМС за счет водоотнимающего действия, консервант при суммарном содержании 40% При суммарном содержании от 50% и выше,	B	C A
Глицерин 5-15%	Гидрофильная, густая прозрачная жидкость плотность 1,23 г/см ³	Смягчает кожу, керопротектор, при избытке обезвоживает, придает липкость	особенно при нагревании взаимодействуют с ТАГ м/ф с образованием эфиров (эмульгаторов), могут выполнять роль растворителей э/м	B	C, A
Пропиленгликоль 0-60%, чаще около 10%	Гидрофильная, прозрачная жидкость со спиртовым запахом	Промотор всасывания при содержании 10-20%		B	C A

Продолжение таблицы 5.11					
1	2	3	4	5	6
Родиолы розовой экстракт, до 5%	Окрашенные жидкости с содержанием спирта 40-70%, смешиваются со спиртами, в присутствии воды могут выделять осадки В составах 3-20%	Тонизирует, антисептик	В составе ДС в эмульсионных системах м/в, понижают вязкость растворов ВМС за счет водоотнимающего действия, консервант при суммарном содержании 40%	В	С
Ромашки аптечной экстракт, до 5%		Противовоспалительные, подсушивающие с антимикробным действием компоненты		В	С
Календулы настойка, до 10%				В	С
Гиалуроновая кислота или ее К, Na соли до 3 %	Полисахарид, в виде порошка, набухающего в воде или водного геля	Мощный увлажняющий агент, оказывает выраженное регенерирующее действие, поддерживает эластичность и тонус кожи	В составе ДС в эмульсионных системах м/в, в виде 1-2% водных растворов, понижают вязкость гелей РАП, за счет водоотнимающего действия,	Д	С
Сукцинат калия	Кристаллические в-ва, растворимы в воде и полярных системах, водные растворы стабильны при содержании до 3%	Репарант при атопических дерматитах и экземах, метаболит ЦТК		Д	С
Бетаин		Метаболиты, тонизируют, стимулируют обмен веществ и репаративные процессы	созмульгаторы и способствуют гомогенности дисперсных систем	Д	С
Креатин				Д	С
Таурин			Не выявлено	Д	С

Продолжение таблицы 5.11					
1	2	3	4	5	6
Эфирные масла до 3 %	Неполярный комплекс летучих веществ растворимы в неполярных р-лях: ЖМ, ЛК, спиртах и др.	Стимулируют обмен веществ, тонизирует, проявляют анти-бактериальную и фунгистатическую активность. Могут раздражать, вызывать контактные реакции и фото-сенсбилизацию	Как правило в смесях, придают приятный специфический запах. Консервант, термолабильны	В С	А С
Масло касторовое до 20%	Сумма ТАГ до 82% рицинолевой оксикислоты,	Стимулирует регенерацию путем стимуляции местного кровотока, за счет слабого раздражающего действия	В составе МФ в эмульсионных системах м/в, хорошо эмульгируется в присутствии Твин-80, образует белоснежные блестящие эмульсии	С	А
Масло вазелиновое до 20%	Смесь предельных углеводов С...., растворяет, органические кислоты и основания, некоторые неполярные БАС	Нейтрально, не раздражает, предотвращает всасывание, препятствует дыханию и испарению влаги,	В составе МФ эмульсионных систем м/ в и в/м, в виде основного компонента или в смесях друг с другом эмульгируются в системах м/в до 5% без эмульгатора (на основах РАП), 5-20% в присутствии эмульгатора твин-80, в составе эмульсионных систем в/м сплавляются с эмульсионными восками		
Масло подсолнечное	Сумма ТАГ: 15-45% олеин., 4% стеарин., 6% пальмитин. ЖК, лецитин	Смягчает кожу,		С	А
Масло (ЛК) семян аргании до 20%	См.таб.	Оказывает противовоспалительное, регенерирующее		С	А
ЛК жома плодов калины до 7%	См.таб.	См.		С	А
ЛК семян граната до 3%	См.таб.	Эстрогеноподобное омолаживающее действие		С	А

Продолжение таблицы 5.11					
1	2	3	4	5	6
Масло семян винограда до 3%	Сумма ТАГ – 70% олеиновой к-ты, 25% линолевой, витамин Е до 135мг%, биофенолы, тирозол	Нормализует секрецию сальных желез, увлажняет, стимулирует регенерацию	То же	С	А
Масло какао до 30% в составе МФ	Сумма ТАГ: лауриновой и пальмитиновой до 25%, стеариновой до 34%, олеиновой до 43%, линолевой до 2%, следы арахидоновой	Репарант, смягчает, разглаживает кожу ксеропротектор	Загуститель МФ, необходимо учитывать полиморфизм, проявляющийся при нагревании свыше 50 °С	С	В
Масло пальмовое до 10%	Сумма ТАГ, содержит каротиноиды	Смягчает, ксеропротектор	Загуститель МФ	С	В
Воск пчелиный в/м 5-6% м/в до 3%	Эфиры пальмитин., миристин. и др. ВЖК и ВЖС, витамин А, лактоны, микро- и макроэлементы	Смягчает, разглаживает и увлажняет кожу, выраженный влаго- и ксеропротектор, репарант	Структурообразователь в эмульсионных системах в/м, повышает термостабильность эмульсий, загуститель МФ	С	В
α-токоферол в составе МФ до 1%	Р-м в маслах	Антиоксидант, репарант, фотопротектор, активизирует синтез коллагена, участвует в метаболизме коэнзима Q10, уменьшает острые кожные реакции	Синергист антиоксидантов, замедляет ПОЛ, предотвращает прогоркание ЖМ	С	А

5.2.2.1 Эмульсионные системы м/в на основе «Полярной матрицы» составов

В настоящее время структурообразователи группы РАП являются одними из самых распространенных компонентов в составе мазевых основ. В зависимости от загущающих свойств и особенностей марки полимера,

присутствия водоотнимающих компонентов (спирты), веществ кислотного характера, структурообразователя в составе основы достаточно 0,25-2,5%, при этом, приемлемое содержание масляной фазы в диапазоне 10-20%.

ТК неполярных субстанций растительного происхождения с помощью полярной матрицы эмульсионных систем (м/в), представленной в таблице 5.9. предусматривает использование самых распространенных гидрофильных основ структурообразователей - РАП. Получение эмульсионных систем на основе РАП возможно и в отсутствии эмульгатора при содержания масляной фазы до 5%. Необходимость введения эмульгатора Твин-80 возникает в случае присутствия 5-20 % масляной фазы.

Таблица 5. 12 Результаты ТК реологических характеристик ЛК в составе эмульсионных систем на основе РАП

№№	Происхождение образца масла, 20 %	*Касательное напряжение сдвига, при 3 об/с , Па	*Эффективная вязкость при 3 об/с, Па х с х 100 20 °С	*Коэффициенты динамического разжижения, %	
				К _{d1}	К _{d2}
1	Гранат	10,02	4,351	157,49	46,67
2	Калина	12,06	5,687	158,31	65,55
3	Аргания	9,51	3,171	191,18	46,63
4	Красная смородина	9,33	7,780	149,96	56,65

*данные реологических показателей получены по результатам пяти измерений

Как видно из представленных в таблице 5.12 результатов, вариабельность масляной фазы по составу в эмульсионных системах на основе РАП в количестве 20% свидетельствует о сопоставимости технологических характеристик и не оказывает значительного влияния на реологические характеристики модельных систем. Усредненные коэффициенты динамического разжижения имеют характерные для данного типа основ значения и соответствуют описанным в литературе находятся в приемлемых пределах.

На основании экспериментальных исследований предложена принципиальная технологическая схема получения эмульсионных систем с ЖМ/ЛК на основе РАП (Рисунок 5.5.).



Рисунок 5. 5 Принципиальная технологическая схема получения эмульсионных систем с неполярными комплексами аргании, калины, граната и красной смородины на основе полярной матрицы.

На основе полярной матрицы разработаны и представлены в таблице 5.13 составы мазевых основ, содержащие масло подсолнечное и его комбинации с ЛК семян граната и жома плодов калины а также ЖМ аргании. Использование ЛК семян граната и калины в чистом виде нецелесообразно, поскольку это дорогие ингредиенты, содержащие значительные количества БАС. Достаточным будет их использование в количестве до 50% от масляной фазы.

Таблица 5. 13 Состав мазевых основ, на основе «Полярной матрицы»

Ингредиенты	Образцы, содержание ингредиентов, %				
	1	2	3	4	5
Ареспол	1	1	1	1	1
ТЭА	1	1	1	1	1
Твин 80	1	1	1	1	1
Пропиленгликоль	10	10	10	10	10
М. подсолнечное	20	-	10	10	5
Масло семян аргании		20	-	-	5
ЛК граната	-	-	10	-	5
ЛК жома плодов калины	-	-	-	10	5
Вода очищенная	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100
Наименование показателя	Характеристика образцов				
Субъективная экспертная оценка "комфортность" * тах 10 баллов	8	9	6	8	9
Эффективная вязкость при 9 об/с, Па*с	120	120	115	130	120
Коэффициенты динамического разжижения при аппликации	48	45	48	56	45
Коэффициенты динамического разжижения при гомогенизации	126	138	130	120	130

* - "комфортность" субъективный показатель совокупности положительных и негативных ощущений как непосредственно при аппликации образца на кожу, так и в течение нескольких часов после его использования.

Полученные с помощью полярной матрицы результаты, свидетельствуют о перспективности использования ее в качестве инструмента ТК при создании мазевых ЛФ.

5.2.2.2 Эмульсионные системы на основе «Неполярной матрицы» составов

Эмульсионные системы, полученные с использованием в качестве эмульгаторов эмульсионных восков также весьма распространенным типом современных мазевых основ. Принципиальным отличием является присутствие эмульгатора типа в/м - 6-10 % для эмульгирования 10-30% масляной фазы. Это находит отражение в тактильных ощущениях при их аппликации на кожу, они ощущаются как более комфортные. Также их вязкость практически не зависит от скорости сдвига. Результаты представлены в таблице 5.14.

Таблица 5. 14 Состав эмульсионных систем в/м на основе «Неполярной матрицы»

Ингредиент	Образцы, содержание ингредиентов, %				
	1	2	3	4	5
Эмульсионный воск	6	6	6	6	6
Глицерин	8	8	8	8	8
М. подсолнечное	10	5	5	-	
ЛК граната	-	-	5	-	-
Масло аргании	-	-	-	10	-
ЛК калины	-	5	-	-	10
Вода очищенная	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100
Наименование показателя	Характеристика образцов				
Субъективная экспертная оценка "комфортность"	7	8	7	8	8
Эффективная вязкость при 9 об/с	70	90	70	80	80
Коэффициенты динамического разжижения при аппликации	12	16	14	13	15
Коэффициенты динамического разжижения при гомогенизации	36	38	32	35	36

Динамическая вязкость экспериментальных образцов на эмульсионном воске при скорости сдвига, соответствующей динамике при нанесении на кожу, в целом ниже, но они обладают менее выраженной тиксотропией, что многими экспертами считается более приемлемым при аппликации. При

экструзии из туб подобные образцы крема имеют вид стержня цилиндрической формы, который, тем не менее легко распределяется по поверхности кожи с помощью аппликатора или движением рук. Образец с ЛК граната показал наименьшую, хотя и технологически приемлемую, вязкость.



Кт - контроль технологический,
 Кх – контроль химический,
 Км - контроль микробиологический

Рисунок 5. 6 Принципиальная технологическая схема получения эмульсионных систем с неполярными комплексами аргании, калины, граната и красной смородины на основе неполярной матрицы составов.

В целом результаты сравнительного технологического изучения образцов ЖМ и ЛК различного происхождения свидетельствуют о возможности их ТК и использовании в качестве ВВ, в составе МФ в/м и м/в, количественное содержание ЛК будет определяться их количеством и стоимостью.

5.3. Технологическая корректировка ЖМ / ЛК как платформа создания ЛПК на примере продуктов конверсии плодов калины

Согласно литературным данным, и собственным результатам детализации состава ЦФМ плодов калины в нем содержатся БАС оказывающие противовоспалительное, успокаивающее, ранозаживляющее действие. Технологические продукты (ЛФ, лечебно-профилактические средства и БАД к пище) на их основе, могут являться репарантами, антиоксидантами, иммуномодуляторами и использоваться для профилактики и в комплексной терапии кожных заболеваний и дерматолокализованных патологий.

Опираясь на данные о ценности состава БАС, выявленные с помощью инструментария метаболомики, в сотрудничестве с врачом дерматокосметологом, канд.мед.наук Е.В.Кавериной, на основе продуктов конверсии плодов калины был предложен лечебно-профилактический комплекс (ЛПК) для людей, склонных к кожным заболеваниям. ЛПК «Калинака» включает в себя 3 крема (аппликационных средства) для профилактического ухода за кожей разного типа в период ремиссии кожных заболеваний и поддерживающей терапии, крем-сыворотку (высококонцентрированный жидкий аппликационный состав для интенсивного ухода за кожей лица), очищающие средства для комплексного действия: мыло-скраб, маску-эксфолиант и таблетки (витаминный фитокомплекс с околоплодником калины.)

Согласно схеме конверсии плодов калины, образующиеся продукты, в т.ч. вторичные – жом плодов, косточки, содержат ценные БАС – токоферолы, органические кислоты, ненасыщенные ЖК, летучие соединения, которые

могут быть использованы как основа ЛПК, систематизированы в таблице 5.15

Таблица 5. 15 Использование продуктов конверсии плодов калины в составе средств ЛПК

Этап конверсии плодов калины			Состав целевых БАС	Конечный продукт в составе ЛПК
1	2	3		
Вторичное сырье/выход	Продукт /выход	Продукт /выход		
Плоды сухие 30%	Липидный комплекс 5%	Изомеры валериановой к-ты, эфиры ЖК в т.ч. олеиновой, линолевой и линоленовой, производные гетероциклических и ароматических соединений в т.ч. 5-гидрокси-2-фуральдегид		Интенсивный крем
Сухой жом 9%	Липидный комплекс 12%	Активные спирты в т.ч. (Z,Z)-9,12–Октадека-диен-1-ол, изомеры валериановой к-ты, эфиры, метиловый эфир 2-оксидекановой к-ты, эфиры ЖК в т.ч. олеиновой, линолевой и линоленовой, терпеноиды		Интенсивный крем Крем 3
	Косточки 70%	Липидный комплекс 28 %	Активные спирты в т.ч. (Z,Z)-9,12–Октадека-диен-1-ол, н-гексаналь, (E,E)-2,4-ундекадиеналь эфиры ЖК в.т.ч. олеиновой, линолевой	Крем 1 Крем 2 Мыло-скраб Маска эксфолиант
		Обезжиренный шрот 55%	Полисахариды, сапонины, фенольные соединения	Мыло-скраб
Около-плодник до 28,5%	Спирты, альдегиды, карбоновые и жирные к-т, водо- и жирорастворимые витамины		Маска-эксфолиант Таблетки-витаминные	

5.3.1. Аппликационные средства с ЛК продуктов конверсии плодов калины

При создании многокомпонентных аппликационных композиций основой получения технологичного сбалансированного состава является распределение ингредиентов согласно разработанным технологическим матрицам с одновременным учетом их медико-биологической значимости, то есть их всесторонняя биофармацевтическая характеристика.

Основываясь на опыте применения в практике врача - дерматолога в качестве компонентов лечебных, косметических и лечебно-профилактических средств, препаратов растительного происхождения, были выбраны компоненты, использование которых целесообразно в составе средств для комплексной терапии и профилактики дерматолокализированных патологий. Их биофармацевтическая характеристика была приведена выше в таблице 5.11.

Многие кожные заболевания сопровождаются значительной сухостью кожи и нарушением липидного барьера. Сухая кожа наиболее подвержена внешним воздействиям – перепадам температуры, погодным условиям, химическим реагентам и нуждается в увлажняющих компонентах. В таблице 5.16 приведены составы аппликационных средств – 3 крема и интенсивная крем-сыворотка.

Предложены 3 крема, состав, которых разработан на основе неполярной матрицы и 1 крем-сыворотка на основе полярной матрицы, где в качестве главного компонента содержится ЛК калины.

Для ухода за сухой и очень сухой кожей К1. «Василиса Премудрая» - состав предназначен восстановить липидную мантию кожи, а также увлажнить и смягчить ее, с этой целью в состав, кроме ЛК жомы плодов калины введены масло какао, пчелиный воск, масло подсолнечное, глицерин и эфирное масло гвоздики.

Для ухода за реактивной (чувствительной) кожей К2. «Марья-Искусница» - состав может быть охарактеризован как минимальный в него кроме ЛК жомы плодов калины, входят пальмовое масло, глицерин, эфирное масло лимона.

Для ухода за воспаленной кожей лица К3. «Елена Прекрасная» - состав предназначен для оказания выраженного увлажняющего, тонизирующего и антисептического действия содержит гиалуроновую кислоту, ЛК калины, сукцинат калия, креатин, бетаин, настойку календулы, вазелиновое масло и эфирное масло розового дерева.

Таблица 5. 16 Состав кремов на основе ЛК калины

Компоненты	Крем №1 «Василиса Премудрая»	Крем № 2 «Марья- Искусница»	Крем № 3 «Елена Прекрасная»	№4 «Крем- сыворотка»
Основа, до 100	Масло, какао, пчелиный воск, масло подсолнечное, эмульсионный воск, глицерин, вода	Твердый жир, эмульсионный воск, глицерин, вода	Масло вазелиновое, эмульсионный воск, глицерин, вода	Карбопол, ТЭА, Твин-80, вода
ЛК калины	3,2%	4,3%	6,0%	1,3%
Масло касторовое	-	-	-	0,9%
Масло аргании	-	-	-	1,3
ЛК семян граната	-	-	-	1,3
α -токоферол	-	-	-	0,1%
Гиалуронат натрия	-	-	0,2%	0,1
Сукцинат калия	-	-	0,1%	0,5
Креатин	-	-	0,1%	0,1
Бетаин	-	-	0,1%	0,1
Таурин	-	-	-	0,9
Настойка календулы	-	-	6,0%	-
Экстракт родиолы	-	-	-	4,5%
Э/м гвоздики	+	-	-	-
Э/м лимона	-	+	-	-
Э/м розового дерева	-	-	+	+

Экспериментальные образцы предложенных в таблице 5.16 составов получены на основах, смоделированных с помощью неполярной матрицы составов (образцы 1, 2, 3), а также на основе полярной матрицы составов – образец 4. Их наработка осуществлялась согласно принципиальным технологическим схемам на рисунках 5.5. и 5.6. – образец 4 и образцы 1, 2, 3

соответственно. Характеристика полученных образцов представлена в таблице 5.17.

Таблица 5. 17 – Характеристика кремов на основе ЛК плодов калины

Образец / Показатель	Крем №1 «Василиса Премудрая»	Крем № 2 «Марья- Искусница»	Крем № 3 «Елена Прекрасная»
Внешний вид	однородная кремообразная масса мягкой консистенции		
Цвет	желтый	светло-желтый	желтый
Запах	характерный -плодов калины		
Субъективные характеристики	приятный внешний вид, легко наносится, быстро впитывается, липкость умеренная, не пачкает одежду		
			
Стабильность во время эксперимента от 1 до 6 мес:	видимые изменения однородности – отсутствуют		
	признаки бактериального роста - отсутствуют		
	появление постороннего запаха - отсутствует		
рН 10% водного извлечения	6,5	6,4	6,2

Предложенные средства по уходу за кожей лица (таблица 5.17) представляют собой образцы крема в виде однородной массы мягкой консистенции желтоватого цвета с характерным запахом плодов калины. Все образцы характеризуются как внешне приятные, легко наносящиеся на кожу, с хорошей впитываемостью и отсутствием липкости. Все образцы кремов были стабильны (по внешнему виду, органолептическим показателям, рН10% водного извлечения, отсутствию синерезиса и признаков микробной контаминации) при хранении и использовании в течение всего времени наблюдения (около 3 месяцев).

5.3.2 Очищающие средства на основе продуктов конверсии плодов калины

Приемлемость подходов ТК субстанций и сырья растительного происхождения позволяет использовать их в составе мало распространенных

в фармацевтической практике ЛФ – мыла-скраба и очищающей маски. Эти разновидности функциональной косметической продукции используются в дермато-косметологической практике для очищения кожных покровов в качестве профилактических мер и для комплексной терапии дерматолокализованных патологий.

Маска на основе косметической (лечебной) глины содержит в качестве действующих компонентов околоплодник калины (лабораторный образец), настойку календулы и экстракт ромашки. Измельченный до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм, околоплодник калины – выполняет также мягкие абразивные функции, благодаря чему продукт подходит для любого типа кожи, особенно для комбинированного. Состав маски представлен в таблице 5.18.

Таблица 5. 18 Состав и характеристика маски «Молодильная»

Компонент лабораторный образец	%	Функциональное назначение
Околоплодник калины	42,7	Мягкий массажный, отшелушивающий, «питающий»
ЛК плодов калины	4,2	Увлажняющий, «питающий», протекторный компонент
Настойка календулы	8,3	Противовоспалительный антисептический
Экстракт ромашки	4,2	Противовоспалительный антисептический
Э/м розмарина	0,5	Антисептический, тонизирующий и противовоспалительный компонент
Э/м бархатцев	0,5	
Э/м иланг-иланга	0,5	Антисептический, противовоспалительный компонент
Э/масло герани	0,5	
Глина косметическая или лечебная	До 100	Основа, абразивный, очищающий, массажный, подсушивающий и противовоспалительный компонент.

Принципиальная технологическая схема получения многокомпонентного порошка-концентрата для приготовления очищающей маски-эксфолианта для лица на примере продуктов конверсии плодов калины представлена на рисунке 5.7.

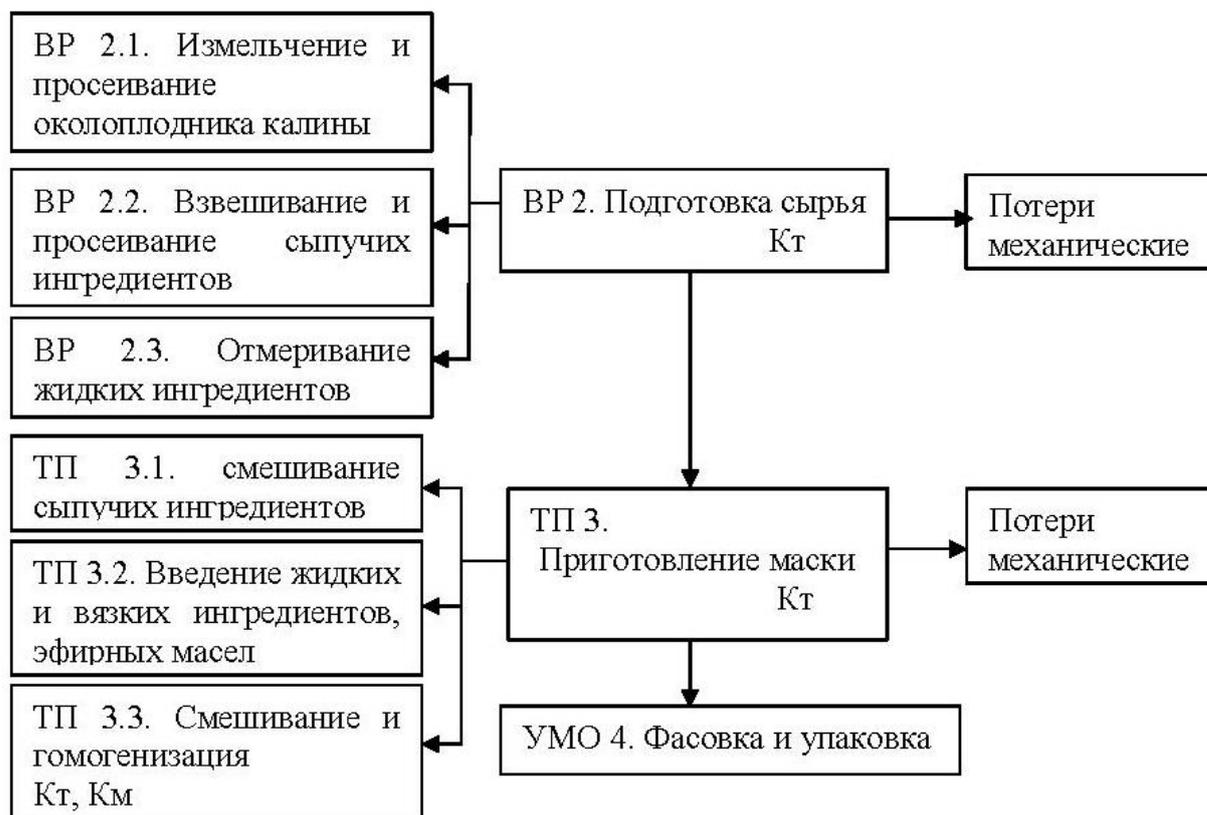


Рисунок 5. 7 Фрагмент принципиальной технологической схемы получения порошка полуфабриката на основе продуктов конверсии жюма плодов калины для маски «Молодильная»

Полученная маска представляет собой порошок серо-коричневого цвета, с приятным специфическим запахом. Для применения требует разведения водой 1:2.

Эксфолиация, как очищающая кожные покровы, процедура предусматривает использование различных средств, содержащих достаточно грубые абразивные материалы – скрабы, в т.ч. растительного происхождения с размером частиц от 50-100 мкм до более, чем 800 мкм. [181]. Скраб комплексно воздействует на кожу обеспечивая механическое удаление грязи и стимулирует кровообращение, за счет присутствия противовоспалительных и увлажняющих компонентов.

Для глубокого очищения кожи на различных участках тела, в т.ч. после использования средств аппликационной терапии предложено мыло-скраб с ЛК калины. В качестве абразивных частиц содержит обезжиренный шрот

семян калины (размер частиц 0,25-0,5 мм). Состав мыла-скраба представлен в таблице 5.17, а технологическая схема на рис. 5.8.

Таблица 5. 19 Состав и характеристика мыла-эксфолианта «Ёжик»

Компонент	%	Функциональное назначение
Масло калины	2,1	Противовоспалительный, смягчающий и протекторный компонент
Измельченный обезжиренный шрот семян	1,0	Отшелушивающий и массажный компонент
Мыльная основа	До 100	Моющий компонент

Мыло-скраб представляет собой твердые куски различной формы красновато-коричневого цвета, прозрачные, однородные, с равномерно распределенными по всему объему частицами шрота семян калины.

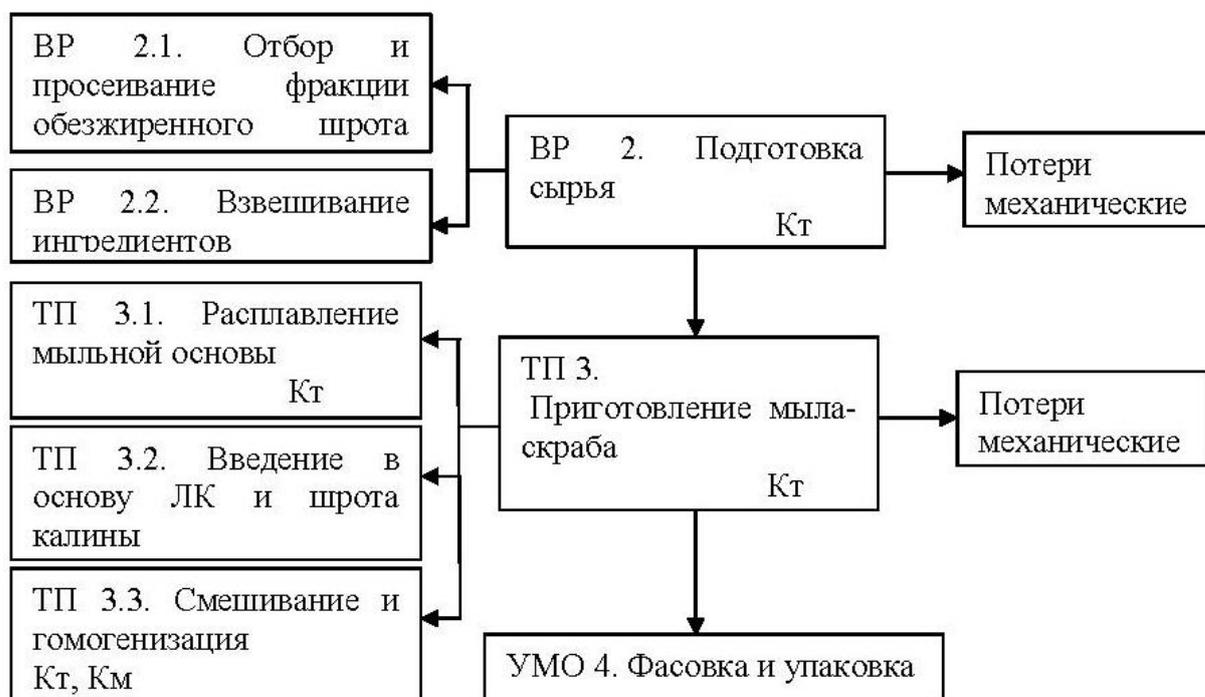


Рисунок 5. 8 Фрагмент принципиальной технологической схемы получения мыла-скраба с продуктами конверсии плодов калины

5.3.3. БАД на основе продуктов конверсии сочных плодов, на примере таблеток жома калины

ТК продуктов конверсии растительного сырья позволяет получать твердые ЛФ. В составе ЛПК предусмотрена витаминная БАД - таблетки с высушенным жомом плодов калины, полученным после отделения сока.

В составе таблеток жом плодов калины, кроме основного компонента в качестве наполнителя использован доступный пищевой ингредиент - картофельный крахмал и тальк в качестве скользящего ВВ. Для получения таблеток жом плодов калины с предварительной влажной грануляцией, в качестве склеивающего компонента использован раствор ПВП. В результате рекогносцировочных экспериментов было установлено, что содержание в составе таблеточной массы высушенного жома плодов калины в количестве до 50% является технологически приемлемым, при степени дисперсности не более 0,25 мм.

