

**Пятигорский медико-фармацевтический институт -
филиал федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

УДК 615-615.012

На правах рукописи

Ахмедов Фарход Аламхонович
РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
КОРРИГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА БАЗЕ
ФИТОКОМПОЗИЦИИ С ЖЕЛЧЕГОННЫМ ЭФФЕКТОМ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

14.04.01 -Технология получения лекарств

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук,

доцент Огай М.А.

Пятигорск - 2024

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений	7
Введение	8
Общая характеристика исследования	12
Глава 1. Современные корригированные лекарственные формы шиповника и шелковицы, состояние исследований (Обзор литературы)	18
1.1. Общие сведения о шиповнике собачьем (<u>лат.</u> <i>Rosa canina L.</i>).....	18
1.1.1. Химический состав шиповника собачьего.....	19
1.1.2. Фармакологическое действие, лекарственные препараты и применение шиповника собачьего.....	20
1.1.3. Лекарственные препараты и применение плодов шиповника собачьего в официальной и народной медицине.....	21
1.1.4. Противопоказания и ограничения использования плодов шиповника собачьего.....	24
1.1.5. Оценка качества лекарственных препаратов шиповника собачьего.....	25
1.2. Общие сведения о шелковице белой.....	25
1.2.1. Химический состав шелковицы белой.....	26
1.2.2. Применение шелковицы белой в сельском хозяйстве.....	27
1.2.3. Применение шелковицы белой в деревообрабатывающей промышленности.....	27
1.2.4. Фармакологическое действие, лекарственные препараты и применение шелковицы белой.....	28
1.3. Номенклатура сиропов и состояние исследований в области разработки сиропов с фитопрепаратами.....	29
1.4. Корригирование как прием разработки жидких лекарственных форм, основные группы красящих веществ, консервантов.....	40

Глава 2. Материал и методы исследования	57
2.1. Материалы исследования.....	57
2.2. Методы исследования.....	58
2.2.1. Физико-химические методы исследования.....	58
2.2.1.1. Изучение качественного состава жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	58
2.2.1.2. Количественное определение биологически активных веществ в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	59
2.2.1.3. Определение суммарного содержания органических кислот в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего.....	60
2.2.1.4. Качественный и количественный анализ сахаров в густом экстракте из плодов шелковицы белой.....	61
2.2.1.5. Количественное определение хлорогеновой кислоты в густом экстракте из плодов шелковицы белой.....	64
2.2.1.6. Количественное определение рутина в густом экстракте из плодов шелковицы белой.....	65
2.2.2. Биофармацевтические методы исследования.....	65
2.2.3. Микробиологические исследования.....	68
2.2.4. Биологические и фармакологические исследования.....	68
2.3. Дизайн исследования.....	70
Глава 3. Разработка технологии и норм качества экстракта из плодов шиповника собачьего.....	73
3.1. Выбор экстрагента для плодов шиповника собачьего.....	73
3.2. Определение качества исходного сырья – плодов шиповника собачьего.....	73
3.3. Установление оптимальных параметров получения жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего.....	76

3.4.	Изучение качественного и количественного состава основных биологически активных веществ экстракта шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	84
3.4.1.	Изучение качественного состава экстракта из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	84
3.4.2.	Количественное определение биологически активных веществ в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	87
3.4.2.1.	Количественное определение рутина в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего.....	88
3.4.2.2.	Определение суммы органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего.....	88
3.5.	Общая оценка качества экстракта из плодов шиповника собачьего.....	89
Глава 4. Разработка состава и технологические исследования		
корректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....		91
4.1.	Исследования по выбору дозировки для рассматриваемых объектов.....	91
4.2.	Исследования по выбору корректоров для разработанного корректированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	91
4.2.1.	Биофармацевтические исследования композиций жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего и густого экстракта густого из плодов шелковицы белой.....	91

4.2.2.	Выбор корригентов для корригированного комплексного раствора, содержащего жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов шелковицы белой.....	94
4.2.3	Исследования по выбору консерванта для корригированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой...	94
4.3.	Технология производства корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	97
4.4.	Качественный и количественный анализ корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	104
4.4.1.	Качественный и количественный анализ сахаров в корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	104
4.4.2.	Качественный и количественный анализ групп биологически активных веществ в густом экстракте из плодов шелковицы белой и корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	107
4.4.2.2.	Определение суммарного содержания органических кислот в густом экстракте из плодов шелковицы белой и корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	109
4.4.2.3.	Определение рутина в корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	111
4.5.	Установление норм качества корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	111

4.6.	Определение сроков годности корригированного комплексного раствора содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....	115
Глава 5. Фармакологические исследования разработанной лекарственной формы - корригированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.....		
5.1.	Фармакологические исследования.....	119
5.1.1.	Определение специфической активности разработанного корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой...	121
Глава 6. Обзор результатов исследований.....		
Выводы.....		
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....		
Список литературы.....		
Публикации по теме диссертации.....		
Приложения.....		

Перечень сокращений условных обозначений

- PCO - рабочий стандартный образец
- БАВ – биологически активные вещества
- ВВ - вспомогательное вещество
- ВС – вспомогательное средство
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГЭПШБ - густой экстракт из плодов шелковицы белой
- ЖВЛП – жизненно-важные лекарственные препараты
- ЖЭПШС - жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего
- КЛФ – скорректированная лекарственная форма
- ЛПС – лечебно-профилактическое средство
- ЛР – лабораторный регламент
- ЛРС – лекарственное растительное сырье
- ЛФ – лекарственная форма
- ОПР – опытно-промышленный регламент
- ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции
- ОСТ - отраслевой стандарт
- ОФС - общая фармакопейная статья
- РТ – Республика Таджикистан
- РФ – Российская Федерация
- СО - стандартный образец
- СФ - спектрофотометрия
- ТИ- технологическая инструкция
- ТУ - технические условия
- ФВ - флакон из темного стекла с винтовым венчиком
- ФС - фармакопейная статья
- ФСП - фармакопейная статья предприятия

Введение

Актуальность темы исследования

Лекарственные средства, полученные на базе природных сырьевых объектов, всегда были, есть и будут чрезвычайно значимы для медицинской и фармацевтической практики в самых различных её направлениях.

Так, на долю лекарственных препаратов растительного происхождения приходится более 25% от общего числа зарегистрированных на сегодня лекарственных средств. И эта цифра не предельна, так как сырьевая база лекарственных растений Таджикистана богата и разнообразна, а ассортимент существующих и разрабатываемых фитопрепаратов охватывает практически все фармакологические группы. Около 6% из них касаются болезней пищеварительной системы.

Значительная распространенность заболеваний пищеварительной системы среди трудоспособного населения в возрасте 20–40 лет, а также постоянный рост заболеваемости и потенциальная потеря трудоспособности больными этого профиля, делает данную группу заболеваний как социально, так и экономически значимыми в современной гастроэнтерологии.

Заболевания пищеварительного тракта как функционального, так и органического характера носят системный и, зачастую, рецидивирующий характер. Также они нередко сопровождаются осложнениями, затрагивающими иммунную, эндокринную, нервную системы. Таким образом, лечение заболеваний пищеварительной системы должно быть комплексным и приводить к максимально быстрому избавлению от симптомов.

В этом ключе обосновано применение фитопрепаратов при заболеваниях органов пищеварения.

Одним из выраженных патологий заболеваний ЖКТ является холестаза.

Для лечения холестаза назначают в основном следующие лекарственные препараты: гепатопротекторы для защиты клеток печени от повреждений (эссенциальные фосфолипиды, ингибиторы перекисного окисления липидов, аминокислоты); спазмолитики и антигистаминные средства.

С лечебно-профилактической целью рекомендуют желчегонное средство - сироп «Холосас». Сироп «Холосас» - оказывает стимулирующее влияние на стенку желчного пузыря, способствуя увеличению скорости оттока желчи, уменьшению болевого синдрома при патологии печени и желчевыводящих путей. Таким образом, «Холосас» - средство широкого профиля.

Однако, в его состав входит сахарный сироп, который не всегда применим у некоторых категорий больных, в том числе если речь идёт о больных сахарным диабетом.

Желчегонные сиропы представлены тремя наименованиями. В «Холосасе» - плоды шиповника (водный экстракт), в «Гепатоле» плоды шиповника (водный настой), в «Астфарме» плоды шиповника (экстракт сухой, настой). Однако, они не могут в полном объеме обеспечить выраженную комплексность действия. Других фитопрепаратов аналогичной направленности действия пока нет.

Поэтому, разработка лекарственных форм (ЛФ) с желчегонной активностью, но имеющих в своем составе сахара природного происхождения – вопрос актуальный.

В рамках этой концепции (Ширко Т.С., Радюк А.Ф., 1991) наше внимание привлекло сырье – плоды шиповника и шелковицы, в которых богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ), в том числе полифенольный, сочетается с надежной отечественной сырьевой базой.

Шиповник – это достаточно распространенное растение. С точки зрения лечебно-профилактического использования (ЛПИ) шиповник интересен как поливитаминная культура.

Жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего является составляющей многих ЛФ, в том числе основным компонентом уже упомянутого сиропа «Холосас».

Шелковица - известное и весьма распространенное растение, известное с глубокой древности. Из истории известно об использовании шелковицы белой народами Востока, Средней Азии и Кавказа

как источника природных сахаров и других ценных составляющих в виде сиропов «Дошаб» и «Бекмез», приготовленных из ее плодов и применяемых в качестве желчегонного средства.

Растение входит в Фармакопеи Китая (Фармакопея-Х, 2015 г.), Японии (Фармакопея-ХVII, 2016 г.), но не представлено ни в Таджикистане, ни в России в официальной медицине. В Республике Таджикистан (РТ) на шелковицу разработаны Технические условия (ТУ).

Таким образом, аргументирована необходимость разработки скорректированной лекарственной формы (КЛФ) на основе плодов шиповника собачьего в виде раствора для внутреннего применения, с использованием плодов шелковицы белой в качестве дополнительного компонента, содержащего большое количество сахаров.

Учитывая комплексный состав сиропа, определенная необходимость возникает в отношении разработки оптимальной технологии получения целевого продукта, а также методик его анализа и соответственно фармакологического подтверждения эффективности и безопасности предлагаемой лекарственной формы.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Исследования в области создания лекарственных препаратов с использованием растительного сырья опубликованы в трудах Степановой Э.Ф., Даргаевой Т. Д., Маркаряна А. А., Кауховой И.Е., Джавахян М.А. и др. Вопросу изучения возможности экстракции биологически активных веществ уделяется особое внимание. Существенный вклад в изучение данной темы внесли ученые: Оганесян Э.Т., Аджиенко В.Л., Шарипова Р. Г. и др. Работы по разработке состава и технологии сиропов освещены в трудах Ким М. Е., Степановой Э. Ф., Камаева С. С., Лефтеровской М.И., Анисимова А. Н. и др.

Однако в различных источниках литературы отсутствуют сведения об использовании комбинированного препарата, в состав которого входят плоды шиповника собачьего и плоды шелковицы белой, что и предопределило цель и задачи настоящего исследования.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой

В соответствии с планом научно-исследовательских работ Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Общая характеристика исследования

Цель исследования

Разработка лекарственной формы в виде комплексного раствора, в состав которого входят шиповника плодов экстракт и шелковицы плодов экстракт, его стандартизация, а также изучение фармакотерапевтических свойств полученного скорректированного лекарственного средства.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести информационную подготовку и обосновать выбор лекарственной формы;
2. Установить и обосновать выбор оптимального состава и количества вспомогательных веществ;
3. Провести экспериментальные исследования в области биофармации *in vitro*;
4. Обосновать состав лекарственной формы;
5. Теоретически и экспериментально обосновать технологию производства лекарственной формы;
6. Провести стандартизацию разработанной лекарственной формы;
7. Разработать валидацию необходимых методик;
8. Провести изучение фармакотерапевтического действия предложенной лекарственной формы.

Объект исследования

Плоды шиповника собачьего (*Rosa canina*L.), плоды шелковицы белой (лат. *Morus alba*L.), произрастающих в Таджикистане, жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего (ЖЭПШС) и густой экстракт из плодов шелковицы белой (ГЭПШБ), модельный образец скорректированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов шелковицы белой

Предмет исследования

Фармако-технологические свойства сырья плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, биологически активных вещества (БАВ), содержащиеся в них, биофармацевтические исследования композиций жидкого экстракта плодов шиповника собачьего и густого экстракта плодов шелковицы белой, разработка технологии производства скорректированного комплексного раствора для приема внутрь, установление норм качества, определение специфической фармакологической активности; разработка Технических условий (ТУ): Свежие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-001-2023); Сухие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-002-2023); Сгущенный сок плодов шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-003-2023); Лабораторного регламента (ЛР) на производство экстракта плодов шелковицы белой густого (ЛР 936350-005-2023); Опытного-промышленного регламента (ОПР) на производство скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой – «Холарон» (ОПР 936350-006-2023).

Научная новизна исследования

Научная новизна заключается прежде всего в создании оригинальной лекарственной формы, а именно, скорректированного перорального раствора на базе фитокомпозиций - экстрактов плодов шиповника и шелковицы. Впервые теоретически и экспериментально обоснована технология производства разработанной лекарственной формы и предложена оптимальная технологическая схема с отмеченными критическими точками. Проведена разработка и валидация методики количественного определения биологически активных веществ в растворе. Впервые доказано, что предлагаемая лекарственная форма обладает эквивалентной желчегонной активностью в сравнении с зарегистрированным препаратом "Холосас".

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Теоретическая значимость работы состоит в получении и структуризации знаний с целью разработки комплексных лекарственных препаратов из растительного сырья, оценки их физико-химических и технологических

свойств. Одним из ключевых аспектов диссертации является разработка основных критериев экстракционного процесса для получения жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего, густого экстракта из плодов (сухих и свежих) шелковицы белой и обосновании состава его скорректированной лекарственной формы - раствора для внутреннего применения. Проведенные технологические, биофармацевтические и фармакологические исследования позволят рекомендовать предложенный раствор для внутреннего применения к производству как эффективную лекарственную форму с улучшенными органолептическими свойствами, по сравнению с сиропом «Холосас». Разработана технологическая схема производства раствора для внутреннего применения, определены нормы качества, установлен срок годности.

Положения, выносимые на защиту:

- Результаты теоретических исследований по обоснованию выбора объектов исследования;
- Результаты теоретических и экспериментальных исследований оптимальной технологии при получении жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего и густого экстракта из плодов (сухих и свежих) шелковицы белой;
- Результаты практических исследований по установлению норм качества жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего (описание, подлинность, плотность, содержание тяжелых металлов, содержание органических кислот в пересчете на яблочную, содержание рутина, микробиологическая чистота);
- Состав и технология скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой;
- Результаты изучения показателей качества стабильности скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (описание, подлинность, рН, показатель преломления, плотность, микробиологическая чистота, содержание суммы органических кислот в пересчете на яблочную);

- Результаты фармакологических исследований корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов определяется, прежде всего, многообразием и тщательностью проведенных экспериментов. Полученные результаты воспроизводимы, использованы современные методы исследований, широк объем используемой информации, имеются заключения после каждой главы. Для обеспечения достоверности полученных экспериментальных данных применялось современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о поверке, а также методы физико-химического анализа; проведена валидация аналитических методик; использованы различные технологические и фармакологические методы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область исследования соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств пунктам: 1. (Исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управление рисками, перенос технологий с этапа фармацевтической разработки в серийное производство). 2. (Исследования по созданию систем обеспечения качества для каждого этапа жизненного цикла лекарственных средств. Разработка принципов и основ создания фармацевтических производств). 4 (Исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования

Автору принадлежит ведущая роль в выборе и обосновании актуальности темы диссертационной работы, участии в публикациях, выступлениях на научных конференциях. Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены автором или при его

непосредственном участии. Автором выполнены исследования по получению раствора на базе извлечения из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, разработаны методики идентификации, оценки чистоты и количественного определения основных БАВ. На основе результатов исследования составлены и утверждены ТУ, ЛР, ОПР.

Апробация и реализация результатов диссертации

Основные результаты диссертационной работы доложены на следующих научно-практических конференциях:

- ежегодной XXII научно-практической конференции с международным участием ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», посвященной 25-летию независимости Республики Таджикистан «Роль последипломного образования в развитии медицины Республики Таджикистан» (г. Душанбе, 25 ноября 2016 г.);
- ежегодной XXIII научно-практической конференции с международным участием ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», посвященной году молодежи «Медицинское образование и здоровье в 21 веке» (г. Душанбе, 17 ноября 2017 г.);
- ежегодной XXVI научно-практической конференции с международным участием ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» «Новые направления развития медицинской науки и образования» (г. Душанбе, 05 ноября 2020 г.);
- на I Конгрессе фармацевтов Таджикистана с международным участием «Актуальные вопросы развития фармации Таджикистана», посвященного 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан, «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021 гг.)» и 40-летию фармацевтического факультета ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»;

- на III Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» (Узбекистан, г. Бухара, 19-20 мая 2022 г.);
- на ежегодной Республиканской научно-практической конференции НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана» на тему: «Актуальные проблемы клинической и социальной медицинской науки, пути её развития в Республике Таджикистан» с участием международных специалистов» (г. Душанбе, 22-23 сентября 2023 г.).

Получил благодарственное письмо за активное участие в IV Центрально-Азиатском конгрессе «Современное состояние и перспективы развития клинической фармакологии» (г. Ташкент, 24-25 ноября 2022 г.);

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 научных трудов, в том числе 8 в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и ВАК при Президенте РТ, получены 3 патента.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 163 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц, 16 рисунков, состоит из введения, общей характеристики исследования, обзора литературы (1 глава), 1 главы, посвященной материалу и методам исследований, 3 глав собственных исследований, обзора полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы включает 160 источников, в том числе 14 - иностранных.

Глава 1. Современные корригированные лекарственные формы шиповника и шелковицы, состояние исследований (Обзор литературы)

1.1. Общие сведения о шиповнике собачьем (лат. *Rosa canina* L.)

Шиповник собачий, известный также как роза собачья (*Rosa canina* L.), относится к роду Роза (*Rósa*) из семейства Розовых (*Rosáceae*). Этот кустарник имеет и другие названия, в том числе дикая роза, шиповник обыкновенный, своборина, чипорас, шипичник и лесной шипок [75, 84].

Этот кустарник достигает высоты от 1 до 2,5 метров, обладая преимущественно прямыми шипами на основных стеблях и множеством изогнутых, похожих на серп, на цветущих побегах. Побеги кустарника толстые и дуговидные. Окраска коры варьируется от зеленоватой до красно-коричневой [6, 75, 84, 120].

Листья шиповника собачьего мелкие, составные, с яйцевидной формой, достигают в длину до 4,5 см. Они обладают непарноперистой структурой, с 5–7 листочками, имеющими простую и остроугольную форму зубцов по краям. Листочки, которые могут быть длиной от 2 до 2,5 см и шириной от 1 до 1,5 см, заканчиваются коротким заострением на вершине. Опушение присутствует лишь на главной жилке. Прилистники обладают железисто-ресничатой структурой с острыми выростами [75, 84].

Цветки шиповника лишены аромата. Они могут быть расположены индивидуально или собраны в соцветия по 3–5 штук. Диаметр цветка может достигать 8 см, с цветовой гаммой от белоснежного до насыщенного розового. Чашелистики ланцетной формы, перисто-рассеченные, до 25 см в длину, с волосками сверху. Лепестки образуют плоский или конусовидный диск диаметром до 0,5 см. Цветоножки, длиной 12-18 мм, не имеют волосков и желез. Цветение наступает в июне и июле. Плод представляет собой гладкий, овальный цинародий; семена – мелкие орешки. Созревание плодов происходит в середине августа [14, 75, 118].

Ареал и биологические особенности вида

Ареал обитания шиповника собачьего включает: Европу (за исключением северной части континента), Кавказ, Северную Африку, Западную и Среднюю Азию [14, 37, 75, 84, 142].

На территории стран, являвшихся бывшими республиками СССР, ареал распространения шиповника собачьего охватывает южные и центральные районы, особенно в европейской части. К таким регионам относятся Крым, страны Кавказского региона, территории Средней Азии и Казахстана.

Этот кустарник, в основном, встречается на опушках леса среди других кустарников, вдоль дорог, часто встречается недалеко от берегов рек, ручьев. Растет единично или по 2 – 3 растения в группе [84].

1.1.1. Химический состав шиповника собачьего

Свежие плоды шиповника обладают следующим составом (в процентах): содержание воды колеблется от 71,93 до 82,14%, мякоти – от 54,50 до 54,76%, которая включает различные компоненты. Среди них общее количество сахаров составляет 23,93-23,97%, общая кислотность (рассчитанная по яблочной кислоте) находится в диапазоне от 2,84 до 2,86%, аскорбиновая кислота (витамин С) – от 3,79 до 3,84%, лимонная кислота – от 1,58 до 1,64%. Количество пектиновых веществ варьируется от 14,10 до 14,65%, а сырой клетчатки – от 12,52 до 12,67%. Содержание сырой золы составляет от 6,43 до 6,45%, общих сахаров – от 23,93 до 23,97%, включая инвертные сахара (от 18,56 до 18,64%) и сахарозу (от 5,09 до 5,14%) [5, 71, 78, 92, 130, 136].

Содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника на абсолютно сухое сырье достигает до 1352 мг; каротиноидов – до 0,07%. Кроме того, плоды богаты флавоноидами, катехинами, антоциановыми веществами, витаминами В, К, Р, пектинами, органическими кислотами (например, яблочная и лимонная); такими микро- и макроэлементами, как натрий, калий, магний, железо и фосфор. Орешки содержат жирное масло, представленное как насыщенными, так и ненасыщенными кислотами (например, линолевая, линоленовая, пальмитиновая, олеиновая и другие). Обнаружены следующие макро- и микроэлементы: Na, K, Ca, Mg, Cu, Mn, Zn. Из плодов шиповника

собачьего выделены флавоноид изокверцетрин и его производные. Массовая доля влаги в высушенных плодах шиповника составляет около 12% [5, 43, 76, 121, 148].

Интенсивность кислого вкуса плодов шиповника определяется наличием органических кислот, которые представлены яблочной и лимонной кислотами [75, 84, 92, 101, 149].

1.1.2. Фармакологическое действие, лекарственные препараты и применение шиповника собачьего

Лечебные свойства шиповника заметили еще в глубокой древности, и они остаются актуальными до нашего времени. Например, Авиценна маслом шиповника лечил воспаления глаз и десен. Средневековые врачи в Европе лечили проблемы желудочно-кишечного тракта и гинекологические заболевания настойкой лепестков шиповника на вине [32, 34]. Смесью шиповника с медом снимали жар; а с уксусом – для промывания гнойных ран. Кроме того, во время русско-турецкой войны, настоем плодов и лепестков шиповника использовали наружно для пропитывания перевязочного материала, промывания ран, а также пиши внутрь в качестве средства лечения лихорадки и слабости.

Эффективность шиповника объясняется комплексным воздействием на организм за счет совокупности БАВ. Например, изофлавоноиды и кемпферол обладают мочегонным эффектом, рутин с его р-витаминной активностью и витамин Р обладают сосудоукрепляющим и кровоостанавливающим действиями. Бактерицидными, противовоспалительными, вяжущими свойствами обладают дубильные вещества, входящие как в плоды, так и другие части растения [23, 44, 45, 70, 139, 145].

Кроме того, плоды шиповника обладают противораковой, противодиабетической, антиоксидантной, противовоспалительной активностями. Установлено, что извлечения из плодов обладают гепатопротекторным, нефропротекторным, нейропротекторным,

кардиопротекторным действиями, а также, доказана эффективность против *H. Pylori* [5, 41, 140, 141, 143, 144].

Вследствие того, что содержание витамина С в плодах шиповника собачьего незначительное (от 0,24 до 0,85 % от массы сухого плода), как витаминное средство его применение не актуально, количество витамина С (0,24—0,85 % от сухого веса плода). Как витаминное растение шиповник собачий большого значения не имеет, поэтому относится к категории «низковитаминный». Плоды обладают желчегонным действием и служат сырьём для производства препаратов, назначаемых при холецистите, гепатите и других болезнях печени и жёлчного пузыря [1, 46, 75, 84, 119, 150].

1.1.3. Лекарственные препараты и применение плодов шиповника собачьего в официальной и народной медицине

Широкий спектр фармакологической активности плодов шиповника собачьего в народной медицине, а также результаты последних исследований привлекает все больше внимание к данному лекарственному растительному сырью.

Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации показаниями к применению шиповника собачьего плодов являются: комплексная терапия дискинезии желчевыводящих путей по гипомоторному типу, хронический гепатит, гепатохолецистит, некалькулезный холецистит [31, 45, 81, 100, 114]. Проведенное исследование лекарственных препаратов и БАД к пище (таблица 1.1) показало присутствие на рынке лекарственных средств, содержащих, как только извлечения из шиповника собачьего плодов, так и в сочетании с извлечениями из сырья, обладающего аналогичным фармакотерапевтическим действием и содержащим схожие по химической структуре группы БАВ (каротиноиды, флавоноиды, органические кислоты и др.).

Таблица 1.1. - Лекарственные препараты и БАД с шиповника плодам

Наименование	Состав	Форма выпуска	Показания к применению
Лекарственные препараты			
Шиповника плоды	<i>Шиповника плоды</i> (цельные и измельченные)	Пачки, пакеты бумажные, пакеты полипропиленовые, мешки бумажные	Поливитаминное средство растительного происхождения
Шиповника плодов сироп	<i>Шиповника плоды (водный экстракт)</i> , сахар, кислота аскорбиновая, кислота лимонная	Банки, флаконы темного стекла, бутылки, бутылки	Поливитаминное средство растительного происхождения
Шиповника плодов сироп «Астфарм»	<i>Шиповника плоды (экстракт сухой, настой)</i> , аскорбиновая кислота, сахар, лимонная кислота	Флаконы	Повышение неспецифической резистентности организма, усиление регенерации тканей, уменьшение проницаемости и сосудов, нормализация углеводного обмена, желчегонное действие
Шиповника плодов масло	<i>Шиповника плоды (масло)</i>	Флаконы	Для приема внутрь, местного и наружного применения для репарации тканей, стимулятор растительного происхождения
Полифитохол	Бессмертника песчаного цветки, крапивы двудомной лист, пижмы цветки, солодки корень, <i>шиповника плоды (сухой экстракт)</i>	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	Желчегонное, умеренное противовоспалительное и спазмолитическое, стимулирующее функцию печени и поджелудочной железы, моторику желчевыводящих путей, желчегонное, умеренное диуретическое

Продолжение таблицы 1.1.

Холосас	Шиповника плоды (экстракт жидкий), сахара	Флаконы	Желчегонное средство растительного происхождения
БАД			
«Кепатокрит» с пижмой	Плоды кориандра, трава череды, плоды шиповника , корневища и корни девясила, листья мяты перечной, трава тысячелистника, цветки пижмы	Ф/пакеты	Желчегонное

Вышеупомянутые препараты и БАД к пище используются в качестве поливитаминного средства, обладают желчегонным действием и репаративным эффектом [32, 33, 34].

Применение в народной медицине

Плодами шиповника издавна лечили гиповитаминозы витамина С и авитаминозы.

Для лечения, профилактики и в качестве вспомогательного средства ягоды дикой розы использовали при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе анемии, атеросклерозе, тромбозе, гипертонии, ишемической болезни сердца, нарушениях работы сосудов головного мозга, носовых, легочных и маточных кровотечениях, гемморагическом диатезе и гемофилии.

Показаниями к применению препаратов шиповника также являются частые простуды, острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ), долго незаживающие раны, проблемы с пищеварением, пониженная кислотность желудка, циститы, холециститы, нефриты, пневмонии, гепатиты, нарушения

солевого обмена и сахарный диабет, заболевания глаз с мелкими кровоизлияниями, злокачественные онкологические заболевания, интоксикации промышленными ядами, лучевая болезнь и болезнь Аддисона.