Состав и некоторые технологические характеристики таблеточных масс и таблеток представлен в таблице 5.20, а технологические схемы их получения, соответствуют представленным в главе 6, что является подтверждением сопоставимости подходов ТК растительных и синтетических ФС на этапе разработки состава и технологии их ЛФ.

Таблица 5. 20 Состав и характеристики таблеток на основе жома плодов калины

Ингредиент	Состав таблеток жома плодов калины, %	
	прямое прессование	предварительная влажная грануляция
Измельченный сухой жом плодов калины	50,0	50,0
ПВП	-	до 100,0
Крахмал	до 100,0	
Тальк		
Технологические характеристики*		
Внешний вид	Таблетки бежевого цвета с равномерными красными вкраплениями, плоской формы с риской и фаской, имеют характерный запах	
Размер	диаметр 11 мм, высота 3,5 мм	диаметр 11 мм, высота 3,4 мм
Средняя масса и отклонение от нее, г	0,447±0,05	0,486±0,05
Распадаемость, минут	3,0	5,0
Прочность на истирание, %	86,0	98,0

*результаты получены на 5 образцах каждого состава

Приведенные выше данные, не являются окончательными, но позволяют однозначно утверждать, что получение витаминных БАД в виде таблеток на примере жома плодов калины возможно и работы в этом направлении продолжаются.

Экспертная оценка применения экстемпорально изготовленных образцов ЛПК Калинка на основе продуктов конверсии плодов калины осуществлялась после апробации их технологии на базе ЦКП НОЦ РУДН (Акт внедрения, представлен в приложении 5).

С целью предварительной оценки соответствия, предложенного ЛПК на основе продуктов конверсии плодов калины своему предполагаемому действию, врач-дерматолог назначила пациентам, страдающим кожными заболеваниями в стадии ремиссии и имеющим склонность к их обострению, образцы, экстемпорально изготовленные в лаборатории экстемпорального изготовления лекарств Симуляционного центра.

Крем №1 «Василиса Премудрая» был предложен 8 пациентам с заболеваниями, сопровождающимися сухостью кожных покровов (псориазом, атопическим дерматитом) для нанесения на участки кожи с выраженной сухостью. В результате применения было отмечено уменьшение сухости, снижение воспаления.

Крем №2 «Марья Искусница» был предложен 9 пациентам, имеющим склонность к аллергическим заболеваниям (экзема, аллергический дерматит).

В результате использования отмечалось уменьшение имевшегося воспаления и отсутствие аллергической реакции на препарат

Крем №3 «Елена Прекрасная» был предложен 3 пациентам пожилого возраста со зрелой кожей для профилактики и лечения кожных заболеваний. После первого применения наблюдалось уменьшение сухости и хорошая увлажненность кожи.

Крем-сыворотка была предложена 15 пациентам со зрелой, увядающей кожей, а также при локализации воспалительного процесса на волосистой

части головы. При использовании наблюдалось увлажнение, уменьшение шелушения, повышение тонуса кожи, улучшение внешнего вида.

Уменьшение воспаления и хорошее очищение было отмечено при использовании маски, 12 пациентами с акне, куперозом и комбинированной кожей.

Мыло-скраб было рекомендованное 17 пациентам для очищения кожи тела показало хорошее очищение, не усугубляющее общее состояние организма.

По результатам наблюдения ни один используемый пациентами препарат не вызвал аллергической реакции, проявлений контактного дерматита или усугубления корректируемого состояния. Все препараты получили положительную оценку, как врача-дерматолога, так и пациентов, их использовавших.

Проведенные исследования по обоснованию номенклатуры и состава средств ЛПК Калинка, разработке технологии и наработке экспериментальных образцов, а также их использованию по назначению и под наблюдением врача показывают значимость их для медицинской практики и подтверждают необходимость развития технологий конверсии растительного сырья, на основании данных о составе вторичных продуктов, полученных с использованием метаболомного подхода.

Выводы по главе 5:

1. Опираясь на данные о составе БАС сухого экстракта полярного ЦФМ винограда, содержащихся в листьях и их некоторых ранее изученных биофармацевтических характеристиках определены пути ТК в виде ЛФ – ТЖК для приема внутрь и геля для наружного применения;
2. В результате ТК путем подбора ВВ достигнуты приемлемые значения сыпучести и однородности дозирования капсульных масс, а также установлена последовательность смешивания ингредиентов, на основании чего разработаны состав и технология ТЖК с комбинацией «ВЛЭС» и АК, удовлетворяющие требованиям ГФ XIII;
3. В результате ТК геля, содержащего легкоокисляющуюся полярную субстанцию и заключающуюся в обеспечении химической стабильности БАС в растворе и приемлемых реологических показателей, разработан состав и технология геля с комбинацией «ВЛЭС» и гепарината натрия, удовлетворяющие требованиям ГФ XIII;
4. На основе данных полученных с использованием метаболомики на примере изучения неполярного ЦФМ, выделяемого в результате конверсии плодов аргании, калины и граната сформулирована стратегия ТК аппликационных ЛФ, содержащих неполярные фитосубстанции опирающаяся на качественные и количественные особенности, биологическую активность и функционально-технологическую значимость ЖМ и ЛК в составе ЛФ;
5. Доказана приемлемость ТК ЛК путем их загущения аэросилом марки А380 на примере разработки состава и технологии олеогеля ЖМ аргании для аппликации на кожу. Экспериментально получены сопоставимые реологические показатели вне зависимости от происхождения ЖМ, а также установлена специфичность загущающей концентрации аэросила;

6. В качестве инструмента ТК на примере аппликационных мазевых ЛФ разработаны технологические матрицы составов в виде таблиц со сгруппированными типичными ингредиентами эмульсионных систем в зависимости от степени их полярности, технологической роли, фармацевтической совместимости и биологической значимости;
7. С использованием «Полярной матрицы» ТК состава эмульсионных мазевых систем на основах РАП разработаны составы и технология кремов (мазевых основ) с маслом семян аргании колючей, а также модельные образцы с ЛК жомы плодов калины и семян граната в составе ЛПК – показывающие ее универсальность в качестве инструмента технологической корректировки эмульсионных (м/в) аппликационных ЛФ, содержащих неполярные фитосубстанции, отличающиеся биологической ценностью и технологической ролью;
8. С использованием «Неполярной матрицы» ТК состава эмульсионных мазевых систем на основе эмульсионных восков разработаны состав и технология мазевой основы с маслом семян аргании, кремов с ЛК плодов калины и граната, что подтвердило ее универсальность, а также показало возможность использования ЛК в качестве ВВ в составе МФ м/в;
9. Исходя из данных, полученных с помощью метаболомики, о ценности состава БАС, продуктов конверсии плодов калины предложен ЛПК для ухода за кожей и использования в составе комплексной терапии у людей склонных к кожным заболеваниям, включающий четыре крема для ухода за кожей разного типа, содержащие ЛК семян и жомы плодов калины, очищающие средства – порошок-концентрат для приготовления маски и мыло-скраб, содержащие в составе измельченный околоплодник и шрот семян калины, а также витаминную БАД в виде таблеток из жомы плодов калины

Глава 6. Подтверждение приемлемости подходов технологической корректировки при разработке лекарственных форм с синтетическими фармацевтическими субстанциями

Принципы ТК, определяемые как основа разработки и совершенствования ЛФ и опирающиеся на сквозной мониторинг с помощью СФБТС и инструментарий метаболомики, можно считать универсальными, что подтверждается на примере исследований по разработке ЛП с синтетическими ФС.

6.1. Технологическая корректировка твердых дозированных ЛФ

В основу ТК твердых дозированных ЛФ положены сформулированные в 3 главе обобщенные задачи, выявляемые в процессе разработки состава и технологии ЛП, решение которых начинается с анализа биофармацевтических особенностей и связанных с ними технологических характеристик исходных ФС (представлены в таблице 3.1.).

6.1.1 Твердые дозированные ЛФ с высоким содержанием ФС

Отправной точкой ТК твердых дозированных ЛФ является количественное содержание ФС в одной дозе. Так, если доза ФС сопоставима с массой ЛФ, то основным объектом ТК становится непосредственно ФС, на совершенствование технологических характеристик которой и будет направлено воздействие. На примере различных препаратов: бемитила капсулы и таблетки покрытые оболочкой, где содержание действующего вещества 0,125 г и 0,250 г в 0,200 г и 0,400 г массы таблетки (капсулы) соответственно, комбинации пантогама и янтарной кислоты с содержанием ЛВ по 0,200 г в 0,500 г массы таблетки и по 0,05 г в 0,200 г массы таблетки покрытой оболочкой, а также капсул с ФС растительного происхождения в комбинации «ВЛЭС» 0,180 г и аскорбиновой кислоты 0,030 г в 0,360 г массы капсулы – показана ТК на этапе разработки состава и технологии.

При разработке таблеток бемитила покрытых оболочкой задачей для приложения приемов ТК явилось неудовлетворяющее производственным

потребностям состояние ЛВ насыпная плотность, сыпучесть, размер и форма частиц. Для получения твердых пероральных ЛФ бемитила с высоким содержанием активного вещества 125 и 250 мг (в отличие от большинства (70-80%) аналогичных ЛФ, где основную массу составляют ВВ), совершенствование ТХ субстанции осуществлялось в направлении улучшения ее собственной сыпучести и прессуемости при минимуме ВВ.

Для получения таблеток бемитила выбран метод прямого прессования как наиболее биофармацевтически, технологически и экономически обоснованный. [5, 17-20, 24, 25, 63, 87, 102, 155]. Экспериментально, на более чем 50 образцах модельных смесей, была проведена оценка возможности использования различных ВВ для прямого прессования. Оценивали ТХ таблетуемой массы – сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса, прессуемость, у ядер таблеток проверяли прочность, истираемость, распадаемость [68, 69]. На основании экспериментальных данных был разработан [125] состав таблеток бемитила, покрытых оболочкой 125 мг и 250 мг. ТК для получения ядер таблеток прямым прессованием заключалась в подборе ВВ, экспериментально был выбран Лудипресс в соотношении 0,6 частей на 1 часть бемитила, результаты эксперимента приведены в таблице 6.1 на странице 170.

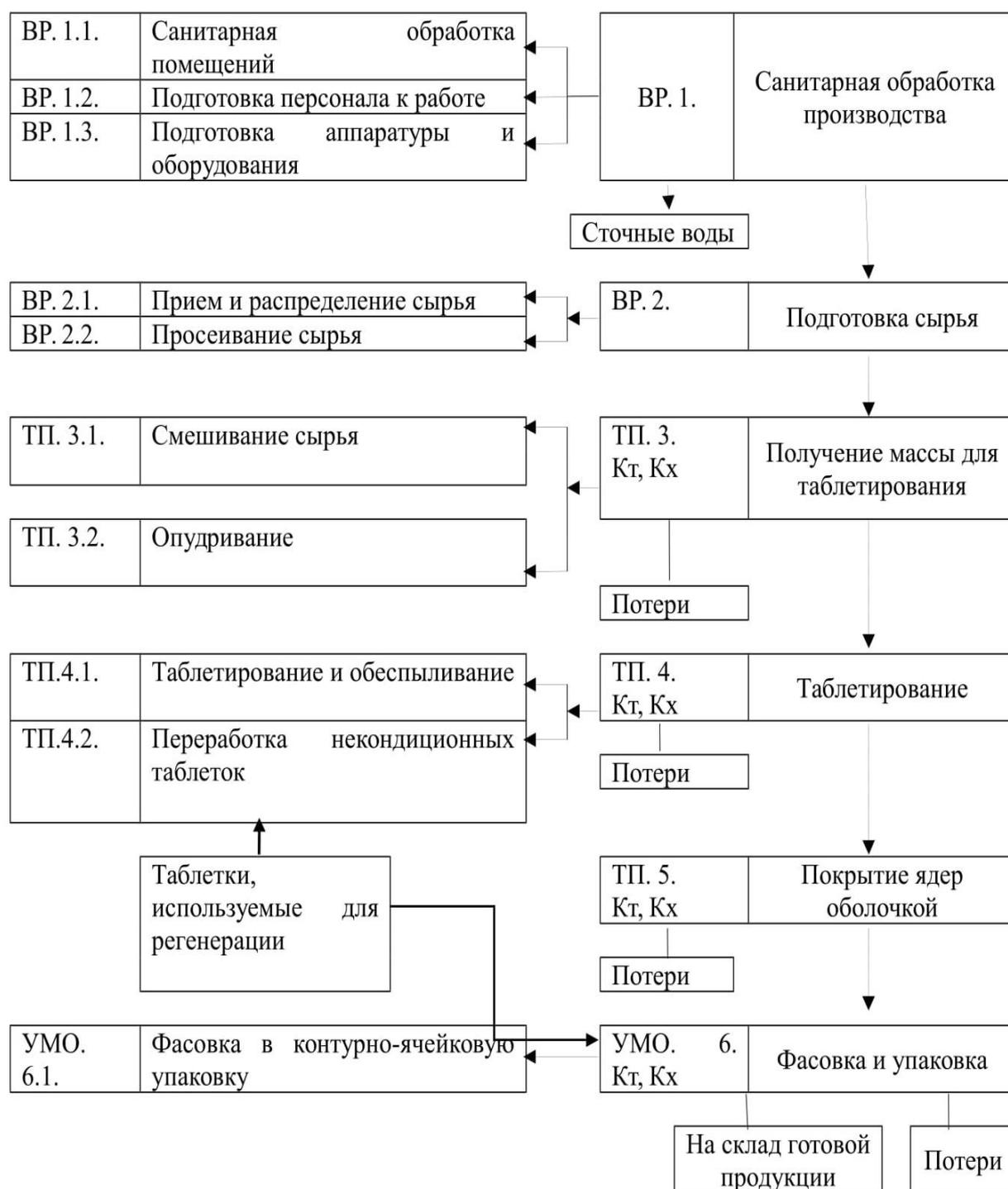
Таким образом, методом прямого прессования, в соответствии с разработанной принципиальной технологической схемой, представленной на рисунке 6.1. на странице 171, получены методом прямого таблетки бемитила, покрытые оболочкой, 125 мг и 250 мг и проведена стандартизация их качества в соответствии с требованиями ГФ [127].

Обусловленная взаимным синергизмом и потенцированием фармакологических свойств действующих веществ комбинация пантогама и янтарной кислоты, также нуждается в ТК, поскольку обе ФС характеризуются низкой сыпучестью около 12 г/см^3 , в связи с гигроскопичностью (остаточная влажность около 5,0%) и слабой прессуемостью (46 Н для смеси 1:1, при нулевой у пантогама) (таблица 6.1).

Таблица 6. 1 Состав таблеток и ТХ таблетлируемой массы бемитила и комбинации пантогама и янтарной кислоты.

Ингредиенты	Количество на 1 таблетку, г			
	Бемитил 0,125	Бемитил 0,250	Пантогам/ЯК 0,200/0,200	Пантогам/ЯК 0,050/0,050
Действующие вещества	0,125	0,250	0,200/0,200	0,050/0,050
Лудипресс	0,065	0,130	-	-
Лактозы гранулированной	-	-	0,05	-
МЦ	-	-	0,050	-
Картофельный крахмал	-	-	-	0,044
Маннит	-	-	-	0,04
Кальция стеарат	-	-	0,010	-
ПВП (10% водный раствор)	-	-	-	0,006
Кислота стеариновая	-	-	-	0,004
Магния стеарат	0,010	0,020	-	-
Магния карбонат	-	-	0,045	
Тальк	-	-	0,005	
Аэросил	-	-	-	0,006
Опадрай до получения таблетки с оболочкой массой	0,205	0,410	-	-
Колликут МАЕ 100 до получения таблетки с оболочкой массой	-	-	-	0,220
Значимые ТХ таблетлируемой массы				
Сыпучесть, г/с	11,05 ± 0,12		7,9 ± 0,11	11,2 ± 0,23
Насыпная плотность после уплотнения, кг/м ³	483,7 ± 1,3		700,0 ± 5,3	600,2 ± 4,3
Насыпная плотность до уплотнения, кг/м ³	460,1 ± 5,3		660,0 ± 8,3	580,6 ± 5,4
Угол естеств. откоса, град	26		30,0	32
Прессуемость, Н	47,6 ± 0,34		85,0 ± 0,50	84,0 ± 0,62
ТХ ядер таблеток				
Прочность, Н	61,07 ± 1,51		85,07 ± 3,35	

*содержание компонентов установлено в результате обработки не менее чем 30 модельных смесей таблеточных масс по каждому объекту.



Кт-, Кх-, Км- соответственно технологический, химический и микробиологический контроль.

Рисунок 6. 1 Принципиальная технологическая схема получения таблеток методом прямого прессования (на примере бемитила с покрытием оболочкой)

Аналогичный подход оказался целесообразен и для разработки таблеток с комбинацией пантогама и янтарной кислоты с содержанием действующих веществ по 0,2 г. В результате ТК была подобрана композиция ВВ, состав представлен в таблице 6.1. Сопоставимость ТХ таблеточных масс,

позволили считать схему прямого прессования, на рисунке 6.1. приемлемой для получения таблеток пантогама и янтарной кислоты с содержанием активных веществ по 0,2 г (исключая стадию нанесения оболочки).

Комбинация пантогама и янтарной кислоты по 0,05 г в разработанном составе таблеток для детей (таблица 6.1.), по своим ТХ оказалась невозможной для прямого прессования, что обусловило использование технологии с предварительной влажной грануляцией. Высокая гигроскопичность полученной лекарственной композиции, а также кислый вкус обусловили необходимость нанесения защитного пленочного покрытия на основе сополимера этилакрилата и метакриловой кислоты колликут МАЕ 100 (Kollicoat MAE 100). Разработанные таблетки, содержащие 200 мг пантогама и янтарной кислоты, а также ТПО с содержанием активных компонентов по 50 мг соответствуют требованиям ГФ, в том числе и по высвобождению действующих веществ, что демонстрируют профили высвобождения на рисунке 6.2 [16, 215, 218].

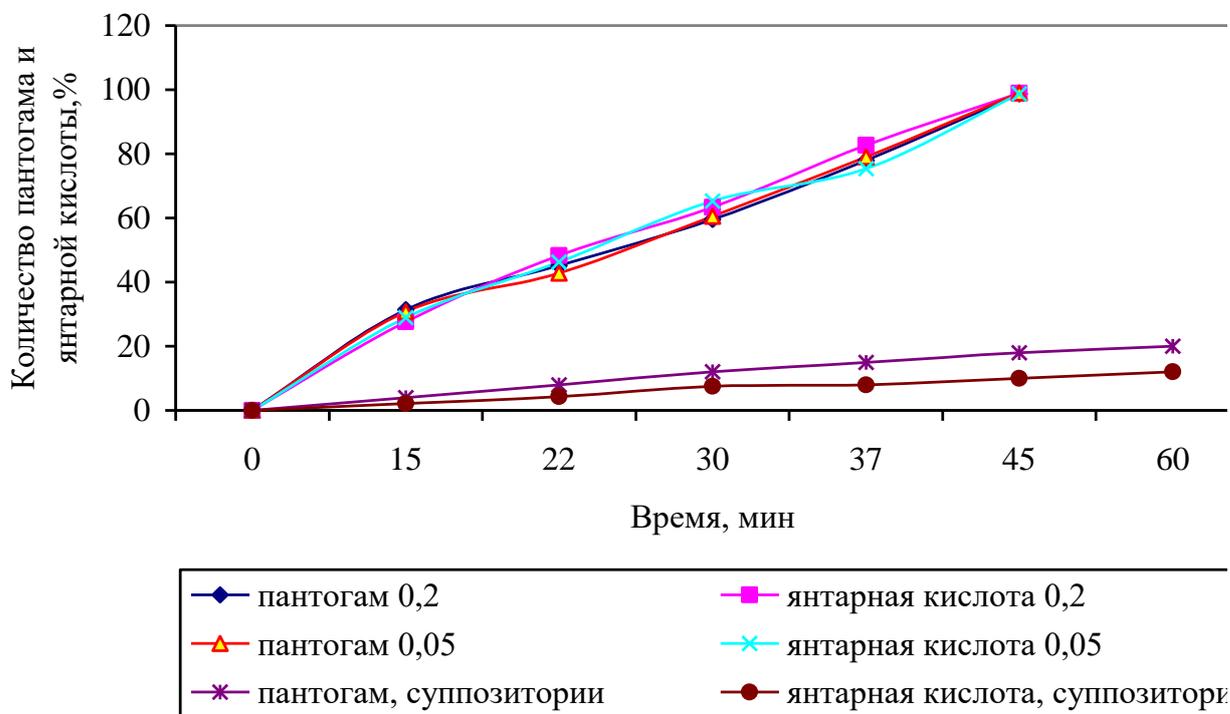


Рисунок 6. 2. Профиль растворения пантогама и янтарной кислоты из разработанных таблеток по 0,2 (прямое прессование), и по 0,05 покрытых оболочкой (с предварительной влажной грануляцией) и суппозиториев ректальных по 0,2

Доказательством эффективности проведенной ТК послужило установление фармацевтической эквивалентности разработанных таблеток бемитила зарубежному аналогу. Экспериментально установлено, что при высвобождении бемитила в кислой среде в течение 1 часа из разработанных таблеток и препарата сравнения достигает 95%. [123, 128]. Результаты представлены на рисунке 6.3.

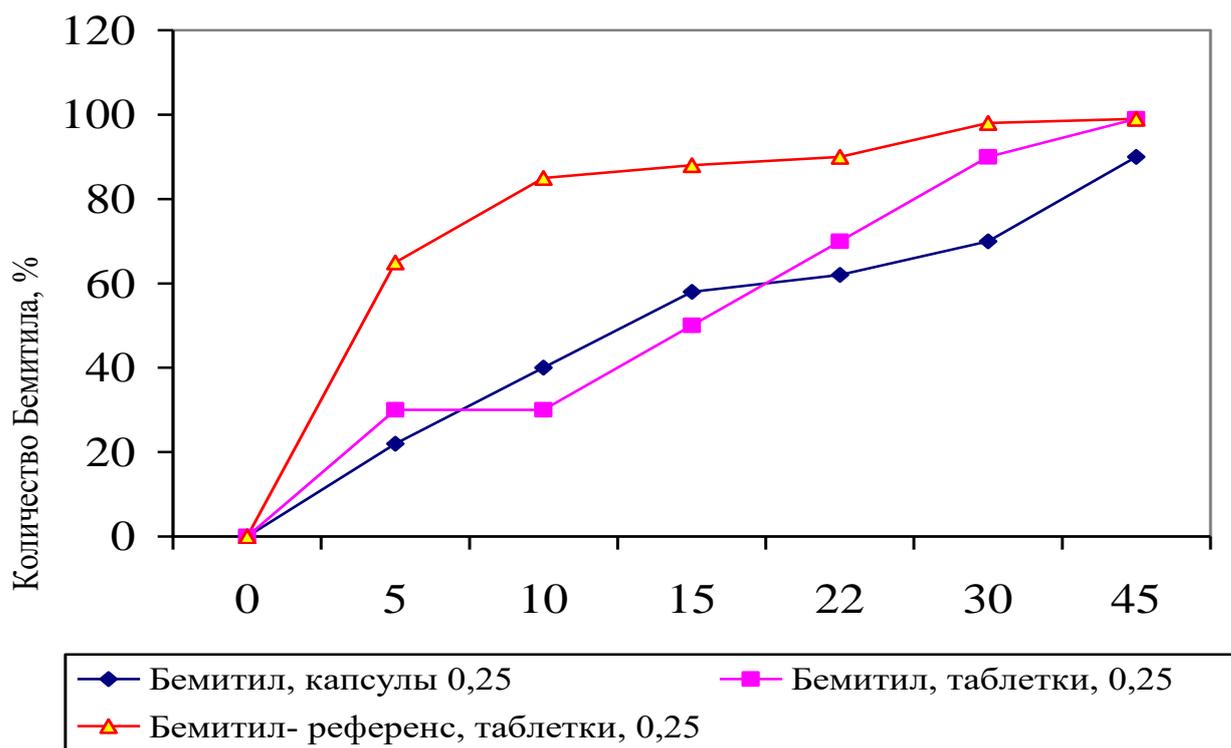


Рисунок 6. 3 Результаты сравнительного изучения высвобождения бемитила из разработанных ЛФ и референс-препарата.

Результаты ТК в отношении ФС бемитила на этапе разработки состава и технологии таблеток покрытых оболочкой позволили составить проект НД на таблетки «Бемитил таблетки, покрытые оболочкой, 0,125 г и 0,250 г», проект ЛР. (Приложение 1).

ТК в процессе разработки ТЖК бемитила, как ЛФ с минимизированным технологическим воздействием заключалась в обеспечении собственной сыпучести ФС бемитила с использованием ВВ из группы производных лактозы - Сашелак-80 в соотношении 1:2. Состав 40

модельных смесей капсульных масс обобщен и представлен в разделе 6.1.2 в таблице 6.2. Показана принципиальная возможность наполнения капсул с полученными ТХ капсулируемой массы на автоматических капсулонаполняющих машинах.

Профили высвобождения на рис.6.3 [124]., отражающие практически 100% доступность ФС в течение 60 минут из разработанных ЛФ бемитила, свидетельствуют об успешности их ТК.

Результаты ТК капсул бемитила позволили произвести наработку опытных партий ЛП согласно технологии, отраженной на обобщенной принципиальной технологической схеме производства капсул, представленной на рисунке 6.5 на странице 176. На основании результатов изучения стабильности разработанных ЛП бемитила при хранении установлен срок годности – 2 года в упаковке, предусмотренной проектом НД [126].

Капсулы с комбинацией «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты были разработаны на основании ранее проведенных экспериментов по ТК ФС – «ВЛЭС» и кислоты аскорбиновой, описанных в главе 5.

В ходе проведенных исследований по изучению более 30 модельных смесей, разработан состав капсул с комбинацией «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты, приведенный с характеристиками капсульной массы в разделе 6.1.2 в обобщенной таблице 6.2. [190].

Подтверждением рациональности проведенной ТК явились результаты определения биофармацевтических характеристик: согласно методике ГФ распадаемость капсул происходит в среднем в течение 5 минут, а при высвобождении действующих веществ из капсул в 70% спирт фармацевтическая доступность суммы флавоноидов в пересчете по рутину, достигает 88 % за 45 минут, результаты определения фармацевтической доступности флавоноидов представлены на рисунке 6.4.

Результативность ТК в отношении состава и технологии капсул с комбинацией «ВЛЭС» и АК подтверждена установлением стабильности

разработанного препарата по показателям качества в процессе хранения в течение 2 лет и 3 месяцев, что позволило составить проект НД «Экливин, капсулы».

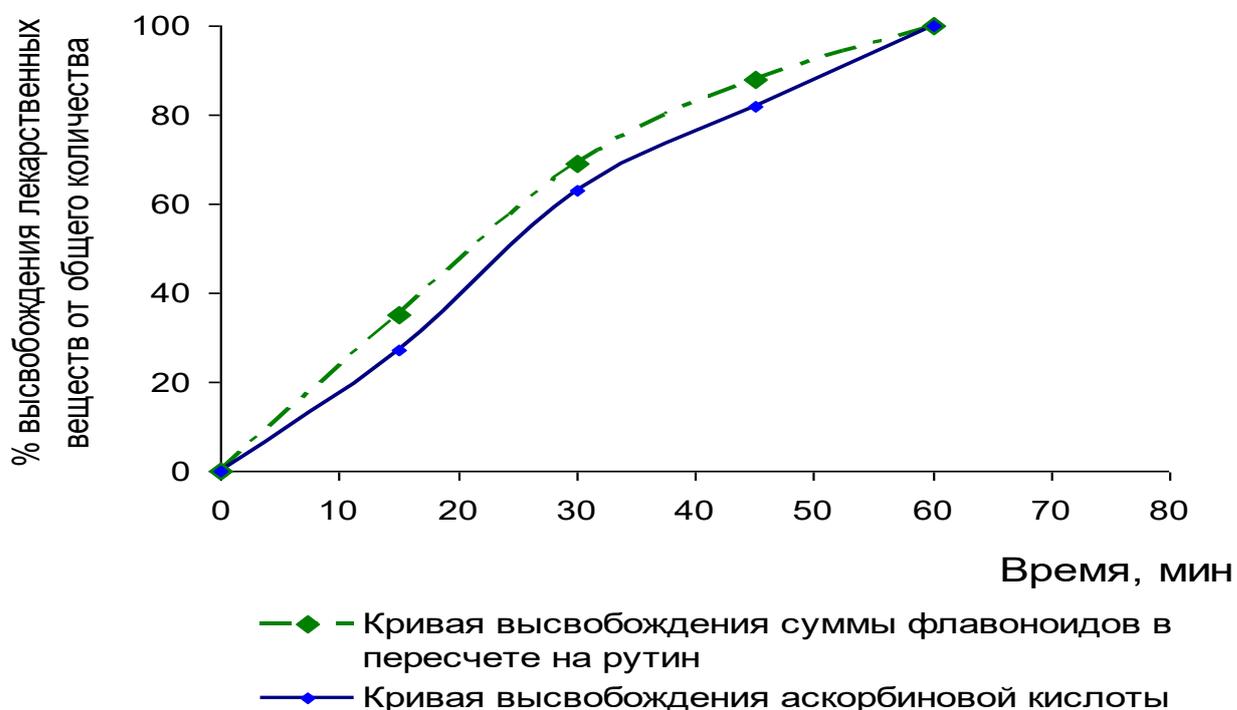


Рисунок 6. 4 Профиль растворения суммы флавоноидов в пересчете на рутин из капсул с «ВЛЭС»

Анализ результатов, технологической корректировки ЛФ капсулы с ФС различного происхождения, заключавшейся в разработке новых составов, позволил представить обобщенную принципиальную технологическую схему производства ТЖК.