1.1.4. Противопоказания и ограничения использования плодов шиповника собачьего

Несмотря на широкий спектр фармакотерапевтической активности, у шиповника собачьего есть свои противопоказания:

1. Из-за большой концентрации аскорбиновой кислоты препараты на основе шиповника собачьего нельзя принимать людям с гастритами, язвами и повышенной кислотностью желудка;

2. Так как растение повышает свертываемость крови оно противопоказано при тромбозах и сердечной недостаточности;

3. Длительное лечение шиповником собачьим может сказаться на функциях поджелудочной железы;

4. Употребление сиропа из плодов шиповника в чистом виде может привести к вздутию живота, поэтому в него добавляют укроп или петрушку;

5. Спиртовой настой из плодов шиповника собачьего повышает давление, а водный – понижает;

6. Отвар шиповника снижает желчеотделение, а настойка, наоборот увеличивает;

7. В повышенных дозировках шиповник усиливает мочегонную работу почек; если лечение шиповником превысило месяц, нужно сделать 2-х недельный перерыв;

8. Употреблять препараты шиповника при беременности нужно под контролем врача, из-за опасности передозировки витамином С;

9. Заваривать отвары из шиповника в термосе можно при температуре не выше 80 °С;

10. Пить отвары из шиповника лучше через трубочку, чтобы не разрушить зубную эмаль;

11. Детям младше 2-х лет дают восьмую часть от суточной дозы взрослого, детям до 4-х лет – четверть дозы, детям до 7 лет – треть дозы, детям до 14 лет половину дозы взрослых.

1.1.5. Оценка качества лекарственных препаратов шиповника собачьего

Качество сырья шиповника собачьего плодов определяют в соответствии с ГФ XIV изд. (ФС.2.5.0106.18) [153].

В сырье определяют аскорбиновую кислоту (не менее 0,2%) титрованием 0,001 М раствором калия йодата, сумму каротиноидов в пересчете на β -каротин (не менее 300 мг%) в растворе гексана определяют спектрофотометрически, при длине волны равной 450 нм, сумму флавоноидов в пересчете на рутин (не менее 0,4%) определяют спектрофотометрическим методом, при добавлении $AlCl_3$, при длине волны 415 нм.

Качество экстракта жидкого из плодов шиповника определяют титриметрически. Содержание суммы органических кислот в пересчете на яблочную кислоту должно быть не менее 2,5 %.

1.2. Общие сведения о шелковице белой

Шелковица белая (лат. *Morus alba* L.) – представляет собой лиственное дереворода Шелковица (*Morus*) семейства Тутовые (*Moraceae*). Народные названия - тута, тутовник.

Шелковица белая представляет собой кустарник или дерево высотой от 3 до 15 метров. Кора серого цвета с неглубокими бороздками; ветки серовато-бурого цвета, молодые - мелко опушенные. Почки широкояйцевидной формы, мелкоопушенные, темно-красного цвета, длиной около 6 мм. Листовая пластинка чаще всего цельная [53], продолговато-яйцевидная, длиной до 5,5 см, но встречается и неравномерно лопастная, перисто-рассеченная длиной 6 – 15 см и шириной 4 – 10 см. Край листовой пластинки от крупнозубчатого до зубчатого, вершина может быть острой, заостренной или тупой. Цветки данного растения характеризуются пыльниковыми сережками цилиндрической формы, длиной примерно 3 см. Внешне они могут варьироваться от пестичных до яйцевидных или удлинённых форм. Околоцветник у цветков либо гладкий,

либо имеет реснички по краям. Рыльца цветков гладкие, усыпанные мелкими сосочками. Плод растения представляет собой семянку на ножке, размером от 1 до 2,5 см, окрашенную в зеленовато-белые, розовые или пурпурно-черные тона. По вкусу плоды могут быть слегка приторно-сладкими и не отличаются высокой сочностью. Время цветения растения приходится на апрель-май, а плодоношение – на май-июнь [53, 146].

Распространение и экология

Шелковица белая родом из Индии, Китая и Японии. Около VI века шелковица появилась в районе Грузии, затем уже в Европе и Америке. На сегодняшний день шелковица белая имеет широкий ареал обитания от Индии до Португалии; на территории России она культивируется в Нижнем Поволжье и Северном Кавказе. В природной флоре встречается на полуострове Мангышлак (горный), полуострове Тюб-Караган, Северном и Южном Устюрте в местах естественных водоемов. Листья шелковицы белой являются основным источником пищи для шелкопрядов.

Шелковица белая растет по обочинам дорог, на пустырях. В СССР шелковицу белую культивировали в ходе программы по борьбе с засухой, в качестве лесозащитных полос. В городах выращивают в парках в качестве украшения [53, 146, 160].

1.2.1. Химический состав шелковицы белой

В состав плодов шелковицы белой входят: сахара (глюкоза, фруктоза, сахароза) в количестве от 10 до 23%, органические кислоты (яблочная, лимонная около 2,4%, гликозиды - 0,7%, яблочная кислота 0,62%, дубильные вещества, а также витамины С, РР, β-каротин, витамины из группы В, фолиевую и фолиновую кислоты. Плоды содержат большое количество железа, калия, кальция; аминокислоты аланин, валин, лейцин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты, фенилаланин, оксипролин, пролин, аргинин, флавоноид изокверцитин и незначительное количество эфирного масла. В составе плодов шелковицы белой определены изопрениловые флавоноиды

сангвенол, цикломорусин, морусин; алкалоиды мулбаины; линолеивая пальмитиновая и стеариновая кислоты.

Семена шелковицы белой содержат 24–33 % жирного масла [18, 58, 65, 146, 151].

Листья шелковицы белой содержат тритерпены (лупеол), стеринны (β -ситостерин), биофлавоноиды (рутин, морацетин, кверцетин-3-триглюкозид и изокверцитрин), кумарины, эфирное масло, алкалоиды, аминокислоты и органические кислоты, рутин, кверцетин и апигенин.

Во всем растении обнаружены изопрениловые флавоноиды и стилбены.

Древесина тутовника содержит оксиресвератрол, куванон С, мулберрозид, ресорцинол, дигидрооксиресвератрол [26, 60, 65, 146, 151].

1.2.2. Применение шелковицы белой в сельском хозяйстве

Листья шелковицы белой используются для выкармливания гусениц шелковичного червя. Также листья заготавливают на силос и используют в качестве высокопитательного корма крупному рогатому скоту.

Плоды используются в пищу в свежем и сушеном виде, а также для приготовления вин. Размножение туты производится семенами, черенками и отводками. Из сушеных плодов готовят муку, которая ранее использовалась в качестве продукта, имеющего высокую питательную ценность [22, 131, 133, 152, 160].

1.2.3. Применение шелковицы белой в деревообрабатывающей промышленности

Древесина тутового дерева хотя плотная и тяжелая, но хорошо поддается обработке, со временем не теряет своих качеств. Из древесины шелковицы белой раньше изготавливали музыкальные инструменты, применяли в качестве строительного материала, а также для декоративно-хозяйственных целей (с 2011 года заготовка древесины шелковицы в России запрещена). Луб дерева шелковицы используется для изготовления веревки и картона, а также делают бумагу для денег [3, 22, 160].

1.2.4. Фармакологическое действие, лекарственные препараты и применение шелковицы белой

Использование в медицине

Шелковица используется в народной медицине с древних времен. Сообщается, что в китайской медицине шелковица белая широко используется в медицине с 659 года нашей эры, а в китайской фармакопее корень, кора, стебель, плоды и листья указаны в качестве компонента лекарственных препаратов [133, 151].

Использование шелковицы белой в народной медицине имеет широкий спектр терапевтического действия. В случае простудных и бронхолегочных заболеваний, отвары настоек, соки, сиропы из коры, корней, листьев и плодов шелковицы снимают жар и уменьшают температуру, кашель, применяются в комплексном лечении бронхита, астмы, ангины, пневмонии.

Шелковицу белую используют в диетических и лечебных целях при острых и хронических гепатитах, холециститах, патологиях желудочно-кишечного тракта (например, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколиты), малокровии, гипертонической болезни, хроническом панкреатите и целом ряде других заболеваний [12, 29, 38, 132].

Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний таких, как дистрофия сердца и сосудов, порок сердца широко применяются водные извлечения из листьев шелковицы белой [55, 56, 62, 69, 117, 127].

Измельченные свежие листья шелковицы применяются для лечения кожных ран, скарлатины, дерматита, чесотки, крапивницы, экземы, ран и порезов.

Плоды тутовника в свежем и обработанном виде в народной медицине Таджикистана применяются при лечении инсулинрезистентного сахарного диабета [4, 16, 17, 19, 54, 63, 79].

До недавнего времени лекарственное растительное сырье шелковицы белой в официальной медицине не использовалось. В последние годы

наблюдается рост интереса исследователей к данному сырью, который связан в опубликованными результатами изучения химического состава и вероятного фармакотерапевтического действия. Сегодня покупателю доступны экстракты данного лекарственного растительного сырья как компонент БАДов, обладающих антиоксидантной, противодиабетической активностью; способностью регулировать углеводный и жировой обмен, применяемых для очищения кишечника и выведения токсинов (например, «Нормомасс», «Спирулина»). Перспективно применение экстракта листьев шелковицы белой в спортивной медицине за счет γ -аминобутирической кислоты, которая предупреждает развитие усталости при физической нагрузке [2, 22, 42, 64, 96, 108].

Противопоказания и побочные действия

Противопоказаниями к применению шелковицы белой и ее извлечений является индивидуальная непереносимость; чрезмерное употребление плодов может привести к кишечному расстройству и дискомфорту.

1.3. Номенклатура сиропов и состояние исследований в области разработки сиропов с фитопрепаратами

Сиропы представляют собой лекарственное средство в жидком виде, характеризующееся вязкой текстурой и сладким вкусом. Основа сиропа – это водный раствор, в котором используется сахароза или ее альтернативы в качестве основного сладящего и вязкостного компонента. К таким заменителям сахарозы относятся сорбитол – многоатомный циклический спирт, а также смеси глюкозы с фруктозой и сахарозой. Концентрация сиропообразующего вещества в таких препаратах составляет не менее 45% [153].

Сиропы как лекарственная форма имеют длительную историю использования в фармацевтике. Уже в Российской Фармакопее 1866 года было описано 28 различных видов сиропов. В современной фармацевтической науке и разработке лекарственных средств сиропы продолжают вызывать повышенный интерес среди исследователей и разработчиков.

Сиропы в фармацевтике делятся на две основные категории: вкусовые и лекарственные. Основное отличие между этими видами заключается в содержании биологически активных веществ. Вкусовые сиропы не содержат активных компонентов и обычно используются в качестве носителя или вкусового улучшителя в составе лекарственных препаратов, в то время как лекарственные сиропы включают в себя биологически активные вещества, обладающие терапевтическим эффектом [134].

Лекарственные сиропы создаются путём комбинирования сахарного сиропа с различными лекарственными добавками, такими как настойки или экстракты из лекарственных растений [59, 61, 67, 68, 102, 110, 134,138]. Это направление в разработке лекарственных препаратов, использующих лекарственное растительное сырьё (ЛРС) или экстракты из него, является значимым и перспективным в современной отечественной фармацевтике. Этот подход акцентирует внимание на разработке новых медицинских препаратов отечественного производства, предназначенных для профилактики и лечения разнообразных заболеваний.

В последние годы наблюдается усиленный интерес к фитопрепаратам, что связано с их рядом преимуществ перед синтетическими лекарственными средствами, включая меньший риск побочных эффектов и широкую доступность растительных компонентов. Среди основных преимуществ: высокая фармакологическая эффективность, низкая токсичность, комплексное воздействие на организм за счет суммы БАВ, извлекаемых из ЛРС, широкий спектр терапевтического действия, меньшая вероятность развития побочных эффектов. В числе основных недостатков фитопрепаратов необходимо отметить сложность их стандартизации. В настоящее время на долю лекарственных препаратов, содержащих ЛРС или извлечения из него, приходится около 20 – 25% рынка; на долю лекарственной формы «Сиропы» приходится около 1- 2% рынка. Несмотря на то, что текущие показатели производства лекарственных сиропов остаются относительно низкими, расширение ассортимента сиропов с различными фармакотерапевтическими

свойствами могло бы существенно способствовать улучшению лекарственного обеспечения детей. Сиропы обладают рядом преимуществ, включая приятный вкус и аромат, удобство дозирования, легкость в приеме, отсутствие раздражающего воздействия на желудочные стенки, обволакивающий эффект и возможность создания препаратов с пролонгированным действием. Кроме того, относительная простота технологии изготовления сиропов, возможность создания продуктов с разнообразным составом и доступность сырья способствуют постепенному увеличению их ассортимента на отечественном фармацевтическом рынке [67, 83,134, 135,138].

Сиропы, в состав которых входит ЛРС или извлечения из него представляют особенный интерес для исследователей вследствие их актуальности с одной стороны, и сложности их разработки с другой. Особенности их производства связаны со сложностью (комплексностью) химического состава ЛРС, присутствия специфических органолептических показателей сырья, технологии получения промежуточных продуктов из ЛРС (получения экстрактов, настоев, настоек), высокий риск микробной контаминации [11, 67, 134, 138].

Разработка состава и технологии получения сиропов, в состав которых входит ЛРС или извлечения из него, проводится в соответствии с установленной схемой, которая включает в себя выбор ЛРС и изучение особенностей экстрагирования БАВ (в зависимости от химической природы), выбор технологии экстракции фармакологически активных веществ, выбор вспомогательных субстанций. Этапы разработки также включают в себя биофармацевтические исследования *in vitro*, разработку технологии производства лекарственной формы (ЛФ) и определение критериев для оценки её качества. Кроме того, проводятся исследования безопасности и стабильности разработанной ЛФ, а также подтверждение её фармакотерапевтической активности [67, 134, 138].

Одним из специфических этапов разработки и производства сиропов, содержащих ЛРС или извлечения из него является разработка технологии

корректирования ЛФ. В случае данной ЛФ важна разработка лекарственного средства с хорошими органолептическими характеристиками, такими как внешний вид, цвет, вкус и запах. Более того, необходимо провести биофармацевтические исследования степени влияния корригентов степень и скорость высвобождения БАВ. Использование лекарственных средств в форме сиропов может оказывать значительное влияние на фармакокинетику активных веществ. В некоторых случаях, сиропы способствуют увеличению максимальной концентрации действующего вещества в крови и ускоряют время достижения терапевтического эффекта.

Например, при использовании сиропа с парацетамолом в качестве активного компонента, можно наблюдать увеличение максимальной концентрации парацетамола в крови на 10% по сравнению с приемом таблеток, содержащих такую же дозу парацетамола. Кроме того, время достижения максимальной концентрации вещества в крови при приеме сиропа сокращается на 46%.

В случае с сиропом, содержащим бромгексин, его биодоступность оказывается в четыре раза выше по сравнению с приемом бромгексина в форме таблеток [67,134, 135, 138].

Особенностями корректирования вкуса сиропов, содержащих ЛРС или извлечения из него является наличие у ЛРС собственных органолептических характеристик. К примеру, ЛРС, в состав которого входят моно-, олиго – или полисахариды имеют приторно-сладкий вкус (ЛРС Алтея лекарственного или Лопуха большого), ЛРС, в состав которого входят эфирные масла (ЛРС Мята перечной, Валерианы лекарственной) обладают горьким вкусом и специфическим запахом, а их настои или настойки имеют характерную окраску. Как показывают исследования ученых, наибольшая группа БАВ, получаемых из ЛРС имеет горький вкус. Кроме того, на формирование органолептических характеристик оказывает влияние наличие и содержание используемого при экстракции или для консервации спирта этилового [67, 134, 138].

Сочетание БАВ, получаемых из ЛРС в сочетании с этанолом к уже имеющимся органолептическим особенностям фармакологически активного вещества, добавляет целый ряд привкусов и органолептических ощущений, таких как терпкость, охлаждающий или обжигающий эффекты, царапающее ощущение. В этом случае, задачей введение корригентов в такую композицию является маскировка и этих ощущений и обеспечение оптимальных ощущений при приеме лекарственного средства [67, 134, 138].

С целью определения особенностей сиропов, в состав которых входит ЛРС или извлечения из него, проведено изучение номенклатуры лекарственных препаратов и БАД к пище в ЛФ «Сиропаы» на отечественном рынке. Результаты исследования представлены в таблице 1.2. [154, 157, 158].

Таблица 1.2. - Номенклатура сиропов с фитопрепаратами

Торговое наименование	ЛРС или извлечение из ЛРС, входящее в состав	Действующие вещества	Корригенты и вспомогательные вещества	Фармакологическое действие
Холосас	Шиповника плоды (водный экстракт)	Органические кислоты, флавоноиды	Сахароза	Желчегонное
Гепахол (БАД к пище)	Корневища и корни девясила, корни одуванчика, цветки календулы, плоды кориандра и шиповника, листья подорожника, рыльца кукурузы, корневища аира, корни лопуха, трава тысячелистника и горца птичьего (водный настой)	Горечи, эфирные масла, флавоноиды, органические кислоты	Сахароза	Желчегонное
Астфарм	Шиповника плоды	Органические кислоты, каротиноиды, флавоноиды	Сахароза	Адаптогенное Желчегонное

Продолжение таблицы 1.2.

Туссамаг сироп	Экстракт тимьяна жидкий, экстракт листьев каштана (густой)	Эфирные масла, флавоноиды	Сахароза, глицерол, натрия бензоат, краситель Е 150, спирт этиловый	Противокашлевое
Туссамаг сироп от кашля без сахара	Экстракт тимьяна жидкий	Эфирные масла, флавоноиды	Глицерин, сорбит, калия сорбат, спирт этиловый	Противокашлевое
Сироп алоэ с железом	Побеги алоэ	Антрагликозиды	Хлорид железа II, кислота хлористоводородная, кислота лимонная	Адаптогенное, иммуностимулирующее, антисептическое, слабительное, гемопозитическое
Алтейный сироп	Корни алтея (сухой экстракт)	Полисахариды	Сахароза	Отхаркивающее
Бронхикум сироп от кашля	Корень пимпинеллы, цветки шиповника, корни первоцвета, трава гринделии, травы тимьяна (настойки)	Полисахариды, эфирные масла, сапонины	Мед, спирт этиловый	Отхаркивающее, противокашлевое, противомикробное спазмолитическое, жаропонижающее
Бронхипрет сироп	Трава тимьяна, трава плюща (экстракт)	Эфирные масла, сапонины, флавоноиды	Мальтозный сироп, калия сорбат, кислота лимонная, спирт	Отхаркивающее, спазмолитическое, антимикробное
Гербион сироп первоцвета	Трава тимьяна, корни первоцвета весеннего (экстракт жидкий водный)	Эфирные масла, флавоноиды, сапонины	Сахароза, нипагин, левоментол	Отхаркивающее, спазмолитическое, антимикробное

Продолжение таблицы 1.2.

Гербион сироп подорожника	Подорожник ланцетовидный, цветки мальвы (экстракт жидкий водный)	Полисахариды, иридоиды, флавоноиды	Сахароза, нипагин, апельсиновое масло, аскорбиновая кислота	Отхаркивающее, противомикробное, противовоспалительное
Сироп пертуссин	Трава чабреца или тимьяна (экстракт спиртовой)	Эфирные масла, флавоноиды	Сахарный сироп, спирт этиловый	Отхаркивающее, муколитическое, противокашлевое
Сироп солодки	Корни солодки (экстракт густой)	Сапонины, флавоноиды	Сахароза, спирт этиловый	Отхаркивающее
Стоптуссин-фито	Тимьяна трава, чабреца трава, подорожник (экстракт жидкий)	Эфирные масла, флавоноиды, иридоиды, полисахариды	Мед, сахароза, нипазол, натрия бензоат, этанол	Отхаркивающее
Фолипил	Трава чабреца и подорожника	Эфирные масла, флавоноиды, полисахариды	Фруктоза, сорбит, лимонная кислота	Отхаркивающее
Геделикс сироп от кашля	Листья плюща (экстракт)	Сапонины, флавоноиды	Макроголглицерингидроксистеарат, масло анисовое, гидроксиэтилцеллюлоза, сорбит, пропиленгликоль, глицерин	Отхаркивающее
Коделак фито	Солодки корень (экстракт густой), термопсиса трава (экстракт сухой), трава чабреца (экстракт жидкий)	Сапонины, флавоноиды, алкалоиды, эфирные масла	Сорбитол, нипагин, нипазол, вода	Отхаркивающее
Эвкабал	Трава чабреца (экстракт жидкий), подорожник остролистный (экстракт жидкий)	Эфирные масла, флавоноиды, полисахариды	Декстроза, фруктоза, сахароза, нипагин, нипазол, спирт этиловый, вода очищенная	Отхаркивающее, противомикробное

Продолжение таблицы 1.2.

Травесил	Адатодывасики, перца длинного, перца черного, имбиря лекарственного, солодки, эмблики лекарственной, куркумы длинной, акации катечу, фенхеля, базилика, терминалиичебула, терминалиибелерики, калгана китайского, абрусапрекаториус	Флавоноиды, эфирные масла, полисахариды, дубильные вещества, витамины, сапонины, алкалоиды	Ментол, сахароза, стабилизатор	Отхаркивающее, противокашлевое, антимикробное
Пассифит	Валерианы лекарственной корневища с корнями (экстракт густой) Хмелья соплодия (экстракт жидкий) Чабреца трава (экстракт жидкий) Боярышника плоды (настойка) Мята перечной листья (настойка)	Эфирные масла, флавоноиды, горечи	Сорбиновая кислота, сорбитол, вода очищенная	Седативное
Амтерсол	Корни солодки (густой экстракт), трава термопсиса (сухой экстракт)	Сапонины, флавоноиды, алкалоиды	Калия бромид, аммония хлорид, натрия бензоат, сироп сахарный, спирт этиловый	Отхаркивающее
Пилозурил	Пилозелла, филантус	Флавоноиды, фенолоксилоты, дубильные вещества, органическиекислоты	Глицерин, сахароза, апельсиновая эссенция, спирт этиловый	Диуретическое

Продолжение таблицы 1.2.

Доктор МОМ	Адатовавасики листья, корни, цветки, кора, алоэ барбадос- ского листа, бази- лика священного ли- стья, семена и корни, девясила кистецвет- ного корни, имбиря лекарственного корневища, куркумы длинной корневища, паслена индийского корни, плоды, семена, перца кубебы плоды, солодки голой корни, терминалиибелерики плоды (сухие экстракты)	Эфирные масла, сапонины, антрагликозиды, дубильные вещества	Сахароза, глицерол, лимонной кислоты моногидрат, натрия бензоат, нипагин, нипазол, сорбиновая кислота, краситель В<3 Супра, ароматизатор ананасовый, вода очищенная.	Отхаркивающее
Крушины сироп	Крушины кора (водный экстракт)	Антрагликозиды	Сахароза, вода	Слабительное
Неболейка (БАД)	Плоды тмина, барбариса, почки сосны, листья мать-и- мачехи, крапивы, трава эхинацеи, чабреца, корень алтея	Флавоноиды, эфирные масла, полисахариды, органические кислоты, витамины	Фруктоза	Отхаркивающее, иммуностимулиру- ющее
Сироп прополиса с репешком (БАД)	Трава репешка, прополис	Флавоноиды, эфирные масла	Сахароза, лимонная кислота	Желчегонное
Сироп алтея, солодки, эхинацеи с витамином С (БАД)	Корень алтея, солодки, трава эхинацеи (сухие экстракты)	Сапонины, флавоноиды, полисахариды	Сироп сахарозы, натрия бензоат, кислота аскорбиновая	Отхаркивающее, иммуностимулиру- ющее

Согласно полученным данным (таблица 1.2), можно сделать вывод о том, что сиропы, в состав которых входит ЛРС или извлечения из него на отечественном фармацевтическом рынке можно поделить на сиропы, полученные с использованием одного вида ЛРС (например, в состав сиропа солодки входит только густой экстракт солодки голой) и полученные с использованием нескольких видов ЛРС (например, Бронхипрет, в состав которого входят жидкий экстракт травы тимьяна и жидкий экстракт листьев плюща). С точки зрения классификации по фармакотерапевтическому действию лекарственные средства в форме сиропов, в состав которых входят БАВ ЛРС делятся на:

- отхаркивающие (монокомпонентные, например, сироп алтея, комплексные, например, Бронхипрет);
- диуретическое (например, Пилозурил);
- слабительное (например, Крушины сироп);
- седативное (например, Пассифит);
- адаптогенное и стимулирующее (например, Сироп алоэ с железом);
- желчегонное (например, Холосас).

Итак, желчегонные сиропы представлены тремя наименованиями. В «Холосасе» - плоды шиповника (водный экстракт), в «Гепахоле» плоды шиповника (водный настой), в «Астфарме» плоды шиповника (экстракт сухой, настой).

Структурирование сиропов, содержащих ЛРС или извлечения из ЛРС по виду промежуточного продукта показало использование:

- сухих экстрактов (например, корня алтея);
- густых экстрактов (например, корня солодки);
- жидких спиртовых экстрактов (например, травы чабреца);
- настоек (например, травы гринделии);
- жидких водных экстрактов (например, травы подорожника ланцетовидного) [67, 134, 135, 138].

Фармакологическая активность БАВ, полученного из ЛРС зависит от химической структуры самого БАВ и условиями его экстракции. Например, полисахариды обладают муколитическим действием, экстрагируются водой и, как мы видим, в состав сиропа алтея входит водный экстракт корня алтея. Флавоноиды, обладающие противовоспалительными, антимикробными и отхаркивающими свойствами, эффективно экстрагируются этиловым спиртом 70%. Пример, в состав ЛП Пертусин входят тимьяна ползучего травы экстракт жидкий (спиртовой).

Однако, есть и другие факторы, которые влияют на выбор экстрагента. Например, некоторые вещества могут быть более растворимы в одном виде экстрагента, чем в другом. Кроме того, экономические факторы также могут играть важную роль при разработке технологии получения промежуточного продукта.

Важно отметить, что не всегда самый эффективный экстрагент будет оптимальным для использования. Например, если мы хотим использовать экстракт для внутреннего применения, то экстрагент должен быть безопасным для человека. В таком случае, может быть выбран более “мягкий” экстрагент, такой как глицерин или пропиленгликоль [67, 110, 119, 134, 135,138].

Исследования номенклатуры сиропов, содержащих БАВ из ЛРС, последние научные исследования в области разработки лекарственных форм показывают актуальность данной лекарственной формы.

На базе ПятГФА проведены исследования по разработке ЛФ сиропов, на основе плодов черники, листьев смородины; несколько многокомпонентных сиропов, обладающих муколитическим и противовоспалительным действиями, в состав которых входят БАВ, полученные из ЛРС; разработан состав и технология производства сиропа кровохлебки. Для всех разработанных лекарственных средств предложены критерии оценки качества [51, 82, 103, 154, 159].

Проведены исследования по изучению оптимального состава и технологических особенностей производства сиропа антистрессорного

действия, в состав которого входят экстракты корня валерианы, травы пустырника, травы Melissa, плодов боярышника, шишек хмеля и мяты перечной; разработан состав и технология производства сиропа на основе экстракта корней и корневищ родиолы розовой; комплексного сиропа с барбарисом разнокостевидным [7, 10, 11, 20, 21, 112, 124].

В современной фармацевтике продемонстрирована актуальность и разработана технологическая модель для получения профилактического сиропа, который обладает тонизирующими, общеукрепляющими и спазмолитическими свойствами. Этот сироп обогащен экстрактами дыни обыкновенной и мяты перечной [135].

Разработанная нами лекарственная форма названа скорректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, так как согласно Решению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. № 172 «Об утверждении номенклатуры лекарственных форм» (в ред. Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.03.2022 г. №51) под пунктом 23.34 числится «Раствор для приема внутрь» (наименование ЛФ), «Раствор, предназначенный для приема внутрь» (определение) [113].

1.4. Корректирование как прием разработки жидких лекарственных форм, основные группы красящих веществ, консервантов

Эффективность терапии лекарственными средствами зависит, в том числе, от комплаентности пациента. Одним из факторов, влияющих на приверженность пациента к лечению, являются приемлемые органолептические характеристики применяемого препарата.

На сегодняшний день, органолептические свойства лекарственной формы являются критическими параметрами при выборе, кроме того, они могут влиять на маркетинговые характеристики в ходе продвижения данного препарата.

Необходимо подчеркнуть, что оценка органолептических качеств пациентов происходит комплексно, то есть комбинацией внешнего вида, консистенции, запаха и вкуса лекарственного средства [13, 104].

Установлено, что чувствительность человека к запахам выше, чем ко вкусам, женщины чувствуют запахи в несколько раз сильнее, чем мужчины; если рассматривать степень чувствительности людей к запахам в разрезе возраста, то с возрастом, как правило, чувствительность к запахам увеличивается.

Анализ вкусовых предпочтений пациентов в отношении лекарственных препаратов выявляет различия в зависимости от возрастной группы и продолжительности лечения. Взрослые пациенты чаще предпочитают лекарства с умеренным уровнем сладости и характерными вкусами, такими как шоколад или корица. Дети, напротив, склонны к выбору лекарств со сладким вкусом, например, с ароматом клубники. Пациенты, которым необходимо принимать препарат на длительный срок, обычно отдают предпочтение лекарствам с умеренным или нейтральным вкусом, что обусловлено потребностью в комфортности приема препарата в течение длительного периода [13, 74, 104, 138].

Вкусовые ощущения и их физиологические основы

На сегодняшний день полное понимание физико-химических особенностей восприятия вкуса все еще не достигнуто. Однако наибольшее признание получила теория академика П.П. Лазарева. Согласно этой теории, вкусовые вещества, попадающие в ротовую полость, активируют специфические вкусовые рецепторы. Взаимодействие этих веществ с рецепторами ведет к образованию водородных связей. После этого рецепторы трансформируют полученные сигналы в нервные импульсы, которые затем передаются в центральную нервную систему для последующего восприятия вкуса [13, 74].

Четыре основных вкуса и эталонные вещества, которые их характеризуют были определены в XIX веке:

Сладкий – сахароза;

Соленый – хлорид;

Кислый – хлороводородная или лимонная кислоты;

Горький – хинина гидрохлорид [13].

Относительно недавно японскими исследователями было сформулировано понятие о пятом вкусе – умами. Например, глутаминовая кислота, которая, как считали ранее является безвкусной и усиливает вкус других веществ, воспринимается уникальными рецепторами ротовой полости, что позволяет выделить ее отдельный вкус [13,74].

Известно, что химическое строение БАВ определяет их вкус, например, горький вкус указывает на содержание в составе БАВ веществ с ненасыщенными связями или принадлежность БАВ к высокомолекулярным солям; за острый вкус БАВ также могут отвечать ненасыщенные связи в структуре [13]. Вещества, в состав которых входят катионы или анионы, чаще всего, имеют соленый вкус. В случае присутствия в химической структуре субстанции эфирной или лактонной группы, такое вещество, с высокой долей вероятности, будет иметь фруктовый вкус. Полигидроксилпроизводные и альфа-аминокислоты придают сладкий вкус БАВ. Вяжущий вкус субстанции обеспечивают входящие в состав дубильные вещества [138].

Например, этиловый спирт, который используется в качестве растворителя или консерванта, может придавать лекарственному средству едкий вкус. Метилпарабен, часто применяемый в качестве консерванта, может добавлять цветочный аромат препарату, что может быть воспринято как улучшение запаха. С другой стороны, пропил- и бутилпарабены могут вызывать чувство онемения или покалывания в ротовой полости, что может быть менее приятным для пациента [13, 74, 104,138].

Способы придания приемлемого вкуса и запаха

Органолептические качества лекарственного средства можно считать приемлемыми в том случае, когда они наиболее полно и быстро проявляются, обладают коротким послевкусием и не вызывают непредсказуемых ощущений.

В фармацевтической технологии применяется комплексный подход к достижению такого результата: минимализация неприятного вкуса, применение корригентов, использование различных физических, химических, физиологических и технологических методик [13, 74, 104, 138].

Разработка новых лекарственных форм включает в себя несколько методов для коррекции вкуса активных фармацевтических субстанций, чтобы сделать лекарства более приемлемыми для пациентов, особенно в педиатрической практике. Эти методы можно классифицировать как технологические, химические и физические.

1. Технологические методы:

- *Введение корригентов вкуса и запаха:* это включает добавление веществ, которые улучшают вкус или аромат лекарства.
- *Покрывание оболочкой:* Применение специальной оболочки для таблеток или гранул, которая предотвращает контакт активного вещества с вкусовыми рецепторами до его освобождения в желудочно-кишечном тракте.
- *Микрокапсулирование:* это процесс, при котором активное вещество заключается в микроскопические капсулы, что помогает маскировать его вкус.

2. Химические методы:

- *Реакция комплексообразования:* это включает химическую модификацию активного вещества путем его связывания с другими молекулами, которые могут маскировать неприятный вкус, при этом, не влияя на фармакотерапевтическую активность.
- *Производство лекарственной формы в виде пролекарства:* Пролекарства — это химически модифицированные формы активного вещества, которые преобразуются в организме в активную форму, что может помочь уменьшить неприятный вкус исходного вещества.

3. Физические методы:

- *Перевод лекарственного вещества в нерастворимую форму:* это может помочь уменьшить его вкус, поскольку нерастворимые формы часто медленнее вступают во взаимодействие с вкусовыми рецепторами во рту.

Использование корригентов действительно является одним из наиболее эффективных технологических методов для маскировки неприятного вкуса или запаха фармацевтических субстанций. Большинство корригентов вкуса растворимы в воде, что облегчает их интеграцию в лекарственные формы, основанные на водных растворах. Корригенты в первую очередь взаимодействуют с вкусовыми рецепторами в ротовой полости и замедляют взаимодействие рецепторов с фармацевтической субстанцией [13]. Ароматизаторы, вводимые в лекарственную форму, подбираются в соответствии с основным маскирующим агентом, дополнять его. Например, в случае кислого вкуса активной субстанции разумно вводить корригент вкуса кислый (цитрусовый), цитрусовый корригент запаха и, при необходимости, жёлтый корригент цвета.

Одним из самых распространенных химических методов коррекции вкуса в случае твердой лекарственной формы является нанесение покрытия [13]. В задачи нанесенного покрытия, кроме корригирования, входит направленное высвобождение БАВ в месте его всасывания [13].

Еще одним методом коррекции вкуса является микрокапсулирование, с помощью которого достигается снижение площади контакта лекарственной субстанции с рецепторами ротовой полости, улучшается вкус субстанции и, как правило, повышается ее биодоступность. В случае жидких лекарственных форм актуально упомянуть о корригировании по средствам образования липосом. Химические методы коррекции используются в случае, если вкус или запах фармацевтических субстанций тяжело маскируется. Чаще всего для нивелирования неприятного вкуса действующего вещества применяются комплексообразователи. Еще одним способом химической коррекции вкуса является производство пролекарства, то есть модификация участков молекулы

фармакологически активного вещества, ответственных за корригируемый вкус, тем самым происходит замедление взаимодействия субстанции с вкусовыми рецепторами.

Физические методы коррекции применяются не так часто вследствие того, что при переводе лекарственного вещества в нерастворимую форму велика вероятность снижения его фармакологической активности и биодоступности. Однако, в случае введения активных фармакологических субстанций в вязкие лекарственные формы такие, как сиропы, возможно замаскировать вкус субстанции за счет обволакивающего действия вязкой среды [13, 74, 104, 138].

Необходимо упомянуть о физиологическом методе коррекции вкуса. К примеру, использование мяты перечной, а конкретно ментола, в качестве анестезирующего средства приводит к десенсibilизации рецепторов в ротовой полости, что способствует ослаблению ощущения неприятного вкуса [138].

Корригенты вкуса

В фармацевтической промышленности существует обширная номенклатура корригентов вкуса, которые разрешены к использованию. Среди них встречаются разнообразные сахара и подсластители, обеспечивающие желаемую сладость лекарственных препаратов. Кроме того, в качестве корригентов вкуса могут применяться органические кислоты, которые добавляют кислинку, минеральные соли для создания солоноватых или металлических оттенков, а также эфирные масла и экстракты, которые используются для придания специфического аромата [104, 138].

Корригенты вкуса делятся на две основные категории в зависимости от их сладости по сравнению с сахарозой: интенсивные подсластители, которые значительно слаще сахарозы, и сахарозаменители, чья сладость схожа или немного превосходит сладость сахарозы. Для оценки и сравнения сладости этих веществ используется единица измерения SES (Sweetness Equivalency of Saccharose), которая указывает на степень сладости вещества относительно сахарозы [13].

К природным корригентам вкуса относят сахарозу, сироп сахарный, сахар кондитерский, корригирующие вещества, полученные из пряностей, фруктов, овощей, другого растительного материала (корней, трав), продуктов ферментации и др.

Искусственные корригенты вкуса, синтезированные химическим путем, являются значительной частью ингредиентов, используемых для коррекции вкуса в фармацевтической промышленности. Среди них наибольшую популярность имеют искусственные подсластители и сахарозаменители [13].

В качестве природных подсластителей используют сахарозу, сахарный сироп, сахар кондитерский. В организме сахароза распадается на глюкозу и фруктозу, следовательно, противопоказаниями к применению такого корригента будут сахарный диабет, избыточная масса тела, а также дети до 3-х лет.

К природным сахарозаменителям относятся глюкоза, фруктоза, мальтоза, галактоза, лактоза, декстроза, тагароза. Помимо того, что прием этих веществ противопоказан диабетикам, людям с избыточной массой тела, необходимо обратить внимание, что лактоза противопоказана пациентам, страдающим лактазной недостаточностью; употребление фруктозы увеличивает риск возникновения кариеса зубов на 30 – 40 %, а также обладает слабительным действием при длительном применении [13].

К синтетическим сахарозаменителям относятся ксилитол, сорбитол, маннитол, мальтитол, глицерол. Данные сахарозаменители могут применяться у пациентов с сахарным диабетом и избыточным весом. В то же время, применение ксилитола, сорбитола и маннитола вызывает послабляющее действие; сорбитол имеет металлический привкус; маннитол в больших дозах провоцирует развитие кариеса зубов [13].

Интенсивные подсластители, в свою очередь, также делятся на природные и синтетические. К природным относятся стевозид (получаемый экстракцией из травы стевии медовой) и глицирризин (получаемый из корней солодки голой). К синтетическим – сахарин (сахаринат натрия, сахаринат

кальция), аспаркам, сукролоза, цикламат натрия, ацетосульфам калия. Синтетические интенсивные подсластители имеют больше побочных эффектов и ограничений к применению. Например, сахарин часто не рекомендуется для использования во время беременности и в педиатрии из-за опасений о его возможном канцерогенном эффекте. Кроме того, сахарин обладает характерным металлическим привкусом и горьковатым послевкусием [13]. Аспаркам противопоказан пациентам, страдающим фенилкетонурией, есть данные о возможном развитии ретинопатии у диабетиков на фоне его применения. Цикламат натрия некоторое время назад был запрещен в США и ряде стран Европы из-за его возможной канцерогенности, затем, вследствие отсутствия доказательной базы, повторно выведен на рынок [13, 67, 74, 104, 138].

Наиболее распространённым корригентом вкуса является сахароза за его доступность и легкость растворения в воде с образованием вязких структур. Однако, с точки зрения фармацевтической технологии, что сахароза подвергается стерилизующей фильтрации из-за ее вязкости, в присутствии сахарозы наблюдается замедление всасывания (например, аскорбиновой кислоты) и снижение биодоступности (например, кальция хлорида) некоторых фармацевтических субстанций.

Когда сахароза попадает в желудочно-кишечный тракт, она должна нормально расщепляться на глюкозу и фруктозу, обеспечивая их всасывание. Однако, в случаях, когда этот процесс нарушается по разным причинам, сахароза начинает действовать как слабительное. Если в кишечнике скапливается избыточное количество сахарозы, это может способствовать размножению микробной флоры и вызвать процессы брожения.

Исследования показали, что сахароза может негативно влиять на стабильность лекарственных форм. Например, в витаминных сиропах с содержанием сахарозы аскорбиновая кислота и рибофлавин могут подвергаться частичному разложению. Также витамин В1 проявляет нестабильность в

растворах с сахарозой. Для повышения устойчивости витамина В1 в сиропах часто используют добавление сорбита в концентрации 30% [61, 67, 134, 138].

Применение сахарозы и фруктозы в качестве корригентов вкуса обладает как преимуществами, так и недостатками. Сладость этих веществ схожа с сахарозой. Преимуществом сорбита является то, что сироп на его основе не желтеет со временем. Среди побочных эффектов сорбита - желчегонное и слабительное действия. Также немаловажна высокая стоимость этих корригентов вкуса.

В последнее время наблюдается возрастающий интерес исследователей и потребителей к натуральным подсластителям, таким как тауматин, дигидрохалконы, стевиозиды и другие, которые превосходят сахарозу по сладости в сотни раз. Эти вещества извлекают из экзотических растений, что сказывается на их стоимости и доступности на рынке. Кроме того, их безопасность не до конца изучена до настоящего времени [13, 67, 74, 104, 138].

В последнее время на рынке появляется все больше количество синтетических подсластителей. Одним из самых популярных из них является низкокалорийный сахарин (сахаринат натрия, сахаринат кальция). Он не влияет на секрецию инсулина, стабилен в пределах рН 2-7 при нормальной температуре. Однако, его применение запрещено для использования беременными и детьми из-за его предполагаемого канцерогенного действия.

Одним из наиболее исследуемых природных сахарозаменителей является эритрит. В промышленности его получают путем ферментирования глюкозы осмотолерантными дрожжами *Moniliella pollinis* или *Trichosporonunoides* spp. Эритрит выводится в неизменном виде с мочой, так как в организме человека отсутствуют ферменты, способные расщеплять его. Однако, чрезмерное потребление эритрита может вызвать нежелательные побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как спазмы в животе, метеоризм и, в крайних случаях, диарею [105, 137].

Действительно, все подсластители, используемые в настоящее время, обладают определенными недостатками. Одним из способов минимизации этих

недостатков является использование комбинаций различных заменителей сахара. Такой подход не только позволяет компенсировать слабые стороны каждого компонента, но и способствует созданию синергетического эффекта, который может быть как качественным, так и количественным.

Качественный синергизм означает, что комбинация подсластителей улучшает вкусовые качества смеси по сравнению с действием каждого компонента в отдельности. Например, смесь калия ацесульфата и аспартама создает вкусовые ощущения, близкие к натуральной сладости сахара, как по интенсивности сладости, так и по продолжительности воздействия на вкусовые рецепторы. В этой смеси калия ацесульфат отвечает за достижение сладкого вкуса быстро, но непродолжительное время в то время, как действие аспартама начинается немного позже, но продолжается длительное время. Количественный синергизм в применении подсластителей означает, что при сочетании нескольких подсластителей в одной формуле их общее требуемое количество может быть снижено без ущерба для сладости конечного продукта. Это происходит благодаря взаимному усилению сладких вкусовых качеств каждого компонента. Такое взаимодействие позволяет достичь желаемого уровня сладости при меньшем количестве каждого подсластителя по отдельности [13, 74, 104, 138].

Кроме вышеперечисленного для коррекции вкуса используются кислоты, которые сочетают в себе функции корригентов, консервантов, регуляторов pH, антиоксидантов [138].

В фармацевтическом производстве, выбор корригента вкуса зависит от специфики неприятного вкусового оттенка фармацевтической субстанции. Четких теоретических правил получения лекарственной формы с заданными органолептическими характеристиками нет, существует ряд ориентиров по коррекции вкуса (таблица 1.3).

Таблица 1.3. - Корригенты, маскирующие основные вкусы

Привкус, который маскируется	Корригенты
Сладкий	Ванильный, фруктовый, виноградный, вкус жвачки, ягодный
Кислый	Лимонный, лаймовый, апельсиновый, вишневый, грейпфрутовый, малиновый, вкус акации
Соленый	Ореховый, вкуса масла, ириса, специй, клена
Горький	Вкус лакричника, аниса, кофе, шоколада, мяты, грейпфрута, вишни, персика, малины, апельсина, лимона, лайма
Жирный (маслянистый)	Вкус мяты, аниса
Металлический	Ягодный, мятный, виноградный

Согласно таблице, горький вкус или привкус корректируют сладким вкусом в сочетании с ароматом, которые ассоциируются с горьким вкусом (например, грейпфрутовым или кофе).

Наибольшую сложность в корригировании вызывает сладкий вкус, который лучше всего корректируется карамельным или ванильным.

Соленый вкус с успехом корректируется различными фруктовыми сиропами, например, черной смородины, карамели, грейпфрута или ананаса, так как в данном случае актуально подкисление.

Кислый привкус или вкус фармацевтической субстанции корректируется или цитрусовыми вкусами (например, грейпфрут, лимон) или сладкими (например, банан).

Горький вкус может приглушать соленый, кислый и сладкий вкусы [30, 67, 68, 74, 138].

Корригенты запаха

Известно, что вкус и запах воспринимаются человеком взаимосвязанно, в следствии этого, корригенты запаха можно отнести и к корригентам вкуса.

Корригенты вкуса, таким образом, выполняют две функции: маскируют неприятный запах фармацевтической субстанции и дополняют вкус корригента вкуса. Показано, что ароматические вещества должны обладать летучестью, а также способностью растворяться липидах и хотя бы частично в воде. Чаще всего в качестве ароматизаторов применяются эфирные масла, такие как масло апельсина или аниса, которые придают приятный натуральный аромат. Также используются чистые ароматические вещества, например, ментол или ванилин, которые обладают сильно выраженными запахами. Кроме того, в состав могут входить ароматические эссенции и, что наиболее распространено, синтетические ароматизаторы [13, 67, 104, 138].

В состав лекарственных средств часто включают ароматизаторы, которые делятся на несколько категорий:

1. Природные ароматизаторы, такие как:

- *Порошки:* например, ванильный порошок, который получают путем измельчения высушенных стручков растений рода Ваниль.
- *Настойки:* Примером может служить настойка ванили, создаваемая измельчением ванили и добавлением к ней очищенной воды, сахарозы и этилового спирта в определенных пропорциях.
- *Масла:* как, например, масло мяты, получаемое в результате дистилляции травы мяты перечной.

2. Среди синтетических ароматизаторов, включаемых в состав лекарственных форм, можно выделить следующие:

- *Анетол:* это *n*-метоксипропенилбензол-эфир, компонент эфирных масел аниса и фенхеля, но в данном случае производимый синтетическим путем.
- *Этилацетат:* Этот эфир уксусной кислоты представляет собой бесцветную прозрачную жидкость с приятным «грушевым» ароматом.

- *Метилсалицилат*: Метиловый эфир салициловой кислоты, который обычно является бесцветной или желтоватой жидкостью с сильным и специфическим запахом

На современном этапе фармацевтического производства, как правило, в состав лекарственной формы вводят комбинацию корригентов запаха, один из которых маскирует неприятный запах субстанции, а второй обеспечивает новый запах. Например, комбинация корригентов запаха абрикос-корица, корица обеспечивает маскировку неприятного запаха фармакологически активного вещества, а абрикос придает окончательный запах лекарственной форме [13, 30, 67, 104, 138].

Ряд иностранных нормативных документов относят к корригентам вкуса и запаха ряд сиропов, например: вишневый, апельсиновый сироп акации.

Тенденцией развития фармацевтической промышленности в области корригентов запаха аналогична тенденции корригентов вкуса и заключается в разработке новых синтетических корригирующих веществ, которые находят все более широкое применение из-за их стоимости и доступности [13,104].

Подчеркнем, что при выборе корригента запаха, как и любого вспомогательного вещества, необходимо учитывать фармацевтическую совместимость с активной субстанцией.

Красящие вещества (красители)

Корригенты цвета вводятся в лекарственную форму с целью маскировки неприятного цвета лекарственной формы или для придания цвета прозрачным формам. Введение красителя производится на завершающем этапе разработки лекарственной формы и проводится с учетом уже имеющегося запаха и вкуса. Выбор красящего вещества зависит от исходной окраски композиции и от возраста пациента. Доказано, что дети предпочитают лекарственные препараты ярких цветов, таких как красный, голубой, зеленый, в меньшей степени привлекают розовые или салатные цвета, отталкивающим действием будут обладать лекарственные формы черного цвета или не имеющие определенного цвета.

Корригенты цвета делят на группы в зависимости от их происхождения: минеральные пигменты, синтетического и природного происхождения.

К минеральным пигментам относятся кальция карбонат, титана диоксид, оксиды железа. Эти корригенты чаще всего используются в составе оболочек твердых лекарственных форм.

Красители природного происхождения, используемые в фармацевтической промышленности, получают из разнообразных частей растений. Примером такого красителя является концентрат сока черной моркови. Окраска этих природных красителей обусловлена наличием в их составе каротиноидов, хлорофиллов и антоцианов. Эти вещества обладают естественными пигментными свойствами и используются для придания цвета лекарственным препаратам без добавления синтетических красителей [138]. Среди недостатков природных красителей необходимо отметить невысокую стойкость под действием внешних факторов (свет, pH), относительно низкая красящая способность, высокая стоимость и низкая доступность.

Красители синтетического происхождения по своей химической структуре относятся, чаще всего, к азокрасителям. Среди преимуществ таких красителей низкая стоимость и высокая доступность.

В сиропах наибольшее применение нашли такие красители, как: пунцовый 4R (E124), кармуазин E122, желтый №6 E110. Необходимо помнить, что корригент цвета должен составлять единую композицию с корригентами вкуса и запаха, например, для сиропа со вкусом и запахом апельсина логично подобрать корригент цвета желтого или светло-оранжевого цвета [67, 68, 138].

Консерванты

Сиропы, как лекарственная форма, классифицируются как нестерильные. Однако при использовании сахарозы в качестве основы сиропа, особенно когда её концентрация в воде достигает 64%, создается условие высокого осмотического давления. Это осмотическое давление эффективно препятствует микробной контаминации, так как большинство микроорганизмов не способны выживать в такой среде из-за высокой концентрации сахара.

Однако, при использовании заменителей сахара, ситуация меняется. Поскольку такие заменители часто не создают достаточного осмотического давления для предотвращения микробной контаминации, в сиропах на их основе обычно необходимо использовать консерванты. Консерванты помогают обеспечить стабильность и безопасность сиропов, предотвращая рост и размножение микроорганизмов в водной составляющей препарата.

В фармацевтической промышленности используют различные консерванты в зависимости от типа лекарственной формы:

1. Для нестерильных лекарственных форм используются бензойная кислота и ее соли, метилпарабен, пропилпарабен, гидроксиметилбензол.
2. В производстве стерильных лекарственных форм применяются бензалкония хлорид, гидроксиметилбензол, фенол, 3-метилфенол.
3. При изготовлении сиропов с использованием сахарозы также используется консервант, причем оптимальным считается соотношение 0,28% натрия бензоата и 0,07% сорбиновой кислоты. Это обусловлено тем, что с ростом микробной обсемененности увеличивается доля инвертного сахара и наблюдается тенденция к понижению pH среды.

Достаточно хорошим выбором для сохранения продуктов является смесь пектин, сорбиновой и лимонной кислот [138]. Эта комбинация эффективно сокращает присутствие микроорганизмов и грибков, при этом, не нарушая баланс микрофлоры в желудочно-кишечном тракте [67, 68, 72, 138].

Шиповник собачий и шелковица белая распространенные растительные объекты по всей стране и странам Ближнего зарубежья, в том числе республике Таджикистан. Имеют большой ареал обитания, что свидетельствует о наличии хорошей сырьевой базы. В медицинской практике широко применяются плоды шиповника как ценное лекарственное растительное сырьё. Они входят в состав различных медикаментов и биологически активных добавок (БАД), часто сочетаясь с другими растительными компонентами, которые обладают схожими фармакологическими характеристиками. Эти ингредиенты богаты биологически активными веществами, включая каротиноиды, флавоноиды и

органические кислоты. Продукты и добавки, содержащие плоды шиповника, используются как мультивитаминные средства, оказывающие желчегонное и восстанавливающее действие [138].

Известно, что БАД могут применяться в качестве профилактического средства или для вспомогательной терапии различных патологий, но не в качестве основного средства лечения патологии. Однако, правильно и своевременно подобранное лечение, включающее и БАДы в том числе, могут существенно улучшить качество жизни пациента и отсрочить или убрать манифестацию болезни [8, 15, 49, 77, 126].

Номенклатура официальных препаратов не столь значительна (шиповника плоды, шиповника плодов сироп, шиповника плодов сироп «Астфарм, шиповника плодов масло, полифитохол, Холосас). Таким образом, создание и внедрение новых лекарственных формул, включающих экстракты из лекарственных растений, таких как шиповник и шелковица, является перспективным и актуальным направлением.

Несмотря на широкое применение и спектр действия, у шиповника собачьего есть свои противопоказания, такие как из-за большой концентрации аскорбиновой кислоты препараты на основе шиповника собачьего нельзя принимать людям с гастритами, язвами и повышенной кислотностью желудка; так как растение повышает свертываемость крови оно противопоказано при тромбозах и сердечной недостаточности; длительное лечение шиповником собачьим может сказаться на функциях поджелудочной железы; употребление сиропа из плодов шиповника в чистом виде может привести к вздутию живота, поэтому в него добавляют укроп или петрушку; спиртовой настой из плодов шиповника собачьего повышает давление, а водный – понижает; отвар шиповника снижает желчеотделение, а настойка, наоборот увеличивает; в повышенных дозировках шиповник усиливает мочегонную работу почек; если лечение шиповником превысило месяц, нужно сделать 2-х недельный перерыв; употреблять препараты шиповника при беременности нужно под контролем врача, из-за опасности

передозировки витамином С; заваривать отвары из шиповника в термосе можно при температуре не выше 80 °С; пить отвары из шиповника лучше через трубочку, чтобы не разрушить зубную эмаль; детям младше 2-х лет дают восьмую часть от суточной дозы взрослого, детям до 4-х лет – четверть дозы, детям до 7 лет – треть дозы, детям до 14 лет половину дозы взрослых.

Сегодня в области фармацевтики существует несколько методик разработки препаратов с улучшенными органолептическими характеристиками, среди которых выделяются сиропы. На наш взгляд, создание модифицированной лекарственной формы на основе экстрактов плодов шиповника и шелковицы является актуальной задачей с точки зрения обеспечения приверженности пациентов к лечению. При этом, мы исключили ввод сахаров, а использовали сгущенный сок шелковицы в качестве и подсластителя, и растительного объекта, богатого БАВ, для усиления желчегонной активности.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Материал исследования

В ходе экспериментальной части исследований использовались фармацевтические вспомогательные субстанции, качество которых соответствовало установленным нормативным документам (ГФ XIV изд., отдельных ФС, ГОСТ, ОСТ и ТУ).

В ходе производства скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, использовали ниже указанные активные и вспомогательные вещества.

Шиповник собачий, плоды, собраны в г. Душанбе, 2023 г., соответствующие требованиям ГФ XIV, ФС.2.5.0106.18) [153].

Шелковица белая, свежие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746 -001-2023, Республика Таджикистан, г. Душанбе, 2023 г.), сухие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746 -002-2023, Республика Таджикистан, г. Душанбе, 2023 г.).

Вода очищенная (*Aquapurificata*) (ГФ XIV, ФС.2.2.0020.18) [153].