Таким образом, технологическая корректировка ЛФ с высоким содержанием ФС, показанная на примере ЛФ бемитила 125 мг и 250 мг и капсул с комбинацией ЭВЛ 180мг + аскорбиновой кислоты 30 мг, позволяет решить проблему низкой сыпучести ФС и гигроскопичности, независимо от их происхождения. Составы капсульных масс и их ТХ приведены в обобщенной таблице 6.2 на странице 178.

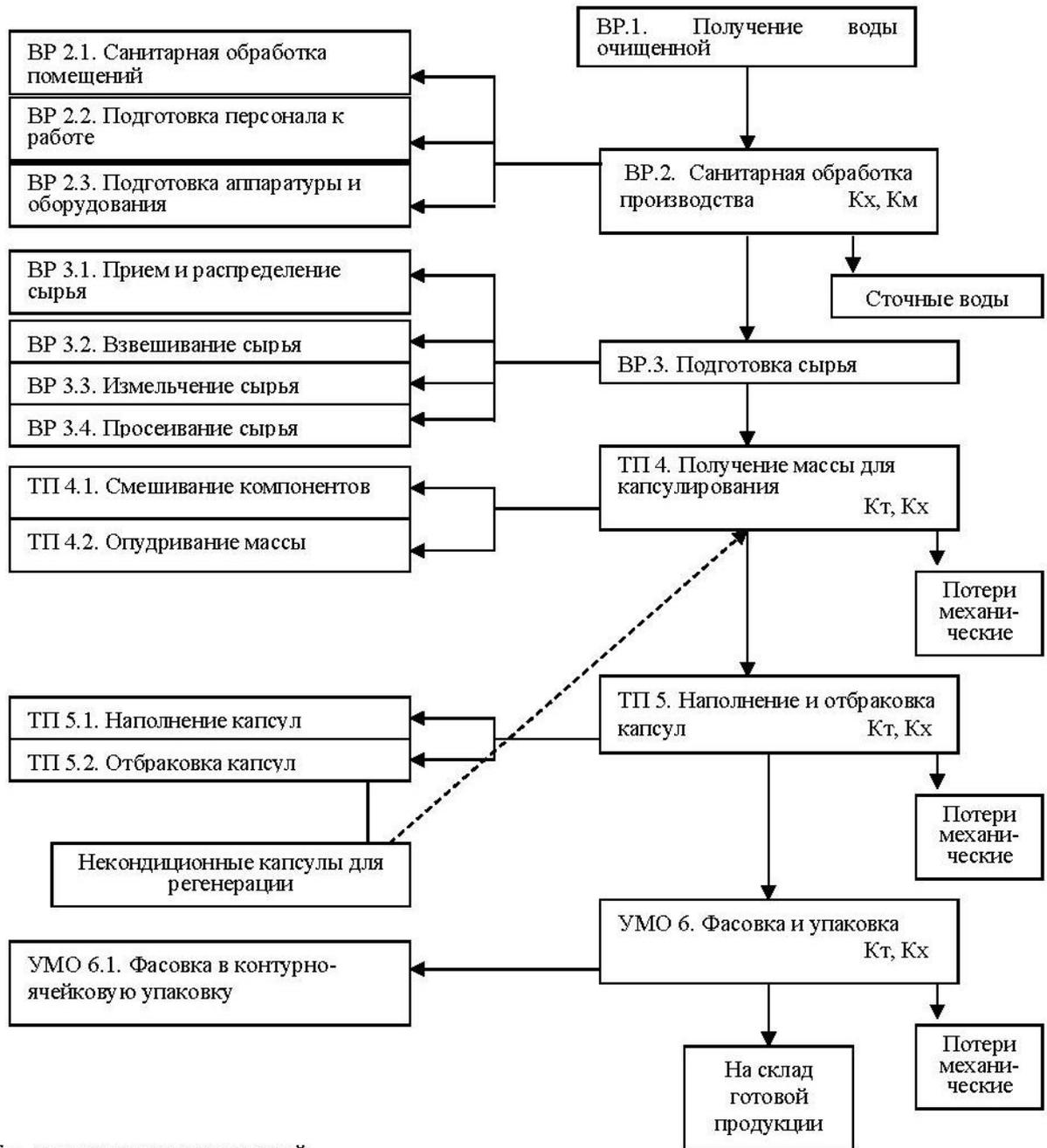


Рисунок 6. 5 Обобщенная принципиальная технологическая схема получения твердых желатиновых капсул

6.1.2 Твердые дозированные ЛФ с низким содержанием ФС

В составе твердых дозированных ЛФ, в 70-80% случаев встречается низкое содержание ЛВ, что также является задачей, решаемой с помощью ТК на этапе разработке состава ЛП. В этом случае осуществляется подбор ВВ, в первую очередь наполнителей, обеспечивающих однородность распределения ФС и точность дозировки, что демонстрирует разработка ЛФ

Лоратадина с содержанием 0,010 г в 0,140 г массы капсул и в 0,200 г массы таблеток, полученных методом прямого прессования и таблеток ДРП [1, 6].

Приемы ТК в отношении ЛФ лоратадина использованы с учетом физиологических и возрастных особенностей пациентов, нуждающихся в антигистаминных средствах при разработке капсул (для удобства проглатывания и маскировки вкуса), таблетки пероральные (доступный импортозамещающий аналог), таблетки, диспергируемые в ротовой полости (для ускоренного наступления эффекта).

Принимая во внимание, что терапевтическая доза вещества составляет 10 мг, а субстанция лоратадина обладает неудовлетворительными технологическими характеристиками (форма и размер частиц, сыпучесть и др.), необходим подбор ВВ, обеспечивающих точное дозирование и приемлемые технологические показатели.

Разработка состава и технологии капсул лоратадина явилась примером приемлемости предложенной ТК ЛФ капсулы.

Определяющей технологической характеристикой ЛФ «Капсулы» является сыпучесть капсульной массы [4, 62, 161, 162], для обеспечения которой была выбрана лактоза марки «Капсулак 60» (Германия). Проведенные исследования показали, что капсульная масса, состоящая из композиции ЛВ:ВВ в соотношении 1:10 обладает приемлемыми значениями сыпучести и однородности дозирования, а ЛФ выдерживает требования ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Состав разработанной ЛФ лоратадина представлен в табл. 6.2.

В зависимости от соотношения массы ФС и массы ЛФ будут варьировать, значимые для ТК, характеристики капсульных масс. Так, для низкодозовых составов, на примере капсул лоратадина, соотношение 1:17, важной технологической характеристикой наряду с сыпучестью является однородность дозирования, в то время как, для капсул с соотношением массы ФС к массе ЛФ 2:1 у комбинации «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты и 3:5 у

бемитила наиболее значимы, а следовательно контролируемы показатели характеризующие способность к уплотнению капсульной массы.

Таблица 6. 2 Состав и технологически значимые характеристики капсульных масс лоратадина, Бемитила и «ВЛЭС»

Ингредиенты	Количество на 1 капсулу, г			
	Лоратадин 0,01	Бемитил		«ВЛЭС» 0,180 Аскорбиновая кислота 0,03
		0,125	0,250	
МКЦ 200	-	-	-	0,036
ПЖКуК	-	-	-	0,1097
Лактоза (Капсуллак 60)	0,1385	-	-	-
Сашелак 80	-	0,65	0,130	-
Магния стеарат	0,0015	-	-	0,007
Аэросил	-	0,010	0,020	0,0036
Масса содержимого капсулы	0,149	0,200	0,400	0,360
Значимые ТХ*				
Сыпучесть, г/с	6,0 - 10,0	4,21 ± 0,16		9,0 - 13,0
Однородность дозирования	0,01±0,001	Не требуется		Не требуется
насыпная масса до уплотнения, г/см ³	-	0,439 ± 0,008;		0,602± 0,008
насыпная масса уплотненная, г/см ³	-	0,578± 0,006;		0,710± 0,007;
К _{упл.}	-	1,31		1,17

*содержание компонентов установлено в результате обработки не менее чем 30 модельных смесей по каждому объекту.

Как видно из обобщенной таблицы (6.2) составов капсул - ТК успешно позволяет решать разноплановые задачи в отношении синтетических и природных ФС независимо от их содержания в ЛФ.

Таблетки лоратадина пероральные, были разработаны в соответствии с ранее изложенными преимуществами технологии прямого прессования. Хорошая прессуемость таблетлируемой массы в значительной степени обеспечивается за счет формы ее частиц [70, 71], что в случае с низкодозовым препаратом, достигается использованием ВВ.

Результаты ТК качества лоратадина позволили разработать рациональный состав таблетлируемой массы для прямого прессования (при 100-150 Мпа) с использованием наполнителя фуджикалина (кальция

гидрофосфат) и антифрикционного ингредиента магния стеарата. В таблице 6.3. приведен состав массы для таблетирования, ее ТХ, а также некоторые ключевые характеристики таблеток [1].

Таблица 6. 3 Состав и ТХ массы для таблетирования и таблеток лоратадина, получаемых методом прямого прессования *

Наименование ингредиентов	Количество на 1 таблетку, г	Значимые технологические характеристики	
		таблеточной массы	Таблеток
Лоратадин	0,01	сыпучесть - $11,41 \pm 0,65$ г/с, насыпная плотность уплотненная - $526,5 \pm 2,5$ кг/м ³ , насыпная плотность до уплотнения - $436,4 \pm 3,1$ кг/м ³ , К пресс. - 0,773.	прочность - $88,3 \pm 0,3$ Н, истираемость – 0,11 %, распадаемость – $201 \pm 10,4$ сек.
Фуджикалин	0,188		
Магния стеарат	0,002		

* данные получены в результате подбора 10 модельных смесей для таблетирования

Проведенные сравнительные исследования разработанного состава таблеток с референс-препаратом «Кларитин» таблетки (Бельгия) показали их фармацевтическую эквивалентность рисунок 6.6 [1, 103].

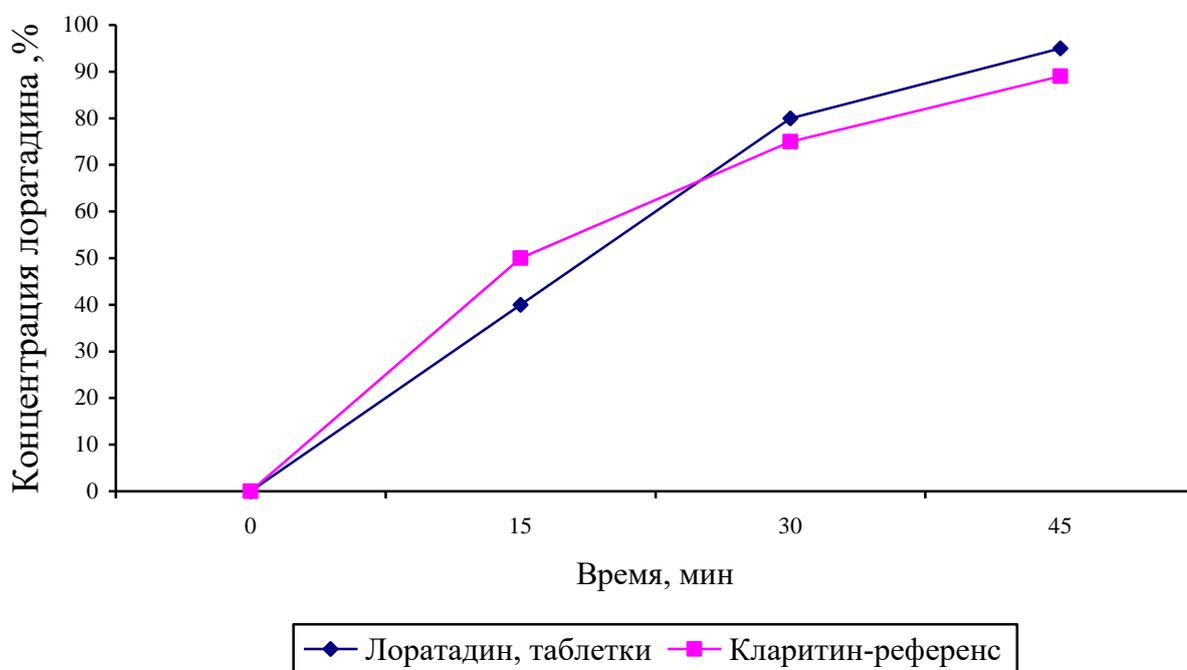


Рисунок 6. 6 Профили растворения таблеток лоратадина, полученных методом прямого прессования и референс-препарата

Поскольку методом получения таблеток лоратадина 0,01 оптимальным является прямое прессование, проведенная ТК позволяет рассматривать принципиальную технологическую схему, приведенную на рисунке 6.1., предложенную для таблеток бемитила как основу для получения таблеток лоратадина, исключая стадию «Т.П.5 Покрытие оболочкой».

Таблетки ДРП, отличаются способностью распадаться в полости рта в течение не более 120 секунд, предпочтительно от 1 до 60 секунд, что желательно для пациентов с проблемами глотания, в том числе младенцев, детей, подростков, нет необходимости запивать водой. Такие таблетки условно можно назвать средством «скорой помощи». ЛВ из них должно оказать быстрое воздействие, не попадая в ЖКТ [12, 33, 47, 48, 59, 142-146, 211]. В отличие от таблеток для рассасывания, таблетки ДРП должны быстро распадаться, а также иметь достаточную механическую прочность при получении методом прямого прессования [151]. ТК лоратадина при разработке состава таблеток ДРП заключалась в выборе ВВ. Исследования показали, что, представленное на рисунке 6.6. комплексное сопроцессинговое ВВ, представляющее собой смесь D-Маннитола, Ксилита, МКЦ, Кросповидона и Neusilin® (алюмометасиликат магния синтетический) - F-MELT® Тип М (Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Япония), предназначенное для улучшения сыпучести (отсутствие комкования) и качества таблеток [199, 214] является наиболее оптимальным.

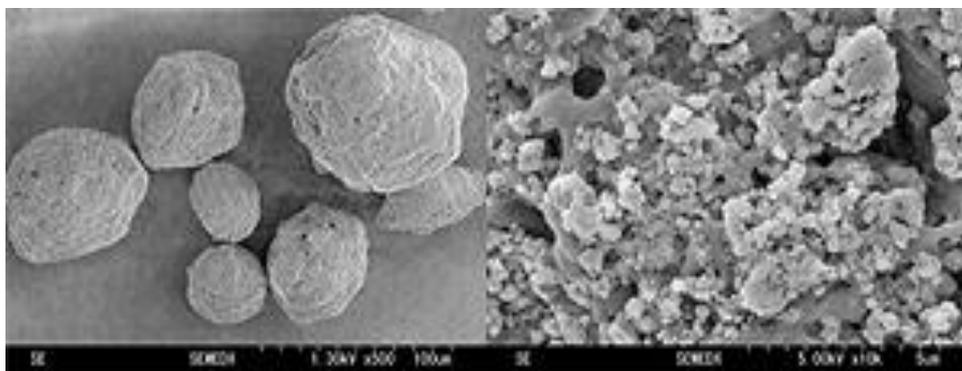


Рисунок 6. 7 Микрофотографии F-MELT, полученные на СЭМ.

В таблице 6.4. представлены разработанный состав таблетированной массы и ключевые ТХ получаемых таблеток лоратадина для диспергирования в ротовой полости.

Таблица 6. 4 Состав таблеток лоратадина ДРП и технологические характеристики

Наименование ингредиентов	Количество на 1 таблетку, г	*Значимые технологические характеристики	
		таблеточной массы	Таблеток
Лоратадин	0,01	сыпучесть - $11,41 \pm 0,65$ г/с, насыпная плотность уплотненная - $526,5 \pm 2,5$ кг/м ³ , насыпная плотность до уплотнения - $436,4 \pm 3,1$ кг/м ³ , К пресс. - 0,773.	Прочность $34,51 \pm 3,34$ Н, Истираемость $1,5 \pm 0,3$ %, Распадаемость $60 \pm 4,4$ сек.
F-MELT® Тип М	0,188		
Стеарил фумарат натрия PRUV®	0,002		

*данные получены в результате подбора 12 модельных смесей для таблетирования

Таким образом, ТК ЛФ с низким содержанием ФС лоратадина 10 мг в 200 мг ЛФ, рассмотренная на примере разработки составов таблеток пероральных, таблеток ДРП и капсул, свидетельствует о возможности обеспечения равномерности распределения во всех твердых дозированных ЛФ лоратадина за счет использования специфических наполнителей.

Ориентированность технологии получения таблеток на метод прямого прессования, обуславливает использование в качестве инструмента ТК функциональных наполнителей ВВ для прямого прессования: Лудипресс, F-MELT® Тип М (таблетки ДРП) и Фуджикалин. Это позволяет унифицировать технологию, что показано на возможности их получения согласно обобщенной принципиальной технологической схеме, представленной на рисунке 6.1, как и для таблеток бемитила, исключая стадию покрытия оболочкой.

6.2. Технологическая корректировка аппликационных ЛФ

Ключевым вопросом ТК при разработке аппликационных мазевых ЛФ является растворимость ФС, поскольку именно она обеспечивает равномерное распределение в ЛФ, быстрое высвобождение и проявление

ожидаемого эффекта. При решении вопроса о подборе растворителя опираются на постулат, сформулированный Д.И.Менделеевым "Подобное растворяется в подобном", что применительно к ТК мазевых аппликационных ЛФ будет означать соответствие или близость степени полярности БАС и растворителей.

Вторая задача ТК, это физиологическая приемлемость системы растворителей, определяющая безопасность при наружном применении, а также возможные местные реакции, возникающие за счет пенетрантных свойств растворителей, а также их осмотической активности. Принимая во внимание присутствие ФС в составе гелей в растворенном виде, для ЛВ полярной природы необходимо обеспечить химическую стабильность (отсутствие гидролиза и окисления) и микробиологическую чистоту.

И общая задача ТК, это подбор непосредственно основы – структурообразователя и его концентрации, путем установления ее совместимости со всеми вышеперечисленными аспектами технологии ЛФ для обеспечения необходимой консистенции.

Технология получения наружных ЛФ - гелей из субстанций, практически не растворимых в воде, к которым относятся лоратадин и ИДН, имеет свою особенность, связанную с необходимостью использования неводных растворителей, не вызывающих раздражения кожных покровов. В результате изучения растворимости лоратадина и ИДН обоснованы физиологически приемлемые системы вода : спирт95% : ПГ в соотношении (2:1:7), обеспечивающие концентрацию действующего вещества 1 % Лоратадина [1] и вода : спирт95% : ПЭО400 - (5:4:1) для 0,5% ИДН [116-119, 172, 173], составы представлены в таблице 6.5.

При разработке ЛФ в виде геля - формообразователь должен обеспечивать равномерное нанесение на поверхность кожи, стабильность и полное высвобождение ЛВ. Для этих целей наиболее приемлемыми являются редкосшитые акриловые полимеры (РАП).

Технология получения гелевых ЛФ на основах РАП представлена на обобщенной принципиальной технологической схеме на рисунке 6.8.на странице 184.

Таблица 6. 5 Составы гелевых форм с ФС различного происхождения

Препарат	Гель лоратадина	Гель ИДН	Гель с «ВЛЭС» и гепарином
	Содержание ингредиентов, %		
ФС	Лоратадин 1,0	ИДН 0,5	ЭВЛ 3,0 Гепарин 0,25
Структуро-образователь	Карбопол 980 1,0	Карбопол ЕТD 2020 1,5	Карбопол 980 1,7
Трометамол	До рН 6,5-7,5		
Стабилизаторы-антиоксиданты	-	-	Натрия метабисульфит 0,2 ЭДТА 0,05
Консерванты	-	-	Нипагин 0,08 Нипазол 0,02
Система растворителей	ВО:ПГ:СЭ 2:7:1	ВО: ПЭО-400:СЭ 5:4: 1	ВО:ПГ:СЭ 15:3:2
	До 100		
*Технологические характеристики:			
Динамическая вязкость при 9 об/с	70±3,8 Па*с	100±4 Па*с	85±3,9 Па*с

*содержание компонентов установлено в результате обработки не менее чем 30 модельных образцов гелей по каждому объекту.

При создании аппликационных ЛФ в виде гелей с ФС, растворимыми в воде, вопрос о подборе растворителя для действующего вещества снимается, но на первое место выходит проблема его окисляемости и гидролитической неустойчивости.



Рисунок 6. 8 Принципиальная технологическая схема получения гелей неполярных ФС (ИДН 0,5% и Лоратадина 1%) на основе РАП

Так при разработке геля «ВЛЭС» [89, 90] сама ФС является растворимой в воде, но при попытке ввести его в состав геля на основе РАП на этапе нейтрализации происходит деструкция фенольных соединений и

антоцианов, проявляющаяся изменением окраски с красно-бурой на зеленоватую. ТК при разработке геля «ВЛЭС» проведена за счет подбора системы растворителей вода : ПГ : этанол (15:3:2) понижающей полярность и предотвращающей гидролиз, а также введением антиоксидантов и консервантов.

Высокая лабильность ФС в геле «ВЛЭС», усложняет технологическую корректировку ЛФ, что отражено в разделе 5.1.2. на ключевом фрагменте технологической схемы получения на рисунке 5.3.

Таким образом, корректировка технологических свойств ЛФ гель на примере синтетических ФС малорастворимых в воде и фитосубстанции «ВЛЭС» растворимой в воде, показала общность принципов подбора растворителя, для решения разных задач, но выявила невозможность унификации технологических схем для полярных и неполярных ФС.

6.3. Комбинированные ЛП с кислотой янтарной и пантогамом

Учитывая актуальность поиска и создания новых эффективных комбинированных ЛП нейротропного действия, разработаны составы и технология таблеток с кислотой янтарной и пантогамом для применения в комплексной терапии черепно-мозговых травм и устранения психоэмоциональных перегрузок [197]. Результаты ТК комбинации пантогама и янтарной кислоты в виде таблеток и ТПО представлены выше, в сравнительном аспекте с другими ЛП в виде аналогичных ЛФ.

Принципы и приемы ТК, использованные при разработке состава таблеток, ТПО, ТЖК, гелей с синтетическими ФС приемлемы и для разработки других ЛФ, в частности суппозиторий, что подтверждается данными по разработке суппозиторий с комбинацией пантогама и янтарной кислоты для детей. Для оптимизации лекарственной терапии нейрометаболических состояний у детей целесообразна разработка ректальных суппозиторий с комбинацией пантогама и янтарной кислоты в

дозировке по 200 мг. В качестве основы использовали твердый жир, а также его композицию с эмульгатором Т2 [61, 205, 217].

ТК времени и полноты высвобождения путем введения в состав суппозиторной массы эмульгатора Т₂, позволила достичь увеличения выхода действующих веществ в два раза по сравнению с первоначальным уровнем. Согласно полученным ранее и опубликованным данным, разработанные препараты соответствовали требованиям ГФ, были стандартизованы по показателям качества и при изучении стабильности показали удовлетворительные результаты при хранении в течение 2,5 лет. Их эффективность также была подтверждена в опытах *in vivo*.

Выводы по 6 главе

1. Приемлемость технологической корректировки для синтетических ФС доказана, как на примере лекарственных форм, так и в отношении самих действующих веществ;
2. Технологическая корректировка ЛФ капсулы выявила необходимость и возможность достижения оптимальной сыпучести не зависимо от высокой гигроскопичности ФС (бемитил и «ВЛЭС») и от содержания в ЛФ на примере Лоратадина 10мг 1:20 и на примере Бемитила 125мг /250мг 1:0,5 - путем подбора ВВ для Лоратадина;
3. При разработке аппликационных мазевых ЛФ выявлено, что главным объектом технологической корректировки ФС является их растворимость, в технологически приемлемой и физиологически адекватной дисперсионной среде, результаты изучения растворимости и подбора соответствующей системы растворителей позволили обосновать состав и разработать гель лоратадина, гель с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина, гель и крем изосорбида динитрата;
4. Установлено что особенностью разработки твердых дозированных лекарственных форм является разноплановость исходных задач технологической корректировки, которая показана на примере: таблеток лоратадина пероральных и таблеток ДРП, также на примере таблеток бемитила покрытых оболочкой и таблеток комбинации пантогама и янтарной кислоты покрытых оболочкой

Заключение

Проведенное исследование является вкладом в развитие фармацевтической технологии. Оно базируется на постулатах биофармации и дополняет их новыми для фармацевтической технологии подходами и понятиями, совершенствуя методологию разработки и технологии лекарственных средств.

Анализ исследований теоретически показывает возможности использования СФБТС для выявления, подтверждения и мониторинга активности веществ природного и синтетического происхождения на этапах разработки состава и технологии ЛП.

Метаболомный подход при разработке состава и технологии ЛС из растительного сырья позволяет:

- выявлять новые виды сырья (каланхоэ Дегремона, аргании колючей семена), в том числе вторичные (шрот семян аргании колючей, жомы плодов калины, гранатника, смородины красной), целевые БАС природного (ЖМ аргании, ЛК плодов калины, ФС Винограда листьев экстракт сухой «ВЛЭС») и синтетического происхождения;

- на основе углубленного изучения ЦФМ растительных продуцентов вести разработку схем конверсии их сырья (сухих плодов на примере аргании и сочных плодов на примере калины, гранатника, смородины красной);

- в дальнейшем осуществлять мониторинг синтетических БАС и их предшественников на этапах разработки ЛФ.

Принципы технологической корректировки, как инструмента фармацевтической разработки или совершенствования состава и технологии ЛП с ФС различного происхождения заключающиеся в выявлении значимых для технологии свойств ФС (сыпучесть - бемитила; прессуемость, сыпучесть, растворимость – лоратадина; всесторонняя лабильность экстракта листьев винограда; дисперсность кислоты аскорбиновой; сыпучесть и прессуемость пантогама и кислоты янтарной; растворимость изосорбида динитрата) и ЛФ

(таблетки, ТПО, таблетки для диспергирования в ротовой полости, гели и эмульсионные мазевые формы, суппозитории).

В качестве инструмента ТК разработаны матрицы составов для мазевых ЛФ предполагающие группировку ингредиентов по их технологической роли в составе ЛП с возможностью вариации количества в приемлемых пределах, а также для разработки технологии получения ЛФ.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Целесообразно внедрение СФБТС в методологию сквозного мониторинга активности БАС и их предшественников в исходных материалах и ЛП на всех этапах разработки и производства.

Не менее перспективным станет расширенное использование метаболомики в отношении БАС целевых фрагментов метаболома ЛРС, для получения широко спектра новых субстанций.

Принципы максимальной конверсии должны быть положены в основу при получении различных видов субстанций растительного происхождения в целях развития ресурсосберегающих технологий.

Развитие концепции технологической корректировки и разработка технологических матриц различных ЛФ в качестве ключевого элемента и инструмента фармацевтической разработки для упрощения внедрения ЛП.

Практические рекомендации

Полученные результаты углубляют представления о возможности использования СФБТС для сквозного мониторинга биологической активности и инструментов метаболомики в отношении целевых фрагментов метаболома лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов на их основе.

Результаты исследования ЦФМ из плодов аргании колючей, калины обыкновенной, гранатника обыкновенного, смородины красной, травы каланхоэ дегремона дополняют сведения о метаболоме этих растений.

Разработанные принципиальные схемы конверсии новых видов лекарственного растительного сырья позволят расширить ассортимент ЛП растительного происхождения.

Обобщенные данные о подходах технологической корректировки БАС, ФС, ЛФ могут быть использованы в аналогичных по направленности исследованиях.

Общие выводы

1. Теоретически обоснована и экспериментально подтверждена методология совершенствования разработки и технологии получения лекарственных средств. Предложены способы фармацевтической разработки в отношении состава и технологии ЛС, путем совершенствования конверсии растительного сырья с повышением выхода БАС и их предшественников с последующей модификацией предшественников в БАС для включения в состав ЛФ, а также модификацию технологии ЛФ с помощью технологической корректировки. Методология также включает использование инструментария метаболомики (ЯМР, УЭЖХ, ВЭЖХ, ИК и др.) и приемов технологической корректировки (физико-химические свойства, дисперсность, растворимость субстанций, природа и количество ВВ) фармацевтических субстанций и ЛФ.

2. Обоснована номенклатура объектов исследования растительного и синтетического происхождения, включающая вещества как стандартизованные (бемитил, «ВЛЭС», изосорбида динитрат, лоратадин, пантогам), так и требующие выделения и стандартизации (ЖМ семян аргании колючей, ЛК плодов калины обыкновенной и др.), используемые в составе ЛП индивидуально (бемитил, лоратадин, изосорбида динитрат) или в сочетании с другим активным компонентом («ВЛЭС» и гепарин, «ВЛЭС» и кислота аскорбиновая, пантогам и кислота янтарная), в составе различных лекарственных форм и предназначенные для внутреннего (бемитил - таблетки и ТЖК, лоратадин – таблетки, ТЖК и таблетки диспергируемые в полости рта), «ВЛЭС» и кислота аскорбиновая - ТЖК) и наружного применения (изосорбида динитрат – гель и крем, лоратадин –гель, «ВЛЭС» и гепарин – гель).

3. Проведен комплексный анализ результатов исследований ЦФМ каланхоэ Дегремона и каланхоэ перистого, аргании колючей, калины обыкновенной, граната обыкновенного, смородины красной, показавший

возможности использования метаболомики в качестве инструмента идентификации, установления источника и чистоты БАС.

4. Разработаны принципиальные схемы конверсии растительного сырья, позволяющие выделять БАС и их предшественники с превращением последних в БАС, рассматривать отходы первичной переработки (плоды калины, смородины, граната) и выделения неполярного фрагмента метаболома (семена аргании) в качестве источника ценных БАС (ПНЖК, токоферолы, флавоноиды, полифенолы и др.), получаемых путем поэтапного истощения РМ.