Стандартизация экстракта плодов шиповника включала оценку нескольких ключевых параметров: описание вещества, его плотность, содержание тяжёлых металлов, величину сухого остатка, микробиологическую чистоту, а также проведение тестов на подлинность и количественное определение активных компонентов. Все эти процедуры осуществлялись в соответствии с нормативами Государственной Фармакопеи XIV, ОФС.1.4.1.0021.15, посвященным «Экстрактам» [153].

Оценка качества скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой проводили по показателям, включенным в главу ГФ XIV ОФС.1.4.1.0012.15, «Сиропы», ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [91,153].

Оборудование:

- Весы аналитические по ГОСТ 7328-82;
- Спектрофотометр СФ-56;
- Высокоэффективный жидкостный хроматограф - Dionex Ultimate 3000, снабженном УФ детектором VWD-3000 (Thermo Scientific, США).
- рН-метр 150 М;
- Термостат ТС-80М-2;
- Титриметрия. Бюреточная система для определения суммарного содержания органических кислот в плодах шиповника собачьего. Точку конца титрования определяли потенциометрически с использованием электрода стеклянного комбинированного ЭСК-10601/7 (Эоникс, Россия).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Физико-химические методы исследования

2.2.1.1. Изучение качественного состава жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Идентификацию биологически активных соединений проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Измерения осуществляли на хроматографе Dionex Ultimate 3000, снабженном УФ детектором VWD-3000 (Thermo Scientific, США). В ходе анализа использовали режим ступенчатого градиентного элюирования, подвижная фаза: ацетонитрил: водный раствор муравьиной кислоты 0,1 %. Анализ вели при длине волны 254 нм, при этом использовали колонку из нержавеющей стали Luna C18 (2) («Phenomenex», США) 250 x 4,6 мм. Скорость потока – 1,0 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл. Температура термостата колонки 30 °С, температура образцов 20 °С, ввод проб автосепмлером. Условия градиентного элюирования представлены в таблице 2.1. [109].

Подготовка образца начиналась с того, что в колбу объемом 25 мл аккуратно переносили 2 мл жидкого экстракта плодов шиповника. Далее в

колбу добавляли от 15 до 20 мл очищенной воды. После этого происходило растворение вещества при помощи тщательного перемешивания, а объем в колбе доводили до отметки используемым растворителем. Затем перенесенную в емкость типа «Эппендорф» пробу центрифугировали на скорости 8000 об/мин в течение пяти минут для дальнейшего анализа [109].

Таблица 2.1. – Условия градиентного элюирования

Время, мин	Количество ацетонитрила (%)	Количество кислоты муравьиной (%)
0-20	от 5 до 20	от 95 до 80
20-50	20	80
50-60	от 20 до 40	от 80 до 60

Для идентификации соединений использовался метод сравнения времени удерживания пиков на хроматограммах. Этот процесс включал сопоставление времени удерживания пиков в хроматограммах исследуемых растворов с аналогичными временными показателями в хроматограммах растворов стандартных образцов (СО). В качестве СО были выбраны такие соединения, как хлорогеновая кислота (производитель Sigma-Aldrich), рутин и кверцетин (оба от Фитопанацея), а также галловая, коричная, феруловая (все от Sigma-Aldrich) и кофейная (от Dr.Ehrenstorfer GmbH) кислоты [109].

2.2.1.2. Количественное определение биологически активных веществ в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Количественное определение рутина

Определение проводили методом ВЭЖХ. Исследования выполняли на хроматографе Dionex Ultimate 3000, снабженном УФ детектором VWD-3000 (Thermo Scientific, США). Расчет содержания рутина проводили с использованием стандартного образца. Для приготовления раствора стандартного образца (СО) рутина следовали определенной процедуре. Сначала

взвешивали точную навеску рутина с чистотой 98,8%, примерно 0,01 г, и помещали её в мерную колбу объемом 10 мл. Затем рутина растворяли в 70% этиловом спирте. Далее из этого раствора переносили 3,2 мл в другую мерную колбу также на 10 мл и доводили объем до метки очищенной водой для получения конечного раствора. Вычисляли содержание рутина (X) в исследуемом образце жидкого экстракта шиповника, в процентах, по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times V_0 \times W \times P}{S_0 \times a \times W'_0 \times W''_0} \quad (1),$$

где X – содержание рутина в препарате, в процентах

S – площадь пика рутина на хроматограмме испытуемого раствора;

S₀ – площадь пика рутина на хроматограмме стандартного раствора;

a₀ – навеска СО рутины, в граммах;

a – навеска жидкого экстракта плодов шиповника, в миллилитрах;

W'₀ и W''₀ – объемы мерных колб, взятых для разведения раствора стандартного образца, в миллилитрах;

V₀ – объем аликвоты, взятый для разведения раствора СО рутина, в миллилитрах

P – содержание основного вещества в СО рутины в процентах [109].

2.2.1.3. Определение суммарного содержания органических кислот в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего

Определение проводили в соответствии с методикой, приведенной в проекте ФС на шиповника экстракт жидкий, лишь с той разницей, что точку конца титрования определяли потенциометрически.

При проведении анализа около 2 грамм (с точной навеской) жидкого экстракта плодов шиповника помещали в коническую колбу объемом 500 мл. Затем в колбу добавляли 200 мл воды и проводили титрование с использованием 0,1 М раствора гидроксида натрия. Точку конца титрования определяли потенциометрически с использованием электрода стеклянного комбинированного ЭСК-10601/7 (Эоникс, Россия).

Для расчёта содержания суммы органических кислот в пересчёте на яблочную кислоту (выраженное в процентах и обозначенное как X) применяется следующая формула:

$$X = \frac{K \times V \times 0,006704 \times 100}{a} \quad (2),$$

где V – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, использованный для титрования (в мл);

0,006704 – количество яблочной кислоты, соответствующее 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, в г;

K – поправочный коэффициент к титру 0,1 М раствора натрия гидроксида;

a – навеска субстанции, в г.

2.2.1.4. Качественный и количественный анализ сахаров в густом экстракте из плодов шелковицы белой

Анализ проводили в соответствии с ОФС.1.2.3.0019.15 «Определение сахаров спектрофотометрическим методом» [153].

В этом разделе Фармакопейной статьи подробно описаны методики для точного количественного измерения разнообразных видов сахаридов, основанные на их взаимодействии с определенными химическими реагентами, что приводит к формированию цветных растворов. Сложные углеводы анализируются с помощью антронового реагента, в то время как для изучения пентоз, их фосфорных производных и гексоз применяется орциновый реагент. Моносахариды, в свою очередь, определяются через реакцию с пикриновой кислотой. С учетом того, что исследования показывают преобладание фруктозы в составе плодов шелковицы, главной задачей этого исследования является выявление содержания моносахаридов в концентрированном соке шелковицы и экстракте шиповника, причем результаты представляются в пересчете на фруктозу.

Анализ проводился с использованием метода, основанного на реакции с пикриновой кислотой, как описано в соответствующей Официальной Фармакопейной Статье (ОФС). В качестве эталонного вещества выбрана

фруктоза с чистотой 99,9%. Принцип метода заключается в химической реакции с пикриновой кислотой, в ходе которой происходит образование пикраминовой кислоты за счет восстановления нитрогруппы до аминогруппы. Интенсивность цвета, возникающего в результате этой реакции, напрямую коррелирует с количеством анализируемого сахара в исследуемом растворе.

В ходе предварительных экспериментов было выявлено, что интенсивность окраски растворов, содержащих фруктозу в качестве стандартного образца, достигает максимальной концентрации после 20 минут нагревания на водяной бане, после чего остается стабильной. Исходя из этого наблюдения, дальнейшие исследования проводились с учетом этого времени нагревания для обеспечения оптимальных условий анализа.

Для определения сахаров методом пикриновой кислоты используется следующий процесс. В мерную колбу объемом 50 мл помещают 1,0 мл 1%-ного раствора пикриновой кислоты, 3,0 мл 20%-ного раствора карбоната натрия и 5 мл раствора анализируемого образца. Затем колбу помещают в кипящую водяную баню на 20 минут, после чего охлаждают до комнатной температуры. Далее объем раствора доводят до метки водой.

Измерение оптической плотности производят на спектрофотометре. Для этого используют растворы как испытуемого образца, так и стандартного образца глюкозы. Измерения проводят в максимуме поглощения при длине волны 452 нм, используя кювету с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения применяют соответствующий контрольный раствор.

Приготовление раствора сравнения. Вместо раствора испытуемого образца используют воду, добавляя те же реактивы и проводя те же операции, что и с раствором испытуемого образца препарата.

Примечания к методике определения содержания сахаров:

1. Подготовка раствора исследуемого образца: для приготовления раствора берут точную навеску сгущенного сока шелковицы, массой около 0,1 г. Эту навеску помещают в мерную колбу объемом 250 мл. Добавляют 200 мл воды

и растворяют смесь, активно перемешивая. Затем объем доводят до отметки, используя ту же воду как растворитель.

2. Приготовление раствора стандартного образца фруктозы: примерно 0,05 г фруктозы (точная навеска), предварительно высушенной в эксикаторе над силикагелем до достижения постоянной массы, помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл. Растворяют фруктозу в воде, затем объем доводят до метки водой и тщательно перемешивают. Во время анализа после добавления 3,0 мл 20%-ного раствора карбоната натрия в колбу вносят 7,0 мл подготовленного раствора фруктозы, после чего процедура определения продолжается согласно описанной выше методике [109].

Для этого метода важно использовать свежеприготовленные растворы.

Приготовление 1%-ного раствора пикриновой кислоты:

- Возьмите 1 г пикриновой кислоты и поместите её в мерную колбу на 100 мл.
- Растворите кислоту в 90 мл воды. Для этого можно использовать кипящую водяную баню для ускорения процесса растворения.
- После растворения охладите смесь до комнатной температуры.
- Доведите объем раствора до метки, добавив оставшуюся воду, и хорошо перемешайте.

Срок годности раствора:

- Раствор пикриновой кислоты сохраняет свои свойства в течение 1 месяца, если его хранить в плотно закрытых склянках с притертой пробкой и в месте, защищенном от света.

Количественное определение сахаров в пересчете на фруктозу (X) в процентах рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 7 \times 250 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times a \times 250 \times 50 \times 5 \times 100} = \frac{A \times a_0 \times P \times 7}{A_0 \times a \times 5} \quad (3),$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

A₀ – оптическая плотность стандартного раствора;

a₀ – навеска стандартного образца фруктозы, г;

a – навеска исследуемого образца сгущенного сока шелковицы, г;

P – содержание фруктозы в ее стандартном образце, %.

Поскольку оригинальная ОФС подразумевает использование СО глюкозы, относящейся к классу альдоз, обладающих более выраженными восстановительными свойствами, нежели фруктоза (кетоза), то на первом этапе проводилась валидационная оценка данной методики.

Для оценки линейности методики использовались растворы стандартного образца (СО) фруктозы, приготовленные в воде с активным перемешиванием в 250-миллилитровой мерной колбе, после чего объем раствора доводили до метки, используя воду как растворитель. Затем на основе этого раствора в мерных колбах объемом 50 мл были приготовлены дополнительные растворы, следуя основной методике, добавляя после внесения раствора карбоната натрия 20% по 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0 и 8,0 мл раствора СО фруктоз [109].

2.2.1.5. Количественное определение хлорогеновой кислоты в густом экстракте из плодов шелковицы белой

Проводили с использованием ее стандартного образца. Раствор СО хлорогеновой кислоты готовили следующим образом: точную навеску СО хлорогеновой кислоты (содержание хлорогеновой кислоты 98,5%) массой около 0,01 г помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и растворяли в спирте этиловом 70%. Переносили 3 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили до метки водой очищенной. Вычисляли содержание хлорогеновой кислоты (X) в исследуемом образце сгущенного сока плодов шелковицы белой, в процентах, по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times V_0 \times W \times P}{S_0 \times a \times W'_0 \times W''_0} \quad (4),$$

где X – содержание хлорогеновой кислоты в препарате, в процентах

S – площадь пика хлорогеновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика хлорогеновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска СО хлорогеновой кислоты, в граммах;

a – навеска сгущенного сока плодов шелковицы белой, в миллилитрах;

W'_0 и W''_0 – объемы мерных колб, взятых для разведения раствора стандартного образца, в миллилитрах;

V_0 – объем аликвоты, взятый для разведения раствора СО хлорогеновой кислоты, в миллилитрах

P – содержание основного вещества в СО хлорогеновой кислоты, в процентах [109];

2.2.1.6. Количественное определение рутина в густом экстракте из плодов шелковицы белой

Определение рутина проводили по методике, приведенной в Главе 2 (при изучении содержания БАВ в плодах шиповника).

Навеска образцов сиропа составляла 2 мл.

Расчет содержания рутина осуществляли по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times F \times 25 \times P}{S_0 \times 2} \quad (5),$$

где X – содержание рутина в препарате, в процентах

S – площадь пика рутина на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика рутина кислоты на хроматограмме стандартного раствора;

a_0 – навеска СО рутина кислоты, в граммах;

F – фактор разведения СО рутина;

P – содержание основного вещества в СО рутина, в процентах.

2.2.2. Биофармацевтические методы исследования

Одним из способов в изучении биологически активных веществ, обладающих мембраностабилизирующим и антиоксидантным действиями фармакологии на биологической модели, в частности на культуре парамеций (*Paramecium caudatum*) – инфузорий группы альвеолят [28, 66, 73, 88, 106].

Инфузории занимают особое место среди микроорганизмов благодаря своим уникальным характеристикам, делающим их идеальными для медико-

экологических, фармакокинетических и токсикологических исследований. Эти особенности включают в себя: глубокую изученность этих микроорганизмов, уникальное сочетание морфологических характеристик клетки и способность реагировать как независимый организм. Инфузории обладают достаточными размерами для работы с индивидуальными особями. Кроме того, существуют эффективные методы их культивирования и стандартизации, которые не требуют значительных затрат. Отмечается отсутствие патогенных форм среди инфузорий, что делает их ещё более привлекательными для исследований [24, 66, 88].

Инфузории, как самостоятельные живые организмы, отличаются высокой адаптивностью. Они способны развивать защитные механизмы для уменьшения влияния разнообразных раздражителей. Интересным аспектом является сохранение устойчивости этих микроорганизмов к воздействиям раздражителей даже после их устранения. Эта особенность инфузорий делает их ценными в процессах скрининга природных соединений, позволяя оценивать их потенциальное воздействие и эффективность [40, 66, 88].

Часто при оценке токсичности используются реакции роста и размножения инфузорий в питательной среде, обогащенной различными химическими веществами, а также их реакции на хемотаксис. Важным показателем токсичности является разница в количестве живых особей между исследуемой пробой и контрольным образцом. Также учитывается влияние разных концентраций химических веществ на вызывание функциональных и морфологических изменений в клетках инфузорий. Этот метод позволяет достаточно точно определить токсичность веществ и их воздействие на живые организмы [88].

В области микробиологии и медицинских исследований особенно популярен микроскопический анализ. Этот метод является ключевым для визуального изучения как функциональных, так и структурных изменений в биологических образцах под воздействием разнообразных агентов. Микроскопия эффективно применяется для анализа влияния этих агентов в

рамках как кратковременных, так и длительных экспериментов, обеспечивая детальное понимание реакций биообъектов на различные внешние факторы [88].

Раствор перекиси водорода концентрацией 1% использовали в качестве фармакологического индикатора, который *in vivo* распадается до радикалов и инициирует перекисное окисление липидов (ПОК) преимущественно их липидной части мембран. Спирт этиловый в концентрации 14% также использовался в качестве фармакологического индикатора, но он вызывает повреждение преимущественно белковой части мембраны за счет их денатурации [28, 40, 50, 88].

Оценка результатов эксперимента проводилась на основе таких параметров, как рост, способность к размножению, особенности движения и продолжительность периодов покоя у инфузорий. Культура *Paramecium caudatum*, использованная в эксперименте как исходный материал для получения клонов путем бесполого размножения от одной особи, была изначально изолирована из её натуральной среды обитания [88].

Для выращивания *Paramecium caudatum* использовали минеральную среду Лозина-Лозинского, состоящую из NaCl (0,01%), KCl, CaCl₂, MgCl₂ (по 0,001% каждого), NaHCO₃ (0,002%), при этом pH водной среды поддерживался в диапазоне 6,2 – 7,8, а температура оптимально поддерживалась в пределах 20 - 26 °C. В качестве пищи для парамеций использовали дрожжи *Rhodotorula gracilis* с добавлением пшеничной муки. Численность инфузорий подсчитывали с использованием камеры Горяева, применяя гемоцитометрический метод [88].

Для подготовки *Paramecium caudatum* к эксперименту использовался следующий метод: на предметное стекло помещали две капли среды, каждая из которых содержала не менее пяти особей парамеций. К одной из этих капель аккуратно добавляли изотонический раствор натрия хлорида, в то время как вторая капля служила контрольной. После введения раствора натрия хлорида в первую каплю, наблюдались изменения в поведении парамеций, в частности, ускорение их движения в сравнении с особями в контрольной капле.

Эксперимент был выполнен в пяти повторениях. Чтобы считать биологические объекты чувствительными к воздействию, требовалось, чтобы ускорение движения наблюдалось у не менее четырех из пяти особей в каждом из пяти измерений. Для оценки замедления движений парameций использовали раствор калия хлорида. Этот раствор в концентрации 0,5% вводили в первую каплю, чтобы наблюдать изменения в скорости движения парameций по сравнению с контрольной группой. *Paramecium caudatum* классифицируют как чувствительные, если наблюдается замедление движения у не менее четырех из пяти особей по сравнению с контрольной группой. В целом, культура *Paramecium caudatum* считается реагирующей на внешние воздействия, если показывает положительные результаты на обе проведенные проверки. Экспериментально подтверждена чувствительность этой культуры к обоим введенным солевым растворам [88].

Эта методика позволяет исследовать и определять наилучшие комбинации лекарственного растительного сырья для создания разнообразных фитопрепаратов, включая фитосборы и фитосиропаы [85, 86, 87, 89, 107, 125].

Показатели качества жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего: описание, подлинность, плотность, содержание тяжелых металлов, микробиологическая чистота согласно ГФ-XIV [153].

Показатели качества скорригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой): описание, подлинность, рН, показатель преломления, плотность, микробиологическая чистота согласно ГФ-XIV.

2.2.3. Микробиологические исследования

Микробиологические исследования осуществляли согласно ГФ-XIV, ОФС. 1.2.4.002.18 [153].

2.2.4. Биологические и фармакологические исследования

Биологические и фармакологические исследования были выполнены в строгом соответствии с методическими указаниями, описанными в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых

фармакологических веществ» и «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эти исследования проводились на базе ПМФИ – филиала ВолгГМУ МЗ РФ. Методика эксперимента с нашими поправками описана в Главе 5 [115, 116].

Все процедуры, проводимые с животными в ходе исследований, были строго согласованы с международными стандартами экспериментальной этики. Это соответствие подтверждается соблюдением положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, подписанной в Страсбурге 22 июня 1998 года [155].

В рамках проводимых исследований применялись методики, соответствующие фармакопейным стандартам, а также методы, описанные в руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Кроме того, соблюдались требования национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», а также положения приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 года № 708н "Об утверждении Правил лабораторной практики" [156].

Протокол №2 от «19» мая 2022 г. об этичном отношении к животным размещён в Приложении 10.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проведена в соответствии с ГФ XIV изд. с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel 2019».

Для обработки данных, полученных в ходе фармакологических экспериментов, использовались методы вариационной статистики, применяя программный комплекс «STATISTICA 6.0». Для проверки нормальности распределения данных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Также рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). В

качестве параметрического критерия использовали критерий Стьюдента. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3. Дизайн исследования

Все исследования по разработке скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой разделить на три этапа. Дизайн исследования представлен по блокам – информационный блок, экспериментальная часть, НД.

На начальном этапе был проведен патентно-информационный поиск, заключающийся в изучении, анализе и структурировании литературных данных, патентов, сведений из реестра лекарственных средств [154].

Результаты данных показали актуальность разработки скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой. В связи с этим, ориентируясь на поставленные цели и задачи, была сформирована информационная база биологически активных и вспомогательных веществ.

На следующем этапе проведена разработка скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.

С целью выбора оптимальной композиции проведены исследования: технологические, биофармацевтические *in vitro*, физико-химические и микробиологические. Для разработанного скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой изучена стабильность, проанализированы качественные и количественные характеристики, установлен срок годности. Проведено фармакологическое исследование специфической желчегонной активности.

Третий этап исследований включал формирование базы НД:

- Технические условия (ТУ): Свежие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-001-2023); Сухие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-002-2023); Сгущенный сок плодов шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-003-2023);

- Лабораторный регламент (ЛР) на производство экстракта плодов шелковицы белой густого (ЛР 936350-005-2023);
- Опытно-промышленный регламент (ОПР) на производство скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой – «Холарон» (ОПР 936350-006-2023);
- Акт апробации №5 в ООО «Фармико», г. Душанбе, объект апробации – скорректированный раствор, из экстракта плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (15.03.2023 г.);
- Акт внедрения №3 в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии, фармакогнозии и экономики фармации, фармакологии и клинической фармакологии НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана» фрагмент диссертационных исследований по скорректированным сиропам, имеющий теоретическое и практическое значение (13.06.2023 г.);
- Акт внедрения №1 в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, фрагмент диссертационных исследований по скорректированным сиропам, имеющий теоретическое и практическое значение (16.06.2023 г.);

В дальнейшем все экспериментальные исследования проводились в соответствии с разработанным дизайном (Рисунок 2.1.)

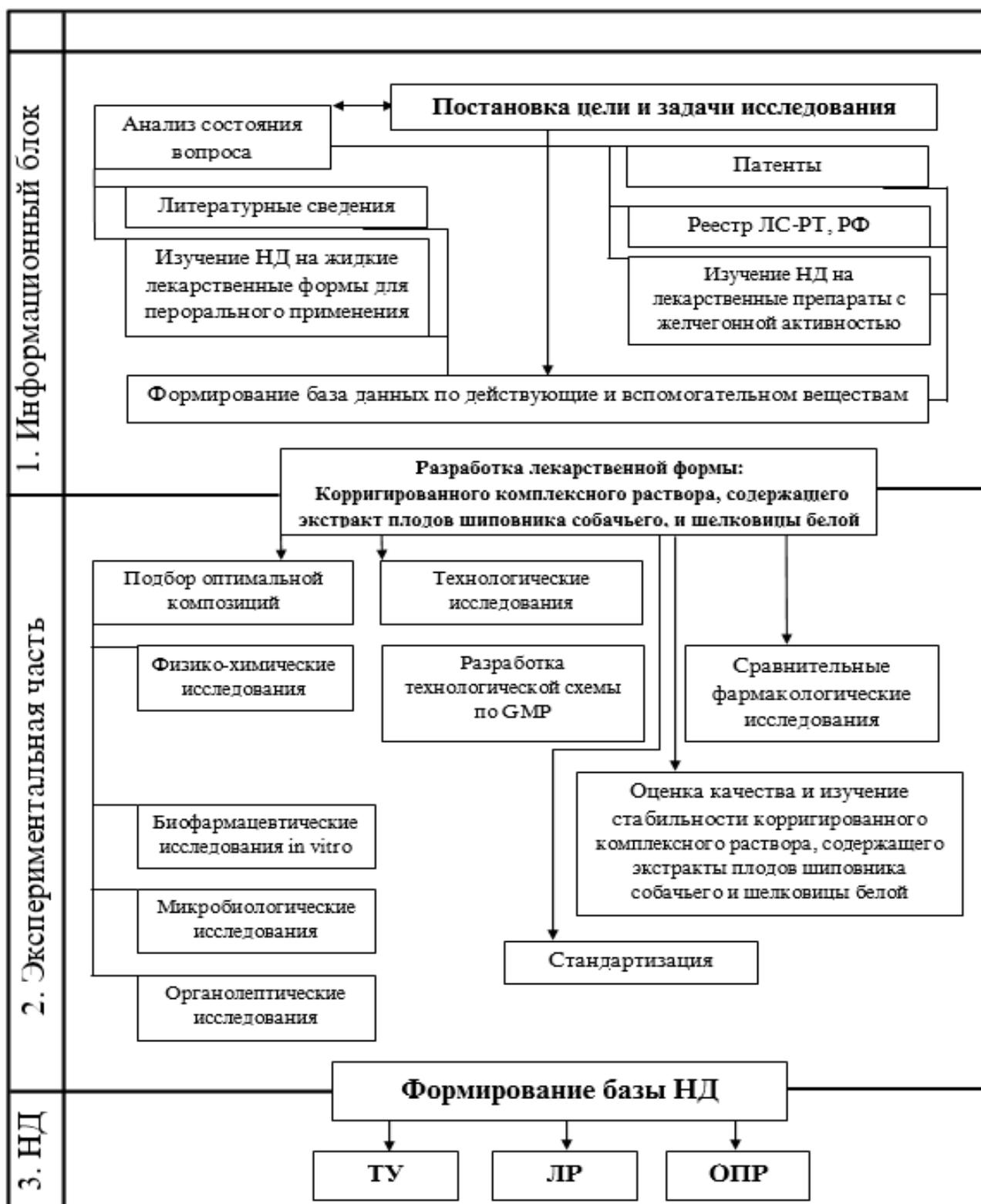


Рисунок 2.1. – Дизайн проведенных исследований

Глава 3. Разработка технологии и норм качества экстракта из плодов шиповника собачьего

3.1. Выбор экстрагента для плодов шиповника собачьего

На данном этапе исследований, проведены эксперименты по подбору оптимальных условий экстракции плодов шиповника собачьего с целью получения полупродукта – жидкого экстракта, который в дальнейшем будет использован для получения скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.

Проведенные исследования составов сиропов, в состав которых входили биологически активные вещества, получаемые из извлечений ЛРС, показали использование что их в виде густых, жидких и сухих экстрактов, настоек, допускается использование настоев и отваров. Выбор способа извлечения и химической структуры экстрагента зависит от состава сырья, обуславливающим его фармакологическую активность [138].

В качестве фитопрепарата для включения в ЛФ нами выбран жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего (1:1).

Использование жидкого экстракта, оправданно в связи с высокой микробной контаминацией в процессе хранения сухих и густых экстрактов. Более того, отрицательное влияние на стабильность оказывает гигроскопичность сухих экстрактов, а с точки зрения фармацевтической технологии, при введении сухого экстракта в ЛФ могут возникнуть трудности его растворением и гомогенизацией [138].

3.2. Определение качества исходного сырья – плодов шиповника собачьего

Оценку качества исходного сырья – плодов шиповника собачьего проводили в соответствии с ФС.2.5.0106.18 (ГФ XIV, ФС.2.5.0106.18) [153].

Внешние и микроскопические признаки цельного и измельченного сырья полностью соответствовали требованиям ФС.2.5.0106.18 [153].

Результаты определения основных групп биологических веществ и других показателей качества представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. – Результаты оценки качества исходного сырья шиповника собачьего

Показатель	Требования ФС (ГФ XIV, ФС.2.5.0106.18)	Результат	
		образец №1	образец №2
Определение основных групп биологически активных веществ	ТСХ: на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции белого цвета на розовом фоне на уровне зоны адсорбции СО аскорбиновой кислоты	соотв.	соотв.
Влажность	не более 15%	13,50±0,40	9,65±0,29
Зола общая	не более 7%	6,50±0,20	5,96±0,17
Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте	не более 3%	2,70±0,05	2,60±0,07
Измельченность сырья	Цельное сырье: измельченных частиц плодов, в том числе орешков, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 3 мм, не более 3% Измельченное сырье: частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм, - не более 5%; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,2 мм, - не более 5%	соотв.	соотв.

Продолжение таблицы 3.1.