5. Предложены приемы технологической корректировки ЛФ, позволяющие обеспечить соответствие нормативам однородности и сыпучести капсульной массы для комбинации «ВЛЭС» и кислоты аскорбиновой, химической стабильности «ВЛЭС» в составе комбинированного геля, сопоставимых реологических показателей в олеогелях (с помощью загустителя аэросила А380). Разработаны технологические матрицы, позволяющие унифицировать выбор компонентов для эмульсионных систем различных типов на основе РАП и эмульсионных восков с ЖМ аргании и ЛК плодов калины, граната, красной смородины.

6. Подтверждена приемлемость приемов ТК для ЛФ с синтетическими ФС в ходе разработки составов и технологии таблеток и ТЖК бемитила, таблеток, ТЖК, таблеток диспергируемых в полости рта и геля лоратадина, геля и крема изосорбида динитрата, ТПО для детей и суппозиторий с пантогамом и янтарной кислотой.

7. Разработаны научно-методические материалы дизайна эксперимента по совершенствованию методологии фармацевтической разработки и проекты НД на фармацевтические субстанции растительного происхождения (2 вида ЛРС) (каланхоэ Дегремона трава, аргании колючей семена), растительное вторичное сырье (жом плодов смородины красной, жом плодов гранатника, жом плодов калины), на субстанции (аргании семян масло, гранатника семян масло, смородины красной семян масло), на ЛФ (олегель

«Аргелим, эмульсионный крем «Армалим», крем «Армаск», ЛПК на основе жомы плодов калины), на ЛП («Экливин, гель», «Экливин, капсулы», «ИДН, гель 0,5%» «ИДН, крем 0,5%», «Бемитил таблетки», «Бемитил капсулы», «Лоратадин таблетки», «Лоратадин капсулы», «Лоратадин таблетки диспергируемые в полости рта», «Лоратадин, гель», «Пантоякс, таблетки покрытые оболочкой для детей», «Пантоякс, суппозитории».

Список сокращений

- АК – аскорбиновая кислота
- БАС — биологически активные соединения
- БАД — биологически активные добавки к пище
- ВВ - вспомогательное вещество
- «ВЛЭС» - винограда листьев экстракт сухой, субстанция
- ВФО – выделение, фракционирование, очистка
- ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГОСТ — государственный стандарт
- ГФ — Государственная фармакопея
- ГХ-МС — газовая хроматография/масс-спектрометрия
- ДРП – (таблетки) диспергируемые в ротовой полости
- ЖМ – жирное масло
- ИДН – изосорбида динитрат
- ЛК- липидный комплекс
- ЛП — лекарственный препарат
- ЛПК – лечебно-профилактический комплекс
- ЛРС — лекарственное растительное сырьё
- ЛР – лабораторный регламент
- ЛС - лекарственное средство
- ЛУК – кислота уксусная ледяная
- ЛФ — лекарственная форма
- НД — нормативный документ
- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
- ОФС — общая фармакопейная статья
- ПГ — пропиленгликоль
- ПФ – подвижная фаза
- ПЭО — полиэтиленоксид

РАП — редкосшитые акриловые полимеры

РСО — рабочий стандартный образец

СО — стандартный образец

СФБТС — специфические ферментные биотест-системы

ТАГ — триацилглицериды

ТЖК — твердые желатиновые капсулы

ТК- технологическая корректировка

ТП — технологический процесс

ТПО — таблетки, покрытые оболочкой

ТСХ — тонкослойная хроматография

ТХ — технологические характеристики

УЭЖХ — ультра эффективная жидкостная хроматография

УФ-СФМ — ультрафиолетовая спектрофотометрия

ФС — фармацевтическая субстанция

ЯК — янтарная кислота

ЦФМ — целевой низкомолекулярный фрагмент метаболома

Eur.Ph. — European Pharmacopoeia

iNOs — inducible nitric oxide synthase

USP — the United States Pharmacopoeia

Термины и определения, используемые в работе

В тексте работы используются термины и понятия изложенные в соответствии с текстом:

Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 04.06.2018) "Об обращении лекарственных средств"

Лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

Фармацевтическая субстанция - лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность;

Вспомогательные вещества - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств;

Лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;

Лекарственная форма - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

Лекарственное растительное сырье - свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями - производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность;

Лекарственный растительный препарат - лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке;

Разработка лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Метаболомика — это «систематическое изучение уникальных химических „отпечатков пальцев“ специфичных для процессов, протекающих в живых клетках» — конкретнее, изучение их низкомолекулярных метаболических профилей. [Daviss (April 2005). «Growing pains for metabolomics». *The Scientist* 19 (8): 25–28.]

Метаболом представляет собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, Cheng LL (March 2009). «Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy». *Diseases of the Colon & Rectum* 52 (3):520–5.].

Имеются данные о более чем 50,000 метаболитов растений, многие из них идентифицированы и охарактеризованы в единичных растениях. De Luca V, St Pierre B (April 2000). «The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis». Trends PlantSci. 5 (4): 168–73.]

Метаболомика - технология, которая включает в себя набор аналитических и биоинформационных методов для количественного определения и идентификации низкомолекулярных метаболитов (метаболома), присутствующих в клетке, ткани или организме.

Метаболом – это комплекс всех низкомолекулярных метаболитов с массой < 1500 Да, присутствующих в биологическом образце. Предполагается, что их общее число в типичной клетке находится в пределах от 1,000 до 5,000. Метаболиты, являясь промежуточными соединениями биохимических реакций, играют очень важную роль в объединении различных биохимических путей, функционирующих в живой клетке.

Применение метабомики позволяет решать многие проблемы фундаментальной биологии и медицины, которые не могут быть решены с помощью других подходов.

Например: сравнение метаболизма генетически модифицированного и исходного организмов; определение изменений в метаболизме биообъекта под действием какого-либо фактора окружающей среды; быстрый и эффективный контроль селекционного процесса растений; тщательный биохимический контроль пищевых и лекарственных растений и продуктов их переработки; выявление метаболитов-маркеров, изменение содержания которых тесно связано с различными патологическими процессами у растений и животных (включая человека).

Инструментарий метабомики:

Газовая хроматография, в особенности с масс-спектрометрическим детектированием (газовая хромато-масс-спектрометрия) — один из наиболее мощных и широко используемых методов, обеспечивает очень высокое

хроматографическое разрешение, но для определения многих биомолекул требуется химическая дериватизация, без неё могут анализироваться только летучие соединения. Некоторые макромолекулы и полярные метаболиты не могут исследоваться с помощью газовой хроматографии. [Schauer N, Steinhauser D, Strelkov S, et al. (February 2005). «GC-MS libraries for the rapid identification of metabolites in complex biological samples». FEBS Lett. 579 (6): 1332–7.].

По сравнению с газ-хроматографией, ВЭЖХ имеет низкое разрешение, но это компенсируется шириной спектра определяемых соединений.

Масс-спектрометрию используют для идентификации и количественного анализа метаболитов после разделения с помощью ГХ, ВЭЖХ, или капиллярного электрофореза. ГХМС наиболее «естественная» из этих комбинаций и была разработана первой. Кроме того, существующие и разрабатываемые библиотеки масс-спектрометрических данных позволяют идентифицировать метаболиты по их фрагментации при ионизации.

Ядерный магнитный резонанс (Спектроскопия ЯМР). ЯМР является единственным методом, который не нуждается в разделении смеси исследуемых метаболитов и позволяет использовать исследованные образцы для дальнейшего анализа. Все виды низкомолекулярных метаболитов могут быть определены одновременно. Основными преимуществами ЯМР являются высокая воспроизводимость измерений и простота подготовки образцов. Хотя, конечно, ЯМР имеет существенно более низкую чувствительность, чем масс-спектрометрические методы.

Наряду со спектроскопией ЯМР и масс-спектрометрическими методами, используются и другие, такие как ВЭЖХ с электрохимическим детектированием и ТСХ смесей с изотопными метками.

Список литературы

1. Агапова, С.К. Разработка состава и технологии лекарственных форм лоратадина: дис. ... канд. фармацев. наук 14.04.01 ГОУ ВПО РУДН, Москва, 2011.
2. Алеева, Г. Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов. / Г. Н. Алеева // Химико-фармацевтический журнал. — 2009 (Т. 43, № 4. 2009 С. 51-56).
3. Александровский, Ю.А. Применение нового психотропного препарата бемитила при лечении астенических нарушений (клинико-фармакологическое исследование) / Ю.А. Александровский [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии.-1988.-№3.-С.109-115.
4. Алексеев, К.В. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при капсулировании / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, А.С. Сульдин, А.Б. Машутин, С.К. Алексеева, С.Н. Суслина, О.М. Шендера, Н.В. Ковшова // Материалы конференции «Стратегия развития Российской фармации в рамках национального конгресса «Человек и лекарство».- М., 2008. – С. 130–132.
5. Алексеев, К.В. Технологические аспекты разработки твердых лекарственных форм методом прямого прессования/ К.В. Алексеев [и др.] // «Человек и лекарство» XV Российский национальный конгресс. Тез.докл. «Стратегия развития российской фармации», – М., 2008. – С. 132-134.
6. Алексеева, С.К. Технология и биофармацевтическое исследование таблеток лоратадина / С.К. Алексеева, С.Н. Суслина, О.Ю. Кравцова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, №3. – С.146–147.

7. Андреев, П.В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности / П.В. Андреев // Хим.-фармац. журн. – 2004. – Т. 38, № 8. – С. 37-41.
8. Арболеда, С. Полимеры в пищевой и фармацевтической упаковке / С. Арболеда // В сборнике: Техника и технологии продуктов питания: наука. Образование. Достижения. Инновации Материалы международной научно-практической конференции. 2014. С. 5-15.
9. Артемова, Е.Н. Качество диетического желе из ягод красной смородины сорта Мармеладница/ Е.Н. Артемова, Н.В. Макаркина //Хранение и переработка сельхозсырья. -2006. № 12. С. 39-41.
10. Артемьев, А.И. Промышленное производство порошкообразных лекарственных веществ в однодозовой упаковке/А.И. Артемьев // Хим.- фармац. журн. - 1981. - Т. 15, № 1. - С. 98 - 100.
11. Астраханова, М.М. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения аэросила в технологии лекарственных форм/ М.М. Астраханова //автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Москва, 1990
12. Асфура, Т. Разработка состава и технологии таблеток с экстрактом *Boswellia serrata* : дисс. ... канд.фармац.наук: 14.04.01 ПМГМУ им.И.М.Сеченова, Москва, 2013.
13. Атлас лекарственных растений России/ под редакцией академика РАМН и РАСХН, проф. Быкова В.А. М.: ВНИИЛиАР РАСХН.- 2006.- 132-134.
14. Багинская, А.И. Фармакологические свойства сухого экстракта травы арники облиственной / А.И. Багинская, Т.Е. Лескова, Ю.А. Леонидова, М.Ф. Минеева, В.К. Колхир, Т.А. Сокольская //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. Т. 10. №1. С. 189-194.

15. Барнаулов, О.Д. Детоксикационная фитотерапия или противоядные свойства лекарственных растений/ О.Д. Барнаулов. – СПб.: Политехника, 2007. – 409 с.
16. Беленова, А.С. Разработка состава твердых лекарственных форм, содержащих пантогам, кислоту янтарную и хитозан. / А.С.Беленова, А.И. Сливкин, Д.А. Сливкин, С.Н. Суслина, В.Ф.Дзюба // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. –2013 –№2. – С. 164–168.
17. Белоусов, В.А. К вопросу о выборе оптимальных давлений прессования при таблетировании лекарственных порошков/ В.А, Белоусов // Хим.-фармац. журн. - 1976.- Т.10, N3.- С. 105-111.
18. Белоусов, В.А. Основы дозирования и таблетирования лекарственных порошков. / В.А. Белоусов, М.Б. Вальтер - М.: Медицина, 1980.- 216 с.
19. Белоусов, В.А. Прессование негранулированных порошков /В.А. Белоусов // Хим. –Фарм. Журн. –1987. –№ 11. – С. 1355 – 1361.
20. Белоусов, В.А. Характер уплотнения порошковых материалов при прессовании / В.А. Белоусов, В.Б. Федин, Н.П. Поддубная // Хим. – Фарм. Журн. –1978. –№ 3. – С. 133 – 139.
21. Богачев, В.Ю. Топические (местные) лекарственные формы в лечении заболеваний вен / В.Ю. Богачев // Consilium medicum. – 2005.- т.7, №2.
22. Богдан, М.М. Взгляд на проблему: исследование роли макро- и микроэлементов в метаболизме растительных организмов/ М.М. Богдан // Исследования в области естественных наук. 2012. № 8 [Электронный ресурс]. URL: <http://science.snauka.ru/2012/08/1020> (дата обращения: 31.07.2014).
23. Бойко, С.С. Изучение фармакокинетики бемитила в эксперименте у крыс/С.С. Бойко //Фармакол. и токсикол., 1987, № 5, С. 54 – 56.
24. Борзунов, Е.Е. Исследование структурно–механических свойств фармацевтических пресс–порошков / Е.Е. Борзунов, Н.Н. Крутицкий

- // Физико–химическая механика и лиофильность дисперсных систем – Киев: Наукова думка, 1971. – № 2. – С. 319 – 321.
25. Борзунов, Е.Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошковых веществ / Е.Е. Борзунов//Автореф. ... дисс. докт. фарм.н., Киев, 1971.
26. Борзунов, Е.Е. Производство таблеток. Вспомогательные вещества в производстве таблеток методом влажной грануляции / Е.Е. Борзунов [и др.] // Фармацевтич. журн. (укр.). – 1994. – №4. – С. 79 – 84.
27. Бранд, Дж. Применение спектроскопии в органической химии/ Дж. Бранд, Г. Эглинтон. Пер с англ. М.: «Мир» 1967. 279 стр.
28. Браун, Д. Спектроскопия органических веществ/ Д. Браун, А. Флойд, М. Сейнзбери. пер. с англ. М.: Мир, 1992. – 300 с., ил.
29. Бродова, М.С. Исследование фитопрепаратов и оценка их качества с использованием специфических ферментных биотест-систем *in vitro*./ М.С. Бродова Автореф. дисс. канд.фарм.н., Москва, 2000.
30. Бушуева, Г.Р. Изучение метаболома плантационного и биотехнологического сырья маклеи сердцевидной *Macleaya cordata* (Willd R.Br.) как источника антимикробных биологически активных веществ./ Г.Р. Бушуева Автореф. дисс.канд.фарм.н., Москва, 2010.
31. Быков, В.А. Биоэлементология как направление науки о жизни /Быков В.А., Скальный А.В. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. Т. 9. № 6. С. 4-8.
32. Быков, В.А. Исследования коллектива кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии в области биоинженерии растительных продуцентов биологически активных веществ / В.А.Быков, С. Н. Суслина, Т. Е. Саматадзе, О. А. Сёмкина, А. С. Хомик, М. В. Волжанова, Д. А. Сливкин // Вестник Российского университета дружбы народов Серия: Медицина. № 3. М.: 2011. С. 149-152

33. Вишняков, В.В. Современные препараты при лечении больных с воспалительными заболеваниями глотки / В.В. Вишняков, Э.В. Синьков // РМЖ. 2013. - №11. - С. 587.
34. Волжанова, М. И. Сравнительное исследование целевой части метаболома близких видов каланхоэ хроматографическими методами / М. И. Волжанова, С.Н. Суслина, В.А. Быков// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. № 8. 2011 С. 3-6
35. Волжанова, М.И. Каланхоэ перистое и дегремона: химический состав, применение в медицине (обзор) / М.И. Волжанова, Р.А. Байльман, С.Н. Суслина, В.А. Быков// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. Т. 8. № 7. С. 14-21.
36. Волжанова, М.И. Сравнительная оценка адаптивного потенциала близких видов каланхоэ на основании изучения морфологических и анатомических признаков сырья / М.И. Волжанова, А.С. Хомик, В.В. Вандышев, С.Н. Суслина, В.А. Быков// Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. № 2. С. 185-191.
37. Володина, Т. А. Разработка состава, технологии и норм качества фитогеля репаративного действия / Т. А. Володина. Дисс. ... канд. фармацевт. наук., Волгоград, 2014.
38. Воробьев, Г.И. Основы колопроктологии. / Г. И. Воробьев. Ростов-на-Дону, 2006. – С. 414.
39. Воробьев, В.В. Стационарзамещающая медицинская помощь в хирургии / В. В. Воробьев // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. М., 2009. № 3–4. С. 6–8.
40. Воробьев, Г.И. Амбулаторные хирургические вмешательства у больных с проктологическими заболеваниями / Г.И. Воробьев, А.Д. Турутин, В.Г. Зайцев // Хирургия. - 2001. - № 1. - С.74-79. 26

41. Воробьева, В.М. Методология разработки лекарственных препаратов для местной терапии ожогов пищевода / В.М. Воробьева, Д.Г. Полухин, Л.А. Крафт, Л.Е. Кудрикова, Ю.Г. Мотин. // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 8-1. С. 128-133.
42. Воронина, Т.А. Фармакологические эффекты и клиническое применение препаратов пантогам и пантогам актив / Т.А. Воронина, С.А. Литвинова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 8. С. 132-139.
43. Воскобойникова, И.В. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова // *Хим.-фармац. журн.* – 2005. – Т. 39. – С. 22-28.
44. Вулф, Р. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. / К. Вулф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд. – Второе русское издание. – М., «практика», 2007. – 1248 с.
45. Гаврилин, М.В. Изучение способов стабилизации водных извлечений из цветков ромашки, календулы, травы тысячелистника// М.В. Гаврилин, Т.А. Шаталова, А.Ю. Айрапетова, Л.А. Мичник, О.В. Мичник, Л.И. Карпеня. // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*.-2010.- т. 12, № 1(8).- с. 2019-2022.
46. Гаевая, Л.М.: Влияние новых конденсированных производных на мозговое кровообращение /Л.М. Гаевая // Автореф. ... дисс. канд. биол. наук, Купавна, 1990.
47. Галашелишвили, Л.В. Разработка технологии и изучение противовоспалительной активности таблеток «Бронхотим» / Л.В. Гавашелишвили, Э.Ф. Степанова, М.А. Огай // В сборнике: разработка и маркетинг новой фармацевтической продукции Пятигорск, 2003. С. 106-108.

48. Галашелишвили, Л.В. Разработка технологии и фармакологическое исследование лингвальных таблеток на основе экстракта чабреца и хлорофиллипта / Л.В. Гавашелишвили, А.М. Шевченко // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16. №4. С.194.
49. Гаммерман, А.Ф. Лекарственные растения (Растения-целители) /А.Ф. Гаммерман, Г.Н. Кадаев, М.Д. Шупинская, А.А. Яценко-Хмелевский. – М.: «Высшая школа». - 2-ое издание, 1975
50. Глазников, Л.А. Применение бемитила для профилактики профессиональной тугоухости /Л.А. Глазников [и др.] //Физиол. активные вещества. – 193.-вып.5. -с.20-23
51. Гончарова, Т.А. Энциклопедия лекарственных растений: (лечение травами): В 2-х тт. / Т.А. Гончарова. М.: Изд. Дом МСП, 1997. – т.1. - 560 с., т.2 - 528 с.
52. Горбунова, Т.А. Атлас лекарственных растений. / Т.А. Горбунова. М.: Аргументы и факты, 1995 – 352 с.
53. Гороховатский, Ю.И. Бемитил как одно из средств комплексной профилактики острой сердечной недостаточности при ишемии и реперфузии миокарда / Ю.И. Гороховатский [и др.] // Мат. 4-го Всеросс. Съезда анестезиологов и реаниматологов .-М. -1994. -с. 149-150
54. Горяинов, С.В. Сравнительное исследование образцов масла семян *Argania spinosa*, полученных разными способами, методами ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии / С.В. Горяинов, З. Лабзиуи, А.М. Алиев, С.Н. Суслина, В.В. Вандышев, Г.А. Калабин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.–2013.– №4.– С.10–15.
55. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – Т.1. – Москва, 2015. – 1470 с., Т.2. – 1040 с., Т.3. – 1294 с.

56. Густафссон, Д. Фармацевтический препарат, содержащий низкомолекулярный ингибитор тромбина и его пролекарство/ Д. Густафссон патент на изобретение RUS 2252783 19.04.2000
57. Гэрст, М.Е. Производные бензимидазола и фармацевтические композиции, содержащие пролекарство ингибитора протонного насоса / М.Е. Гэрст, Д. Сэчс, Д.М. Шин патент на изобретение RUS 2232159 09.08.1999
58. Дёмин, М.С. Изучение жирнокислотного состава хладонового экстракта плодов ноготков лекарственных/ М.С. Дёмин, В.И. Осипов, Н.Б. Демина, В.А. Быков// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010. Т. 8. №4. С. 52-56.
59. Демина, Н.Б. Разработка рецептуры и технологии таблеток с экстрактом босвеллии / Н.Б. Демина., М.Н. Анурова, Т. Асфура // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 4(4). С. 12-22.
60. Дж. Харбон Введение в экологическую биохимию/ Дж. Харбон// перевод с англ. к.б.н. Г.Л. Клячко-Гурвич и к.б.н. Л.А. Яковлевой под редакцией д.б.н Б.М. Граевской; М.: «Мир» 1985.
61. Дзюба, В.Ф. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизации ректальных суппозиторий на основе пантогама и кислоты янтарной / В.Ф. Дзюба, А.И. Сливкин, С.Н. Суслина, Д.А. Сливкин, Е.В. Филонова, А.С. Беленова // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация.–Воронеж изд. ВГУ, 2010. – №2. –С. 157–166.
62. Дивигора, И.В. Исследования в области технологии производства желатиновых капсул/ И.В. Дивигора //Автореф. ... дис. канд. фарм. наук.— Харьков, 1981.
63. Дитковская, А.Г. Создание таблеток триметазидина методом прямого прессования / А.Г. Дитковская [и др.] // Фармация. – 2007. - № 3. – С. 22-24.

64. Дубенцева, О.М. Разработка и исследование геля с композицией экстракта листьев красного винограда и гепарина /О.М.Дубенцева, М.Б.Сапожкова (М.Б.Каплун), Т.П. Калмыкова, С.Н.Суслина// Материалы II Международной студенческой научной конференции – Клинические и теоретические аспекты современной медицины.– 2010. – С.211.
65. Дул, В.И. Фармакогностическое изучение и стандартизация винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) листьев красных и сухого экстракта на его основе./ В.И. Дул// Автореф. дисс. канд.фарм.н., Москва, 2014.
66. Евглевская, Е.П. Янтарная кислота: общие сведения, биологическая активность, перспектива применения в медицине, ветеринарии и животноводстве / Е.П. Евглевская, Д.А. Трощенко// В сборнике: инновационная деятельность в модернизации АПК Материалы Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. В 3 частях. 2017. С. 241-244.
67. Евтухова, О.М. Содержание биологически активных соединений в плодах калины и жимолости, произрастающих в Красноярском крае / О.М. Евтухова, Н.Ю. Теплюк, В.М. Леонтьев, Г.В. Иванова // Химия растительного сырья Содержание биологически активных соединений в плодах калины и жимолости, произрастающих в Красноярском крае. - С. 77-79.
68. Езерский, М.Л. Методы определения технологических характеристик фармацевтических порошков. Насыпной вес, объемная плотность, сыпучесть, угол откоса, слипаемость, сопротивление сдвигу / М.Л. Езерский // Хим. –фармац. журн. –1977. – Т. 11 № 8. – С. 98 – 114.
69. Езерский, М.Л. Об измерении сыпучести порошков антибиотиков/ М.Л. Езерский // Хим.-фармац. журнал. - 1970. - № 7. - С. 54 - 57.
70. Емшанова, С. В. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ /С.В. Емшанова, Н.П. Садчикова, А.П. Зуев // Химико-фармацевтический журнал. - 2007. - Т. 41, N 1. - С. 41 - 49.

71. Емшанова, С. В. Промышленный контроль формы и размера частиц лекарственных субстанций /С.В. Емшанова // Фармацевтические технологии и упаковка. - 2007. - N 10. - С. 48 - 57.
72. Еремина, А.В. Фитохимическое изучение и стандартизация лекарственных средств и биологически активных добавок из продуктов переработки Винограда культурного (*Vitis vinifera L.*)/ А.В. Еремина// дис. ... канд. фарм. наук. – М., 2005.
73. Жарков, Е.Е. Комплексное лечение хронической анальной трещины/ Е.Е. Жарков// Автореф. дис.... канд. мед. наук. - Москва, 2009. - 22 с.
74. Жизнь растений в 6 т, т4. Мхи, плауны, хвощи, папоротники, голосеменные растения; т.5 (2) Цветковые растения /под ред. А.Л. Тахтаджяна.-М.: Просвещение,1978.-Т.4.-447с.; т.5 (2).-510с.
75. Зайчик, А. Ш. Цинга и действие мегадоз витамина С / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов // Основы патохимии— СПб, 2000. — С. 375—379.
76. Зологина, В.Г. Технология комплексной переработки плодов рябины обыкновенной/ В.Г. Зологина// Автореф. дисс.канд.техн.н. Красноярск 2005.
77. Иванов, В.А., Разработка технологии получения продуктов из калины обыкновенной / В.А. Иванов//Автореферат диссертации канд. техн. Наук. – Красноярск. – 2011.
78. Иванов, В.Д. Жирнокислотный состав липидов калины обыкновенной (*Viburnum opulus L.*) / В.Д. Иванов, В.П. Иванов, Р.В. Бобылев, Е.Я. Ладыгина // Фармация. 1984. -Т. 33.-№4.-С. 26-28.
79. Иванов, В.Д. Изучение химического состава плодов калины обыкновенной *Viburnum opulus L.*/ В.Д. Иванов, Е.Я. Ладыгина // Фармация. 1983. - Т. 32. - № 3. - С. 13-15.
80. Иванов, В.Д. Химический состав различных видов калины (*Viburnum L.*) / В.Д. Иванов, Е.Я. Ладыгина // Фармация. 1983. - Т. 32. - № 1. - С. 65-70

81. Иванов, В.Д. Аминокислотный состав различных органов калины обыкновенной *Viburnum opulus L.* / В.Д. Иванов, Е.Я. Ладыгина, Н.Ф. Комиссаренко // Фармация. -1985.-Т. 34.-№5.-С. 8-10.
82. Иванова, А.В. Янтарная кислота в реабилитации новорождённых, перенёсших асфиксию/ А.В. Иванова, Г.Ф. Султанова// Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 5. № 2. С. 94.
83. Ивницкий, Ю.Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррективы функционального состояния резистентности организма / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Софронов. Монография. Санкт-Петербург: Лань , 1998. 82 с.
84. Ильясова, С.М. Сравнительное исследование сырья и фитопрепаратов калины обыкновенной и калины городовина/ С.М. Ильясова// Автореф. дисс. канд.фарм.н. Москва 2006.
85. Кабишев, К.Э. Фитопрепараты в отечественной дерматологической практике /К.Э. Кабишев//Вестник ВГУ.-2005. -№1.-С.189-204
86. Кадырова, Р.Г. Янтарная кислота и ее свойства/ Р.Г. Кадырова, Г.Ф. Кабиров, В.М. Гильметдинов. Монография, М-во образования и науки Рос. Федерации, Казан. гос. энергет. ун-т. Казань, 2005. 99 с.
87. Казаринов, Н.А. Итоги и перспективы развития производства твердых лекарственных средств/ Н.А. Казаринов [и др.] //Фармаком (Харьков), 1999 г. Специальный выпуск к V съезду фармацевтов Украины.
88. Каланов, Р.Г. Комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний с применением масла калины / Р.Г. Каланов, А.Г. Хасанов, И.Н. Астахова, В.И. Баталова // Здравоохр. Башкортостана. – 1997.- Вып.3. – С.34-38
89. Каплун, М.Б. Изучение состава экстракта листьев винограда и мягкой лекарственной формы с композицией экстракта и гепарина методом масс-спектрометрии DART / М.Б Каплун, М.В. Овчаров, Ю.Ю. Хомяков, С.Н. Суслина и др. // Материалы IV Всероссийской конференции – школы – Фундаментальные вопросы масс-

- спектрометрии и ее аналитические применения. – Звенигород, 2010. – С. 113.
90. Каплун, М.Б. Разработка и исследование аппликационной формы с экстрактом листьев красных винограда / М.Б. Каплун, О.М. Дубенцева, Т.П. Калмыкова, С.Н. Суслина // Материалы 4-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармообразование – 2010» – Ч. 2. – Воронеж, ИПЦ ВорГУ, 2010. – С. 169.
91. Карбушева, Е. Ю. Выбор вспомогательных веществ при разработке таблеток тропоксин/ Е.Ю. Карбушева// Фармация. № 3. 2012 С. 38-40
92. Кариева, Е.С. Влияние некоторых вспомогательных веществ на качественные показатели прессуемой массы. // Е.С. Кариева, Х.М. Юнусова // Актуальные проблемы образования, науки и производства в фармации, Сборник научных трудов, Ташкент. – 2005. – С. 16 – 17.
93. Каримова, А.Р. Липиды и липофильные компоненты плодов калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.) в процессе созревания / А.Р. Каримова, С.Г. Юнусова, Е.Г. Галкин, Н.И. Федоров, М.С. Юнусов // Изв. АН. Сер.хим. 2004. - № 1. - С. 235240.
94. Каримова, А.Р. Липиды, липофильные компоненты и биологически активные фракции семян *Viburnum opulus* L. / А.Р. Каримова, С.Г. Юнусова, С.И. Масленников, Е.Г. Галкин, Т.С. Юнусов, В.В. Шерешовец, М.С. Юнусов // Химия природ, соедин. 2000. - № 6. - С. 447-450
95. Катханов, А.М. Иммунопрофилактика и лечение стафилодермий с использованием специфических и неспецифических иммунопрепаратов /А.М. Катханов, М.М. Тлиш //Куб. науч. Мед. Вестник.-1995.-№5-6, с.41-43.
96. Кафьян, А.Р. Фитохимическое изучение жома плодов крыжовника / А.Р. Кафьян//Автореф. дисс. канд.фарм.н., Москва, 2010.

97. Кирсанова, Г.Ю. Поиск и изучение противоишемических и антиаритмических средств брадикардического типа действия среди производных 2-меркантобензимидазола / Г.Ю. Кирсанова// Дисс. ... канд. биол.наук.-Москва, 1995.
98. Кислухина, О.В. Витаминные комплексы из растительного сырья / О.В. Кислухина. М.: ДеЛи принт,2004.- 308с.
99. Ковшова Н.В.: Разработка состава и технологии лекарственных форм бемитила // Ковшова Н.В. Дисс. ... канд. фармац.наук., Москва, 2009.
100. Концевой, В.А. Пантогам в повседневной психиатрической практике/ В.А. Концевой, В.Г. Ротштейн, М.Н. Богдан, В.В. Ряховский// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 12. С. 34-40.
101. Коржавых, Э.А. Номенклатура лекарственных форм: справочное пособие / Э.А. Коржавых// – М., 2004. – С. 126.
102. Корягин, Д.А. Эволюция технологии производства твердых лекарственных форм за последние 20 лет / Д.А. Корягин // Производство лекарств по GMP. – Москва: «Медицинский бизнес», 2005. – С. 183-187.
103. Кравцова, О.Ю. Оценка биоэквивалентности препаратов-дженериков лоратидина / О.Ю. Кравцова, С.К. Алексеева, С.Н. Суслина // Актуальные вопросы клинической фармакологии.– М., 2008. – С. 105.
104. Крамаренко, В.Ф. Токсикологическая химия / В.Ф. Крамаренко - К.: Выща шк. Головное изд-во, 1989. - 447 с.
105. Крученков, А.А. Влияние вспомогательных веществ на процесс растворения бефола из таблеток/ А.А. Крученков [и др.] // Фармация.- 1990.-Т. 39, №3.-С. 41-44.
106. Крылов, Н. Н. Хроническая анальная трещина/ Н.Н. Крылов // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 1. – С. 5-11.

107. Кузнецов, А.Н. Роль местных средств в терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей/ А.Н. Кузнецов, В.Ю. Богачев, И.А. Золотухин // *Consilium Medicum*. – 2007.-т.9.- №7.
108. Кузнецов, А.В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием / А.В. Кузнецов // *Фармация*. – 2002. - № 2. – С. 21-23.
109. Курочка, А.В. Роль нейромедиаторных систем в регуляции работоспособности при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями / А.В. Курочка // Дисс. ... канд. мед. наук., Москва, 1995.
110. Куцик, Р. В. Каланхоэ перистое (Бриофиллум чашечковый) *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. (Аналитический обзор) / Р. В. Куцик, Б. М. Зузук // *Провизор*. – 2004. – № 4; 5; 6.
111. Кучеров, Е.В. Лекарственные растения Башкирии: их использование и охрана / Е.В. Кучеров, Д. Н. Лазарева, В.К. Десяткин. Уфа: Башк. кн. из-во, 1989. – 272 с. – с.96-98.
112. Лабзиуи, З. Разработка и изучение олеогеля масла арганы / З. Лабзиуи, С.Н.Суслина // *Вестник РУДН Серия Медицина*. – 2013.– №2– С. 15–19.
113. Лабзиуи, З. Разработка технологий получения жирного масла арганы/Лабзиуи З., Суслина С.Н., Вандышев В.В., Хомик А.С., Алиев А.М.// *Фармация*. – 2013. –№2.–С. 33–36.
114. Лабзиуи, З. Создание лечебно-профилактических гелей с маслом арганы / З.Лабзиуи, Д.Д. Кривцова, Л.К.Шилкина, С.Н.Суслина// *Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции 28 сентября 2012 г. - Перспективы развития науки и образования.*– Ч. 11– Тамбов, 2012. –Изд. ТРОО «Бизнес-Наука-Общество». С. 79–80.
115. Лабзиуи, З. Технологико-фармакогностические исследования сырья *Argania spinosa* для оценки перспектив его комплексного

- использования / З.Лабзиуи, С.Н.Суслина, В.В. Вандышев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.–2013.– №10.– С. 28.
116. Лазар, С. Обоснование состава геля изосорбита динитрата для лечения хронической анальной трещины/ С. Лазар, С.Н. Суслина// Вестник РУДН, серия Медицина – 2013.- №4. С. 74-78.
117. Лазар, С. Разработка композиции для лечения анальных трещин/С. Лазар, С.Н. Суслина // Фармация (Специальный выпуск) – 2015, С.307-308.
118. Лазар, С. Разработка препаратов для лечения хронической анальной трещины/С. Лазар, С.Н. Суслина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2013. N 12.-С.23.
119. Лазар, С. Разработка состава и технологии геля с изосорбидом динитрата/С. Лазар, С.Н. Суслина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2015.- N 2.-С.46-47.
120. Лазар, С. Разработка состава и технологии аппликационных лекарственных форм для лечения анальных трещин // Лазар С. дисс. ... канд.фармац.наук., Москва, 2017.
121. Ланкин, В.З. Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, А.И. Каминный, Ю.Н. Беленков// Патогенез. – 2004.- №1. – С. 71-86.
122. Лапенко, В.Л. Получение антибактериального комплекса на основе сукцината хитозана / В.Л.Лапенко, А.И. Сливкин, А.С. Беленова, Д.А. Сливкин, С.Н. Суслина // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.– 2013. – №2.– С.195–199.
123. Лапшина, Н.В. Биофармацевтическая и фармакокинетическая оценка лекарственной формы актопротекторного действия / Н.В. Лапшина,

- С.Н. Суслина, К.В. Алексеев, С.Н. Орехов // Фармация. – 2004. – № 4 (28). – С. 203–208.
124. Лапшина, Н.В. Изучение кинетики растворения бемитила из капсулированной лекарственной формы / Н.В. Лапшина, С.Н. Суслина, К.В. Алексеев, И.А. Зими́на // В сборнике «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, РУДН, 2006. – С. 296.
125. Лапшина, Н.В. Подбор вспомогательных веществ при разработке состава таблеток бемитила / Н.В. Лапшина, С.Н. Суслина, И.А. Зими́на, К.В. Алексеев // Материалы научно-практической конференции: Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация). – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 93–94.
126. Лапшина, Н.В. Разработка норм качества капсул бемитила / Н.В. Лапшина, С.Н. Суслина, К.В. Алексеев, И.А. Зими́на // Материалы XIV Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2007. – С. 839.
127. Лапшина, Н.В. Разработка норм качества таблеток бемитила / Н.В. Лапшина, С.Н. Суслина, И.А. Зими́на, К.В. Алексеев // Материалы научно-практической конференции: Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация). – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 93.
128. Лапшина, Н.В. Разработка теста «Растворение» для лекарственной формы актопротекторного действия / Н.В. Лапшина, С.Н. Суслина, И.А. Зими́на, К.В. Алексеев // Материалы научно-практической конференции: Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация). – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 94.
129. Леони́дова, Ю. А., Экспериментальное изучение репаративных свойств масел семян календулы, энотеры и эхинацеи/ Ю.А. Леони́дова//

Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2012 (№ 1. 2012 С. 203-208).

130. Липкан, Г. Н. Применение плодово-ягодных растений в медицине/ Г.Н. Липкан. Киев, 1988. С. 120-122.
131. Лобанова, А.А. Масло плодов *Viburnum opulus* L. / А.А. Лобанова, С.В. Сысолятин, Г.В. Сакович, В.Г. Зимица. // Химия растительного сырья.- 1999. - №4. - С. 101–103.
132. Лобзин, В.С. Применение препарата бемитил для лечения нервно-мышечных заболеваний / В.С. Лобзин, В.Г. Пустозеров//Физиол. активные вещества.-1993.-Вып.5.-с.13-17
133. Лупанова, И.А. Зависимость биологической активности тритерпеновых гликозидов от строения гликозидного остатка/ И.А. Лупанова, М.Ф. Минеева, В.К. Колхир// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. Т. 9. №9. С. 4-7.
134. Лупанова, И.А. Изучение антиоксидантных свойств биологически активных веществ на примере флавоноидов/ И.А. Лупанова, Л.Б. Стрелкова, В.К. Колхир, М.Ф. Минеева // Человек и лекарство сборник материалов XIX Российского национального конгресса: тезисы докладов. редколлегия: Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, В.Н. Команцев. 2012. С. 399.
135. Лупанова, И.А. Подходы к разработке фитопрепаратов на основе тритерпеновых гликозидов как перспективного класса природных соединений / И.А. Лупанова, М.Ф. Минеева, В.К. Колхир // Человек и лекарство Сборник материалов конгресса. 2011. С. 508.
136. Лупанова, И.А. Применение специфических ферментных биотест-систем *in vitro* для исследования биологической активности некоторых природных соединений / И.А. Лупанова, М.Ф. Минеева, В.К. Колхир, Л.Б. Стрелкова, Т.А. Сокольская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. Т. 10. №1. С. 172-177.

137. Ляпунов, Н. А. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине/ Н.А. Ляпунов// Фармация. № 7. 2013 С. 44-49.
138. Макаркина, М.А. Биохимическая оценка сортов и гибридов красной смородины в связи с их использованием в селекции и производстве/М.А. Макаркина // Автореф. канд. дис. -Брянск, 2000
139. Макаркина, М.А. Химический состав ягод красной смородины сортов селекции внииспк и возможности его улучшения/ М.А.Макаркина, О.Д. Голяева // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук №3 2005 с.14-17
140. Маковская, И.С Анализ и перспективы использования калины в производстве плодово-ягодных сиропов функционального назначения. / Маковская И.С., Новоселов С.В. // Ползуновский альманах. – 2011. - №4/2. - С. 137-145.
141. Маринина, Т. Ф. Разработка лечебных и лечебно-профилактических средств на основе соков алоэ, каланхоэ и крапивы / Т. Ф. Маринина [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения : материалы съезда. - Великий Новгород, 2000. – С. 95 - 97.
142. Масесе, П.М. Изучение антимикробной активности лекарственной композиции с экстрактами эвкалипта и эхинацеи / П.М. Масесе, Т.В. Фатеева, П.Г. Мизина, И.Н. Зилфикаров // Фармация. 2016. Т. 65. №3. С. 40-42.
143. Масесе, П.М. Обоснование рационального состава комбинированного лекарственного фитосредства антимикробного и иммуностимулирующего действия / П.М. Масесе, П.Г. Мизина, И.Н. Зилфикаров //Тенденции науки и образования в современном мире. 2016. № 12-5. С. 18-20.
144. Масесе, П.М. Перспективные фармацевтические фитосубстанции для лечения воспалительных заболеваний полости рта / Масесе П.М. //

- Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. №3-2. С. 38-40.
145. Масесе, П.М. Разработка состава и технологии лекарственных форм с экстрактами эвкалипта прутовидного (*eucalyptus viminalis labill.*) и эхинацеи пурпурной (*echinacea purpurea moench*) для лечения воспалительных заболеваний полости рта : дисс. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.01 / Масесе Питер Мичиека; - Москва, 2017.
146. Масесе, П.М. Фитопрепараты эвкалипта (*eucalyptus*) и эхинацеи (*echinacea*) в терапии воспалительных заболеваний полости рта / П.М. Масесе, П.Г. Мизина, С.Н. Суслина, Т.Ю. Владимирова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. №6. С. 35-41.
147. Мацуока, Х. Новое производное глюкозола, его пролекарство и его соль и содержащий их терапевтический агент для лечения диабета/ Х. Мацуока, Т. Сато, М. Нисимото, Я. Като, М. Сакайтани, С.Х. Ли. патент на изобретение RUS 2386631 27.07.2005
148. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. /М. Д. Машковский. – 14-е изд. – М. : ООО “Издательство Новая Волна»: Издатель С. Б. Дивов, 2002. – Т. 1. – 540 с. – ISBN 5-7864-0128-6 ; Т. 2. –608 с.
149. Медведев, В.Э. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара / В.Э. Медведев, К.А. Албантова // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2. С. 40-43.
150. Медведев, Ж. Витамин С — средство от цинги или от болезней старости / Ж. Медведев // Еженедельник 2000 – 2008 – т.415 - №21.
151. Мешковский, А.П. Правила GMP для вспомогательных веществ/ А.П. Мешковский // Фарматека, № 6, 1998, стр. 37-41.
152. Мизина, П.Г. Композиция растительного происхождения в виде мицеллярного раствора / П.Г. Мизина, Н.И. Сидельников, С.М.

- Левачев, А.В. Панов, А.Е. Харлов, Ю.А. Кислицын, В.И. Осипов, С.Н. Суслина, П.М. Масесе. патент на изобретение RUS 2600795 19.11.2015
153. Мизина, П.Г. Исследование противовоспалительной активности фармацевтической композиции растительных экстрактов эхинацеи и эвкалипта с помощью специфической ферментной биотест-системы / П.Г. Мизина, Л.Б. Стрелкова, П.М. Масесе, И.Н. Зилфикаров, В.Н. Давыдова // Все материалы. Энциклопедический справочник. 2016. №10. С. 9-14.
154. Минеева, М.Ф. Оптимизация процесса создания фитопрепаратов с использованием специфических ферментных биотест-систем/ М.Ф. Минеева, В.К. Колхир, И.А. Николаева, И.В. Воскобойникова // Человек и лекарство Сборник материалов XVII Российского национального конгресса. Тезисы докладов. Научный редактор: Ю.Б. Белоусов. 2010. С. 678-679.
155. Минина, С. А. Оптимизация процесса таблетирования пармидина методом прямого прессования /С.А. Минина, С.В. Емшанова // Химико-фармацевтический журнал. - 1990. - N 8. - С. 67-69.
156. Михайлова, Н.А. Применение препарата пантогам у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза / Н.А. Михайлова // Лечение заболеваний нервной системы. 2010. № 1 (3). С. 48-49.
157. Мясищева, Н.В. Замораживание - эффективный способ консервирования ягод красной смородины/ Н.В. Мясищева, Е.Н. Артемова // Пищевая промышленность. 2007. № 12. С. 50-51.
158. Мясищева, Н.В. Реологические свойства желе из ягод красной смородины / Н.В. Мясищева, В.П. Корячкин, Е.Н. Артемова// Хранение и переработка сельхозсырья. 2008. № 10. С. 74-75.

159. Никитин, А.А., Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. / А.А. Никитин, И.А. Панкова – Л., Наука, 1982, 768 с. с.293-296.
160. Никитина, Е.В. Янтарная кислота и её соли как индивидуальные антиоксиданты и генопротекторы/ Е.В. Никитина, Н.К. Романова //Вестник Казанского технологического университета. 2010. № 10. С. 375-381.
161. Никитюк, В.Г. История, преимущества и современная классификация желатиновых капсул / В.Г. Никитюк, Н.А. Шемет // Провизор. – 1999. - № 2. – С. 32-34.
162. Никитюк, В. Г. Некоторые особенности технологии получения капсул, подбора композиций желатиновых масс и наполнителей / В. Г. Никитюк, Н. А. Шемет // Провизор. – 1999. - № 4. – С. 22-24.
163. Николаева, И.А. Изучение молекулярных механизмов действия тритерпеновых гликозидов с применением специфических ферментных биотест-систем/ И.А. Николаева, М.Ф. Минеева, В.К. Колхир // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции Сборник научных трудов. Пятигорская государственная фармацевтическая академия; под редакцией М.В. Гаврилина. Пятигорск, 2010. С. 477-479.
164. Николаевский, В.А. Сравнительное изучение (экспериментальная оценка) ноотропной активности препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной / В.А. Николаевский, Д.А. Сливкин, А.С. Беленова, С.Н. Суслина, П.А. Федосов, Н.А. Великанова, А.И. Сливкин //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2013. № 1. С. 121.
165. Никульников, П.И. ХВН при варикозной болезни нижних конечностей. Патогенез. Лечение / П.И. Никульников, Г.Г. Влайков, А.А. Гуч // Здоров'є України. – №92. –2004.

166. Новиков, А.Н. Методология научных исследований / А.Н. Новиков, Д.А. Новиков. М.: Либроком. 2010– 280 с.
167. Новиков, В.С. Иммунофизиология экстремальных состояний / В.С. Новиков, В.С. Смирнов//СПб.:Наука,. -1995. -172с.
168. Новиков, В.С. Корректировка функционированных состояний при экстремальных воздействиях /В.С. Новиков, Е.Б.Шустов, В.В. Горанчук//СПб.: Наука.-1998.-543с.
169. Нуралиев, Ю. Лекарственные растения / Ю. Нуралиев. издание 2–ое, исправленное, Душанбе «МАОРИФ» 1989.
170. Осипов, В.И. Метаболомика растений: основы технологии и области применения / В.И. Осипов, Н.И. Сидельников, В.А. Быков // Биотехнология: состояние и перспективы развития материалы VIII Московского Международного Конгресса. ЗАО «Экспо-биохим-технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2015. С. 170-171.
171. Патент №. 2438649 С2 Косметическое средство с повышенной интенсивностью и устойчивостью запаха: №. 2438649 Рос. Федерация/ Бановски Бернхард (DE), Герке Томас (DE), Шульце Цур Више Эрик (DE), Фабер Вернер (DE), Лан Вольфганг (DE), Бауэр Андреас (DE) (73) Патентообладатель(и): Хенкель АГ унд КО. КГаА (DE). – Заявл. 20.01.2010; опубл.: 10.01.2012 Бюл. № 1.
172. Патент №. 2595799 Композиции для лечения анальных трещин в форме крема: №. 2595799 Рос. Федерация/ Суслина С. Н. (RU), Мизина П. Г. (RU), Лазар Симон (SY), Никифорова Е.Б. (RU), и др. - Заявл. 14.05.2015; опубл. 27.08.2016, Бюллетень № 24
173. Патент №2538079 Композиции для лечения анальных трещин: №2538079Рос. Федерация/ Суслина С. Н. (RU), Мизина П. Г. (RU), Лазар Симон (SY) и др.- Заявл. 30.12.2013; опубл. 10.01.2015, Бюллетень № 1

174. Паутова, Е. Антигистаминные препараты / Е. Паутова //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2010. № 5. С. 13-16.
175. Плотников, М.Б. Антигипоксические и антиокислительные свойства бемитила/М.Б. Плотников [и др.]/БЭБ и М, 1989.-№5.-С.583-585
176. Пономарева, С.Ю. Масло семян граната, как источник фитоэстрогенов / С.Ю. Пономарева, В.В. Вандышев, С.Н. Суслина// В сборнике «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва, РУДН , 2006. – С. 403.
177. Пономарева, С.Ю. Семена *Punica granatum* L. – источник биологически активных веществ / С.Ю. Пономарева, С.Н. Суслина, А.С. Хомик, В.В. Вандышев // Материалы IV Российской научно-практической конференции – Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными и природными ресурсами и создания функциональных продуктов.– М., РАЕН, 2007. – С. 102–103.
178. Попков, В.А., Опыт использования фитопрепаратов на основе пищевого растительного сырья для профилактики и коррективки воспалительных патологий мочеполовой системы / В.А. Попков, А.Н. Фетисова, О.В. Нестерова, И.А. Самылина // Вестник РАМН. – 2001. - №2. – с. 11-13.
179. Путырский, И. Здоровая кожа и растительные средства / И. Путырский, В. Прохоров. – М.: Махаон; Мн.: Книжный дом, 2000. – 192 с.
180. Путырский, И. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / И. Путырский, В. Прохоров. – Мн.: Книжный Дом; М.: Махаон, 2000. 656 с.
181. Пучкова, Т.В. Основы косметической химии. Базовые положения и современные ингредиенты / Т.В. Пучкова [и др.].– М.: ООО «Школа косметических химиков», 2011.–

182. Раева, А. А. Изучение метаболома листьев березы с целью создания лекарственного препарата / А.А. Раева // Дисс. ... канд.фармац.наук., Москва, 2011.
183. Разуваев, Н.И. Комплексная переработка вторичных продуктов виноделия / Н.И. Разуваев. М.: Пищ. Пром., 1975. 121с.
184. Ратников, В.И. Фармакологическая регуляция адаптации иммунной системы к экстремальному воздействию острой гипоксии. Фармакологическая регуляция состояния дезадаптации/В.И. Ратников, Л.И. Ратникова //М.: Медицина.-1986.
185. Ройман, Е.В. Антитромбические средства местного применения /Е.В. Ройман// Справочник поликлинического врача. – 2007. - №12.- с.65-66.
186. Саматадзе, Т.Е. Сравнительный анализ кариотипов трех видов *Macleaya* – продуцентов комплекса изохинолиновых алкалоидов /Т.Е. Саматадзе, А.В. Амосова, С.Н. Суслина, Т.Н. Загуменникова, А.Н. Цицилин, В.А. Быков, А.В. Зеленин, О.В. Муравенко// Известия Российской академии наук. Серия биологическая. –2012. –№ 6. – С. 601.
187. Сапожкова, М.Б. (Каплун М.Б.) Изучение состава экстракта листьев винограда и мягкой лекарственной формы с композицией экстракта и гепарина методом масс-спектрометрии DART/М.Б. Сапожкова (М.Б.Каплун), М.В.Овчаров, Ю.Ю.Хомяков, С.Н.Суслина,Е.С. Чернецова // Сборник Четвертой Всероссийской конференции-школы –Фундаментальные вопросы масс-спектрометрии и её аналитические применения. –2010. – С.98.
188. Сапожкова, М.Б. (Каплун М.Б.) Разработка и исследование аппликационной формы с экстрактом листьев красного винограда/М.Б. Сапожкова (М.Б. Каплун), О.М. Дубенцева, Т.П. Калмыкова, С.Н. Суслина// Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции

- «Фармобразование-2010» –Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ. – 2010. – С.169.
189. Сапожкова, М.Б. Исследования по разработке технологии получения противоварикозного геля /М.Б. Сапожкова, Т.П.Калмыкова, С.Н.Суслина// Химико-фармацевтический журнал. – 2012. –№5. – С.35–38.
190. Сапожкова, М.Б. Капсулированная лекарственная форма с экстрактом листьев винограда и аскорбиновой кислотой /М.Б. Сапожкова, С.Н. Суслина, Р.А. Абрамович // Естественные и технические науки.– 2012. – №2. – С.193–195.
191. Сапожкова, М.Б. Совершенствование методики определения флавоноидов в метаболоме растений и комплексном лекарственном препарате на их основе /М.Б. Сапожкова, Н.Г. Жарова, Т.П. Калмыкова, Г.М. Дрогова, С.Н. Суслина, В.А. Быков// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.– 2012. – №5. – С.3–8.
192. Сапожкова, М.Б. Разработка комплексных лекарственных препаратов для лечения хронической венозной недостаточности.// Дисс. ... канд. фармац. наук, Москва, 2012.
193. Сафарова, Т.П. Клинико-фармакологическое обоснование дифференцированной психофармакотерапии больных с астеническими расстройствами /Т.П. Сафарова//Автореф. дисс. ... канд. мед. наук., Москва, 1997.
194. Сафонова, О.А. Влияние фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана на активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в тканях крыс при ишемии/реперфузии головного мозга / О.А. Сафонова, А.И. Сливкин, Т.Н. Попова, С.Н. Суслина, Д.А. Сливкин, Е.А. Мартынова, Е.С. Седова // Проблемы здоровьесбережения дошкольников, учащихся и

- студентов. Новые здоровьесберегающие тенденции в фармации и медицине Материалы Всероссийской с международным участием научно-практической конференции . Под общей редакцией: И.В. Ручкин, С.Б. Короткова. 2011. С. 425-428.
195. Сафонова, О.А. Влияние фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана на свободнорадикальный гомеостаз тканей крыс при ишемии/реперфузии головного мозга / О.А. Сафонова, А.И. Сливкин, Т.Н. Попова, С.Н. Суслина, Д.А. Сливкин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. Т. 9. № 9. С. 44-48.
196. Сафонова, О.А. Оценка церебропротекторного действия фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана при развитии ишемии/реперфузии головного мозга у крыс / О.А. Сафонова, А.И. Сливкин, Т.Н. Попова, С.Н. Суслина, Д.А. Сливкин, Т.А. Сухомлинова // Симбиоз Россия 2011 Материалы IV Всероссийского с международным участием конгресса студентов и аспирантов-биологов. 2011. С. 66-68.
197. Сафонова, О.А. Активность аконитатгидратазы и содержание цитрата в тканях крыс при действии фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана на фоне ишемии/реперфузии головного мозга / О.А.Сафонова, Д.А. Сливкин, Т.Н. Попова, С.Н. Суслина, А.И. Сливкин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. –2012.–№9.– С. 55–59
198. Сибиряк, С.В. Взаимодействие иммунной системы и монооксигеназной системы печени в фармакологическом эффекте иммуностимуляторов: теоретические и прикладные аспекты / С.В. Сибиряк // Дисс. ... докт. мед. наук., Уфа, 1996.
199. Сизяков, С.А. Современные вспомогательные вещества в технологии прямого прессования / С.А. Сизяков [и др.] // Фармация. –2008. – № 4. – С. 52–56.

200. Скалозубова, Т.А. Изучение метаболома сырья и лекарственных форм крапивы двудомной / Т.А. Скалозубова // Автореф. дисс. канд.фарм.н., Москва, 2013.
201. Сливкин, Д.А. Антиамнестический эффект новых препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной / Д.А. Сливкин, А.С. Беленова, В.А. Николаевский, С.Н. Суслина // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ Материалы 5-й Международной научно-методической конференции "Фармобразование - 2013". 2013. С. 516-519.
202. Сливкин, Д.А. Изучение ноотропной активности новых препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной / Д.А. Сливкин, А.С. Беленова, В.А. Николаевский, С.Н. Суслина, П.А. Федосов, Н.А. Великанова, А.И. Сливкин // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ Материалы 5-й Международной научно-методической конференции "Фармобразование - 2013". 2013. С. 519-522.
203. Сливкин, Д.А. Разработка методов стандартизации новых ноотропных препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной с использованием физико-химических методов / Д.А. Сливкин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011. № 1. С. 177.
204. Сливкин, Д.А. Хитозан для фармации и медицины / Д.А. Сливкин, В.Л. Лапенко, О.А. Сафонова, С.Н. Суслина, А.С. Беленова // Вестник Воронежского государственного университета Серия: Химия, Биология, Фармация. –2011.– №2. – С.206–224.
205. Сливкин, Д.А. Проект фармакопейной статьи «суппозитории с пантогамом и кислотой янтарной «Пантоякс» / Д.А. Сливкин, В.Ф. Дзюба, Е.Ю. Турбина, С.Н. Суслина, А.И. Сливкин, А.А. Смирных //

- Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. –2012.– №2.– С.260–265.
206. Слободенюк, Т.Ф. Нейропротекторные свойства ноотропов при черепно-мозговой травме в условиях нормобарической гипоксической тренировки / Т.Ф. Слободенюк // Забайкальский медицинский вестник. 2017. № 1. С. 128-136.
207. Смирнов, А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты/ А.В. Смирнов // Физиол.актив.вещ-ва.-Киев.-1993.-Вып.25. С. 5-8.
208. Смирнов, А.В. Опыт и перспективы применения бемитила – препарата из нового фармакологического класса актопротекторов /А.В. Смирнов// Новые лекарственные препараты. Экспресс – информация.- 1991.-вып.7-9. С.33-39.
209. Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. 2014. Т. 18. № 2. С. 33-41.
210. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитофармакология : руководство для врачей /С. Я. Соколов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2000. – 976 с.
211. Солдатский, Ю.Л. Выбор оптимального средства для местного лечения фарингита у детей / Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, С.Ф. Гаспарян и др. // Здоровье ребенка. 2014. №1 (52). С. 105 – 109.
212. Сосипатрова, А.А. Биологически активные вещества сухого экстракта листьев березы: идентификация и количественное определение соединений нефенольной природы методом ГХ-МС / А.А. Сосипатрова, В.И. Осипов, Н.Б. Демина, В.А. Быков // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. Т. 9. №7. С. 15-23.