Посторонние примеси	Цельное сырье: - другие части шиповника – не более 2%; - части гипантия (цельное сырье) – не более 20%; - плоды почерневшие, пригоревшие, поврежденные	0,6% не обн.	0,2% не обн.
Тяжелые металлы и мышьяк	В соответствии с ОФС «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»	соотв.	соотв.
Радионуклиды	В соответствии с ОФС «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»	соотв.	соотв.
Микробиологическая чистота	В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота»	соотв., кат. 3Б	соотв., кат. 3Б
Количественное определение	- аскорбиновая кислота (титриметрия) – не менее 0,2%; - суммы каротиноидов в пересчете на β-каротин (спектрофотометрия) – не менее 300 мг%; - суммы флавоноидов в пересчете на рутин (спектрофотометрия) – не менее 0,4%	0,32% 355 мг% 0,48%	0,38% 414 мг% 0,52%

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исходное сырье – плоды шиповника собачьего соответствуют требованиям ФС. Дополнительно к вышеперечисленным показателям качества в исходном сырье проведено определение содержания экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной и спиртом этиловым 70%. Результаты представлены в таблице 3.2. В качестве экстрагента использовали воду очищенную, так как анализ данных литературы, показал, что именно так идет максимальное высвобождение БАВ [47].

Использование спирта этилового 70% основывалось на приоритетности полифенольной группы БАВ [25, 90].

Таблица 3.2. – Результаты определения выхода экстрактивных веществ в плодах шиповника собачьего

Показатель	Содержание в образце 1, %	Содержание в образце 2, %
Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной	27,20±0,73	30,02±0,87
Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом этиловым	21,03±0,57	23,05±0,69

Из таблицы 3.2. следует, что содержание экстрактивных веществ экспериментальных образцов, извлекаемых водой очищенной, колеблется от 27,20±0,73% до 30,02±0,87%, тогда как при экстракции спиртом этиловым 70% показатель в диапазоне 21,03±0,57% до 23,05±0,69%.

3.3. Установление оптимальных параметров получения жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего

С целью извлечения биологически активных веществ из плодов шиповника собачьего, использовали воду очищенную [120].

Полученный полупродукт – извлечение из плодов шиповника собачьего, после получения жидкого экстракта, объединили со сгущенным соком из

плодов шелковицы, полученного из перезревших плодов и содержащих большое количество воды, упаренной в последующем для концентрирования. Известно, что густой экстракт из плодов шелковицы белой, обладает бактерицидными свойствами и не нуждается в консервировании, в том числе спиртом этиловым. Кроме того, учитывая превалирующий комплекс водорастворимых компонентов плодов шиповника в качестве экстрагента использовали – воду очищенную.

Как было упомянуто выше, по содержанию витаминов плоды шиповника делят на низковитаминные и высоковитаминные. Низковитаминный вид шиповника, к которым относится *Rosa Canina*, имеет комплекс БАВ, обеспечивающих желчегонное действие [36].

С целью максимального истощения лекарственного растительного сырья и увеличения количества извлекаемых биологически активных веществ, с учетом особенностей их химической структуры, в литературе предложено несколько способов экстракции.

Сотрудники Всероссийского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), с учетом термолабильности фармакологически активного вещества, а именно аскорбиновой кислоты, экспериментальным путем подобрали следующие условия экстракции: диапазон температур 50-55 °С, соотношение сырья: экстрагент не превышающем 1:10 [39].

Несмотря на проведенные исследования, вопрос об оптимальной степени измельчения лекарственного растительного сырья до сих пор остается открытым. В исследованиях Алтарева С. Н. сырье измельчалось до частиц размером 0,5 мм. При этом размере частиц происходило разрушение плодов, но семена оставались целыми и их удаляли от измельченного цветоложа перед процессом экстракции [36, 93]. В то же время, Мясников Д.Н. в своих экспериментах использовал сырье в неизмельченном виде, что также представляет собой важный подход в изучении эффективности фармакологического действия [36, 94]. Эти различия в методах обработки сырья показывают разнообразие подходов в фармацевтических исследованиях

и необходимость дальнейшего изучения для определения оптимальных условий обработки.

Исследования выявили, что более мелкое измельчение плодов розы собачьей ведет к увеличению как количества, экстрагируемого аскорбиновой кислоты (витамина С), так и содержания пектиновых веществ. Однако, было установлено, что наличие пектинов в таких экстрактах не влияет значительно на их защитные свойства для печени [95]. Это обнаружено в рамках исследований, охватывающих комплексные препараты на основе растительного сырья и его экстрактов. Вместе с тем, повышенное присутствие пектинов может привести к усилению мутности готовых экстрактов, что является значимым фактором при анализе их фармацевтических характеристик [36, 39, 93].

Один из наиболее перспективных методов экстракции, предложенный В.Н. Давыдовой. В основе данного метода лежит использование водной среды в пропорции 1 к 10 для обработки ягод. Процедура осуществляется при контролируемой температуре, находящейся в диапазоне от 45 до 55 градусов Цельсия, и включает в себя три последовательных этапа мацерации. Первый этап продолжается на протяжении 120 минут, за ним следует второй, который длится 90 минут, а завершающий этап – 75 минут. По завершении всех фаз мацерации, смешанные экстракты подвергаются процессу отстаивания в течение одних суток в условиях низкой температуры, колеблющейся между 2 и 8 градусами Цельсия. Заключительный этап включает фильтрацию и концентрирование экстрактов путем вакуумной дистилляции [36, 39].

Согласно данным литературы, разработано и применяется несколько методов экстракции из плодов шиповника собачьего, но чаще всего это ремацерация, перколяция и реперколяция.

Ремацерация - представляет собой разновидность **мацерации**, которая представляет собой прерывистый периодический процесс, в ходе которого экстрагент подается постоянно до полного истощения сырья. Чаще всего используется разновидности ремацерации - бисмацерацию, трехкратную

мацерацию. Благодаря использованию модификаций метода мацерации удается увеличить выход биологически активных веществ.

Перколяция– процесс экстракции, производимый в перколяторе (специальном экстракторе), представляет собой динамический периодический способ извлечения непрерывной переменной извлекаемого. Среди преимуществ перколяции – уменьшение скорости и полноты экстракции, по сравнению с мацерацией. Один из основных недостатков данного метода экстракции заключается в значительных затратах теплоагента для выпаривания, а также в риске разрушения термолабильных биологически активных веществ в процессе обработки.

Реперколяция. Данный метод представляет собой повторную перколяцию, проводимую в серии экстракторов. Его преимущество заключается в возможности получения экстракта без необходимости выпаривания. Однако существенным недостатком реперколяции является снижение выхода активных действующих веществ по сравнению с другими методами экстракции [138].

Для получения экстракта нами был выбран метод мацерации, предложенный Зилфикаровым И.Н. (Москва, 2021 г.). Для получения сиропа шиповника была использована следующая методика: плоды, собранные в период полного созревания, высушенные при температуре 80 °С и измельченные до размера частиц не более 0,5 мм (при получении сиропа «Холосас», степень измельчения – до 2 мм) экстрагировали водой при перемешивании и нагревании в температурном диапазоне 50 ± 5 °С (при получении сиропа «Холосас» - температура воды – 70-80 °С) методом 3-х кратной мацерации [111]. (Рисунок 3.1.)

Санитарная подготовка сырья

Полученный экстракт представляет собой темно-коричневую жидкость со специфическим запахом. В разработанном нами жидком экстракте из плодов шиповника собачьего определяли сумму органических кислот в пересчете на яблочную кислоту (рисунок 3.1).

Промывание плодов шиповника

На производстве лекарственное растительное сырье очищают от испорченных плодов, механических примесей и промывают в проточной холодной воде, где они освобождаются от пыли и грязи. После стекания воды их сразу же направляют на сушку.

Сушка плодов шиповника

Хранение свежих плодов шиповника собачьего допускается на хорошо проветриваемых помещениях на стеллажах слоем не более 5 см. В течение не более нескольких дней. Для предотвращения порчи свежего лекарственного сырья его подвергают сушке в сушилке при температуре 80-100°C в течение 4 часов до влажности 12 – 15%. Оптимальной считается норма нагрузки свежих плодов на ситах 4,5 кг на 1 м² поверхности сита.

Стадия ВР 1.2. Санитарная подготовка персонала

Все работники, задействованные в изготовлении медикаментов, обязаны пройти исходное медицинское осмотрение и бактериологическую проверку в соответствии с нормами, определенными в руководящем документе по обязательным профилактическим и медицинским осмотрам перед устройством на работу. Персонал, задействованный в производстве, носит специализированную рабочую одежду. Процедуры мытья рук включают использование обычного мыла, а для дезинфекции рук применяется 1-процентный раствор дегмина. Для контроля чистоты рук сотрудников используются методы смывов с тампонами, что позволяет эффективно мониторить уровень микробной загрязненности.

ВР1

На стадии ВР 1.3, посвященной санитарной подготовке оборудования, проводятся следующие проверки перед началом работы:

- Проверка на отсутствие остатков продукта от предыдущей серии в емкостях. Это обеспечивает, что новая партия продукта не будет загрязнена остатками предыдущей.

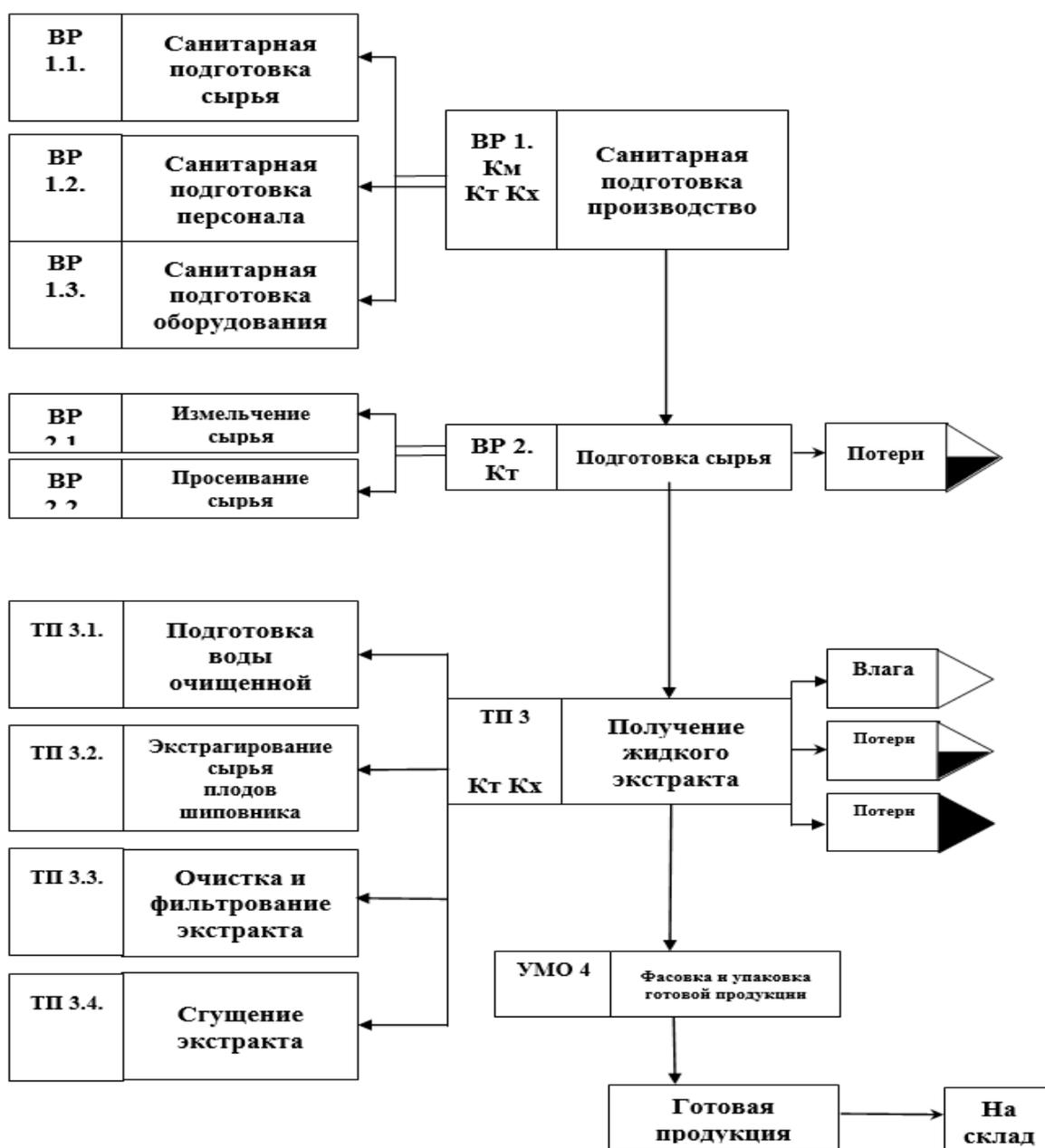


Рисунок 3.1. - Технологическая схема получения экстракта из плодов шиповника собачьего методом мацерации (Км, Кт, Кх – контроль микробиологический, технологический и химический соответственно)

- Исправность запорной арматуры, плотность фланцевых соединений и сальниковых уплотнений. Это предотвращает утечки и контаминирование продукта.

- Проверка заземления аппаратуры и коммуникаций. Это важно для предотвращения электростатических разрядов и других электрических проблем, которые могут повлиять на безопасность и качество производства.
- Ограждение вращающихся частей оборудования для обеспечения безопасности работников.

Дополнительно, перед загрузкой каждой новой серии продукции проводится санитарная обработка емкостей и замена фильтровальных материалов. Емкостное оборудование маркируется биркой, на которой указывается наименование содержащегося в нем препарата или полупродукта, а также его физико-химические характеристики.

Процесс чистки и дезинфекции оборудования выполнялся в соответствии с утвержденным графиком, включая использование 1% раствора дегмина или 3% раствора перекиси водорода, к которому добавляли 0,5% раствор моющего средства. После обработки оборудования дезинфицирующими растворами осуществлялась тщательная промывка сначала теплой, а затем холодной водой.

Контроль за микробной контаминацией аппаратуры, оборудования и коммуникаций проводился систематически. Для этого использовались смывы стерильными тампонами, проводимые с определенной периодичностью. Как правило, этот контроль осуществлялся не реже одного раза в неделю в период активного производственного процесса и одного раза каждые две недели после проведения дезинфекции [88].

Стадия ВР 2.1. Измельчение сырья

Измельчение высушенных плодов шиповника для разрушения оболочки плодов до размера – 0,5 мм проводили в дробилке, Измельченность сырья проверяли с помощью ситового анализа.

Стадия ВР 2.2. Просеивание сырья

Измельченное сырье просеивали на вибрационном сите, с размером отверстий до 0,5 мм.

Стадия ТП 3.1. Подготовка воды очищенной

Для получения очищенной воды используется установка Д-20 (или Д-3), функционирующая на основе процесса конденсации пара. Перед началом работы этого оборудования проводятся важные проверочные процедуры для гарантии эффективности и безопасности процесса. К ним относятся: контроль состояния клапанов и запорной арматуры, проверка на герметичность всех фланцев, а также наличие необходимых ресурсов – пара, питьевой и охлаждающей воды. Для включения установки и начала процесса очистки воды сначала открывается клапан для подачи основной воды, после чего активируется электропитание. Затем осуществляется этап нагревания аппарата и тонкая настройка температурного режима. Ключевым аспектом процесса является корректировка потока питательной воды, что обеспечивает получение конденсата из охладителей с температурой между 25 и 35°C. Образовавшийся в ходе дистилляции продукт естественным образом перетекает в предназначенный для этого резервуар. Для обеспечения соответствия качества очищенной воды установленным нормам, в лаборатории ежедневно берется проба воды. Эта проба анализируется на соответствие требованиям Государственной Фармакопеи XIV и Фармакопейной статьи ФС.2.2.0020.18 «Вода очищенная», что гарантирует ее пригодность для использования в производственных и лабораторных целях [153].

Очистка прибора для получения очищенной воды осуществляется строго после его отключения от электрической сети, чтобы обеспечить безопасность процесса. Стандартная процедура очистки включает промывание выпарного котла: содержимое котла сначала сливается через выпускной кран, после чего котел заполняется чистой водой. Этот процесс помогает удалить возможные осадки и загрязнения, обеспечивая эффективную и безопасную работу оборудования [88].

Стадия ТП 3.2. Экстрагирование сырья

Собранные в период полного созревания, высушенные при температуре 80 °С и измельченные до размера частиц не более 0,5 мм плоды экстрагировали

водой при перемешивании и нагревании не выше 60 °С. Экстракт представлял собой темно-коричневую жидкость со специфическим запахом.

Стадия ТП 3.3. Очистка и фильтрование экстракта

Очистка сводилась к отстаиванию при температуре не выше 10 °С в течение нескольких суток. При этом выпадали осадки таких экстрактивных веществ, которые при комнатной температуре образовывали насыщенные растворы, а при пониженной температуре (подвал, холодильные камеры с температурой воздуха + 10 °С) – пересыщенный и выпадали в осадок. Как правило, это балластные, ВМС. Осадок отделяли седиментацией.

Экстракт фильтровали через двойной слой марли, либо использовали бельтинг, фланель, диагональ.

Стадия УМО 4. Фасовка и упаковка готовой продукции

Хранили во флаконах темного стекла (полупродукт).

3.4. Изучение качественного и количественного состава основных биологически активных веществ экстракта шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

3.4.1. Изучение качественного состава экстракта из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Для данного исследования был выбран в качестве основного объекта жидкий экстракт, полученный из шиповника, конкретно из образца № 2. Этот выбор обусловлен его характеристиками с точки зрения товароведения: более низкой влажностью, оптимальным содержанием общей золы и долей золы, устойчивой к воздействию соляной кислоты, а также повышенным уровнем экстрактивных веществ, выделяемых при помощи дистиллированной воды.

Анализ проводили по методике, описанной в главе 2.

Хроматограмма водного экстракта из плодов шиповника представлена на рисунке 2. Для идентификации химических соединений в эксперименте использовался метод сравнения времен удерживания пиков на хроматограммах. Это включало анализ и сопоставление хроматографических данных испытуемых растворов с данными, полученными для растворов,

приготовленных из стандартных образцов (СО). В качестве СО использовали кислоту хлорогеновую (Sigma-Aldrich), рутин, кверцетин (оба – Фитопанацея), галловую, коричную, феруловую (все – Sigma-Aldrich) и кофейную (Dr.EhrenstorferGmbH) кислоты [109].

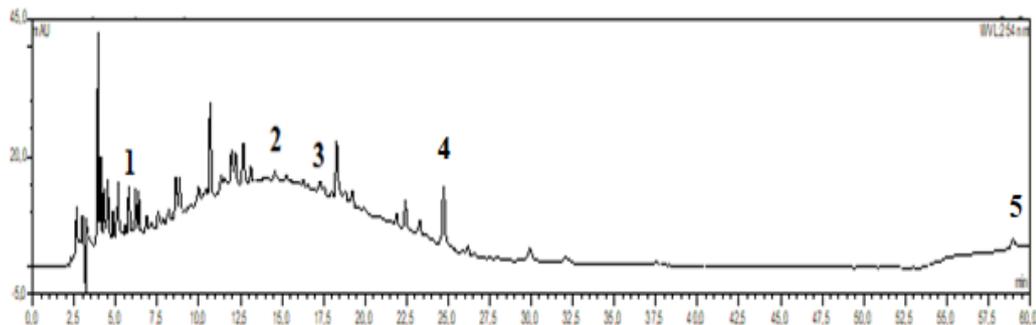


Рисунок 3.2. – Хроматограмма испытуемого раствора жидкого экстракта плодов шиповника собачьего (1 – галловая кислота; 2 – хлорогеновая кислота; 3 – кофейная кислота; 4 – рутин; 5 – кверцетин)

Хроматограммы растворов стандартных образцов (PCO) галловой кислоты, хлорогеновой кислоты, кофейной кислоты, рутина и кверцетина представлены на рисунках 3.2.-3.7.

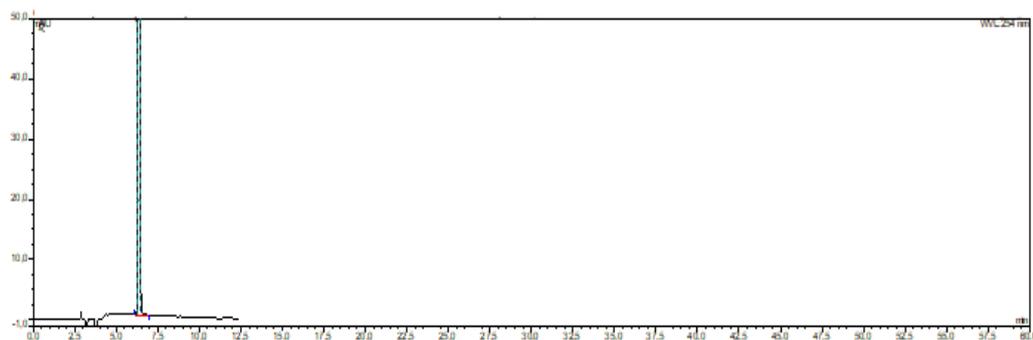


Рисунок 3.3. – Хроматограмма раствора СО галловой кислоты

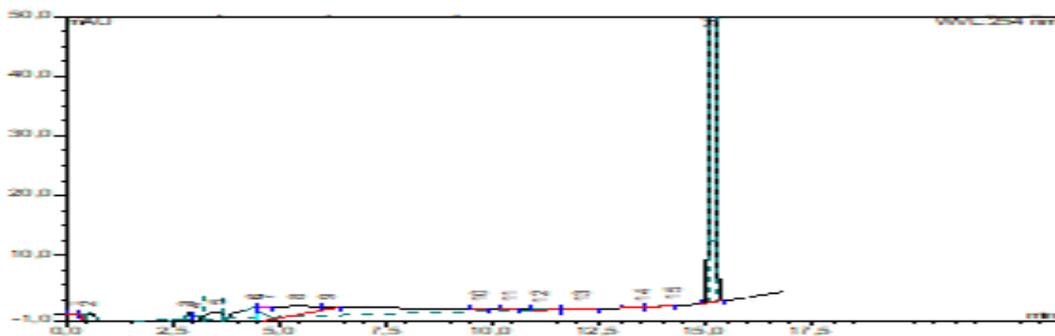


Рисунок 3.4. – Хроматограмма раствора СО хлорогеновой кислоты

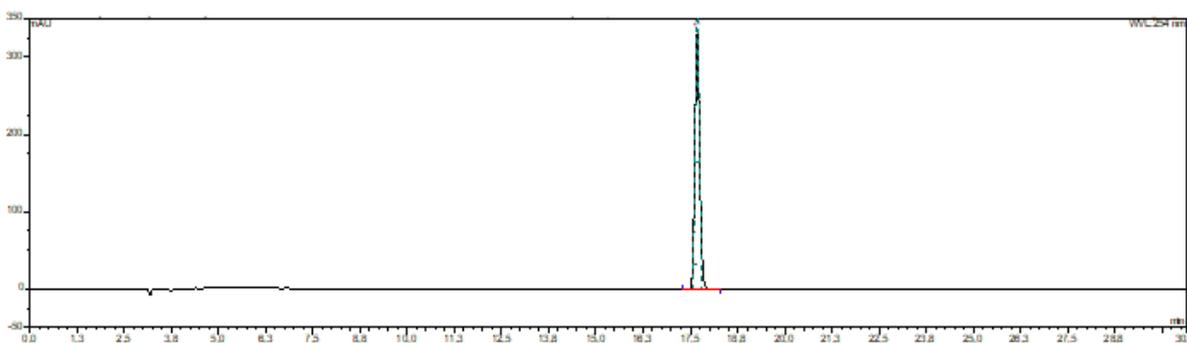


Рисунок 3.5. – Хроматограмма раствора СО кофейной кислоты

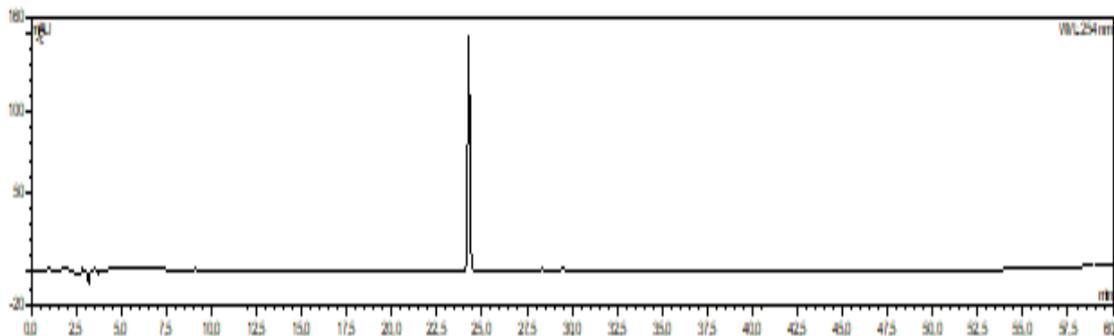


Рисунок 3.6. – Хроматограмма раствора СО рутина

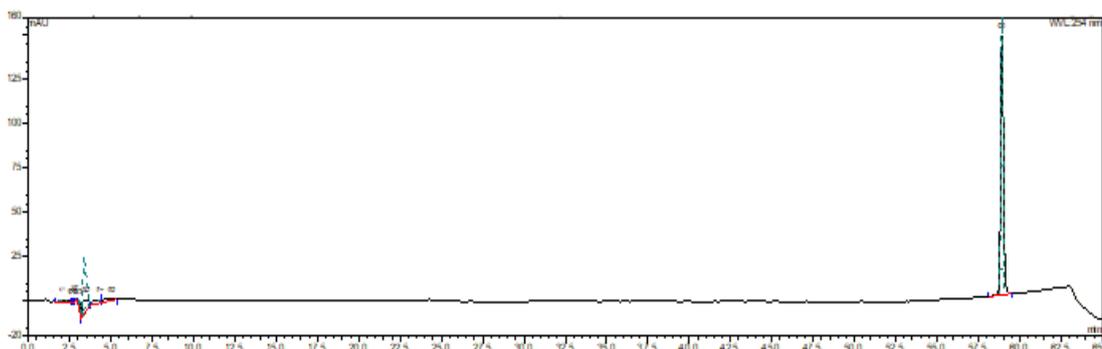


Рисунок 3.7. – Хроматограмма раствора СО кверцетина

На хроматограммах испытуемых растворов пики, соответствующие по времени удерживания пикам стандартных образцов феруловой и коричных кислотне обнаружены [109].

Анализ полученных хроматограмм показывает, что экстракт плодов шиповника собачьего содержит группы гидрофильных малоудерживаемых соединений, проявляющих выраженный сигнал в интервале времени до 10 минут, когда концентрация ацетонитрила в подвижной фазе минимальна. Использование растворов стандартных образцов позволяет идентифицировать

галловую кислоту, фенольные соединения – рутин и кверцетин, оксикоричные кислоты – хлорогеновую и кофейную [109].

3.4.2. Количественное определение биологически активных веществ в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Действующими вещества (ведущими группами БАВ) являются органические кислоты (яблочная, лимонная), полифенольный комплекс (катехин и его производные, галловая кислота и ее производные, гликозиды флавоноидов и др.), а также витаминный комплекс (аскорбиновая кислота, каротиноиды, токоферолы, витамины группы В). Сопутствующими веществами являются углеводы, полисахариды, белки, аминокислоты, высшие жирные кислоты и их эфиры, фитостерины, макро- и микроэлементы [47].

Нормативный документ на Шиповника плоды (ГФХIV, ФС.2.5.0106.18) [153] регламентирует количественный анализ по содержанию аскорбиновой кислоты (не менее 0,2%, сумме каротиноидов, в пересчете на β -каротин (не менее 300 мг%) и сумме флавоноидов, в пересчете на рутин (не менее 0,4%). Учитывая, что по данным литературы, желчегонный эффект разрабатываемого состава связан с веществами полифенольной структуры, первым этапом наших исследований было определение количественного содержания рутина в исследуемом образце экстракта [147].

Сравнительный анализ площадей пиков рутина и кверцетина, найденных в ходе качественного анализа жидкого экстракта плодов шиповника, позволяют сделать вывод о том, что доминирующим флавоноидом экстракта является рутин. Кроме того, согласно действующей ФС на плоды шиповника, суммарное определение количественного содержания флавоноидов также проводится в пересчете на рутин. В связи с этим, количественное определение суммы флавоноидов в дальнейшем проводили в пересчете на рутин.

3.4.2.1. Количественное определение рутина в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего

Определение проводили методом ВЭЖХ в условиях, приведенных в Главе 2.

Таблица 3.3. – Расчет содержания рутина в исследуемом образце – жидком экстракте плодов шиповника собачьего

Площадь пика рутина, мAUx сек	Содержание рутина, %	Метрологические характеристики
971,8	0,319	X _{ср} = 0,305% SD = 0,0086 RSD = 2,84% 0,305±0,009%
901,2	0,296	
944,4	0,310	
907,8	0,298	
918,8	0,302	
919,2	0,302	

Примечание: a₀ = 10,1 мг; S₀ = 1214,4 мAUxсек; P = 98,8%

Таким образом, среднее содержание рутина в исследуемом образце составляет 0,305±0,009% (таблица 3.3.)

3.4.2.2. Определение суммы органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего

На следующем этапе проводили определение органических кислот. В соответствии с методикой, приведенной в Главе 2.

Результаты определения суммы органических кислот в исследуемом образце, выполненного в шестикратной повторности, представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4. – Определение суммы органических кислот (в пересчете на яблочную) в исследуемом образце жидкого экстракта плодов шиповника собачьего

Навеска, г	Объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, мл	Содержание органических кислот (в пересчете на яблочную), %	Метрологические характеристики
2,0164	6,4	2,13	X _{ср} = 2,12% SD = 0,04 RSD = 1,81% 2,12 ± 0,04%
1,9612	6,3	2,15	
2,0213	6,2	2,06	
2,0142	6,3	2,10	
1,9863	6,4	2,16	
1,9844	6,2	2,09	

Примечание: K = 1,00

Таким образом, среднее содержание органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в исследуемом образце жидкого экстракта плодов шиповника собачьего составляет $2,12 \pm 0,04\%$ (относительное стандартное отклонение не превышает $\pm 1,81\%$).

3.5. Общая оценка качества экстракта из плодов шиповника собачьего

Оценка качества жидкого экстракта из плодов шиповника проводилась с учетом критериев, установленных в ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» для таких продуктов. В этом процессе учитывалась комплексная характеристика экстракта, включая его внешний вид, измерение плотности, уровень содержания тяжелых металлов, процент сухого остатка после испарения, микробиологическую безопасность, подтверждение наличия необходимых компонентов, а также точность количественного состава активных веществ [153].

Результаты представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Оценка качества экстракта из плодов шиповника собачьего 1:1

Номер серии	Описание	Подлинность	Плотность, г/см ³	Содержание тяжелых металлов не >0,001%	Содержание органических кислот в пересчете на яблочную, %	Содержание рутин, %	Микробиологическая чистота ГФ-XIV, Категория ЗБ
01	Густая жидкость	соответствует	0,968	<0,001%	2,12	0,305	соответствует
02	зеленоват о- коричневого цвета, с характерным запахом	соответствует	0,962	<0,001%	2,18	0,308	соответствует
03	То же	соответствует	0,960	< 0,001%	2,16	0,301	соответствует
04	То же	соответствует	0,961	<0,001%	2,09	0,304	соответствует
05	То же	соответствует	0,967	<0,001%	2,11	0,305	соответствует

Нормы качества жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего были установлены следующие: содержание флавоноидов в пересчете на рутин составило $0,305 \pm 0,009$, органических кислот в пересчете на яблочную $2,12 \pm 0,04\%$. По микробиологической чистоте все серии экстракта укладываются в нормы категории ГФ-XIV, Категория 3Б.

1. Определены основные товароведческие характеристики плодов шиповника собачьего: установлено содержание экстрактивных веществ от $27,20 \pm 0,73$ до $30,02 \pm 0,87\%$ в зависимости от образца, содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин органических кислот в пересчете на яблочную кислоту соответствует требованиям НД.
2. Экспериментально подтверждена технология получения экстракта из плодов шиповника собачьего – метод 3-х кратной мацерации, при температурном режиме $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$, экстрагент – вода очищенная, степень измельчения сырья 0,5 мм.
3. Проведен качественный и количественный анализ полученного жидкого экстракта плодов шиповника. Методом ВЭЖХ доказано наличие галловой кислоты, рутин, кверцетин, хлорогеновой кислоты, кофейной кислоты, яблочной кислоты. Установлено содержание рутин – $0,305 \pm 0,009\%$, органических кислот в пересчете на яблочную кислоту – $2,12 \pm 0,04\%$.
4. Определены показатели качества шиповника плодов экстракта жидкого в соответствии с требованиями ГФ XIV.

Глава 4. Разработка состава и технологические исследования корректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

4.1. Исследования по выбору дозировки для рассматриваемых объектов

Технологическая разработка лекарственных форм начинается с подбора дозировки лекарственного вещества [27].

Разработанная нами ЛФ - комплексная, состоит из жидкого экстракта плодов шиповника собачьего и густого экстракта шелковицы белой (сгущенный сок из плодов шелковицы белой). Основной компонент, отвечающий за специфическую активность – желчегонную, это полифенольный комплекс, представленный флавоноидами, которых обнаружено в корректированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой $0,053 \pm 0,001\%$ % (в пересчете на рутин), поэтому дозирование составляет 1,5 мл на прием с помощью дозатора.

4.2. Исследования по выбору корригентов для разработанного корректированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Перед корректированием провели биофармацевтические исследования на *Parametium caudatum* для установления оптимума экстрактов – жидкого шиповника собачьего и густого шелковицы белой.

4.2.1. Биофармацевтические исследования композиций жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего и густого экстракта густого из плодов шелковицы белой

Эксперименты на *Parametiumcaudatum*

В фармакологических исследованиях, нацеленных на изучение биологически активных веществ с антиоксидантными свойствами (которые регулируют перекисное окисление липидов) и мембраностабилизирующим действием, в качестве биологической модели часто используют парамеции, в частности, культуру *Parametium caudatum* [28, 66, 73, 106].

Методика постановки эксперимента описана в главе 2.

Для исследований были составлены композиции жидкий экстракт шиповника собачьего: густой экстракт шелковицы белой в следующих соотношениях, представленных в таблице 4.1.

Таблица 4.1. – Композиции из жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего и густого экстракта из плодов шелковицы белой

Композиции	Жидкого экстракт из плодов шиповника собачьего, г	Густого экстракт из плодов шелковицы белой, г
Композиция 1	5	95
Композиция 2	10	90
Композиция 3	15	85

В таблицах 4.2 и 4.3 представлены результаты исследований, демонстрирующие эффекты разработанных составов на репродуктивную систему и скорость роста парameций, а также их защитное действие против воздействия клеточных токсинов.

Таблица 4.2. - Результаты исследования эффектов воздействия разработанных Композиций 1, 2 и 3 на репродуктивную систему и скорость роста парameций (хронический опыт)

Объект исследования	Исходное количество парameций в 0,05 мл	Количество парameций спустя 3 суток	Размер парameций и форма (мкм)	Характер движения
Контроль	5 – 10	40 - 50	80 - 90 удлинённые	активны
Композиция 1	5 – 10	>80	70 - 80 овальные	активны
Композиция 2	5 – 10	>90	60 - 70 овальные	очень активны
Композиция 3	5 – 10	> 100	60 - 70 овальные	очень активны

Изучая данные таблицы 4.2, можно отметить, что размер парameций в группах, обработанных Композицией 2 и 3, составлял 60-70 мкм, что меньше, чем в контрольной группе. Тем не менее, эти композиции демонстрируют высокую степень активности: к третьим суткам количество парameций в этих группах удваивается по сравнению с контролем. Таким образом, анализ данных из таблицы 4.2. показывает, что Композиции 2 и 3 способствуют более благоприятным условиям для роста и размножения парameций по сравнению с контрольной группой [88].

Таблица 4.3. - Показатели степени защитной активности парameций под влиянием токсикантов в зависимости от времени остановки (острый опыт)

Наименование объекта	Время остановки парameций в 14% этаноле, мин	Время остановки парameций в 1% растворе пероксида водорода, мин
Контроль	0,32 ± 0,02	0,10 ± 0,02
Композиция 1	4,55 ± 0,10	2,05 ± 0,10
Композиция 1	5,65 ± 0,10	2,53 ± 0,10
Композиция 1	6,65 ± 0,11	3,03 ± 0,09

Результаты, представленные в таблице 4.3, указывают на степень защиты парameций от негативного воздействия токсикантов, а именно спирта этилового и перекиси водорода, в показателях времени остановки их движения. Так, Композиция 3 демонстрировала заметное увеличение периода остановки движения парameциев при их воздействии на указанные клеточные токсины. Такое продление периода неподвижности парameциев в ответ на воздействие этилового спирта является показателем мембраностабилизирующих свойств разработанной композиции. Это означает, что компоненты данной композиции способствуют защите белковой части биомембраны от повреждений, вызванных указанными токсичными веществами. В рамках исследований антиоксидантной активности анализировали эффект увеличения продолжительности активного движения парameций при воздействии раствора пероксида водорода. Это явление указывает на способность ингредиентов в

составе разрабатываемого препарата замедлять процессы окислительного повреждения липидов клеточной мембраны [88].

По результатам исследований Композиций действующих веществ на *Parametiumcaudatum*, нами была выбрана Композиция № 3, именуемая в дальнейшем Композиция, в качественном и количественном соотношении жидкого экстракта из плодов шиповника: густого экстракта из плодов шелковицы белой (в соотношении 15:85) [88].

4.2.2. Выбор корригентов для корригированного комплексного раствора, содержащего жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов шелковицы белой

В качестве подсластителя и то же время комплекса, с определенными фармакологическими эффектами при конструировании нашей ЛФ использовали густой экстракт из плодов шелковицы, содержащий $61,7 \pm 2$ процент сахаров в пересчете на фруктозу. Поэтому, дополнительного корригирования, с целью придания сладкого вкуса не применяли.

Методы корригирования, описанные в Главе 1 (цвета, запаха) в отношении разрабатываемого комплексного корригированного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой не дали улучшения цвета и запаха. Составляющие разработанной ЛФ, а именно, жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов и шелковицы белой имеют темно-коричневый цвет и обладают приятным запахом – поэтому, и по этим позициям дополнительного корригирования не требовалось.

4.2.3. Исследования по выбору консерванта для корригированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Как было отмечено ранее, сиропы относятся к категории нестерильных лекарственных препаратов, и вода в их составе способствует созданию оптимальных условий для роста и развития микроорганизмов. Именно по этой причине использование консервантов в составе сиропов является необходимым

условием. Однако, учитывая высокий процент сахаров в разработанной нами ЛФ, были проверены микробиологические показатели как в свежеприготовленном, так и при хранении скорректированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.

Свежеприготовленные лекарственные формы соответствуют требованиям по показателю микробиологическая чистота ГФХIV, ОФС.1.2.4.002.18, категории ЗБ [153].

Исследование устойчивости скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракты плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, к микробной обсемененности было направлено на определение его пригодности как среды для развития микрофлоры. Образцы этого раствора помещались в плотно закрытые стеклянные флаконы и хранились при естественных условиях с температурой от 15 до 25 °С на протяжении 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев. По истечении каждого из этих периодов проводился визуальный осмотр образцов на предмет выявления как поверхностного, так и глубинного роста микроорганизмов. Это позволяло оценить стабильность раствора и его устойчивость к микробной контаминации (таблица 4.4) [122, 123].

Таблица 4.4 - Микробиологическая чистота скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (в соотношении 15:85)

Номера образцов	Признаки микробной порчи			
	Бактериальной		грибковой	
	через 5 суток	спустя 10 суток	через 5 суток	спустя 10 суток
1	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
2	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
3	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
4	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений
5	Без изменений	Без изменений	Без изменений	Без изменений

Как видно, ни один из образцов не обнаруживал признаков микробной порчи через 5 суток, через 10 суток и при хранении в естественных условиях в течение 24 месяцев с момента производства (30 месяцев – образцы 3 и 5 не выдержали испытание по показателям – Описание и Микробиологическая чистота). В бактериологической лаборатория Таджикского НИИ Профилактической медицины МЗ и СЗН были проверены показатели, которые позволили отнести ЛФ к Категории ЗБ.

Показатели факторов окружающей среды, влияющих на достоверность результатов испытаний:

- температура воздуха в помещении– 23,2 °С,
- атмосферное давление – 92,39 кПа,
- относительная влажность – 34%,
- другие параметры, предусмотренные НД – не предусмотрены

Таблица 4.5 - Микробиологическая чистота скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, сырья природного происхождения (животного, растительного или минерального), уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки

Определяемые показатели	Результаты испытаний	Гигиенический Норматив	Единицы измерений (для граф 3, 4)	НД, регламентирующая объем исследования и их оценку
<p>Проба - Для приема внутрь – из сырья природного происхождения (животного, растительного или минерального), уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки.</p> <p>Исключением являются лекарственные растительные средства и БЛП, содержащие живые микроорганизмы, относящиеся к категориям 4 и 5</p>				
<p>Объект исследования: Скорректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой</p> <p>Категория ЗБ</p>				

Продолжение таблицы 4.5.

Общее число аэробных микроорганизмов	менее 10^4	не более 10^4	КОЕ в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV ОФС.1.2.4.0002.18
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	менее 10^2	не более 10^2	КОЕ в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV ОФС.1.2.4.0002.18
Энтеробактерий, устойчивых к желчи	менее 10^2	не более 10^2	в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV ОФС.1.2.4.0002.18
Отсутствие <i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	Отсутствие	в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV ОФС.1.2.4.0002.18
Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> spp	отсутствуют	Отсутствие	в 10 г (мл)	Государственная фармакопея XIV ОФС.1.2.4.0002.18
Отсутствие бактерий рода <i>Staphylococcus aureus</i>	отсутствуют	Отсутствие	в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV ОФС.1.2.4.0002.18

4.3. Технология производства скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

В рамках нашего исследования была разработана технологическая схема для производства лекарственной формы (ЛФ), в ходе которой были определены ключевые критические параметры, важные для этого производственного процесса. Это позволило более глубоко понять и контролировать процесс, обеспечивая высокое качество и эффективность производства ЛФ. Складывается она из предварительных технологических схем производства густого экстракта из сухих плодов (ТС-1) и свежих плодов (ТС-2) шелковицы белой. Связано это с сезонностью созревания плодов и реальной возможностью

масштабирования в условиях завода круглогодично, при соблюдении вопросов экстракции и получения густого экстракта из сухих плодов в том числе.

Метод 1. Из сухих плодов шелковицы белой

В подготовленный реактор помещают сухие плоды шелковицы белой с влажностью не более 12 % в количестве 33,0 кг заливают водой очищенной 100,0 кг (л) комнатной температуры. Плоды оставляют для полного замачивания в течении 3 часов. Затем при постоянном перемешивании нагревают плоды до кипения в течении 10 минут. После отключения нагревания процесс кипения продолжается еще 5 минут. Затем полученное извлечение сливают, а жмых вновь заливают водой очищенной в количестве около 30 % от слитого сока равное и продолжают нагревание до 60⁰С перемешивание в течение 20 минут. Извлечения сливают, объединяют, охлаждают, отстаивают при температуре +10⁰С в течение 24 часов. Затем сливают с осадка, фильтруют и подвергают упариванию. Допускается использование сироповарочного котла с открытой поверхностью. Процесс повторяют до изменения консистенции и окраски раствора (Рисунок 4.1.)

Экстракт может приобрести окраску от красноватого до коричневого цвета и сиропообразную консистенцию. В процессе варки определяют содержание сухого остатка (не менее 75%). После чего процесс прекращают и в полученном виде передают на фасовку. Маркируют и упаковывают в стеклянные флаконы по 100 мл.

Метод 2. Из свежих плодов шелковицы белой

Свежесобранные плоды шелковицы тщательно перебирают на транспортной ленте, изготовленной из брезента, где они подвергаются первичной очистке от различных примесей, включая органические (листья, кусочки веток) и минеральные элементы.

После этой процедуры, плоды шелковицы измельчаются до состояния кашицы с использованием специальной мельницы-волчка, а затем перемещаются в сироповарочный котел.

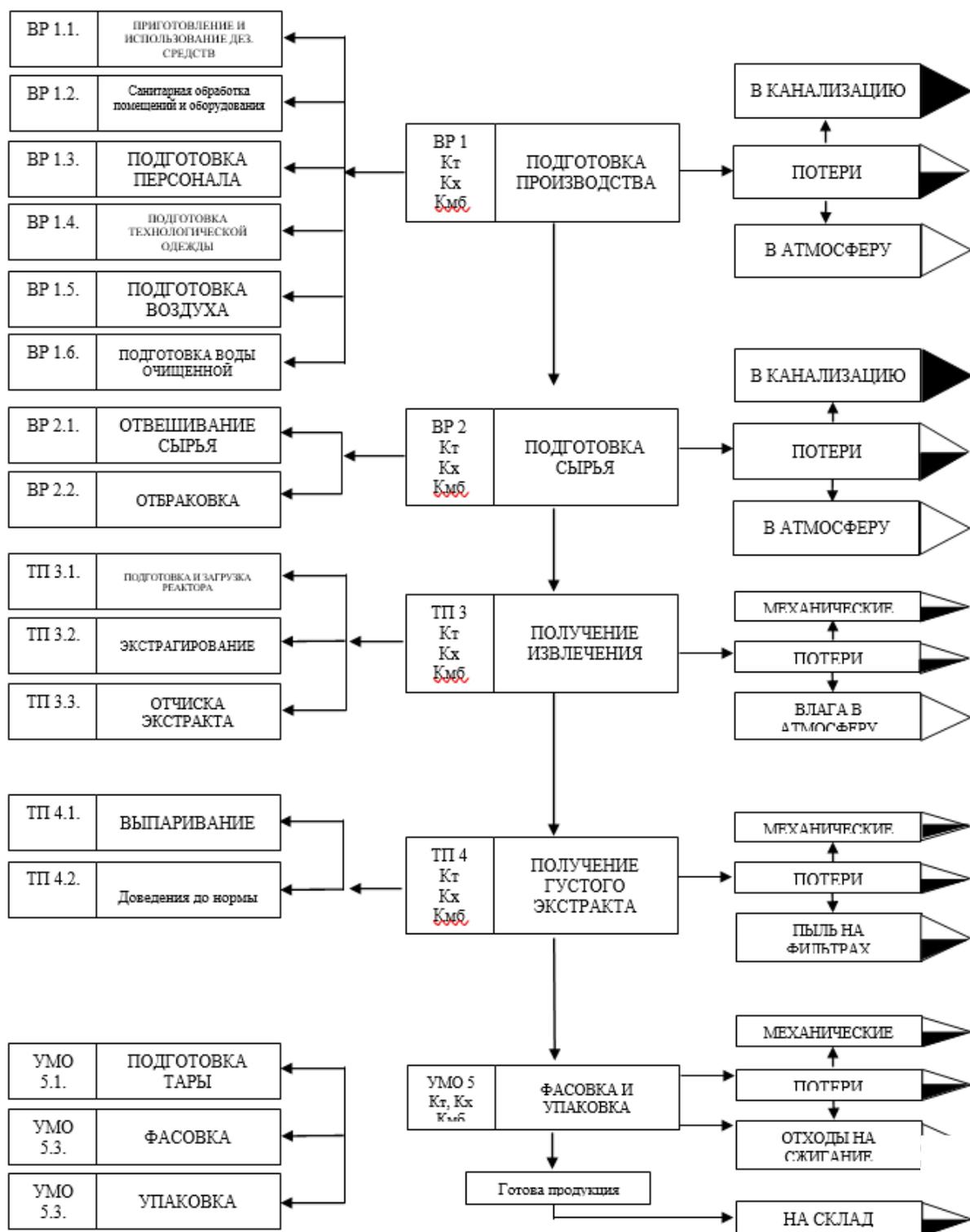


Рисунок 4.1. - Технологическая схема производства густого экстракта из сухих плодов шелковицы белой (ТС-1)

К_т, К_х, К_{мб} – контроль технологический, химический, микробиологический соответственно

В процессе непрерывного перемешивания смесь нагревают до кипения и держат в таком состоянии в течение 10 минут для дальнейшей обработки. В процессе кипячения сока шелковицы с поверхности удаляют образовавшуюся пену. После прекращения подачи тепла, кипячение продолжается еще на протяжении 5 минут. Далее горячую смесь плодов тщательно процеживают через четыре слоя марли для отделения жидкости от твердых частиц. Оставшийся после процеживания жмых возвращают обратно в сироповарочный котел. К нему добавляют очищенную воду в количестве, равном 30% от объема полученного сока. Смесь нагревают до температуры 60°C, при этом постоянно ее перемешивая, и держат в таком состоянии в течение 20 минут. Затем снова производят отделение жмыха, процеживая его в горячем виде и отжимая на прессе. Процедуру нагревания с постоянным перемешиванием повторяют еще дважды, следуя той же технологии. Собранные таким образом соки объединяют, процеживают через марлю и оставляют на 12 часов при температуре 8-15°C для осветления. По истечении этого времени аккуратно отделяют верхнюю прозрачную часть сока и переливают её в выпарной аппарат, где при температуре 105°C начинается процесс кипячения. В процессе кипения удаляют образующуюся на поверхности пену. Этот процесс продолжают до тех пор, пока раствор не изменит свою консистенцию и цвет — от красноватого до коричневого, принимая сиропообразное состояние. После 24 часов настаивания готовый сок фильтруют, отделяя осадок. (Рисунок 4.2.)

Далее – процесс получения густого экстракта из плодов шелковицы белой – идентичен для метода 1 и 2.

Жидкий экстракт из плодов шелковицы белой очищенный в количестве 117,55 л направляется в шаровой вакуум-выпарной аппарат, обогреваемый паром. Выпаривание производится при температуре не выше 85°C и остаточном давлении 0,02 кг/см² до образования 1/10 густого экстракта от исходного количества. Отгон собирается в сборнике.

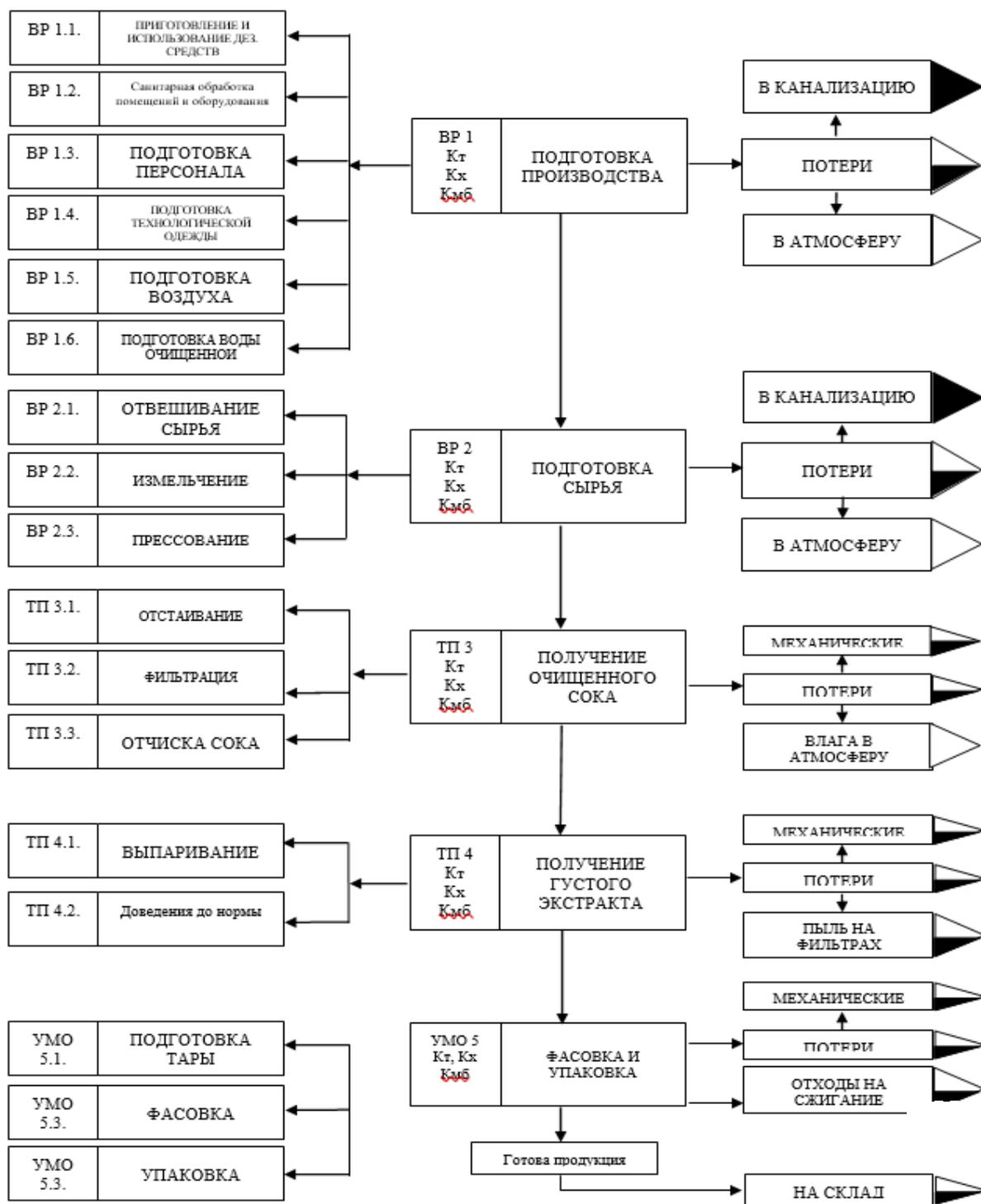


Рисунок 4.2. - Технологическая схема производства густого экстракта из свежих плодов шелковицы белой (ТС-2)

K_T, K_X, K_{M6} – контроль технологический, химический, микробиологический соответственно