213. Столыпин, В. Требования GMP - GPR к фармуупаковке / В. Столыпин, Л. Гурарий // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2005. № 5. С. 70-72.
214. Сульдин, А.С. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при таблетировании методом прямого прессования / А.С. Сульдин [и др.] // VIII Международный конгресс молодых ученых «Науки о человеке»: Сборник научных трудов, Томск. – 2007. - С. 238 – 240.
215. Суслина, С.Н. Разработка методов стандартизации новых ноотропных препаратов на основе пантогама и кислоты янтарной с использованием физико-химических методов / С.Н. Суслина, В.Ф. Дзюба, А.И. Сливкин, Е.В. Филонова, Д.А. Сливкин, А.Н. Лукин // Вестник Воронежского государственного университета Серия: Химия, Биология, Фармация. –2011.– №1.– С.177–185.
216. Суслина, С.Н. Разработка сиропообразной лекарственной формы ноотропного действия на основе пантогама, кислоты янтарной и хитозана, / С.Н. Суслина, А.И. Сливкин, М.А. Веретенникова, В.Ф. Дзюба, Д.А. Сливкин, В.А. Николаевский, А.С. Беленова, М.И. Рецкий // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. –2013.– № 1.– С. 200–206.
217. Суслина, С.Н. Сравнительное изучение стабильности мягких лекарственных форм ноотропного действия суппозиторий / С.Н. Суслина, Д.А. Сливкин, В.Ф. Дзюба, А.А. Смирных, А.И. Сливкин, А.С. Беленова, Е.Ю. Турбина, М.А. Веретенникова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. –2012. –№ 1.– С.220–229.
218. Суслина, С.Н. Изучение микробиологической чистоты и стабильности новых таблетированных лекарственных форм ноотропного действия / С.Н. Суслина, Д.А. Сливкин, Е.В. Филонова, А.И. Сливкин, А.С. Беленова, М.А. Веретенникова // Вестник Воронежского

- государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.– 2012. –№ 1.– С. 164–167.
219. Сушкова, В.И. Безотходная конверсия растительного сырья в биологически активные вещества. / В.И. Сушкова, Г.И. Воробьева. М.: ДеЛи принт, 2007. 204 с.
220. Сян, Ц.Н. Мезилатное пролекарство леводопы, его композиции и применение / Ц.Н. Сян, С. Дай, С.С. Чжоу, Ц. Ли, М.К. Нгуйен // патент на изобретение RUS 2429223 04.12.2006
221. Тареева, Н. В. Каланхин – препарат из теплицы / Н. В. Тареева [и др.] // Химия, технология, медицина. Сборник научных трудов, посвященный 70-летию Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений. – М., 2000. – С. 46-49.
222. Тевяшова, А.Н. Создание пролекарств на основе антрациклиновых антибиотиков / А.Н. Тевяшова // Тонкие химические технологии. 2014. Т. 9. № 6. С. 11-25.
223. Тенцова, А.И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств/ А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин // М.: Медицина 1974. -334с.
224. Тицкая, Е.В. Янтарная кислота как фактор сезонной оптимизации функционирования системы энергопродукции у больных остеоартрозом в условиях средних широт / Е.В. Тицкая, Е.Ф. Левицкий // Академическая наука - проблемы и достижения материалы IV международной научно-практической конференции. н.-и. ц. «Академический». 2014. С. 28.
225. Тюляев, А.И.: Разработка капсулированных лекарственных форм на основе микрокристаллической целлюлозы и методов их стандартизации /А.И. Тюляев// Дисс. ... канд.фарм.н., Москва, 2004. .
226. Тянь, Е.В. Система геометрического моделирования фармацевтических упаковок с заданными показателями качества / Е.В. Тянь, А.Н. Полосин, Т.Б. Чистякова // Труды международной конференции

- "Системы проектирования, технологической подготовки производства и управления этапами жизненного цикла промышленного продукта (CAD/CAM/PDM - 2014)" Под редакцией Толока А.В.. 2014. С. 125-129.
227. Ушкалова, Е.А. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия/ Е.А. Ушкалова // Новая аптека. - 2001. - № 10. - С.17-23.
228. Фесюк, А.Ф.: Фармакологическая корректировка работоспособности после воздействия фосфорорганических соединений. Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук, Москва, 1990.
229. Хабибулина, Н.В. Использование соевого шрота для получения биологически активных веществ и оценка их функциональной активности / Н.В. Хабибулина // Автореф. дисс. канд.техн.н., Москва, 2012.
230. Хадыева, А. А.: Усовершенствование методов лечения больных с анальной трещиной / А. А. Хадыева //дисс. ... канд. мед. наук., БГМУ, Уфа, 2011.
231. Хазиева, Ф.М. Селекция лекарственных растений с применением метаболомного анализа / Ф.М. Хазиева, И.Н. Коротких, В.И. Осипов // Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2015. № 55. С. 267-272.
232. Хомик, А.С. Изучение состава липидной фракции метаболома плодов *Ribes rubrum* L. и разработка технологии получения жирного масла / А. С. Хомик, О. А. Семкина, С. Н. Суслина, В.А. Быков // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. № 9. М.: 2011. С. 8-13
233. Хомик, А.С.: Фармакогностическое изучение *Ribes rubrum* L., *Punica granatum* L., *Oenothera biennis* L. и разработка технологий получения субстанций на их основе /А.С. Хомик // Дисс. ... канд.фармац. наук., Москва, 2012.

234. Хомик, А.С. Разработка методик приготовления микропрепаратов для установления подлинности свежего лекарственного растительного сырья / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, С.Н. Суслина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – № 1. – С. 27–32.
235. Хомик, А.С. Фармакогностическое изучение обезжиренных плодов *Ribes rubrum* L. / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, С.Н. Суслина // Материалы XVI Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2009. – С. 760.
236. Хомик, А.С. Фармакогностическое изучение отходов производства жирных масел из семян, накапливающих эссенциальную жирную кислоту типа ω -6 / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, С.Н. Суслина // Научные труды IX Международного конгресса – Здоровье и образование в XXI веке. – М., РУДН, 2008. – С. 558–559.
237. Хомик, А.С. Фармакогностическое изучение семян *Punica granatum* L. в качестве источника биологически активных веществ / А.С. Хомик, В.В. Вандышев, С.Ю. Пономарева, С.Н. Суслина, В.И. Шейченко, В.В. Семикин // Материалы XVI Российского национального конгресса – Человек и лекарство. – М., 2009. – С. 760.
238. Цыганок, С.С. Эффективность экстракта красных листьев винограда в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей / С.С. Цыганок, А.П. Парахонский // Успехи современного естествознания.-2008.-№ 7.
239. Чернобровина, А.Г. Применение пищевкусовой добавки из красной смородины в кондитерской промышленности / А.Г. Чернобровина, Н.В. Осташенкова, Е.В. Алексеенко, И.Б. Кобелева, А.В.Никитин. // Хранение и переработка сельхозсырья. 2007. № 5. С. 73-74.
240. Чижова, Е.Т. Медицинские и лечебно-косметические порошки / Е.Т. Чижова, Г.В. Михайлова. - М. : ВУНМЦ МЗ РФБ, 1998.

241. Чирков, А. И. Лекарственные растения дерматологии и косметики / А.И. Чирков, А.А. Киликеев. М.: Медицина, 1995. – 128 с.
242. Чистякова, Т.Б. Программный комплекс и математические модели для проектирования фармацевтических блистерных упаковок с заданными барьерными характеристиками / Т.Б. Чистякова, А.Н. Полосин, Е.В. Тян, К. Колерт // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). 2013. № 22 (48). С. 098-105.
243. Шамина, Е.А. Янтарная кислота – фармакологические свойства, применение в ветеринарной медицине / Е.А. Шамина, Е.Г. Яковлева // Материалы международной студенческой научной конференции 2015. С. 62.
244. Шаназаров, А.С. Эффективность действия бемитила на процессы метаболизма и работоспособность человека в условиях высокогорья / А.С. Шаназаров [и др.] // Экстремальная физиология, гигиена и средства индивидуальной защиты человека. Тез. Докл. Всес. Конф. – М.-1990.-С.444-445
245. Шейченко, О.П. Seabuckthorn (hippophae L.) A multipurpose wonder plant / О.П. Шейченко, [и др.] // Emerging Trends in Research and Technology. Индия., Нью-Дели, 2014. Том Vol. IV
246. Шефер, Е.П. Современные подходы к изучению химического состава семян сосны кедровой сибирской и разработка методов стандартизации лекарственных препаратов на их основе / Е.П. Шефер // Автореф. дисс. канд.фарм.н., Москва, 2000.
247. Шиков, А.Н. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства / А.Н. Шиков, В.Г. Макаров, В.Е. Рыженков. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2004. – 264 с
248. Шилова, И. В.: Химический состав растений Сибири и разработка ноотропных средств на их основе / И.В. Шилова // Дисс. ... докт. фармац. наук., Пятигорск, 2011.

249. Щербаков, В.Г. Биохимия и товароведение масличного сырья / В.Г. Щербаков. Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Пищевая промышленность, 1969. — 456 с.
250. Эпштейн, Н.А. Исследование взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ в твёрдых лекарственных формах /Н.А. Эпштейн, С.В. Емшанова //Химико-фармацевтический журнал. - 1995. - Т. 29, N 3. - С. 47 -50.
251. Юнусова, С.Г. Химический состав и биологическая активность семян калины обыкновенной / С.Г. Юнусова [и др.] // Тез. Докл. Всерос.конф. «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2000.
252. Юнусова, С.Г. Липиды семян калины обыкновенной (*Viburnum opulus* L.) / С.Г. Юнусова, Э.Г. Зинурова, М.С. Юнусов, Е.Г. Галкин, А.Р. Каримова // Изв. АН. Сер.хим. 1998. - № 6. - С. 1239-1243.
253. Abouahe-Anqone, S. Cell wall Carbohydrates from fruit pulp of *Argania spinosa*: structural analysis of pectin and xyloglucan polysaccharides / S. Abouahe-Anqone, E. Nquema-Ona, P. Ghosh, P. Lerouqe, T. Ishii, B. Ray, A. Driouich // Carbohydrate Research. – 2008. – 343 (1) – P. 67-72.
254. Adlouni, A. The nutritional Benefits of Argan Oil in Obesity Risk Prevention / A. Adlouni, R. Christon, M. Cherki, A. Khalil, M. El Messal // Ather. Suppl, - 2008. - №9, - P. 137-138.
255. Afaq, F. Anthocyanin and hydrolysable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates in CD-1 mice/ F.Afaq, M.Saleem, C.G.Krueger, J.D.Reed, and H.Mukhtar //Int. J. Cancer. -113. - 2005, 423-433
256. Akinpelu, D. A. Antimicrobial activity of *Bryophyllum pinnatum* leaves /D. A. Akinpelu // Fitoterapia. – 2000. – Vol. 71 (2). – P. 193-194.
257. Akpuaka, M. U. Preliminary phytochemical and antibacterial activity screening of *Bryophyllum pinnatum* extracts / M. U. Akpuaka [et al.] // Journal of Chemical Society of Nigeria. – 2003. – Vol. 28 (1). – P. 11-14.

258. Alaoui, K. Analgesic and anti-inflammatory activity of saponins of *Argania spinosa*. / K. Alaoui, [et al.] // *Ann Pharm Fr.* – 1998. – 56(5). – P. 220-228. (
259. Almeida, A.P. 1-Octen-3-O- α -L-arabinopyranosil-(1 \rightarrow 6)- β -glucopyranoside, a minor substance from the leaves of *Kalanchoe pinnata* (Crassulaceae) / A. P. Almeida, M. F. Muzitano, S. S. Costa // *Brazilian Journal of Pharmacognosy.* – 2006. – Vol. 16 (4). – P. 485-489.
260. Arroyo, A. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study/ A. Arroyo, [et al.] // *Am J Surg.* 2005;189:429–434.
261. Arshi, M. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer / M. Arshi, Afag Farrukh, Safaraz Sami, M. Adhami Vagar, N. Syed Deebea, and Mukhtar Hasan // *PNAS.*- vol.102.- no.41.- 2005. 14813-14818.
262. Arshi, M. Prostate cancer prevention through pomegranate fruit / M. Arshi, Mukhtar Hasan // *Cell Cycle* 5:4, -2006, 371-373
263. Arthur, J.D. A pilot comparative study of fissurectomy/diltiazem and fissurectomy/botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure/ J.D. Arthur, C.A. Makin, T.Y. El-Sayed, C.J. Walsh // *Tech Coloproctol.* 2008;12(4):331-6
264. Aviram, M. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice / M. Aviram, L. Dornfeld, M. Rosenblat, N. Volkova, M. Kaplan, R. Coleman, T. Hayek, D. Presser, B. Fuhrman // *Am J Clin Nutr* 71. – 2000. 1062-1076
265. Bagchi, D. Free radicals and grape seed proanthocyanidins extract: importance in human health and deasesse prevention / D. Bagchi [et al.] // *Toxicology.* – 2000. – 148, №2-3. – p. 187-197.

266. Bar, W. Intra- and interspecific allelochemical effects in three Kalanchoe-species (Crassulaceae) / W. Bar, P. Pfeifer, K. Dettner // Zeitschrift für Naturforschung. C. A journal of biosciences. – 1997. – Vol. 52 (7/8). – P. 441-449.
267. Bellakhdar, J. La pharmacopée marocaine traditionnelle / J. Bellakhdar // Médecine arabe ancienne et saviors populaires – Paris: Ibis Press, 1997, pp.486 -488.
268. Berkel, A.E.M. Isosorbide dinitrate ointment versus botulinum toxin A (Dysport®) as primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study / A.E.M. Berkel // Colorectal Disease Volume 16, 10 October 2014 P 360–366
269. Berrougui, H. Argan (*Argania spinosa*) oil lowers blood pressure and improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats / H. Berrougui, M. Alvarez de Sotomayor, C. Perez-Guerrero, A. Ettaib, M. Hmamouchi, E. Marhuenda, M.D. Herrera // British Journal of Nutrition. – 2004. – 92. - P. 921-929.
270. Berrougui, H. Hypolipidemic and hypocholesteolemic effect of argan oil (*Argania spinosa* L.) in Meriones shawi rats / H. Berrougui, A. Ettaib, M.D. Herrera Gonzalez, M.Alvarez de Sotomayor, N. Bennani-Kabchi, M. Hmamouchi // Journal of Ethnopharmacology. – 2003. – 89. - P. 15-18.
271. Berrougui, H. Antiatherogenic activity of extracts of *Argania spinosa* L. pericarp: beneficial effects on lipid peroxidation and cholesterol homeostasis / H. Berrougui, M. Cherki, G.A. Koumbadinqa, M. Isabelle, J. Douville, C. Spino, A. Khalil // Can J Physiol Pharmacol. – 2007. – 85(9) – P. 918-927.
272. Berrougui, H. Phenolic-extract from argan oil (*Argania spinosa* L.) inhibits human low-density lipoprotein (LDL) oxidation and enhances cholesterol efflux from human THP-1 macrophages / H. Berrougui, M. Cloutier, M. Isabelle, A. Khalil // Atherosclerosis. – 2006. – 184 (2). – P. 389-396.

273. Bershtein, E. I. Use of *Kalanchoe pinnata* (Lam.) juice in treatment of patients with trophic crural ulcers / E. I. Bershtein // *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova.* – 1972. – Vol. 107 (3). – P. 116-118.
274. Bezanger–Beauquesne, L. *Vitis vinifera*. Фитотерапия в современной практике / L. Bezanger–Beauquesne, M. Pinkas, M. Torck // *Maloine.*– 1986.- p.443
275. Bharucha, F. R. Identification of organic acids in the leaves of *Bryophyllum calycinum* by paper chromatography / F. R. Bharucha, G. V. Joshi // *Naturwissenschaften.* – 1956. – Vol. 43 (14). – P. 327.
276. Bielecka M., Watanabe M., Morcuende R., Scheible W.-R. et alt. Transcriptome and metabolome analysis of plant sulfate starvation and resupply provides novel information on transcriptional regulation of metabolism associated with sulfur, nitrogen and phosphorus nutritional responses *Arabidopsis*. // *Frontiers in Plant Science / Plant Physiology*. V. 5. January 2015.
277. Bielecki, K. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryl trinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure / K. Bielecki, M. Kolodziejczak // *Colorectal Dis.* 2003;5:256 -257.
278. Boeker, E.B. Treatment of chronic anal fissures: diltiazem or isosorbide dinitrate as first choice / E.B. Boeker, M.J. Kruijer, P.C. Verbeek // *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A2594.
279. Boiteau, P. *Kalanchoe* (Crassulacées) de Madagascar. Systématique, écophysiologie et phytochimie / Pierre Boiteau, Lucile Allorge-Boiteau. – Paris : Karthala, 1995. – 252 p. – ISBN 2-86537-595-1.
280. Boucetta, K.Q. Does Argan oil have a moisturizing effect on the skin of postmenopausal women? / K.Q. Boucetta, Z. Charrouf, H. Aquenaou, A. Derouiche, Y. Bensouda // *Skin Res Technol.* – 2013.
281. Brisinda, G. Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized "Botox vs. Dysport" controlled trial / G. Brisinda, [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Mar 15;19(6):695-701.

282. Brisinda, G. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 per cent nitroglycerin ointment for chronic anal fissure / G. Brisinda, F. Cadeddu, F. Brandara, G. Marniga, G. Maria // *Br J Surg* 2007 Feb;94(2):162- 167.
283. Brisinda, G. Botulinum toxin for recurrent anal fissure following lateral internal sphincterotomy / G. Brisinda, [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2008. - Vol. 95. - P. 74-78.
284. Brisinda, G. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure / G. Brisinda, G. Maria, A.R. Bentivoglio, E. Cassetta, D. Gui, A. Albanese // [published correction appears in *N Engl J Med.* 1999;341: 624. *N Engl J Med.* 1999;341:65- 69.
285. Brisinda, G. Effectiveness of higher doses of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissures / G. Brisinda, [et al.] // *Surgery.* 2002;131:179 -184.
286. Cao, H. The separation and identification of the flavonoids from the leaves of *Bryophyllum pinnatum* / H. Cao [et al.] // *Journal of Chinese medicinal materials.* – 2005. – Vol. 28 (11). – P. 988-990.
287. Carapeti, E.A. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects / E.A. Carapeti, M.A. Kamm, R.K. Phillips // *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1359-1362.
288. Champigny, M. L. Free amino acids and amino acids of peptides and proteins in the leaves of *Kalanchoe daigremontiana* / M. L. Champigny // *Compt. rend.* – 1955. – Vol. 240. – P. 1257-1259.
289. Charrouf, M. Contribution a l'étude chimique de l'huile d'*Argania spinosa* (L.) (Sapotaceae) / M. Charrouf // PhD Thesis, Perpignan, France, 1984.
290. Charrouf, Z. Ethnoeconomical, ethnomedical, and phytochemical study of *Argania spinosa* (L.) / Z. Charrouf, D. Guillaume // *Skeels Journal Ethnophar.* - 1999. – 67. - P. 7-14.

291. Charrouf, Z. Should the Amazing Diet (Regular and Moderate Argan-Oil Consumption) have a Beneficial Impact on Human Health? / Z. Charrouf, D. Guillaume // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2010. – 50(5). - P. 473-477.
292. Charrouf, Z. Triterpenoid saponins from *Argania spinosa*. / Z. Charrouf, J.M. Wieruszkeski, S. Fkih-Tetouani, Y. Leroy, M. Charrouf, B. Fournet // *Phytochemistry*. – 1992. – 31(6). – P. 2079-2086.
293. Chen, Q. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice / Q. Chen, M. Graham Espey, A.Y. Sun, M. Levine // *PNAS* – 2008. – v.105 - № 32- p. 11105-11109.
294. Chernetsova, E.S. An ultra superfast identification of low-molecular components of pharmaceuticals by DART mass spectrometry/ E.S. Chernetsova, M.V. Ovcharov, R.A. Abramovich, P.O. Bochkov, G.V. Zatonskii // *Journal of Analytical Chemistry*. 2010. T. 65. № 14. C. 1537-1539.
295. Chimi, H. Etude de la fraction phenolique des huiles d'olives vierges et d'argan du Maroc. / H. Chimi, M. Rahmani, J. Cillard, P. Cillard // *Actes de l'institut agronomique et veterinaire*. – 1988. – 8. - P. 17-22.
296. Cruz, E. A. Immunomodulatory pretreatment with *Kalanchoe pinnata* extract and its quercitrin flavonoid effectively protects mice against fatal anaphylactic shock / E. A. Cruz [et al.] // *International immunopharmacology*. – 2008. –Vol. 8 (12). – P. 1616-1621.
297. Dalouh, A. Genotoxicity and antigenotoxicity studies of commercial *Argania spinosa* seed oil {argan oil) using the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster* / A. Dalouh, S. Amkiss, S.N. Skali, J. Abrini, M. Idaomar // *Africa Journal of Food Science*. July 2010, Vol. 4(7), pp. 434 – 439.

298. Da-Silva, S. A. The anti-leishmanial effect of Kalanchoe is mediated by nitric oxide intermediates / S. A. Da-Silva, S. S. Costa, B. Rossi-Bergmann // *Parasitology*. – 1999. – Vol. 118 (6). – P. 575-582.
299. De Nardi, P. Comparison of glycerine trinitrate and botulinum toxin-a for the treatment of chronic anal fissure: long-term results / P. De Nardi, E. Ortolano, G. Radaelli, C. Staudacher // *Dis Colon Rectum* 2006 Apr;49(4):427-432.
300. Drissi, A. Evidence of hypolipemiant and antioxidant properties of argan oil derived from the argan tree (*Argania spinosa*) / A. Drissi, [et al.] // *Clin Nutr*. – 2004. – 23(5). – pp. 1159-1166.
301. Edeoga, H. O. Alkaloid, tannin and saponin contents of some Nigerian medicinal plants / H. O. Edeoga, D. O. Eriata // *Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences*. – 2001. – Vol. 23 (2). – P. 344-349.
302. El Babili, F. Chemical study, antimalarial and antioxidant activities, and cytotoxicity to human breast cancer cells (MCF7) of *Argania spinosa* / F. El Babili, J. Bouajila, I. Fouraste, A. Valentin, S. Mauret, C. Moulis // *Phytomed*. 2010. 17 (2):157-160.
303. El Babili, F. Anatomical study of *Argania spinosa* (L.) Skeels and its antimalarial activity and cytotoxicity / F. El Babili, I. Fouraste, S. Mauret, A. Valentin, C. Moulis // *Planta Med* 2008, issue 9
304. El Kabouss, A. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Leaf Essential Oil of *Argania spinosa* L. Skeels. / A. El Kabouss, Z. Charrouf, M. Faid, Francois-Xavier Garneau, Collin Guy // *Journal of Essential Oil Research*. Vol. 14, Issue 2. 2002, pp. 147-149.
305. El Monfalouti, H. Argan oil and postmenopausal Moroccan women: impact on the vitamin E profile / H. El Monfalouti, [et al.]// *Nat Prod Commun*. – 2013. – 8(1). – P. 55-57.
306. Farines, M. Etude de l'huile des grains d'*Argania spinosa* (L.); Sapotaceae. I. La fraction glyceridique. / M. Farines, J. Soulier, M. Charrouf, A. Cave // *Revue Francaise des Corps Gras*. 1984. 31. Pp.283-286.

307. Festen, S. Blinded randomized clinical trial of botulinum toxin versus isosorbide dinitrate ointment for treatment of anal fissure/ S. Festen, S. S. Gisbertz, F. van Schaagen// *British Journal of Surgery* 2009; 96: 1393–1399.
308. Fukushima A. and Kusano M. Recent progress in the development of metabolome databases for plant systems biology. // *Frontiers in Plant Science Plant Systems Biology*. V. 4. April 2013. 11 p.
309. Gaind, K. N. Alkanes, alkanols, triterpenes and sterols of *Kalanchoe pinnata*. / K. N. Gaind, R. L. Gupta // *Phytochemistry*. – 1972. – Vol. 11 (4). – P. 1500-1502.
310. Gaind, K. N. Phenolic components from the leaves of *Kalanchoe pinnata* / K. N. Gaind, R. L. Gupta // *Planta Medica*. – 1973. – Vol. 23 (2). – P. 149-153.
311. Gharby, S. Can fruit-form be a marker for argan oil production? / S. Gharby, H. Harhar, B.E. Kartah, H. El Monfalouti, C. Denhez, M. Hilali, D. Guillaume, Z. Charrouf // *Nat Prod Commun*. – 2013. – 8(1). – P. 25-28.
312. Gil, M.I. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing/ M.I. Gil, F.A. Tomas-Barberan, B. Hess-Pierce, D.M. Holcroft, A.A. Kader// *J. Agric Food Chem*. -48. -2000. 4581-4589.
313. Han, H. The biosynthesis of triterpenoid glutinol and friedelin in *Kalanchoe daigremontiana* / H. Han, Z. Wang, R. Jetter // Hawaii, Honolulu : The American Society of Plant Biologists. – *Plant Biology*. – 2009.
314. Hertog, M.G. Flavonoides intake and longterm risk of coronary heart disease and cancer in seven countries study/ M.G. Hertog, [et al.] // *Arch. Intar.Med*. – 1995.-№155.-p.381-386.
315. Hilali, S. Detection of Argan Oil Adulteration Using Quantitative Campesterol GC-Analysis / S. Hilali, Z. Charrouf, A.E.A. Soulhi, L. Hachimi, D. Guillaume // *J. Amer. Oil Chem. Soc*. 84 (2007) 761–764.

316. Hong, De Xu. FK-3000 isolated from *Stephania delavayi* Diels. Inhibits MDA-MB-231 cell proliferation by decreasing NF- κ B phosphorylation and COX-2 expression / De Xu Hong, [et al.] // *International journal of oncology*. 46: 2309-2316, 2015.
317. Jingnan, Chen. Isomerization of conjugated linolenic acids during methylation / Chen Jingnan, Ying Cao, Hongli Gao, Lin Yang, Zhen-Yu Chen. // *Chemistry and physics of lipids*. – 2007. – Vol.150. – P.136-142.
318. Jolchine, G. Organic acids of the leaves of *Kalanchoe daigremontiana* /G. Jolchine // *Bulletin de la Societe de Chimie Biologique*. – 1956. –Vol. 38. –P. 481-493.
319. Karimova, A.R. Lipids, lipophilic components and biologically active fractions of *Viburnum opulus* L. seeds/ A.R. Karimova, [et al.] // *Chem. Of Nat. Comp.* – 2000. – Vol.36. - №6. – P.560 – 564.
320. Karsten, U. Bryophylloside, a new kempferol glycoside of *Bryophyllum daigremontianum* (*Kalanchoe daigremontiana*) / U. Karsten // *Naturwissenschaften*. – 1965. – Vol. 52 (4). – P. 84-85.
321. Khallouki, F. Consumption of argan oil (Morocco) with its unique profile of fatty acids, tocopherols, squalene, sterols and phenolic compounds should confer valuable cancer chemopreventive effects. / F. Khallouki, [et al.] // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2003. – 12(1). – P. 67-75.
322. Khallouki, L. Owen Thermal stability and long-chain fatty acid positional distribution on glycerol of argan oil/ L. Khallouki, S.Mannina, R.W. Viel, // *Food Chemistry* 110 (2008) 57–61.
323. Kiesewetter, H. Efficacy of Orally Administered Extract of Red Vine Leaf AS 195 (*folia vitis viniferae*) in Chronic Venous Insufficiency. / H. Kiesewetter [et al.] // *Arzneimittel-Forschiing Drug Research*.-2000. - №50.-pp.109-117.
324. Koch, R. Die externe Anwendung Von Phytosterolen bei dur cherhote Leikotrienspiedel verursachten Dermtosen / R. Koch // *Hautnah*. – 1987. - № 6 – C/ 66-70.

325. Kubin, A. Dehydroascorbic acid in urine as a possible indicator of surgical stress / A. Kubin, [et al.] // *Ann Nutr Metab.* – 2003. – v. 47 – p. 1-5.
326. Lans, C. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus / C. Lans // *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine.* – 2006. – Vol. 2. – P. 45.
327. L'Hopital, F. Constipation et hypertonie du sphincter interne de l'anus: reponse sphincterienne a l'administration sub-linguale de 0-40 mg de Natispray/ F. L'Hopital, O. Michelland, B. Lunaud, G. Bommelaere // *Gastroentefrol Clin Biol* 1990; 14: 268
328. Lindsey, I. Botulinum toxin as second-line therapy for chronic anal fissure failing 0.2 percent glyceryl trinitrate / I. Lindsey, O.M. Jones, C. Cunningham, B.D. George, N.J. Mortensen // *Dis Colon Rectum* 2003 Mar;46(3):361-366.
329. Maksyutina, N. P. A flavonoid bioside from the cell sap of *kalanchoe pinnata* / N. P. Maksyutina, M. R. Zub // *Chemistry of Natural Compounds.* –1969. – Vol. 5 (6). – P. 597.
330. Matsuda F., Nakabayashi R., Yang Z., Okazaki Y. et alt. Metabolome-genome-wide association study dissects genetic architecture for generating natural variation in rice secondary metabolism. // *The Plant Journal.* 2015. V. 81, p.13–23
331. Matthaus, S. Effect of processing on the quality of edible argan oil / S. Matthaus, D. Guillaum, S. Gharby, A. Haddad, H. Harhar, Z. Charrouf // *Food Chemistry* 120 (2010) 426–432.
332. Mezzetti, A. Increased syntematic oxidative stress after elective endarterectomy: relation to vascular healing and remodeling / A. Mezzetti [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 1999. – Vol. 19 – pp. 2659-2665.
333. Miao, K. Chemical constituents of *Bryophyllum pinnatum* (Lf) Oken /K. Miao [et al.] // *Zhongcaoyao.* – 1997. – Vol. 28 (3). – P. 140-141.

334. Middleton, E. Jr. Flavonoids in the living system/ E. Jr. Middleton // New York: Plenum Press, 1998. – 179 p.
335. Mikirova, N.A. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid / N.A. Mikirova, E. Ichim Thomas, Neil H. Riordan // J Transl Med.- 2008. - №6. – p. 50.
336. Moneam, N.M. Oestrogen content of pomegranate seeds / N.M. Moneam, A.S. el Sharaky, M.M. Badreldin // J Chromatogr. 1988. 438: 438-442
337. Monograph on *Vitis vinifera* L. var. tinctoria, folium / European Medicines Agency, committee on herbal medicinal products - 2010.- EMA/HMPC/16635/2009/Rev.1. -2009.
338. Moroney, M.A. Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibition by an anti-inflammatory flavonoid glucoside and related aglycone flavonoid / M.A. Moroney, [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. – 1998. – №40. – p.787-792.
339. Muzitano, M. F. Oral metabolism and efficacy of *Kalanchoe pinnata* flavonoids in a murine model of cutaneous leishmaniasis / M. F. Muzitano [et al.] // *Planta medica*. – 2009. – Vol. 75 (4). – P. 307-311.
340. Muzitano, M. F. Quercitrin: an antileishmanial flavonoid glycoside from *Kalanchoe pinnata* / M. F. Muzitano [et al.] // *Planta medica*. – 2006. –Vol. 72 (1). - P. 81-83.
341. Muzitano, M. F. The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from *Kalanchoe pinnata* / M. F. Muzitano [et al.] // *Phytochemistry*. – 2006. – Vol. 67 (18). – P. 2071-2077.
342. Naghma, Khan. Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice/ Khan Naghma, Hadi Naghma, Afag Farrukh, N. Syed Deebea, Kweon Mee-Hyang, Hasan Mukhtar // *Carcinogenesis* vol. 28 no. 1.- 2007. pp. 163-173
343. Naheed Sultana. Studies in the derivatives of harmine series of alkaloids and a reinvestigation of the chemical constituents of *Datura metel* and

- Bryophyllum pinnatum : thesis submitted for the fulfilment of the degree of doctor of philosophy / Naheed Sultana. - H. E. J. Research Institute of Chemistry University of Karachi, 1987. – 165 p.
344. Nair, M. G. Ferulate esters of higher fatty alcohols and allelopathy in *Kalanchöe daigremontiana* / M. G. Nair, M. D. Epp, B. A. Burke // *Journal of Chemical Ecology*. – 1988. – Vol. 14 (2). – P. 589-603.
345. Nassis, C. Z. Antihistamine activity of *Bryophyllum calycinum* /C. Z. Nassis, E. M. Haebisch, A. M. Giesbrecht // *Brazilian journal of medical and biological research*. – 1992. – Vol. 25 (9). – P. 929-936.
346. Navindra, P. Seeram Pomegranate Ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland/ Seeram P. Navindra, [et al.] // *Journal of Agricultural and food chemistry*.# 55.- 2007. pp 7732-7737
347. Nerd, A. Growth and oil production of argan in the Negev Desert of Israel / A. Nerd, E. Eteshola, N. Borowy, Y. Mizrahi // *Industrial Crops and Products*. – 2. – pp. 89-95.
348. Nerd, A. Phenology, breeding system and fruit development of argan (*Argania spinosa*, Sapotaceae) cultivated in Israel. / A. Nerd, V. Irijimovitch // *Economic Botany*. – 52(2). – P. 161 – 167.
349. Nigdikar, S.V. Consumption of red wine polyphenols reduced the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo / S.V. Nigdikar // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1998.-№68.-p.258-265.
350. Obaseiki-Ebor, E. E. Antimutagenic activity of extracts of leaves of four common edible vegetable plants in Nigeria (West Africa) / E. E. Obaseiki-Ebor [et al.] // *Mutation Research*. – 1993. – Vol. 302 (2). – P. 109-117.
351. Obaseiki-Ebor, E. E. Preliminary report on the in vitro antibacterial activity of *Bryophyllum pinnatum* leaf juice / E. E. Obaseiki-Ebor // *African journal of medicine and medical sciences*. – 1985. – Vol. 14 (3-4). – P. 192-202.

352. Ogungbamila, F. O. A new acylated flavan-3-ol from *Bryophyllum pinnatum* / F. O. Ogungbamila, G. O. Onavunmi, O. Adeosun // *Natural Product Letters*. - 1997. – Vol. 10 (3). – P. 201-203.
353. Ojewole, J. A. O. Antinociceptive, anti-inflammatory and antidiabetic effects of *Bryophyllum pinnatum* (Crassulaceae) leaf aqueous extract / J. A. O. Ojewole // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2005. – Vol. 99 (1). – P. 13-19.
354. Okwu, D. E. Evaluation of the chemical composition of two Nigerian medicinal plants / D. E. Okwu, C. Josiah // *African Journal of Biotechnology*. – 2006. – Vol. 5 (4). – P. 357-361.
355. Onwuliri, V. A. Amino acid composition of *Bryophyllum pinnatum* (Lim). V. A. Onwuliri, G. E. Anekwe // *Medical Science Research*. – 1993. – Vol. 21 (13). – P. 507-508.
356. Ossipov, V. Application of metabolomics to genotype and phenotype discrimination of birch trees grown in a long-term open-field experiment / V. Ossipov, S. Ossipova, V. Bykov, E. Oksanen, J. Koricheva, E. Haukioja // *Metabolomics*. 2008. T. 4. № 1. P. 39-51.
357. Ossipov, V. Effects of three years' increase in density of the geometrid *epirrita autumnata* on the change in metabolome of mountain birch trees (*betula pubescens* ssp. *Czerepanovii*) / V. Ossipov, J.-P. Salminen, T. Klemola, K. Ruohomäki // *Chemoecology*. 2014. T. 24. № 5. C. 201-214.
358. Pace-Asciak, C.R. The red wine phenolic trans-resveratrol and quercetin block human platelets aggregation and eicosanoid synthesis: Implication for protection against coronary health disease/ C.R. Pace-Asciak, [et al.] // *Clinica Chemica Acta*. – 1995. – №235. – p. 207-219.
359. Pal, S. Anti-inflammatory action of *Bryophyllum pinnatum* / S. Pal, A. K. N. Chaudhuri // *Fitoterapia*. – 1990. – Vol. 61. – P. 527-533.
360. Pal, S. Neuropsychopharmacological profile of the methanolic fraction of *Bryophyllum pinnatum* leaf extract / S. Pal, T. Sen, A. K. N. Chaudhuri //

- Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 1991. – Vol. 51 (3). – P. 313-318.
361. Pal, S. Studies of the anti-ulcer activity of a Bryophyllum pinnatum leaf extract in experimental animals / S. Pal, A. K. N. Chaudhuri // Journal Ethnopharmacology. – 1991. – Vol. 33. – P. 97-102.
362. Parkoła, M. Role of plants of the Kalanchoe genus / M. Parkoła, I. Matławska // Herba Polonica. – XII International Congress of Polish Herbal Committee. – 2007. – Vol. 53 (2). – P. 108-109.
363. Pastrana-Bonilla, E. Phenolic content and antioxidant capacity of muscadine grapes / E. Pastrana-Bonilla, C.C. Akoh, S. Sellappan, G. Krewer // J. Agric. Food Chem. -2003.- 51.-pp. 5497–4503.
364. Pat. US 2003/0138394 A1 Int. Cl. A 61 K 35/78. Cosmetic and/or pharmaceutical preparations that contain an extract of the plant argania spinosa / Z. Charrouf et al. - Publ. 24.07.2003.
365. Pat. US 2006/0083794 A1 Int. Cl. A 61 K 36/185. Use of an extract from the plant Argania spinosa / F. Henry et al., - Publ. 20.04.2006.
366. Patent EP 0998 899 A1 «Verwendung von Butylhydroxytiluol zur stabilisierung von flavonen, flavononen bzw. Flavononoiden, synergistische gemische aus flavonen, flavaninen bzw. Flavonoiden und Butylhydroxytiluol sowie kosmetische und dermatologische zubereitungen mit einem gehaly an solchen gemischen».
367. Patent EP 1 000 603 B1 «Use of surface-active citric acis esters for stabilization flavones, flavanones or flavonoides, and synergetic mixtures, cosmetic and dermatological preparations containing them».
368. Patent US 2009/ 0130035 A1 «Stabilized preparation comprising phenolic compounds and benzophenones».
369. Patent US 6485727 - Method for treatment of chronic venous insufficiencies using an extract of red vine leaves.
370. Patent WO 2009/ 030151 A9 «Stabilized anthocyanin compositins».

371. Pauly, G. Pat. 7,105,184 B2 USA. Int. Cl. A 01 N 65/00. Cosmetic and/or dermatopharmaceutical preparations containing leaf extracts of the plant *Argania spinosa* / Pauly G. et al. - Publ. 12.09.2006.
372. Pauly, G. Pat. 7,871,766 B2 USA. Int. Cl. C 12 Q 1/68. Cosmetic and/or dermatopharmaceutical preparations containing native proteins from the plant *Argania spinosa* / Pauly G. et al. - Publ. 18.01.2011.
373. Personelle, J. Injection of vitamin A acid, vitamin E., and vitamin C for treatment of tissue necrosis / J. Personelle, E. Bolivar de Souza Pinto, R. O. Ruiz // *Aesthetic Plast Surg* – 1998 – Vol, 22 – P. 58-64. (
374. Pryor, W.A. Cigarette smoke radicals and the role of the free radicals in chemical carcinogenicity / W.A. Pryor // *Environ Health Perspect.* – 1997. – 105. – p.875-882.
375. Rist, L. Zum Verständnis von Bryophyllum als Pflanze und Medikament /L. Rist [et al.] // *Der Merkurstab.* – 2006. – Vol. 59 (4). – P. 298-307.
376. Robert, Neurath. *Punica granatum* (Pomegranate) juice provides an HIV-I entry inhibitor and candidate topical microbicide./ Robert Neurath, Nathan Strick, Yun-Yao Li and Asim K Debnath. // *BMC Infection Diseases.*- 2004. 4:41
377. Saito, V. Antiulcer activity of grape seed extract and procyanidins / V. Saito, [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 1998. – 46.- p.1460-1464.
378. Samane, S. Fish oil and argan oil intake differently modulate insulin resistance and glucose intolerance in a rat model of dietary-induced obesity. / S. Samane, [et. al.] // *Metabolism.* – 2009. – 58(7). – P. 909-919.
379. Samane, S. Insulin-sensitizing and anti-proliferative effects of *Argania spinosa* seed extracts. / S. Samane, J. Noel, Z. Charrouf, H. Amarouch, P.S. Haddad // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2006. – 3(3) – pp. 317-327.
380. Sapozhkova, M.B. (Kaplun M.B.) The investigation of composition extract grape leafs and semi-solid dosage form with combination of extract and heparin by mass-spectrometry DART /M.B. Sapozhkova (M.B. Kaplun),

- M.V. Ovcharov, U.U. Номыakov, S.N. Suslina, E.S. Chernetsova // Сборник Четвертой Всероссийской конференции-школы «Фундаментальные вопросы масс-спектрометрии и её аналитические применения». – 2010.–С. 148.
381. Sargeant, L. A. Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk) study: a population-based study / L. A. Sargeant [et. al.] // *Diabetes Care* – 2000. – vol. 23 – p.726-732.
382. Sasazuki, S. Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial / S. Sasazuki, S. Sasaki, Y. Tsubono, S. Okubo, M. Hayashi, S. Tsugane // *Free Radic Res.* - 2010.- - №44 (11)- p.1359-1368.
383. Shrivastava, U.K. A comparison of the effects of diltiazem and glyceryl trinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial / U.K. Shrivastava, B.K. Jain, P. Kumar, Y. Saifee // *Surg Today* 2007;37(6):482-485.
384. Siddiqui, S. Triterpenoids and phenanthrenes from leaves of *Bryophyllum pinnatum* / S. Siddiqui [et al.] // *Phytochemistry.* – 1989. – Vol. 28 (9). –P. 2433-2438.
385. Singh, R.P. Studies on the antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel and seed extract using in vitro models/ R.P. Singh, Chidambara Murthy, K.N. Jayaprakaha // *J. Agric Food Chem* -50. -2002. P.81-86
386. Songuna, I. Effect of Isosorbide Dinitrate Ointment on Anal Fissure/ I. Songuna, J.B.V.M. Boutkana, P.J. Delemarreb // *Digestive Surgery* 2003;20:122–126
387. Sosipatrova, A.A. Identification and quantification of birch leaves dry extract phenolics by hplc / A.A. Sosipatrova, V.I. Ossipov, N.B. Demina, V.A. Вуков // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2011. Т. 9. №3. С. 23-29.

388. Sousa, P. J. C. Preliminar study of the anti-inflammatory activity of *Bryophyllum calycinum* / Salisb. Sousa P.J.C. [et al.] // *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. – 2005. – Vol. 15 (1). – P. 60-64.
389. Stevens, J. F. Distribution of alkaloids and tannins in the Crassulaceae /J. F. Stevens [et al.] // *Biochemical systematics and ecology*. – 1995. Vol. 23 (2). – P. 157-165.
390. Steyn, P. S. Bufadienolides of plant and animal origin / P.S. Steyn, F. R. van Heerden // *Natural Product Reports*. – 1998. – Vol. 15 (4). – P. 397-413.
391. Stussi, I. *Argania spinosa*. How ecological farming, fair trade and sustainability can drive the research for new cosmetic active ingredients. / I. Stussi, [et. al.] // *Supplement to chimica aggi. Chemistry Today*, pp. 59-62.
392. Supratman, U. Anti-tumor promoting activity of bufadienolides from *Kalanchoe pinnata* and *K. daigremontiana* x *tubiflora* / U. Supratman [et al.] // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. – 2001. – Vol. 65 (4), P. 947-949.
393. Supratman, U. Insecticidal compounds from *Kalanchoe daigremontiana* x *tubiflora* / U. Supratman [et al.] // *Phytochemistry*. – 2001. – Vol. 58 (2). – P. 311-314.
394. Supratman, U. New insecticidal bufadienolide, bryophyllin C, from *Kalanchoe pinnata* / U. Supratman [et al.] // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. – 2000. – Vol. 64 (6). – P. 1310-1312.
395. Tiwari P., Mishra B. N. and Sangwan N. S. Phytochemical and Pharmacological Properties of *Gymnema sylvestre*: An Important Medicinal Plant. // *BioMed Research International*. V. 2014. 18 p.
396. Torres-Santos, E. C. Toxicological analysis and effectiveness of oral *Kalanchoe pinnata* on a human case of cutaneous leishmaniasis /E. C. Torres-Santos [et al.] // *Phytotherapy research*. – 2003. Vol. 17 (7). –P. 801-803.

397. Ueda, E. Formosan plants. II. Chemical constituents of the leaves of *Bryophyllum calycinum* / E. Ueda, T. Sasaki // *Yakugaku Zasshi*. – 1951. – Vol. 71. – P. 561-562.
398. Van Golde, P.M. The role of alcohol in the anti low density lipoprotein oxidation activity of red wine / P.M. Van Golde, [et. al.] // *Atherosclerosis*. – 1999. – №147. – p.365– 370.
399. Van Maarseveen, C. Composition of the epicuticular and intracuticular wax layers on *Kalanchoe daigremontiana* (Hamet et Perr. de la Bathie) leaves / C. van Maarseveen, R. Jetter // *Phytochemistry*. – 2009. – Vol. 70 (7). – P. 899-906.
400. Vihakas, M. Flavonoid metabolites in the hemolymph of european pine sawfly (*neodiprion sertifer*) larvae / M. Vihakas, P. Tahtinen, V. Ossipov, J.P. Salminen // *Journal of Chemical Ecology*. 2012. T. 38. C. 538.
401. Wagner, H. Isolation and structure determination of daigremontianin, a novel bufadienolide from *Kalanchoe daigremontiana* / H. Wagner, M. Fischer, H. Lotter // *Planta Medica*. – 1985. – Vol. 2. – P. 169-170.
402. Wagner, H. New bufadienolides from *Kalanchoe daigremontiana* Hamet et Perr. (Crassulaceae) / H. Wagner, M. Fischer, H. Lotter // *Zeitschrift fuer Naturforschung. Teil B. Anorganische Chemie, Organische Chemie*. – 1985. – Vol. 40B (9). – P. 1226-1227.
403. Wang, R.F. Bioactive compounds from the seeds of *Punica granatum* (pomegranate) / R.F. Wang, [et. al.] // *J. Nat prod* 67. -2004. pp 2096-2098
404. Ward, D. B. Keys to the flora of Florida: 18, *Kalanchoe* (Crassulaceae) / D. B. Ward // *Phytologia* – 2008. – Vol. 90 (1). – P. 41-46.
405. Yadav, N. P. Hepatoprotective activity of leaves of *Kalanchoe pinnata* Pers / N. P. Yadav, V. K. Dixit // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2003. – Vol. 86 (2-3). – P. 197-202.
406. Yamagishi, T. Structure and stereochemistry of bryophyllin-A, a novel potent cytotoxic bufadienolide orthoacetate from *Bryophyllum pinnatum*

- /T. Yamagishi [et al.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1988. – Vol. 36 (4). – P. 1615-1617.
407. Yan, X. Isolation and identification of cytotoxic components from *Bryophyllum pinnatum* / X. Yan, K. Lee, T. Yamagishi // *Shanghai Yike Daxue Xuebao*. – 1992. – Vol. 19 (3). – P. 206-208.
408. Yemitan, O. K. Neurosedative and muscle relaxant activities of aqueous extract of *Bryophyllum pinnatum* / O. K. Yemitan, H. M. Salahdeen // *Fitoterapia*. – 2005. – Vol. 76 (2). – P. 187-193.
409. Ying, Cao. Re-characterization of three conjugated linolenic acid isomers by GC-MS and NMR/ Cao Ying, Lin Yang, Hong-Li Gao, Jing-Nan Chen, Zhen-Yu Chen, Qiu-Shi Ren. // *Chemistry and physics of lipids*. – 2007. – Vol.145. – P.128-133.
410. Yuanyuan, Xie. New taraxastane-type triterpene punicanolic acid, with tumor necrosis factor- α inhibitory activity from the flowers of *Punica granatum* / Xie Yuanyuan, [et. al.] // *Medical Flowers*. XXIII. *Chem. Pharm. Bull.* 56(11) -2008. P.1628-1631
411. Zhanga B., Tolstikov V., Turnbull C., Hicksa L. M, and Fiehn O. Divergent metabolome and proteome suggest functional independence of dual phloem transport systems in *Cucurbits*. // *PNAS*. July 27, 2010. Vol. 107 no. 30. P. 13532–13537.

Список приложений:

Приложение 1 Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Бемитила

Приложение 2 Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Лоратадина

Приложение 3 Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ «ВЛЭС

Приложение 4 Материалы по разработке аппликационных форм на основе ЖМ Аргании

Приложение 5 Акт внедрения ЛПК на основе продуктов конверсии плодов калины

Приложение 6 Материалы по разработке ЛП ИДН

Приложение 7 Проекты НД

Приложение 8 Патенты

Приложение 9 Акты внедрений в образовательный процесс

Приложение 1 – Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Бемитила

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Российский университет дружбы народов»

Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр)

Центр научных исследований и разработок

Акт внедрения

Предмет внедрения: составы и технология получения Бемитил таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг и 250 мг; Бемитил капсулы, 125 мг по технологическому трансферу лабораторной разработки.

Авторы (разработчики): канд. фарм. наук, доцент Суслина С.Н., аспирант Ковшова Н.В. кафедры ОФиБМТ, докт.фарм. наук, профессор Алексеев К.В.

Где внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ).

Сроки внедрения: 2010г.

Цель внедрения: воспроизводить технологию лабораторной разработки препаратов Бемитила ноотропного и актопротекторного действия для дальнейшего внедрения у заказчика.

Результаты внедрения: разработанные на кафедре ОФиБМТ составы и технология получения препаратов: Бемитил таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг и 250 мг; Бемитил капсулы, 125 мг успешно прошли апробацию. Разработанные составы воспроизводимы, процессы получения технологичны и могут быть приняты для дальнейшего масштабирования и постановки на промышленное производство.

Эффективность и значимость внедрения: таблетки, таблетки покрытые оболочкой и капсулы на основе бемитила предназначены для обеспечения населения эффективными и безопасными препаратами ноотропного и актопротекторного действия.

Директор ЦКП (НОЦ)



Р.А. Абрамович

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

Бемитил

торговое наименование лекарственного препарата

этилтиобензимидазола гидробромид

международное непатентованное наименование

таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг

лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

....., **Россия**

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

....., **Россия**

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

....., **Россия**

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

....., **Россия**

Утверждаю



Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата «Бемитил
таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг»

ЛР № 014-2010

Срок действия регламента до "31" 12 2013

ФСП _____ С.1

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « _____ » _____ 20__ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

Бемитил

_____ торговое наименование лекарственного препарата

_____ этилтиобензимидазола гидробромид

_____ международное непатентованное наименование

_____ таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг

_____ лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ....., **Россия****ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)**....., **Россия****УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)**....., **Россия****ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**....., **Россия**

Утверждаю



Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата *«Бемитил
таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг»*

ЛР № 013-2010

Срок действия регламента до " 31 " 12 2013

ФСП _____ С.1

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

Бемитил

торговое наименование лекарственного препарата

этилтиобензимидазола гидробромид

международное непатентованное наименование

капсулы, 125 мг

лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

....., **Россия**

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

....., **Россия**

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

....., **Россия**

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

....., **Россия**

Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН



 — Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата «Бемитил, капсулы,
125 мг»

ЛР № 012-2010

Срок действия регламента до “ 31 ” 12 2013

Приложение 2 - Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Лоратадина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Российский университет дружбы народов»

Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр)
Центр научных исследований и разработок

Акт внедрения

Предмет внедрения: составы и технология препаратов Лоратадина (таблетки Лоратадина 10 мг, капсулы Лоратадина 10 мг, таблетки Лоратадина для диспергирования в ротовой полости 10 мг, гель Лоратадина).

Авторы (разработчики): канд. фарм. наук, доцент Суслина С.Н., аспирант кафедры ОФиБМТ Агапова С.К.

Где внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии Центра научных исследований и разработок ЦКП (НОЦ).

Срок внедрения: 2010-2011 гг.

Цель внедрения: воспроизводить технологию лабораторной разработки отечественных лекарственных препаратов Лоратадина противоаллергического действия для дальнейшего масштабирования.

Результаты внедрения: разработанные на кафедре ОФиБМТ, РУДН составы и технология получения препаратов: Лоратадин таблетки 10 мг, Лоратадин капсулы 10 мг, Лоратадин ородиспергируемые таблетки 10 мг, Лоратадин гель успешно прошли апробацию. Разработанные составы воспроизводимы, процессы получения технологичны и могут быть приняты для дальнейшего масштабирования.

Эффективность и значимость внедрения: таблетки, таблетки ородиспергируемые, капсулы и гель на основе Лоратадина предназначены для обеспечения населения отечественными эффективными и безопасными препаратами противоаллергического действия, включенными в список ЖНВЛП.

Директор ЦКП (НОЦ)



Р.А. Абрамович

ФСП _____ С.1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20 ____ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удо-
стоверение, адрес

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

.....

торговое наименование лекарственного препарата
Лоратадин

международное непатентованное наименование
таблетки, 10 мг

лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
....., **Россия**

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
....., **Россия**

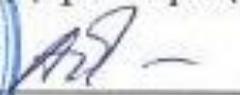
УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
....., **Россия**

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
....., **Россия**



Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

 — Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата «*Лоратадин,*
таблетки, 10 мг»

ЛР № 038-2011

Срок действия регламента до «31» 12 2014

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

.....

торговое наименование лекарственного препарата

Лоратадин

международное непатентованное наименование

таблетки для диспергирования в ротовой полости, 10 мг
лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
....., **Россия**

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
....., **Россия**

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
....., **Россия**

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
....., **Россия**



Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата *«Лоратадин, таблетки для диспергирования в ротовой полости, 10 мг»*

ЛР № 037-2011

Срок действия регламента до " 31 " 12 2014

ФСП _____ С.1

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20 ____ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

.....

торговое наименование лекарственного препарата

Лоратадин

международное непатентованное наименование

капсулы, 10 мг

лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

....., Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

....., Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

....., Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

....., Россия



Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата «Лоратадин,
капсулы, 10 мг»

ЛР № 036-2011

Срок действия регламента до " 31 " 12 20 14

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

.....

 торговое наименование лекарственного препарата
Лоратадин

 международное непатентованное наименование

 гель для наружного применения , 10 мг

 лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
, **Россия**

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
, **Россия**

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
, **Россия**

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
, **Россия**



Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

 — Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата «*Лоратадин,
гель, 10%*»

ЛР № 035-2011

Срок действия регламента до «31» 12 2014

Приложение 3 - Материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ «ВЛЭС»

Федеральное государственное образовательное учреждение
высшего образования

«Российский университет дружбы народов»

Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр)

Центр научных исследований и разработок

Акт внедрения

Предмет внедрения: составы и технология препаратов с винограда листьев экстрактом сухим «ВЛЭС по технологическому трансферу лабораторной разработки (капсулы с «ВЛЭС» и кислотой аскорбиновой, гель «ВЛЭС» и гепарином).

Авторы (разработчики): канд. фарм. наук, доцент Суслина С.Н., аспирант кафедры ОФиБМТ Сапожкова М.Б.

Где внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии Центра научных исследований и разработок ЦКПНОЦ (производственная лицензия № 12149-ЛФ – П от 28.12.2012 г).

Сроки внедрения: 2010-2012 гг.

Цель внедрения: трансфер технологии лабораторной разработки отечественных комбинированных лекарственных препаратов вентонизирующего и профилактического действия с «ВЛЭС».

Результаты внедрения: разработанные на кафедре ОФиБМТ составы и технология получения препаратов: капсулы с «ВЛЭС» и кислотой аскорбиновой, гель «ВЛЭС» и гепарином успешно прошли апробацию. Разработанные составы воспроизводимы, процессы получения технологичны и могут быть приняты для дальнейшего масштабирования и постановки на промышленное производство.

Эффективность и значимость внедрения: капсулы с «ВЛЭС» и кислотой аскорбиновой, гель «ВЛЭС» и гепарином предназначены для обеспечения населения отечественными эффективными и безопасными препаратами для профилактики и комплексной терапии хронической венозной недостаточности.

Директор ЦКП (НОЦ)



Р.А. Абрамович

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ (ФСП)

_____ (номер)

Эквивин, капсулы

торговое наименование лекарственного препарата
винограда листьев экстракт сухой с кислотой аскорбиновой
международное непатентованное наименование

капсулы

лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
....., **Россия**

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
....., **Россия**

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
....., **Россия**

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
....., **Россия**

Утверждаю



Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата

капсулы с «ВЛЭС» и кислотой аскорбиновой

«Экливин, капсулы»

ЛР № 016-2010

Срок действия регламента до " 31 " 12 20 13

ФСП _____ С.1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20 ____ г.

наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ (ФСП)

_____ (номер)

Экливин, гель

торговое наименование лекарственного препарата
винограда листьев экстракт сухой с гепарином
международное непатентованное наименование

гель для наружного применения
лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
....., Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)
....., Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)
....., Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
....., Россия



Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата

Гель с «ВЛЭС» и гепарином

«Экливин, гель»

ЛР № 015-2010

Срок действия регламента до " 31 " 12 2013

Утверждаю
Генеральный директор
ЗАО «Московская Фармацевтическая фабрика»



Дулькис М.Д.
02 20/12 г.

АКТ
проведения опытно-промышленной апробации технологии
производства «Экливин, капсулы».

Мы нижеподписавшиеся, доцент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета РУДН, к.ф.н. Суслина С.Н., аспирант кафедры ОФиБМТ РУДН Сапожкова М.Б., составили настоящий акт о проведении апробации в условиях производства технологии капсул «Экливин» по лабораторному регламенту и на основании проекта ФСП. Опытная партия соответствует требованиям проекта ФСП.

Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента, а также для предоставления проекта ФСП в ФГК и ФК МЗ СР РФ и для внедрения разработки, после необходимой доработки и получения регистрационного свидетельства МЗ СР РФ.

доцент каф. ОФиБМТ РУДН, к.ф.н.

Суслина С.Н.

аспирант кафедры общей фармацевтической
и биомедицинской технологии МФ РУДН

Сапожкова М.Б.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

ЗАО «Московская Фармацевтическая фабрика»

Экливин, капсулы

ФСП 42-

Вводится впервые

Срок введения установлен
с «__» _____ 200__ г.

Срок действия
до «__» _____ 200__ г.

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на
Экливин капсулы, применяемый в качестве лекарственного средства.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»
125239, Москва, Фармацевтический пр-д, 1

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

(номер)

«Экливин»

торговое наименование лекарственного препарата

международное непатентованное или химическое наименование

капсулы

лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

На пачке дополнительно указывают способ применения, условия отпуска, срок годности, штриховой код. Допускается на пачке указывать адрес предприятия и тел/факс.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 17768-90, ГОСТ 14192-96.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте, при температуре 20 °С.

Срок годности. 2 года.

Фармакологическое действие. Венотоническое средство.

Примечание. Реактивы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах ГФ XI издания, вып.1 и 2, ГФ XII, часть 1.

Генеральный директор
ЗАО «Московская
фармацевтическая фабрика»



М.Д. Дулькис

« 15 » 02 2014г.

ЗАО «МОСКОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА»

Утверждаю

Генеральный директор
ЗАО «Московская Фармацевтическая фабрика»



Дулькис М.Д.

02 2012 г.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ
на производство «Эквивин, капсулы».

Москва, 2012 г.

Утверждаю
 Генеральный директор
 ЗАО «Московская Фармацевтическая фабрика»



Дулькис М.Д.

02 2012 г.

АКТ

проведения опытно-промышленной апробации технологии
 производства «Экливин, гель для наружного применения»

Мы нижеподписавшиеся, доцент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета РУДН, к.ф.н. Суслина С.Н., аспирант кафедры ОФиБМТ РУДН Сапожкова М.Б., составили настоящий акт о проведении апробации в условиях производства технологии геля «Экливин» по лабораторному регламенту и на основании проекта ФСП. Опытная партия соответствует требованиям проекта ФСП.

Полученные результаты могут быть использованы для создания опытно-промышленного регламента, а также для предоставления проекта ФСП в ФГК и ФК МЗ СР РФ и для внедрения разработки, после необходимой доработки и получения регистрационного свидетельства МЗ СР РФ.

доцент каф. ОФиБМТ РУДН, к.ф.н.

Суслина С.Н.

аспирант кафедры общей фармацевтической
 и биомедицинской технологии МФ РУДН

Сапожкова М.Б.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ**

**ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

ЗАО «Московская Фармацевтическая фабрика»

Экливин, гель для наружного применения

ФСП 42 -

Вводится впервые

Срок введения установлен
с «__» _____ 200__ г.

Срок действия
до «__» _____ 200__ г.

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на Экливин, гель для наружного применения, применяемый в качестве лекарственного средства.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____

Дата регистрации « ____ » _____ 20 ____ г.

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика»
125239, Москва, Фармацевтический пр-д, 1

(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

_____ (номер)

«Экливин»

торговое наименование лекарственного препарата

_____ международное непатентованное или химическое наименование

гель для наружного применения

_____ лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Россия

инструкцией по применению помещают в пачку картонную по ОСТ 64-071-89 из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89. Пачки вместе с 5 – 10 инструкциями по применению помещают в групповую упаковку. Групповая и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90, ОСТ 64-071-89 и РД 00001910-6-92.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. В защищённом от света месте при температуре не выше 20°C.

Срок годности. 2 года.

Фармакологическая группа. Антикоагулянтное и вентоническое средство.

Примечание. Реактивы, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах ГФ XI издания, вып.1 и 2, ГФ XII, часть 1.

Генеральный директор
ЗАО «Московская
фармацевтическая фабрика»



М.Д. Дулькис

« 15 » 02 201г.