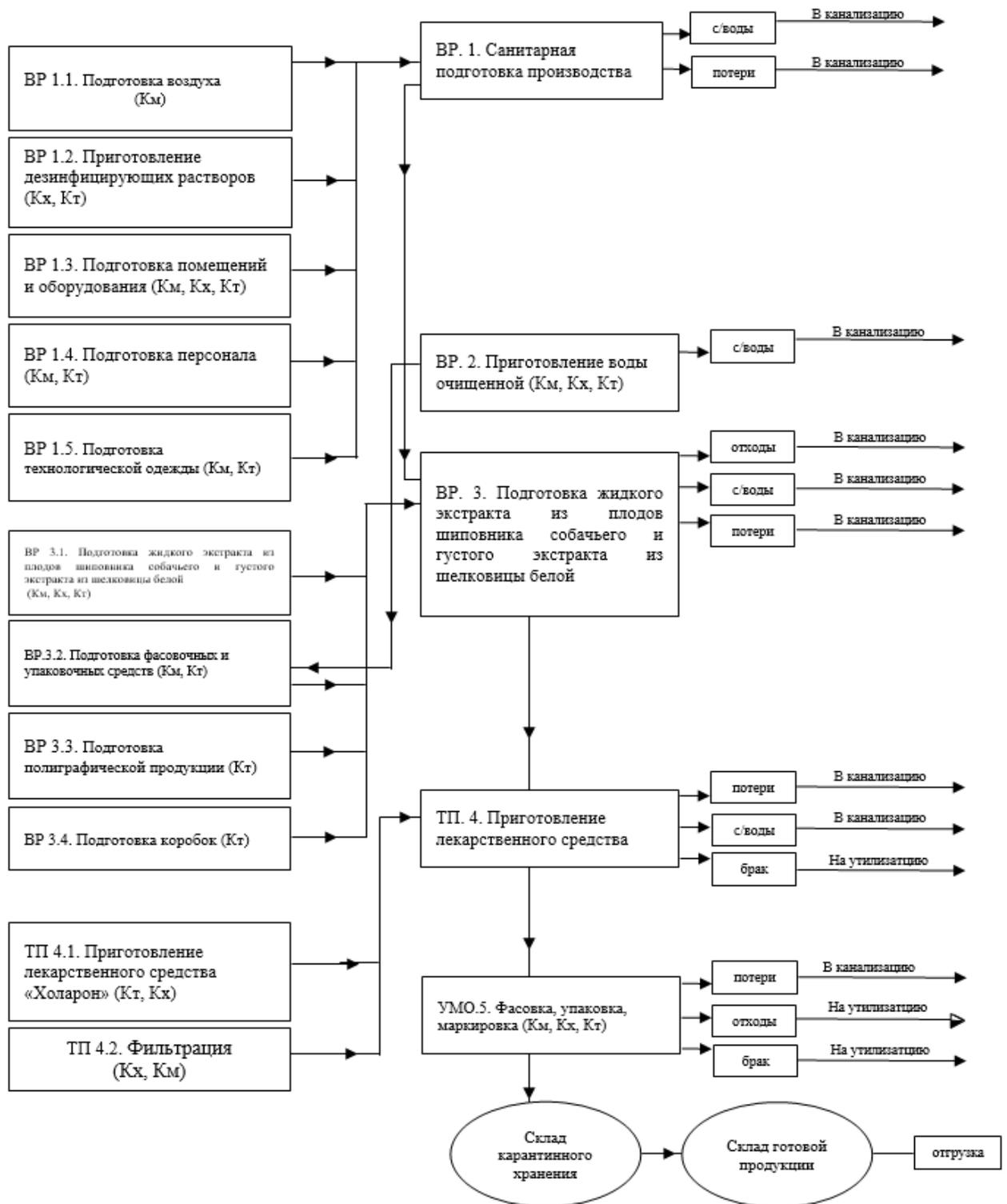


Рисунок 4.3. – Технологическая схема производства скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Км, Кх, Кмб – контроль микробиологический, химический и технологический соответственно

Таблица 4.6. – Перечень критических стадии процесса производства густого экстракта из сухих плодов шелковицы белой

Наименование критического параметра	Наименование критической технологической стадии	Примечание
Температурный режим	ТП 3. Получение извлечения	Перегрев может привести к инаktivации БАВ
pH	ТП 5. Получение густого экстракта	Кислая среда может привести к инверсии фруктозы
Микробиологическая чистота в соответствии с категорией ЗБ	ВР 1. Подготовка производства ВР 2. Подготовка сырья ТП 3. Получение извлечения ТП 4. Получение густого экстракта УМО 5. Фасовка и упаковка	Микробиологическая порча Изменение органолептических признаков: цвета, запаха, вкуса, помутнение, осадок

Таблица 4.7. – Перечень критических стадии процесса производства густого экстракта из свежих плодов шелковицы белой

Наименование критического параметра	Наименование критической технологической стадии	Примечание
Температурный режим	ТП 3. Получение очищенного сока	Перегрев может привести к инаktivации БАВ
pH	ТП 5. Получение густого экстракта	Кислая среда может привести к инверсии фруктозы
Микробиологическая чистота в соответствии с категорией ЗБ	ВР 1. Подготовка производства ВР 2. Подготовка сырья ТП 3. Получение извлечения ТП 4. Получение густого экстракта УМО 5. Фасовка и упаковка	Микробиологическая порча Изменение органолептических признаков: цвета, запаха, вкуса, помутнение, осадок

Таблица 4.8. – Перечень критических стадии процесса производства скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Наименование критического параметра	Наименование критической технологической стадии	Примечание
Число оборотов мешалки	ТП 3. Получение густого экстракта	Влияет на растворение веществ и однородность скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой
Микробиологическая чистота в соответствии с категорией ЗБ	ВР 1. Подготовка производства ВР 2. Подготовка сырья ТП 3. Получение извлечения ТП 4. Получение густого экстракта УМО 5. Фасовка и упаковка	Микробиологическая порча Изменение органолептических признаков: цвета, запаха, вкуса, помутнение, осадок

Таким образом, к критическим параметрам процесса производства скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, относятся: рН среды, температурный режим, число оборотов мешалки, микробиологическая чистота.

4.4. Качественный и количественный анализ скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

4.4.1. Качественный и количественный анализ сахаров в скорректированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Так как содержание сахаров по методике, описанной в Главе 2 в жидком экстракте шиповника собачьего показало низкое содержание фруктозы и восстанавливающих сахаров – на уровне погрешности методики, около 0,2%, то данный факт позволяет пренебречь таким количеством в дальнейших расчетах и считать их содержание в разработанной ЛФ равной содержанию в густом экстракте из плодов шелковицы белой.

Методика описана в Главе 2. Вид спектров поглощения полученных окрашенных растворов представлен на рисунке 4.4.

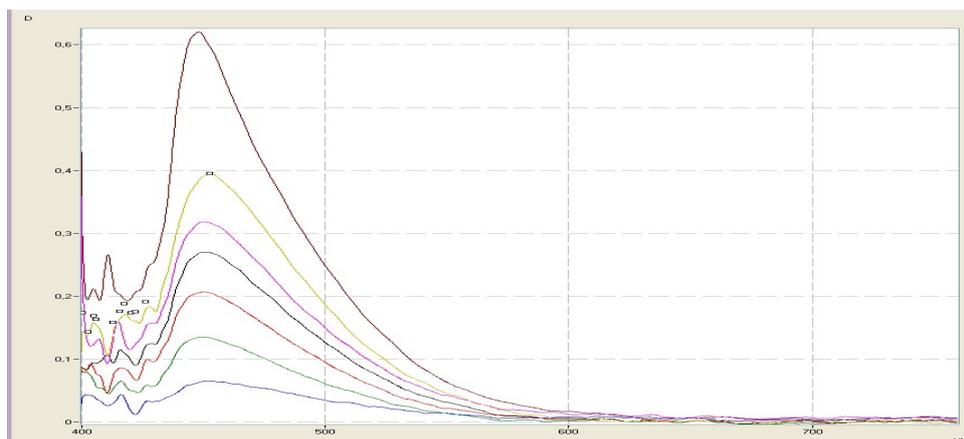
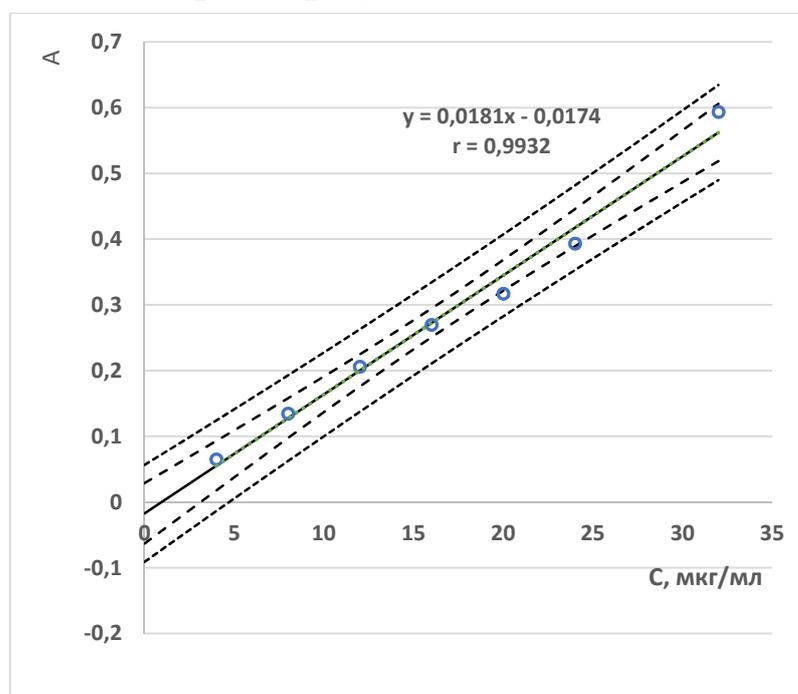


Рисунок 4.4. – Спектры поглощения продуктов реакции СО фруктозы и пикриновой кислоты ($\lambda_{\max} = 452 \pm 2$ нм)

Полученные результаты подвергали линейной регрессионной оценке методом наименьших квадратов (рисунок 4.5).



пересечение	a	-0,0174
стандартное отклонение a	sa	0,0179
доверительный интервал a	Δa	0,0460
заключение о значимости a	незначим	

наклон	b	0,0181
стандартное отклонение b	sb	0,0010
доверительный интервал b	Δb	0,0024
заключение о значимости b	значим	

Рисунок 4.5 – Калибровочный график линейной зависимости оптической плотности раствора от концентрации СО фруктозы

Результаты исследования показывают наличие удовлетворительной линейной зависимости между оптической плотностью растворов и концентрацией стандартных образцов (СО) фруктозы, с коэффициентом корреляции равным 0,9932. Также обнаружено, что свободный член уравнения линейной регрессии статистически незначим, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки в результатах определения, подтверждая их валидность согласно критерию «правильность».

Прецизионность методики на уровне повторяемости (сходимости) оценивали путем количественного определения сахаров исследуемого образца густого экстракта из плодов шелковицы белой в пересчете на фруктозу в шестикратной повторности с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Рисунки спектров продукта реакции водного раствора густого экстракта из плодов шелковицы белой с пикриновой кислотой представлены на рисунке 4.6.

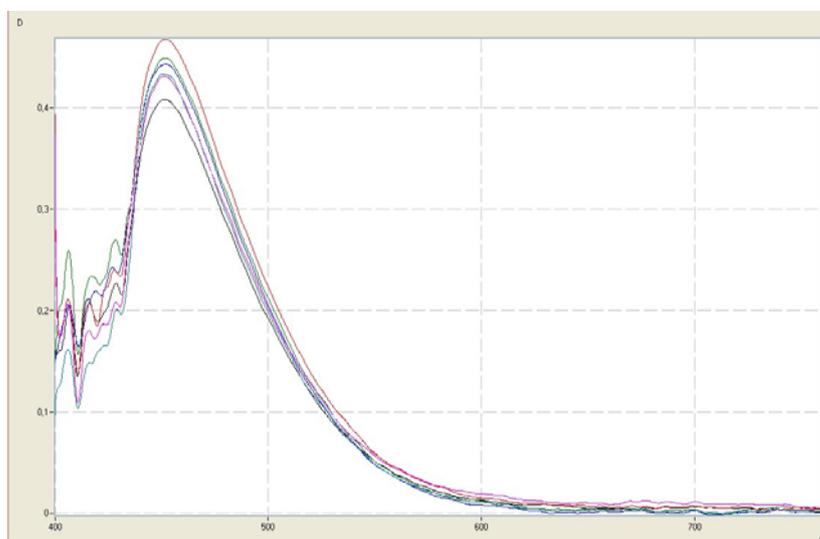


Рисунок 4.6. – Спектры поглощения продукта реакции раствора густого экстракта из плодов шелковицы белой с пикриновой кислотой

Результаты оценки прецизионности представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9. – Оценка прецизионности методики определения сахаров в пересчете на фруктозу в образце густого экстракта из плодов шелковицы белой

Навеска сгущенного сока шелковицы, г	Оптическая плотность испытуемого раствора	Содержание сахаров в пересчете на фруктозу, %	Метрологические характеристики
0,1104	0,4662	65,2	$X_{cp} = 61,7\%$ $SD = 1,95$ $RSD = 3,16\%$ $61,7 \pm 2,0\%$
0,1108	0,4475	62,4	
0,1108	0,4424	61,7	
0,1108	0,4320	60,2	
0,1102	0,4299	60,3	
0,1043	0,4074	60,3	

Примечание: $a_0 = 0,0500$ г; $A_0 = 0,4527$, содержание фруктозы в СО 99,9%

Таким образом, методика характеризуется удовлетворительной прецизионностью на уровне повторяемости. Установлено, что среднее содержание сахаров в пересчете на фруктозу в густом экстракте из плодов шелковицы белой составляет $61,7 \pm 2,0\%$.

4.4.2. Качественный и количественный анализ групп биологически активных веществ в густом экстракте из плодов шелковицы белой и корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Исследование проводили методом ВЭЖХ в условиях, приведенных в Главе 2. При пробоподготовке навеска густого экстракта из плодов шелковицы белой составляла 1 мл в мерную колбу вместимостью 50 мл, разработанной ЛФ – 2 мл в мерную колбу вместимостью 25 мл.

Так как качественный и количественный состав жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего рассмотрен в Главе 3, в данной Главе 4 рассмотрен анализ густого экстракта из плодов шелковицы белой и

корректированном комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.

Хроматограммы густого экстракта шелковицы белой и разработанной ЛФ представлены на рисунках 4 и 5. Идентификацию соединений проводили путем сопоставления времени удерживания пиков на хроматограммах испытуемых растворов со временем удерживания пиков на хроматограммах растворов стандартных образцов (представлены в Главе 3, в разделе 3.2.1).

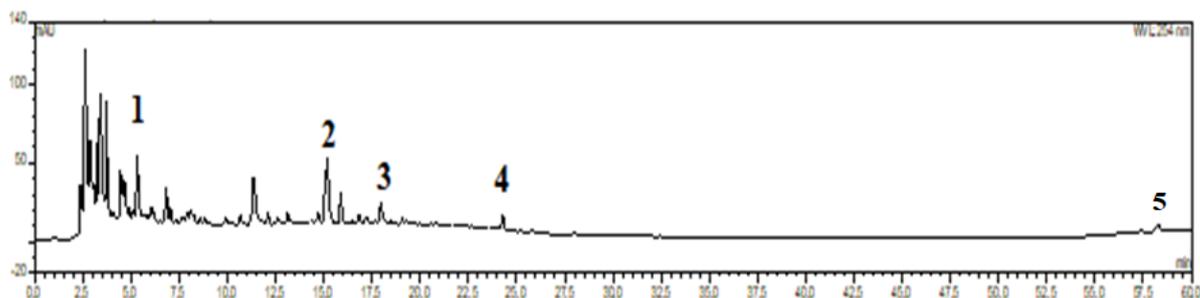


Рисунок 4.7. – Хроматограмма раствора густого экстракта из плодов шелковицы белой (1 – галловая кислота; 2 – хлорогеновая кислота; 3 – кофейная кислота; 4 – рутин; 5 – кверцетин)

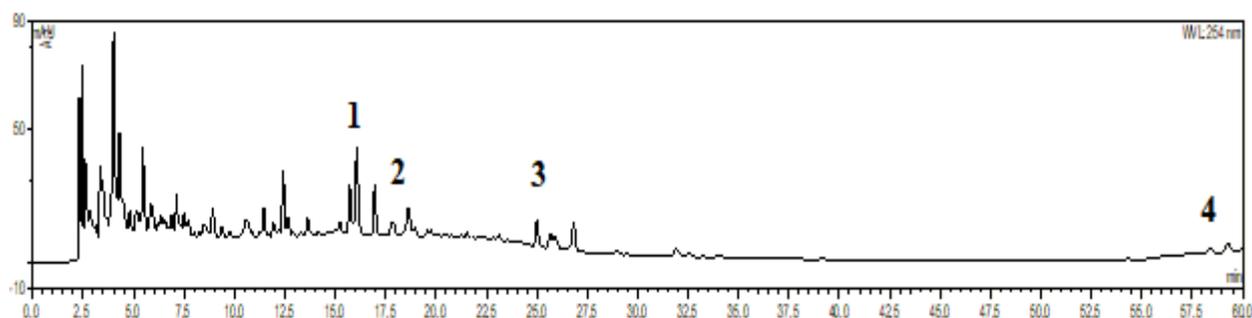


Рисунок 4.8. – Хроматограмма корректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой (1 – хлорогеновая кислота; 2 – кофейная кислота; 3 – рутин; 4 – кверцетин)

Анализ полученных хроматограмм показывает, что густой экстракт из плодов шелковицы белой содержит малоудерживаемые соединения, предположительно, соответствующие группе дубильных веществ. В густом экстракте из плодов шелковицы белой обнаружены оксикоричные кислоты –

хлорогеновая и кофейная, относительные площади пиков которых больше, чем у флавоноидов – рутина и кверцетина.

Количественное определение биологически активного вещества-хлорогеновой кислоты, проводили согласно методике, описанной в Главе 2.

Таблица 4.10. – Расчет содержания хлорогеновой кислоты в скорректированном комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Площадь пика хлорогеновой кислоты, mAUx сек	Содержание хлорогеновой кислоты, %	Метрологические характеристики
1315,6	0,283	$X_{cp} = 0,285\%$ $SD = 0,011$ $RSD = 3,83\%$ $0,285 \pm 0,011\%$
1347,2	0,290	
1268,2	0,273	
1365,4	0,294	
1259,4	0,271	
1379,3	0,297	

Примечание: $a_0 = 0,0113$ г; $S_0 = 1241,1$ mAUxсек; $P = 98,5\%$

Таким образом, среднее содержание хлорогеновой кислоты в скорректированном комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, составляет $0,285 \pm 0,011\%$.

4.4.2.2. Определение суммарного содержания органических кислот в густом экстракте из плодов шелковицы белой и скорректированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Определение проводили в соответствии с методикой, приведенной в Главе 2, с отличием в массе точной навески (около 5 г).

Результаты определения суммы органических кислот в исследуемом образце, выполненного в шестикратной повторности, представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11. – Определение суммы органических кислот (в пересчете на яблочную) в густом экстракте из плодов шелковицы белой

Навеска, г	Объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, мл	Содержание органических кислот (в пересчете на яблочную), %	Метрологические характеристики
4,9715	11,6	1,56	$X_{cp} = 1,55\%$ $SD = 0,01$ $RSD = 0,76\%$ $1,55 \pm 0,01\%$
4,9921	11,5	1,54	
5,0812	11,6	1,53	
5,0246	11,6	1,55	
4,9634	11,5	1,55	
4,9822	11,6	1,56	

Примечание: $K = 1,00$

Таким образом, среднее значение содержания органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в исследуемом образце густого экстракта из плодов шелковицы белой составляет $1,55 \pm 0,01\%$ (величина относительного стандартного отклонения не превышает $0,76\%$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание органических кислот (в пересчете на яблочную кислоту) в корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, составляет $1,64 \pm 0,01\%$; относительное стандартное отклонение при этом не превышает $\pm 0,5\%$ (таблица 4.12.).

Таблица 4.12. – Определение суммы органических кислот в пересчете на яблочную в корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Навеска, г	Объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, мл	Содержание органических кислот (в пересчете на яблочную), %	Метрологические характеристики
5,0255	12,3	1,64	$X_{cp} = 1,64\%$ $SD = 0,01$ $RSD = 0,50\%$ $1,64 \pm 0,01\%$
5,0196	12,2	1,63	
5,0237	12,4	1,65	
5,0377	12,4	1,65	
4,9836	12,3	1,65	
5,014	12,3	1,64	

Примечание: $K = 1,00$

4.4.2.3. Определение рутина в корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Дальнейшим этапом исследований явилось количественное определение рутина, как главного компонента группы флавоноидов и суммарного содержания органических кислот в исследуемом образце. Определение осуществляли в соответствии с методикой, приведенной в Главе 2. Навеска образцов составляла 2 мл.

Результаты количественного определения рутина и органических кислот (в пересчете на яблочную кислоту) в ЛФ, содержащей жидкий экстракт плодов шиповника и густой экстракт плодов шелковицы белой (15:85), представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13. – Количественное содержание рутина в корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Площадь пика рутина, mAUx сек	Содержание рутина, %	Метрологические характеристики
164,23	0,053	X _{ср} = 0,053% SD = 0,0014 RSD = 2,64% 0,053±0,001%
168,12	0,054	
160,31	0,052	
158,66	0,051	
165,08	0,053	
169,92	0,055	

Примечание: a₀ = 0,0101 г; S₀ = 123,82 mAUxсек; P = 98,8%; F = 0,0032

Таким образом, среднее содержание рутина в исследуемом образце составляет 0,053±0,001% (относительное стандартное отклонение не превышает 2,64%).

4.5. Установление норм качества корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Разработанный корригированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой,

представляет собой густую темно-коричневую жидкость, кисло-сладкого вкуса со слабым специфическим запахом, с содержанием сахара в пересчете на фруктозу – $61,7 \pm 2,0\%$, «привнесенный» в данную лекарственную форму шелковицей белой, что соответствует требованиям фармакопей. Так, в ГФ-XIV и ГФ-XV отмечено, что в сиропах содержание сахарозы или её заменителей должно быть не менее 45 % [153].

Подробный анализ полученных образцов сиропа проводился в соответствии с требованиями, установленными в Государственной Фармакопее XIV и Официальной Фармакопейной Статье «Сиропа» (ОФС.1.4.1.0012.15.), а также согласно Общегосударственному стандарту 91500.05.001-00, который описывает стандарты качества лекарственных средств. Анализ включал проверку таких показателей, как описание продукта, его pH, плотность, показатель преломления, микробиологическая чистота, подлинность и количественное содержание активных веществ. Также проводились сравнения с частными фармакопейными статьями для сиропов «Пертусин» и «Холосас», что позволило оценить соответствие полученных образцов установленным стандартам качества [91, 128, 129, 153]. Результаты представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14. – Анализ образцов скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Показатель качества	Образец				
Описание	Сиропообразная жидкость темно-коричневого цвета, вкус кисло-сладкий со слабым специфическим запахом. При хранении возможно выпадение осадка				
Подлинность (идентификация): фенольное соединение	Соответствует темно-зеленое окрашивание				
pH	5,0	4,9	5,0	4,9	4,9

Продолжение таблицы 4.14.

Показатель преломления	1,450	1,451	1,450	1,451	1,450
Плотность	1,298	1,298	1,298	1,298	1,298
Микробиологическая чистота	Кат. 3 б				
Количественное содержание -рутин, %	0,053	0,052	0,054	0,053	0,052
-органические кислоты в пересчете на яблочную кислоту, %	1,64	1,66	1,66	1,65	1,69

Установлены нормы качества разработанного скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, представленные в таблице 4.15.

Таблица 4.15. - Нормы качества скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Параметр	Требование ОФС «Сиропы» (ОФС.1.4.1.0012.15.) и ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»	Результат
Описание	Сиропообразная жидкость темно-коричневого цвета, со специфическим запахом. При хранении возможно выпадение осадка.	Соответствует
Подлинность (идентификация): фенольное соединение	2,0 г испытуемого образца растворяют в 25,0 мл горячей воды, охлаждают. К 5 мл полученному раствору прибавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида появляется темно-зеленое окрашивание (фенольные соединения). Должно появляться темно-зеленое окрашивание.	Соответствует
рН	Потенциометрически В соответствии с ОФС «Ионометрия» 4,5-5,5	Соответствует

Продолжение таблицы 4.15.

<p>Параметр</p>	<p>Требование ОФС «Сиропы» (ОФС.1.4.1.0012.15.) и ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»</p>	<p>Результат</p>
<p>Показатель преломления</p>	<p>Не менее 1,440</p>	<p>Соответствует</p>
<p>Плотность</p>	<p>Плотность устанавливается с помощью предварительно калиброванного пикнометра, строго соблюдая температурный режим при 20°C.</p> <p>Сначала определяется масса пустого пикнометра. Затем в этой же пикнометре наливается дистиллированная вода до метки, после термостатирования определяется масса пикнометра с водой. Масса пустого пикнометра вычитывается от полного. Аналогичная операция проводится с испытуемым веществом.</p> <p>Плотность ρ_{20} (г/куб. см) вычисляют по формуле:</p> $\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \times 0.99703}{(m_1 - m)} + 0.012$ <p>где, m – масса пустого пикнометра в граммах; m_1 – масса пикнометра с дистиллированной водой в граммах; m_2 – масса пикнометра с испытуемой жидкостью в граммах; 0,99703 – значение плотности воды при 20°C (в г/мл с учетом плотности воздуха); 0,0012 – плотность воздуха при 20°C и барометрическом давлении 1011гПа (760 мм 114Т. Ст.).</p> <p>Не менее 1,25 г/см³(при 20°C)</p>	<p>Соответствует</p>
<p>Микробиологическая чистота</p>	<p>Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV, ОФС «Микробиологическая чистота», категория ЗБ.</p> <p>Испытуемый образец в условиях испытания не обладает антимикробным действием.</p> <p>В 1 г испытуемого образца</p> <ul style="list-style-type: none"> • Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10⁴ КОЕ в 1 г (мл) 	<p>Соответствует</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10² КОЕ в 1 г (мл) • Энтеробактерий, устойчивых к желчи – не более 10² КОЕ в 1 г (мл) • Отсутствие <i>Escherichiacoli</i> в 1г(мл) • Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> spp. в 10 г (мл) • Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1г(мл) <p>Категория ЗБ</p>	

Продолжение таблицы 4.15.

Количественно е определение - содержание суммы органических кислот в пересчете на яблочную кислоту:	не менее 1,35 %	Соответс твует
Масса содержимого упаковки.	<p>Испытания проводят на 10 флакон испытуемого образца. С каждого флакона смывают этикетки и высушивают при температуре 20°C. Каждый флакон с содержимым взвешивают, освобождают от содержимого, тщательно промывают водой очищенной, высушивают при температуре от 100 до 105°C, охлаждают до температуры 20°C и вновь взвешивают.</p> <p>Массу содержимого флакона определяют, как разность между массой лекарственного средства во флаконе и массой флакона, очищенного от содержимого.</p> <p>100 г ± 5 % 130 г ± 5 % 230 г ± 5 %</p>	Соответс твует

4.6. Определение сроков годности скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Чтобы установить сроки годности новой лекарственной формы, были проведены испытания на пяти лабораторных сериях. Эти тесты осуществлялись в натуральных условиях хранения, при температуре в диапазоне от 15 до 25 градусов Цельсия. Основным критерием оценки служило соответствие анализируемого образца заранее разработанным требованиям и стандартам. В таблице 4.16 представлены собранные данные о стабильности скорректированного комплексного раствора, включающего экстракты из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, за время хранения. Период наблюдения составил 2,5 года.

Таблица 4.16. – Результаты анализа скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой в процессе хранения

Серии 1, 2, 3, 4, 5*						
Показатель качества	Норма качества	Срок хранения				
		6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	30 мес.
<i>Описание</i>	Сиропообразная жидкость темно-коричневого цвета, вкус кисло-сладкий со слабым специфическим запахом.	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>
Подлинность (<i>идентификация</i>)	темно-зеленое окрашивание	Положительная	Положительная	Положительная	Положительная	Положительная
рН	4,5-5,5	5,0	4,9	4,9	4,9	4,9
Показатель преломления	1,450	1,451	1,451	1,452	1,453	1,453
Плотность	1,298 г/см ³	1,298	1,298	1,299	1,230	1,229
Микробиологическая чистота	<i>кат. 3 Б, ГФ XIV</i>	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>	<i>Соответствует</i>
Содержание органических кислот, %	Не менее 1,35% в пересчете на яблочную кислоту	1,64	1,64	1,62	1,62	1,62
Упаковка*	Флаконы стеклянные, по 100,0 г (фактическая ёмкость 125,0 мл)	100 г ± 5 %				

Примечание:* - показатели Описание и Микробиологическая чистота для Серий 3 и 5 не выдерживают испытание в течение 30 месяцев, последнее соответствие для этих серий наблюдается на 24 месяце хранения.** - Флакон из темного стекла с винтовым венчиком для лекарственных средств типа ФВ (ФВ-120-20-ОС-1). Изделие изготавливается из литого стекла марки ОС-1, имеет винтовое горло, укупоривается крышкой 1.1.20 и пробкой ППВ (ГОСТ 34036-2016)

Исследование образцов, помещенных на хранение, показало, что через 30 месяцев образцы под номерами 3 и 5 не соответствовали заранее определенным стандартам по таким параметрам, как «Описание» и «Микробиологическая чистота». В связи с этим срок годности сиропа был установлен в 24 месяца. Это означает, что в течение указанного времени продукт сохраняет свои качества и соответствует всем необходимым стандартам и требованиям [98].