ЗАО «МОСКОВСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА»

Утверждаю

Генеральный директор

ЗАО «Московская Фармацевтическая фабрика»

Дулькис М.Д.

«15» 02 2012 г.



ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство «Экливин, гель для наружного применения»

Москва, 2012 г.

Приложение 4 – Материалы по разработке аппликационных форм на основе ЖМ Аргании

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

ЦЕНТР КОЛЛЕКТИВНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ (НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Состав и технология получения олеогеля масла аргании колючей «Аргелим», для ухода за кожей в качестве защитного и противовоспалительного средства.

Кем предложен: к.фарм.н., доцентом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Суслиной С.Н., аспирантом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Лабзиуи Закария (Марокко)

Где и кем внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. Производственная лицензия № 12149-ЛФ-П от 28.12.12 г.

Цель внедрения: Расширение ассортимента лечебно-косметических препаратов и мазевых основ для дерматологической практики.

Результаты внедрения: Предложенный состав и технология производства препарата «Аргелим» апробированы в условиях учебно-производственного участка лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. По результатам апробации производства утвержден опытно-промышленной регламент на производство олеогеля «Аргелим».

Эффективность внедрения: расширение ассортимента средств для дерматологической практики.



Директор
ЦКП НОЦ РУДН
— Р.А.Абрамович
2013г.

Код ОКП 91 5869

СОГЛАСОВАНО
Департамент Госсанэпиднадзора
МЗиСР РФ

Группа Р 16

СОГЛАСОВАНО
директор ЦКП (НОЦ) РУДН



Аргелим, олеогель

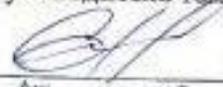
ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ
ТУ

(Вводятся впервые)
Дата введения с _____ 20..г

РАЗРАБОТАНО

Кафедра общей фармацевтической и
биомедицинской технологии
ФГБОУ ВПО РУДН

Руководитель темы


С.Н. Суслина
" 11 " 16 2013г

Москва
2013 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 высшего профессионального образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

ЦЕНТР КОЛЛЕКТИВНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ (НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Состав и технология получения эмульсионных мазей с маслом аргании колючей «Армалим» 10 и 20 %, для ухода за кожей в качестве защитного и противовоспалительного средства.

Кем предложен: к.фарм.н., доцентом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Суслиной С.Н., аспирантом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Лабзиуи Закария (Марокко)

Где и кем внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. Производственная лицензия № 12149-ЛФ-П от 28.12.12 г.

Цель внедрения: Расширение ассортимента лечебно-косметических препаратов и мазевых основ для дерматологической практики.

Результаты внедрения: Предложенный состав и технология производства препарата «Армалим» 10 и 20% апробированы в условиях учебно-производственного участка лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. По результатам апробации производства утвержден опытно-промышленной регламент на производство мазей «Армалим» 10 и 20%.

Эффективность внедрения: расширение ассортимента средств для дерматологической практики.



Директор
 ЦКП НОЦ РУДН
 — Р.А.Абрамович
 «16» 06 2013г.

Код ОКП 91 5869

Група Р 16

СОГЛАСОВАНО
Департамент Госстандартизацэора
МЗиСР РФ

СОГЛАСОВАНО
директор ЦКН (НОЦ) РУДН



Армалим, мазь 10 и 20%

ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ
ТУ

(Вводятся впервые)
Дата введения с _____ 20..г

РАЗРАБОТАНО

Кафедра общей фармацевтической и
биомедицинской технологии
ФГБОУ ВПО РУДН

Руководитель темы


С.Н. Суслина
"18" 06 2013г

Москва
2013 г

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
 высшего профессионального образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

ЦЕНТР КОЛЛЕКТИВНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ (НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Состав и технология получения крема с маслом аргании колючей «Армаск», для ухода за кожей в качестве защитного и противовоспалительного средства.

Кем предложен: к.фарм.н., доцентом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Суслиной С.Н., аспирантом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Лабзиуи Закария (Марокко)

Где и кем внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. Производственная лицензия № 12149-ЛФ-П от 28.12.12 г.

Цель внедрения: Расширение ассортимента лечебно-косметических препаратов и мазевых основ для дерматологической практики.

Результаты внедрения: Предложенный состав и технология производства препарата «Армаск» апробированы в условиях учебно-производственного участка лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. По результатам апробации производства утвержден опытно-промышленной регламент на производство крема «Армаск».

Эффективность внедрения: расширение ассортимента средств для дерматологической практики.



Директор
 ЦКП НОЦ РУДН
 Р.А.Абрамович
 «12» 06 2013г.

Код ОКП 91 5869

Группа Р 16

СОГЛАСОВАНО
Департамент Госсанэпиднадзора
МЗиСР РФ

СОГЛАСОВАНО
директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Р.А.Абрамович



Армаск, крем

ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ
ТУ

(Вводится впервые)

Дата введения с _____ 20..г

РАЗРАБОТАНО

Кафедра общей фармацевтической и
биомедицинской технологии
ФГБОУ ВПО РУДН

Руководитель темы


С.Н. Суслина
"12" 12 2013г

Москва
2013 г

Приложение 5 – Акт внедрения ЛПК на основе продуктов конверсии плодов калины

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования**

«Российский университет дружбы народов»

Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр)

Центр научных исследований и разработок

Акт внедрения

Предмет внедрения: составы и технология получения аппликационных форм для ухода за кожей на основе продуктов конверсии плодов калины обыкновенной.

Авторы (разработчики): канд. фарм. наук, доцент Суслина С.Н., студент Каверина Е.В., канд. фарм. наук, доцент Вандышев В.В.

Где внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии Центра научных исследований и разработок ЦКП(НОЦ) (производственная лицензия № 12149- ЛФ – П от 28.12.2012 г).

Сроки внедрения: 2013-2015 гг.

Цель внедрения: расширение ассортимента средств аппликационной терапии на основе продуктов конверсии плодов калины в рамках реализации НИРС по специальности Фармация.

Результаты внедрения: составы и технология аппликационных форм на основе плодов калины обыкновенной успешно прошли апробацию. Процессы технологичны, масштабируемы и могут являться основой для дальнейшей разработки.

Эффективность и значимость внедрения: создание аппликационных форм на основе продуктов конверсии сырья плодов калины обыкновенной направлено на расширение ассортимента эффективных и безопасных отечественных препаратов растительного происхождения для лечения дерматологизованных патологий.

Директор ЦКП (НОЦ)



Р.А. Абрамович

Приложение 6- Материалы по разработке ЛП ИДН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

ЦЕНТР КОЛЛЕКТИВНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ (НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Состав и технология получения препарата «ИДН гель 0,5%, для местного применения».

Кем предложен: к.фарм.н., доцентом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Суслиной С.Н., аспирантом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Лазаром Симоном (Сирия).

Где и кем внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. Производственная лицензия № 12149-ЛФ-П от 28.12.12 г.

Цель внедрения: Расширение ассортимента лечебных препаратов для местного лечения анальных трещин.

Результаты внедрения: Предложенный состав и технология производства препарата «ИДН гель 0,5%» апробированы в условиях учебно-производственного участка лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. По результатам апробации производства утвержден опытно-промышленной регламент на производство препарата «ИДН гель 0,5%, для местного применения».

Эффективность внедрения: расширение ассортимента средств для лечения анальных трещин.



Директор
ЦКП НОЦ РУДН
Р.А.Абрамович
_____ 2016г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____
 Дата регистрации « ____ » _____ 20__ г.

Россия, __, г. Москва,
 (наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение,
 адрес)

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

(номер)

ИДНторговое наименование лекарственного препарата**изосорбида динитрат**международное непатентованное или химическое наименование**гель 0,5% для местного применения**лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА



Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата *«ИДН, гель для
местного применения, 0,5%»*

ЛР № 158-2016

Срок действия регламента до “ 31 ” 12 2019

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

ЦЕНТР КОЛЛЕКТИВНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ (НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ЦЕНТР)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Предмет внедрения: Состав и технология получения препарата «ИДН крем 0,5%, для местного применения».

Кем предложен: к.фарм.н., доцентом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Суслиной С.Н., аспирантом кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского факультета ФГБОУ ВПО Российского университета дружбы народов Лазаром Симоном (Сирия)

Где и кем внедрено: учебно-производственный участок лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. Производственная лицензия № 12149-ЛФ-П от 28.12.12 г.

Цель внедрения: Расширение ассортимента лечебных препаратов для местного лечения анальных трещин.

Результаты внедрения: Предложенный состав и технология производства препарата «ИДН крем 0,5%» апробированы в условиях учебно-производственного участка лаборатории промышленной фармацевтической технологии центра научных исследований и разработок ЦКП НОЦ. По результатам апробации производства утвержден опытно-промышленной регламент на производство препарата «ИДН крем 0,5%, для местного применения».

Эффективность внедрения: расширение ассортимента средств для лечения анальных трещин.



Директор
ЦКП НОЦ РУДН
Р.А.Абрамович
2016г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Регистрационное удостоверение № _____
 Дата регистрации « ____ » _____ 20 ____ г.

Россия, _____, г. Москва,
 (наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение,
 адрес)

НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ_____
(номер)**Изосорбида динитрат**

 торговое наименование лекарственного препарата
ИДН

международное непатентованное или химическое наименование**Крем 0,5% для местного применения**_____
лекарственная форма, дозировка

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА)

ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА



Утверждаю

Директор ЦКП (НОЦ) РУДН

Абрамович Р.А.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство лекарственного препарата «ИДН, крем для
местного применения, 0,5%»

ЛР № 159-2016

Срок действия регламента до " 30 " 12 20 19

Приложение 7– Проекты НД

Для служебного пользования. Экз. №__
проект

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО
СРЕДСТВА

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Аргании колючей зародышей масло

Oleum germine Argania spinosa

ФС-42

Вводится впервые

Срок введения установлен

с «___» _____ 200__ г.

Срок действия

до «___» _____ 200__ г.

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на Аргании колючей зародышей масло, получаемое из зародышей аргании колючей (*Argania spinosa*), применяемое в качестве лекарственного средства.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ
ВОСПРЕЩЕНА

ПЕРЕПЕЧАТКА

СПЕЦИФИКАЦИЯ

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии
Российского университета дружбы народов (ОФиБМТ) РУДН

Аргании колючей зародышей масло

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание.	Органолептический.	Маслянистая жидкость, светло- желтого цвета, прозрачная, со слабым специфическим запахом
Растворимость.	ГФ XII ОФС 42-0049-07	Легко растворяется в хлороформе, гексане, эфире, практически нерастворим в этиловом спирте, в воде.
Подлинность.	ХМС	Соответствует ФС
Плотность.	ГФ XI, вып.1, с.24	Соответствует ФС
Йодное число.	ГФ XI, вып.1, с.193	Соответствует ФС
Тяжелые металлы.	ГФ XI, вып.1, с.171	Не более 0,001%
Кислотное число.	ГФ XI, вып.1, с.191	Не более 0,00
Индекс окисленности.	Спектрофотометрический	Не более 0.
Парафин, воск, смоляные масла.		Должны выдерживать требования.
Перекиси, альдегиды.		Должны выдерживать требования.
Мыла.		Должны выдерживать требования.
Объем содержимого упаковки	ОФС 42-0013-03 ОСТ 64- 492-85	Препарат должен выдерживать требования
Количественное определение	ХМС	Соответствует ФС

Токоферолы.	ХМС	пик с m/z 417.38, что соответствует протонированному молекулярному иону γ -токоферолу Не менее 0,05%
Хлорорганические пестициды.	ХМС	ДДТ и ДДД и их метаболитов – не более 0,03мг/л, ГЧЦГ и его метаболитов – не более 0,02 мг/л (суммарно не более 0,05 мг/кг), отсутствие альдрина и гептахлора.
Микробиологическая чистота	ОФС 42-0016-04	Категория 3 Б.
Упаковка		По 50 и 100 мл во флаконы темного стекла, укупоренный полиэтиленовой пробкой и навинчиваемой пластмассовой крышкой. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку.
Маркировка.		В соответствии с ФСП
Хранение.		В защищенном от света месте при температуре от +4 до +8°C.
Срок годности.		2 года.

Описание. Маслянистая жидкость, светло- желтого цвета, прозрачная, со слабым специфическим запахом. Допускается наличие осадка, исчезающего при встряхивании.

Растворимость. Легко растворяется в хлороформе, гексане, эфире, практически нерастворим в этиловом спирте, в воде (ГФ XII ОФС 42-0049-07)

Подлинность. Определение проводят на хромато-масс-спектрометре по методу, описанному в разделе количественное определение. На спектре должны присутствовать пики кампестерола, стигмастерола, пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и линоленовой кислот.

Плотность. От 0,000 до 0,000 (ГФ XI, вып.1,с.24)

Кислотное число. Около 3г (точная навеска) препарата помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 40 мл смеси спирта 95% и эфира (1:2), предварительно нейтрализованной по фенолфталеину 0,1М раствором едкого натра. Прибавляют 1 мл раствора фенолфталеина и титруют при постоянном перемешивании 0,1 М раствором едкого натра о появления розового окрашивания, не исчезающего в течении 30с. Кислотное число (К) вычисляют по формуле:

$$K = \frac{5,61 * V}{m}, \text{ где}$$

V – объем 0,1 М раствора едкого натра, пошедшего на титрование в мл;

m – навеска препарата в г;

5,61 – количество мг едкого натра, соответствующего 1 мл 0,1 М раствора натрия едкого

Кислотное число должно быть не более 0,00.

Йодное число. От 000 до 000 (ГФ XI, вып.1,с.193)

Тяжелые металлы. Не более 0,001% (ГФ XI, вып.1,с.171)

Индекс окисленности. Около 0,04 г (точная навеска) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 15 мл гексана, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и снова перемешивают. Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 232 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Индекс окисленности (E) рассчитывают по формуле:

$$E = \frac{D}{C}, \text{ где}$$

D – оптическая плотность испытуемого раствора при длине волны 232 нм;

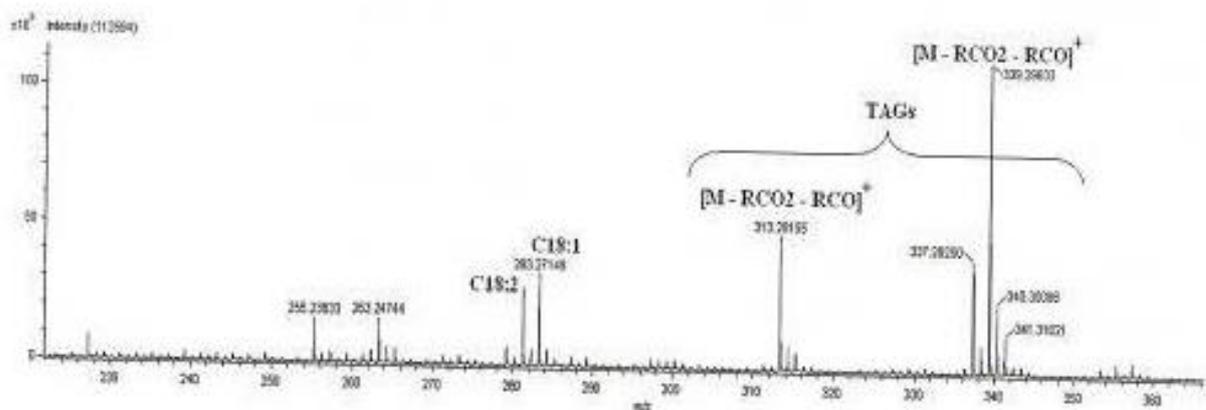
C – содержание препарата в гексане в процентах.

Индекс окисленности должен быть не более 0.

Микробиологическая чистота. Масло должно выдерживать требования ОФС 42-0016-04 . Категория ЗБ: не более 10000 аэробных бактерий и 100 плесневых грибов в 1 мл при отсутствии *Ps. aeruginosa*, *S.aureus*, *E.coli*, не более 100 других кишечных бактерий; при отсутствии *Salmonella* в 10 мл.

Объем содержимого упаковки. Препарат должен выдерживать требования ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование».

Количественное определение. Определение состава жирных кислот проводился на хромато-масс-спектрометре Focus DSQ II (Thermo Scientific), капиллярная колонка VF-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0,25 мкм, газ-носитель — гелий, скорость газа-носителя 1,5 мл/мин. Режим работы хроматографа: температура инжектора 270 °С, начальная температура печи хроматографа — 40 °С, затем изотерма в течении 1 мин., после чего нагрев со скоростью 15 °С/мин. до 210 °С, затем до 280 °С со скоростью 5 °С/мин. Режим регистрации масс-спектров: энергия ионизации 70 эВ, температура источника 250 °С, сканирование в диапазоне 40—400 Да со скоростью 5 скан/с. Объем вводимой пробы – 1 мкл. Идентификацию жирных кислот проводили с помощью автоматического программного комплекса AMDIS, входящего в комплект масс-спектральной базы NIST'08



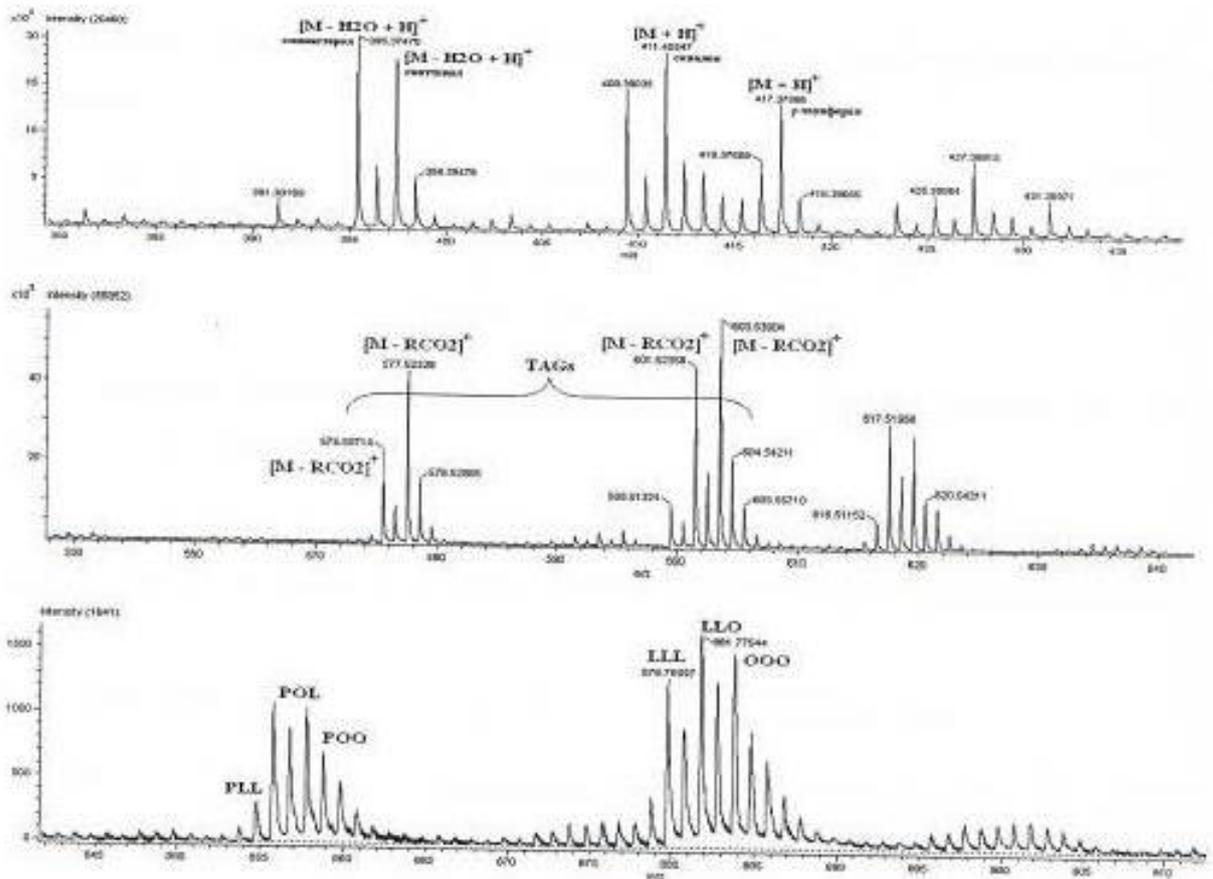


Рисунок - 1. Масс-спектр DART метанольного извлечения из образца масла зародышей органи колкчей.

Спектры должны соответствовать спектрам, приведенным на рис.1.

Парафин, воск, смоляные масла. 1мл масла нагревают с 10 мл 0,5 н спиртового раствора едкого кали при непрерывном взбалтывании. Полученный раствор не должен мутнеть от добавления 25 мл воды.

Перекиси, альдегиды. 1мл масла взбалтывают в течении 1 минуты с 1 мл концентрированной соляной кислоты, прибавляют 1 мл эфирного раствора флороглюцина (1:1000) и снова встряхивают. Не должно появляться розового или красного окрашивания.

Мыла. 50 мл воды, смешанной с 10 каплями раствора фенолфталеина, кипятят в конической колбе емкостью 250 мл в течение 1 минуты. Раствор должен оставаться бесцветным. Затем к горячей воде приливают 5 г масла и кипятят ещё 5 минут. Раствор охлаждают до комнатной температуры и

прибавляют 10 капель фенолфталеина. Полученный раствор должен быть бесцветным.

Токоферолы. Определение проводился на хромато-масс-спектрометре по методу, описанному в разделе количественное определение. На спектре должен присутствовать пик с m/z 417.38, что соответствует протонированному молекулярному иону γ -токоферолу.

Хлорорганические пестициды (ХОП). Анализ проводится на хромато-масс-спектрометре.

ДДТ и ДДД и их метаболитов – не более 0,03 мг/л, ГЧЦГ и его метаболитов – не более 0,02 мг/л (суммарно не более 0,05 мг/кг), отсутствие альдрина и гептахлора.

Маркировка. В соответствии с ГОСТ 17768-90, ГОСТ 6077-80.

На этикетке указывают наименование предприятия, его товарный знак и адрес, название продукции на русском языке, регистрационный номер, номер серии или дату изготовления, дату заготовки, условия хранения, регистрационный номер, штриховой код, "Продукция прошла радиационный контроль СанПин 2.3.2.560-96"

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 6077-80, ГОСТ 17768-90 и ГФ XI, вып.2, с.385.

Хранение. В соответствии с ГОСТ 6077-80 и ГФ XI изд., вып. 1, с. 296. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности 2 года.

Примечание. Реактивы и методики определения числовых показателей, приведенные в настоящей фармакопейной статье предприятия, описаны в соответствующих разделах ГФ XI издания, вып.1, 2.

Разработчики ФС:

Кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН

Доцент кафедры общей
фармацевтической и
биомедицинской технологии РУДН,
к.фарм.н., доцент

С.Н.Суслина

Доцент кафедры ботаники,
физиологии растений и
агробиотехнологии РУДН,
к.фарм.н., доцент

В.В.Вандышев

Аспирант кафедры общей
фармацевтической и
биомедицинской технологии
РУДН

Лабзиуи Закария

Провизор-аналитик ЦКП (НОЦ)
РУДН, к фарм.н.

А.С.Хомик

Приложение 8– Патенты

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

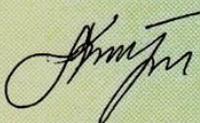
№ 2538079

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН

Патентообладатель(ли): *Сулина Светлана Николаевна (RU),
Мизина Прасковья Георгиевна (RU), Лазар Симон (SY),
Стукалова Юлия Сергеевна (RU), Фило Имад (SY)*

Автор(ы): *с.м. на обороте*

Заявка № 2013158498
Приоритет изобретения **30 декабря 2013 г.**
Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **14 ноября 2014 г.**
Срок действия патента истекает **30 декабря 2033 г.**

Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Л.Л. Курий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2595799

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН В
ФОРМЕ КРЕМА

Патентообладатель(ли): *Суслина Светлана Николаевна (RU),
Мизина Прасковья Георгиевна (RU), Лазар Симон (SY)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2015117931

Приоритет изобретения 14 мая 2015 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 04 августа 2016 г.

Срок действия патента истекает 14 мая 2035 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.И. Ивлиев Г.И. Ивлиев



Приложение 9 - Акты внедрений в образовательный процесс



1. **Наименование предложения на внедрение:** учебное пособие «Фармацевтическая биотехнология» (В.А.Быков, Т.А.Ковалева, А.И.Сливкин, В.А.Лиходед, С.Н.Суслина под общ. ред. акад. РАМН и РАСХН В.А.Быкова, -Воронеж: Изд-во Воронеж.гос.ун-та, 2009. – 432с.)
2. **Авторы разработки:** профессор д.ф.н. А.И. Сливкин, доцент, к.ф.н., Суслина С.Н.
3. **Место внедрения:** Кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного университета
4. **Сроки внедрения:** с 2009-2010 гг и используется по настоящее время.
5. **Эффективность и целесообразность внедрения:** учебное пособие «Фармацевтическая биотехнология» позволяет студентам обучающимся по специальности Фармация осваивать способы получения лекарств с использованием методов биотехнологии. Профессиональная специфика заключается в описании способов совершенствования биообъектов продуцентов БАС, способов конверсии нативного и биотехнологического сырья, а также методов выделения фракционирования и очистки целевых фрагментов метаболома продуцентов.

Ответственный за внедрение:

Зав. кафедрой фармацевтической химии
и фармацевтической технологии
доктор фармацевтических наук, профессор

А.И.Сливкин

УТВЕРЖДАЮ
 Декан Факультета фундаментальной медицины
 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова



Академик РАН В.А. Ткачук

«01» _____ 2018 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения на внедрение:** авторские методические материалы доцента Суслиной С.Н. «Технология экстракционных препаратов из растительного сырья на основе принципов максимальной конверсии» и «Матрицы составов в технологии мазевых лекарственных форм».
2. **Автор предложения:** Доцент, к.ф.н., Суслина С.Н.
3. **Место внедрения:** Кафедра фармацевтической технологии и кафедра фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова
4. **Сроки внедрения:** с 2011-2012 гг и используется по настоящее время.
5. **Эффективность и целесообразность внедрения:** методические материалы используются в процессе преподавания Фармакогнозии, Фармацевтической технологии (промышленного производства) студентам ФФМ, обучающимся по специальности Фармация в целях формирования у них научного подхода и практических навыков на примере получения экстракционных препаратов и мазевых лекарственных форм. Авторский подход позволяет будущим ученым в области фармацевтической разработки усвоить принципы максимальной конверсии растительного сырья как основу ресурсосберегающего подхода, а также предлагать эффективные способы выделения, фракционирования и очистки получаемых фитосубстанций и прогнозировать пути их дальнейшего использования, в том числе в составе мазевых лекарственных форм.

Ответственный за внедрение:

Зав. кафедрой

Фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела.
 доктор фармацевтических наук, доцент

.....


Е.И. Каленикова



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
ФГУ МИРЭА
Тимошенко А.В.

2018 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения на внедрение:** Учебные пособия «Введение в технологию лекарств». (Мизина П.Г., Суслина С.Н., Коржавых Э.А. 2013,) и «Производство инъекционных и инфузионных лекарственных форм» (Мизина П.Г., Суслина С.Н. 2013) в учебный процесс кафедры Биотехнологии и промышленной фармации, Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет»
2. **Авторы предложения:** асс. каф. Богунова И.В., доц., канд.фармац.н. Суслина С.Н. (каф. ОФ и БМТ ФГАОУ ВО РУДН)
- Место внедрения:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет», кафедра Биотехнологии и промышленной фармации, Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова.
3. **Сроки внедрения:** используется с 2015 года и по настоящее время.
4. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В учебных пособиях «Введение в технологию лекарств» и «Производство инъекционных и инфузионных лекарственных форм» кратко, но емко изложены соответствующие названиям, разделы фармацевтической технологии, в достаточном объеме для освоения дисциплин «Химия и технология фитопрепаратов. Технология готовых лекарственных форм», «Технология производства активных фармацевтических субстанций», «Фармацевтическая разработка», «Химия активных фармацевтических субстанций», «Основы фармацевтической химии» по программам бакалавриата и магистратуры. Материалы внедряемых учебных пособий, позволяют на профессиональном уровне сформировать компетенции в сфере производства и контроля лекарственных средств.

Ответственный за внедрение:

Зав. кафедрой
Биотехнологии и промышленной фармации
Доктор технических наук, профессор

С.А. Кедик

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
Петрозаводского государственного университета,

д.т.н., профессор Сюнёв В.С.



« 18 » 09 2018 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Наименование предложения на внедрение:** Внедрение учебного пособия «Фармацевтическая технология. Экстемпоральное изготовление лекарств» (Быков В.А., Суслина С.Н., Сёмкина О.А., Джавахян М.А. под ред. академика В.А.Быкова, 2011 г.) в учебный процесс преподавания дисциплина «Фармацевтическая технология».
2. **Авторы предложения:** Доцент, к.ф.н., Суслина С.Н., профессор, докт. хим.н. В.В. Вапиров - кафедра общей химии Петр ГУ.
3. **Место внедрения:** Кафедра общей химии ФГБОУ ВО "Петрозаводский государственный университет".
4. **Сроки внедрения:** с 2011-2012 г.г. и используется по настоящее время.
5. **Эффективность и целесообразность внедрения:** В учебном пособии «Фармацевтическая технология. Экстемпоральное изготовление лекарств» подробно рассмотрены аспекты современной классификации лекарственных форм, а также приведен практический материал по экспертизе экстемпоральной рецептуры, особенностям расчета, изготовления и контроля качества всех лекарственных форм. Используемое учебное пособие представляет собой исчерпывающий материал для подготовки провизоров по специальности Фармация в области экстемпорального изготовления лекарств и необходимо для преподавания дисциплины «Фармацевтическая технология».

Ответственный за внедрение:

Зав. кафедрой общей химии Петр ГУ,
доктор химических наук, профессор

В.В.Вапиров