Таким образом, установленный срок годности – 24 месяца.

1. Проведены исследования по обоснованию состава корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой
2. Новая смесь, составленная из жидкого экстракта шиповника и концентрированного экстракта белой шелковицы в соотношении 15:85, продемонстрировала заметное увеличение выживаемости парамециев при воздействии на них таких веществ, как пероксид водорода и этиловый спирт. Такие результаты указывают на эффективность композиции в укреплении структуры мембран, обеспечивая защиту белковых компонентов биомембраны от повреждений. Кроме того, усиление антиоксидантных свойств этой формулы также было подтверждено за счет продления активного состояния парамециев в среде с перекисью водорода. Это связано с тем, что компоненты композиции эффективно замедляют процесс перекисного окисления липидов мембраны, что является ключевым механизмом защиты от окислительного стресса.
3. Выбрано оптимальное соотношение жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего и густого экстракта из плодов шелковицы белой (15:85) - биофармацевтические исследования на модели парамеций
4. комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника Корригент вкуса не применяли, так как оба экстракта обладают приятным вкусом и запахом.

5. Консервант не использовали. Густой экстракт шелковицы белой содержит $61,7 \pm 2,0\%$ сахаров, которые обеспечивают микробиологическую стабильность.
6. Содержание органических кислот (в пересчете на яблочную кислоту) в корригированном собачьего и шелковицы белой, составляет $1,64 \pm 0,01\%$;
7. Разработана принципиальная технологическая схема получения Корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой
8. Предложены нормы качества для разработанной ЛФ в соответствии с ОФС.1.4.1.0012.15 – ГФ-XIV «Сиропы».
9. Установлен срок годности корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой при хранении при комнатной температуре $15-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ - 24 мес.

Глава 5. Фармакологические исследования разработанной лекарственной формы- корригированного комплексного раствора для приема внутрь, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

5.1. Фармакологические исследования

Морские свинки и их содержание

Фармакологические исследования корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, был реализован на 30 морских свинках (половозрелые, лабораторные животные в возрасте 6-8 месяцев (24-32 недели) массой 350-450 грамм) полученных из вивария Научно-исследовательского фармацевтического центра Республики Таджикистан.

Использование крыс в эксперименте оказалось не возможным, так как особенностью строения организма является отсутствие желчного пузыря и для исследований было необходимо формировать «карман» для сбора желчи, что является процедурой травматичной.

Морская свинка, известная научным названием *Cavia porcellus*, принадлежит к семейству свинок (Caviidae), входящему в подотряд дикобразообразных (Hystricomorpha) из отряда грызунов (Rodentia). Эти животные родом из Южной Америки, и считается, что их прародителем является вид *Cavia cutleri* [9, 57].

В эксперименте морские свинки размещались группами по два особи в каждой клетке. Контрольные условия обитания включали поддержание стабильной температуры в пределах 22 ± 2 °C и поддержание влажности воздуха на уровне $65\pm 5\%$. Размеры пространства, отведенного для каждой пары животных, составляли 3400 см² по площади пола клетки при высоте 23 см. Подстилку, состоящую из древесных гранул, меняли каждые два дня, чтобы обеспечить оптимальные условия чистоты и гигиены. В плане питания морских свинок использовались стандартизированные промышленные корма, соответствующие нормам ГОСТ 34566–2019, предназначенным для полнорационного питания лабораторных животных. Расписание и состав

кормления были специально адаптированы с учетом особых потребностей данного вида, предусматривая ежедневное кормление специализированными кормами, разработанными специально для нужд морских свинок.

Морские свинки в эксперименте получали питьевую воду, качество которой соответствовало требованиям, установленным в Постановлении Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 года № 3. Это постановление включает санитарные правила и нормы СанПиН 2.1.3684-21, касающиеся санитарно-эпидемиологических требований к содержанию территорий, водным объектам, питьевой воде и системам водоснабжения, а также качеству атмосферного воздуха, почвы, жилых и общественных помещений. Вода подавалась в стандартных питьевых бутылочках объемом 250 мл, что обеспечивало удобство и безопасность питьевого режима животных [80].

Так как репродуктивный период начинается с 6–18 месяцев и далее до 35–40 месяцев, нами выбраны животные 6-8 месяцев. Диапазон массы тела самцов составляет 300–1000 г и самок 280–900 г. Нами выбраны животные с диапазоном массы 350-450 г.

В рамках исследования все процедуры, проводимые с морскими свинками, строго соответствовали международным стандартам экспериментальной этики. Это включает соблюдение принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой в Страсбурге 22 июня 1998 года [155].

В рамках данного исследования применялись фармакопейные методики и методы, утвержденные в директивах по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, как это отражено в источниках [52, 115, 116]. Кроме того, строгое следование принципам надлежащей лабораторной практики было обеспечено согласно национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ, Р-53434-2009 [35], а также согласно Приказу

Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» [156].

Для подтверждения этичности в обращении с животными и соблюдения всех необходимых норм и стандартов, протокол об этичном отношении к животным был размещен в Приложении 10.

5.1.1. Определение специфической активности разработанного корректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой

Эксперименты были проведены на 30 морских свинках - в пяти экспериментальных группах.

1. Контрольная (не леченная) + вода очищенная - 5,0 мл.
2. Жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего (ЖЭПШС) - 5 мл.
3. Густой экстракт из плодов шелковицы белой (ГЭПШБ) - 5,0 мл.
4. Корректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт шиповника собачьего и шелковицы белой - 5,0 мл.
5. Препарат сравнения – сироп «Холосас» - 5 мл.

Экспериментальным группам животных внутрижелудочно вводили корректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего, густой экстракт из плодов шелковицы белой, и официальный препарат «Холосас», которые перед экспериментом разводили (1:10)водой очищенной.

Далее из разведенных растворов забирали по 5 мл/кг массы тела за 40 минут до операции. Из-за диапазонности в массе тела животных, делали пересчет на 1 кг массы тела. Срок хранения разведенных растворов 3 дня в холодильнике.

Проявление желчегонного действия корректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего, густого экстракта из плодов шелковицы белой, и официального препарата «Холосас», экспериментально изучено на 14 день эксперимента.

В нашем эксперименте для создания фистулы желчного протока у морских свинок использовалась методика, разработанная Фишером и Варсом в 1961 году. В качестве первого шага, морским свинкам вводили кетамин внутривенно для анестезии, в дозировке 10 мг на кг веса. Далее проводилось аккуратное хирургическое вскрытие брюшной полости, с особым вниманием к безопасному доступу к общему желчному протоку. Затем в дистальную часть протока вставляли гибкую канюлю длиной от 10 до 12 см и диаметром от 0,10 до 0,15 мм, которую затем надежно фиксировали на месте с помощью шелковой нити. Процедура канюлирования позволяла собрать желчь у животных в течение первых трех часов после вмешательства, что было ключевым аспектом для достижения целей исследования [48].

Корригированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой и его отдельные компоненты – жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов шелковицы белой, сравнивали с холеретическим эффектом официального препарата «Холосас». Контрольная группа животных подвергалась той же процедуре, что и основная группа, но вместо активного вещества им вводили очищенную воду в аналогичном объеме. Это позволяло создать точный контроль для сравнения результатов.

Эффективность желчегонного эффекта оценивалась на основе объема выделяемой желчи, которую собирали в течение первых трех часов после канюлирования желчного протока

Статистический анализ

Для обработки данных, полученных в ходе экспериментов, использовались методы вариационной статистики с помощью программного комплекса «STATISTICA 6.0». Для проверки нормальности распределения данных применялся критерий Колмогорова-Смирнова (K-S test). В процессе анализа вычислялись ключевые статистические показатели, включая среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Для оценки статистической значимости результатов экспериментов использовался параметрический критерий Стьюдента. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 5.1. - Сравнительное желчегонное действие корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, жидкогоэкстракта плодов шиповника собачьего, густого экстракта плодов шелковицы белой, в сравнении с официальным препаратом «Холосас» в остром эксперименте у морских свинок (n=6, время эксперимента – 14 суток, внутрижелудочно)

Группа, доза в мл/кг массы, n=6	Объем желчи, в мл/100 г. массы животного			Общий объем желчи, в мл 3 часа
	1 час	2 часа	3 часа	
1. Контрольная (не леченная) + вода очищенная 5,0	1,30±0,04	1,40±0,04	1,20±0,04	3,90±0,11
2. ЖЭПШС 5,0	1,70±0,04*	1,63±0,04*	1,60±0,04*	4,93±0,10*
3. ГЭПШБ 5,0	2,10±0,06*	1,48±0,03*	1,38±0,03*	4,96±0,05*
4. Корригированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт шиповника собачьего и шелковицы белой 5,0	2,10±0,05*	1,73±0,05*	1,55±0,04*	5,38±0,08*
5. Сироп «Холосас» 5,0	1,89±0,05*	1,23±0,03*	1,06±0,02*	4,18±0,06*

Примечание: р – достоверность различий по отношению к контролю; * статистически достоверные различия (P<0,05), ЖЭПШС – жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего, ГЭПШБ – густой экстракт из плодов шелковицы белой

Все четыре экспериментальные группы имеют достоверные отличия с контрольной группой. В первый час эксперимента корригированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой по желчегонной активности превосходит контрольную группу на 38,10 % и активнее препарата сравнения «Холосас» на 10%. Во второй час эксперимента, также самая активная группа с корригированным комплексным раствором, содержащим экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, которая превосходит контрольную группу на 19,80% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 28,90%. К третьему часу эксперимента данная тенденция сохраняется и корригированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов

шиповника собачьего и шелковицы белой по желчегонной активности превосходит контрольную группу на 22,58 % и активнее препарата сравнения «Холосас» на 31,61%.

Таким образом, в совокупности по желчегонной активности, разработанный скорректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой достоверно превосходит контрольную группу на 27,51% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 22,30%.

Разработанная композиция – скорректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий жидкий экстракт плодов шиповника собачьего и густой экстракт шелковицы белой, обладает желчегонной активностью соизмеримой с препаратом сравнения - «Холосас».

Глава 6. Обзор результатов исследований

Лекарственные средства, полученные на базе природных сырьевых объектов, всегда были, есть и будут чрезвычайно значимы для медицинской и фармацевтической практики в самых различных её направлениях.

Значительная распространенность заболеваний пищеварительной системы среди трудоспособного населения в возрасте 20–40 лет, а также постоянный рост заболеваемости и потенциальная потеря трудоспособности больными этого профиля, делает данную группу заболеваний как социально, так и экономически значимыми в современной гастроэнтерологии.

Заболевания пищеварительного тракта как функционального, так и органического характера носят системный и, зачастую, рецидивирующий характер. Также они нередко сопровождаются осложнениями, затрагивающими иммунную, эндокринную, нервную системы. Таким образом, лечение заболеваний пищеварительной системы должно быть комплексным и приводить к максимально быстрому избавлению от симптомов. В этом ключе обосновано применение фитопрепаратов при заболеваниях органов пищеварения.

Одним из выраженных патологий заболеваний ЖКТ является холестаза. Для лечения холестаза назначают в основном следующие лекарственные препараты: гепатопротекторы для защиты клеток печени от повреждений (эссенциальные фосфолипиды, ингибиторы перекисного окисления липидов, аминокислоты); спазмолитики и антигистаминные средства.

С лечебно-профилактической целью рекомендуют желчегонное средство - сироп «Холосас». Сироп «Холосас» - оказывает стимулирующее влияние на стенку желчного пузыря, способствуя увеличению скорости оттока желчи, уменьшению болевого синдрома при патологии печени и желчевыводящих путей. Таким образом, «Холосас» - средство широкого профиля. Однако, в его состав входит сахарный сироп, который не всегда применим у некоторых категорий больных, в том числе если речь идёт о больных сахарным диабетом.

Желчегонные сиропы представлены тремя наименованиями. В «Холосасе» - плоды шиповника (водный экстракт), в «Гепатоле» плоды шиповника (водный настой), в «Астфарме» плоды шиповника (экстракт сухой, настой). Однако, они не могут в полном объеме обеспечить выраженную комплексность действия. Других фитопрепаратов аналогичной направленности действия пока нет.

В рамках этой концепции (Ширко Т.С., Радюк А.Ф., 1991) наше внимание привлекло сырье – плоды шиповника и шелковицы, в которых богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ), в том числе полифенольный, сочетается с надежной отечественной сырьевой базой.

Шиповник – это достаточно распространенное растение. С точки зрения лечебно-профилактического использования (ЛПИ) шиповник интересен как поливитаминная культура. Жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего является составляющей многих ЛФ, в том числе основным компонентом уже упомянутого сиропа «Холосас».

Шелковица - известное и весьма распространенное растение, известное с глубокой древности. Из истории известно об использовании шелковицы белой народами Востока, Средней Азии и Кавказа как источника природных сахаров и других ценных составляющих в виде сиропов «Дошаб» и «Бекмез», приготовленных из ее плодов и применяемых в качестве желчегонного средства.

Растение входит в Фармакопеи Китая (Фармакопея-Х, 2015 г.), Японии (Фармакопея-ХVII, 2016 г.), но не представлено ни в Таджикистане, ни в России в официальной медицине. В Республике Таджикистан (РТ) на шелковицу разработаны Технические условия (ТУ).

Таким образом, аргументирована необходимость разработки скорректированной лекарственной формы (КЛФ) на основе плодов шиповника собачьего в виде раствора для внутреннего применения, с использованием плодов шелковицы белой в качестве дополнительного компонента, содержащего большое количество сахаров.

В ходе экспериментальной части исследований применялись фармацевтические субстанции вспомогательных веществ, требования к качеству которых соответствовало НД (ГФ XIV изд., отдельных ФС, ГОСТ, ОСТ и ТУ).

В ходе производства скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, использовали нижеуказанные активные и вспомогательные вещества.

Шиповник собачий, плоды, собраны в г. Душанбе, 2023 г., соответствующие требованиям ГФ XIV, ФС.2.5.0106.18) [153].

Шелковица белая, свежие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746 -001-2023, Республика Таджикистан, г. Душанбе, 2023 г.), сухие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746 -002-2023, Республика Таджикистан, г. Душанбе, 2023 г.).

В рамках нашего исследования были использованы разнообразные методы анализа, включая физико-химические, технологические, фармакологические, биологические, микробиологические и математические методы. Эти методы позволили комплексно оценить качество как отдельных компонентов, так и готовой лекарственной формы.

В процессе исследования были определены ключевые товароведческие характеристики плодов шиповника собачьего. Особое внимание уделялось определению содержания экстрактивных веществ, которое варьировалось от $27,20 \pm 0,73\%$ до $30,02 \pm 0,87\%$ в зависимости от образца. Также в ходе исследования было определено, что уровень флавоноидов, исчисляемый эквивалентами рутина, а также содержание органических кислот, пересчитанных на яблочную кислоту, полностью соответствуют стандартам, установленным в нормативных документах.

Идентификацию биологически активных соединений и количественный анализ проводили с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего, определение рутина); определение суммарного содержания органических кислот в жидком экстракте из плодов шиповника собачьего проводили

титриметрически, точкуконца титрования определяли потенциометрически; качественный и количественный анализ сахаров в густом экстракте из плодов шелковицы белой проводили в соответствии с ОФС.1.2.3.0019.15 «Определение сахаров спектрофотометрическим методом»; количественное определение хлорогеновой кислоты в густом экстракте из плодов шелковицы белой проводили спектрофотометрически; количественное определение рутина в густом экстракте из плодов шелковицы белой было аналогично методике, при изучении содержания БАВ в плодах шиповника. В рамках исследования был проведен тщательный качественный и количественный анализ жидкого экстракта плодов шиповника. С использованием метода ВЭЖХ было подтверждено присутствие в экстракте таких важных компонентов, как галловая кислота, рутин, кверцетин, хлорогеновая кислота, кофейная кислота и яблочная кислота. Количественный анализ показал, что содержание рутина в экстракте составляет $0,305 \pm 0,009\%$, а органических кислот, пересчитанных на яблочную кислоту – $2,12 \pm 0,04\%$

Далее готовили жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего (**Полупродукт 1**) и густой экстракт из плодов шелковицы белой (**Полупродукт 2**).

Перед корригированием провели биофармацевтические исследования на *Parametium caudatum* для установления оптимума экстрактов – жидкого шиповника собачьего и густого шелковицы белой.

В фармакологических исследованиях, направленных на изучение биологически активных веществ с антиоксидантным действием (которое включает регулирование перекисного окисления липидов) и мембраностабилизирующими свойствами, часто используется биологическая модель на основе инфузорий, а именно культуры *Parametium caudatum* [28, 66, 73, 106].

Для исследований были составлены различные композиции жидкий экстракт шиповника собачьего: густой экстракт шелковицы белой.

В ходе исследования были получены результаты, касающиеся степени защиты парameций от воздействия токсикантов, таких как 14% этиловый спирт и 1% пероксид водорода. Основным показателем эффективности в этом исследовании являлось время остановки движения парameций. Было установлено, что композиция, состоящая из жидкого экстракта плодов шиповника собачьего и густого экстракта из плодов шелковицы белой в соотношении 15:85, значительно увеличивала время остановки движения парameций под воздействием упомянутых токсикантов. В ходе исследования было обнаружено, что время, в течение которого парameции прекращали свое движение под воздействием этилового спирта, заметно увеличивалось благодаря применению разработанной композиции. Это явление свидетельствует о выраженной мембраностабилизирующей способности компонентов данной композиции. Такой эффект указывает на то, что активные вещества в составе композиции эффективно предохраняют белковую структуру биомембран от повреждений, которые могут быть вызваны токсическими агентами.

Анализ антиоксидантной активности композиции также показал значительные результаты. Под влиянием раствора пероксида водорода наблюдалось увеличение продолжительности активного движения парameций. Это указывает на способность ингредиентов композиции эффективно замедлять процессы перекисного окисления липидов в клеточных мембранах [88].

Полупродукт 1. В качестве фитопрепарата для включения в ЛФ нами выбран жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего (1:1). Использование жидкого экстракта, оправданов связи с высокой микробной контаминацией в процессе хранения сухих и густых экстрактов. Более того, отрицательное влияние на стабильность оказывает гигроскопичность сухих экстрактов, а с точки зрения фармацевтической технологии, при введении сухого экстракта в ЛФ могут возникнуть трудности его растворением и гомогенизацией [138].

Для получения экстракта нами был выбран метод мацерации, предложенный Зилфикаровым И.Н. (Москва, 2021 г.). Для получения сиропа

шиповника была использована следующая методика: плоды, собранные в период полного созревания, высушенные при температуре 80 °С и измельченные до размера частиц не более 0,5 мм (при получении сиропа «Холосас», степень измельчения – до 2 мм) экстрагировали водой при перемешивании и нагревании в температурном диапазоне 50 ± 5⁰С (при получении сиропа «Холосас» -температура воды – 70-80 °С) методом 3-х кратной мацерации [111].

Полученный экстракт представляет собой темно-коричневую жидкость со специфическим запахом. Определены показатели качества шиповника плодов экстракта жидкого в соответствии с требованиями ГФ XIV (описание, подлинность, плотность, содержание тяжелых металлов, содержание органических кислот в пересчете на яблочную, содержание рутина, микробиологическая чистота).

Полупродукт 2. Разработаны 2 технологические схемы производства густого экстракта из сухих плодов (ТС-1) и свежих плодов (ТС-2) шелковицы белой. Связано это с сезонностью созревания плодов и реальной возможностью масштабирования в условиях завода круглогодично, при соблюдении вопросов экстракции и получения густого экстракта из сухих плодов в том числе.

Метод 1. Из сухих плодов шелковицы белой

В подготовленный реактор помещают сухие плоды шелковицы белой с влажностью не более 12 % в количестве 33,0 кг заливают водой очищенной 100,0 кг (л) комнатной температуры. Плоды оставляют для полного замачивания в течении 3 часов. Затем при постоянном перемешивании нагревают плоды до кипения в течении 10 минут. После отключения нагревания процесс кипения продолжается еще 5 минут. Затем полученное извлечение сливают, а жмых вновь заливают водой очищенной в количестве около 30 % от слитого сока равное и продолжают нагревание до 60⁰С перемешивание в течение 20 минут. Извлечения сливают, объединяют, охлаждают, отстаивают при температуре +10 °С в течение 24 часов. Затем сливают с осадка, фильтруют и подвергают упариванию. Допускается использование сироповарочного котла с открытой поверхностью. Процесс повторяют до изменения консистенции и окраски раствора. Экстракт может приобрести

окраску от красноватого до коричневого цвета и сиропобразную консистенцию. В процессе варки определяют содержание сухого остатка (не менее 75%). После чего процесс прекращают и в полученном виде передают на фасовку. Маркируют и упаковывают в стеклянные флаконы по 100 мл.

Метод 2. Из свежих плодов шелковицы белой

Свежесобранные плоды шелковицы транспортируются на брезентовой конвейерной ленте, где проходят первичную обработку: удаляются органические и минеральные примеси, такие как листья и фрагменты веток. После этого плоды измельчают до состояния кашицы с помощью мельницы типа "волчок" и переносят в сироповарочный котел. В процессе постоянного перемешивания плоды нагревают до кипения в течение 10 минут. Во время кипячения образующуюся пену удаляют с поверхности сока. После отключения нагрева кипение продолжается еще 5 минут. Затем горячую массу плодов процеживают через четыре слоя марли. Оставшийся жмых возвращают в сироповарочный котел, добавляя к нему объем очищенной воды, равный 30% от количества выделенного сока. При температуре 60°C и с постоянным перемешиванием смесь нагревается в течение 20 минут. Затем жмых вновь отделяется в горячем состоянии путем процеживания и отжима на прессе. Этот процесс нагревания и перемешивания повторяется еще дважды по аналогичной процедуре. Все извлеченные соки объединяются, фильтруются через марлю и оставляются на 12 часов при температуре 8-15°C. После этого аккуратно отделяют верхнюю прозрачную часть сока и переносят её в выпарной аппарат, где она нагревается до температуры 105°C. Во время кипячения с поверхности сока удаляют образующуюся пену. Процесс кипячения продолжается до тех пор, пока раствор не изменит свою консистенцию и окраску, становясь от красноватого до коричневого цвета и приобретая сиропобразную консистенцию. Затем сок оставляют на 24 часа, после чего его фильтруют и отделяют образовавшийся осадок.

Далее – процесс получения густого экстракта из плодов шелковицы белой – идентичен для метода 1 и 2. Жидкий экстракт из плодов шелковицы белой очищенный направляется в шаровой вакуум-выпарной аппарат, обогреваемый паром. Выпаривание производится при температуре не выше 85°C и остаточном

давлении $0,02 \text{ кг/см}^2$ до образования $1/10$ густого экстракта от исходного количества. Отгон собирается в сборнике.

В качестве подсластителя и то же время комплекса, с определенными фармакологическими эффектами при конструировании нашей ЛФ использовали густой экстракт из плодов шелковицы, содержащий $61,7 \pm 2$ процент сахаров в пересчете на фруктозу. Поэтому, дополнительного корригирования, с целью придания сладкого вкуса не применяли.

Исследования устойчивости корригированного комплексного раствора, содержащего экстракты из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, к микробной обсемененности проводились с целью оценить его пригодность как среды для развития микрофлоры. Образцы раствора хранились в герметично закрытых стеклянных флаконах в естественных условиях (при температуре от 15 до 25°C) на протяжении периодов в $6, 12, 18, 24$ и 30 месяцев. После каждого заданного периода времени проводился визуальный осмотр образцов для определения наличия как поверхностного, так и глубинного роста микроорганизмов. Это позволяло определить степень устойчивости раствора к микробной обсемененности и его безопасность для дальнейшего использования. Ни один из образцов не обнаруживал признаков микробной порчи не только спустя 5 и 10 суток, но и при хранении в естественных условиях в течение 24 месяцев с момента производства, и связана такая устойчивость с высоким содержанием сахаров, что в свою очередь позволяет не добавлять консерванты.

В жидком экстракте шиповника собачьего показало низкое содержание фруктозы и восстанавливающих сахаров – на уровне погрешности методики, около $0,2\%$, то данный факт позволяет пренебречь таким количеством в дальнейших расчетах и считать их содержание в разработанной ЛФ равной содержанию в густом экстракте из плодов шелковицы белой ($61,7 \pm 2,0\%$).

Содержание хлорогеновой кислоты в корригированном комплексном растворе, содержащем экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, составляет $0,285 \pm 0,011\%$. Содержание органических кислот (в пересчете на яблочную кислоту) составляет $1,64 \pm 0,01\%$; относительное стандартное отклонение при этом не превышает $\pm 0,5\%$. Содержание рутина в

исследуемом образце составляет $0,053 \pm 0,001\%$ (относительное стандартное отклонение не превышает 2,64%).

Нормы качества скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, устанавливали по показателям: описание, подлинность, рН, показатель преломления, микробиологическая чистота и содержание суммы органических кислот в пересчете на яблочную.

Фармакологические исследования скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, был реализован на 30 морских свинках (половозрелые, лабораторные животные в возрасте 6-8 месяцев (24-32 недели) массой 350-450 грамм) полученных из вивария Научно-исследовательского фармацевтического центра Республики Таджикистан.

Использование крыс в эксперименте оказалось не возможным, так как особенностью строения организма является отсутствие желчного пузыря и для исследований было необходимо формировать «карман» для сбора желчи, что является процедурой травматичной.

Все процедуры, выполняемые с использованием животных в ходе экспериментов, строго соответствовали международным стандартам экспериментальной этики. Это соответствие обусловлено следованием положения Европейской конвенции о защите позвоночных животных, применяемых в экспериментальных и других научных целях, подписанной в Страсбурге 22 июня 1998 года [46, 52,155].

В ходе проведения исследования были использованы установленные фармакопейные методы и методики, описанные в специализированном руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Кроме того, исследовательский процесс соответствовал национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Соблюдение этих стандартов и руководящих принципов также подтверждается Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 года № 708н "Об утверждении Правил лабораторной практики" [156].

Экспериментальным группам животных внутрижелудочно вводили корригированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего, густой экстракт из плодов шелковицы белой, и официальный препарат «Холосас», которые перед экспериментом разводили (1:10)водой очищенной.

Далее из разведенных растворов забирали по 5 мл/кг массы тела за 40 минут до операции. Из-за диапазонности в массе тела животных, делали пересчет на 1 кг массы тела. Срок хранения разведенных растворов 3 дня в холодильнике.

Проявление желчегонного действия корригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего, густого экстракта из плодов шелковицы белой, и официального препарата «Холосас», экспериментально изучено на 14 день эксперимента.

Для фистулирования желчного протока у морских свинок применялась методика Фишера и Варса, датируемая 1961 годом. Процедура проводилась следующим образом: после введения кетаминowego наркоза (10 мг/кг внутрибрюшинно) проводили вскрытие абдоминальной полости. После идентификации холедоха в его дистальную часть помещали гибкую канюлю длиной 10-12 см и диаметром 0,10-0,15 мм. После этого канюлю фиксировали в протоке с использованием шелковой лигатуры. У подготовленных таким образом испытуемых и контрольных животных сбор желчи проводился в течение первого, второго и третьего часов после канюлирования желчного протока [48].

Корригированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой и его отдельные компоненты – жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов шелковицы белой, сравнивали с холеретическим эффектом официального препарата «Холосас». Для контрольной группы животных использовался аналогичный подход: в соответствии с той же схемой им вводили очищенную воду в равном количестве. Для оценки желчегонного

эффекта основным показателем служил объем секретлируемой желчи, который собирали за первый, второй и третий часы после процедуры канюлирования желчного протока. В совокупности по желчегонной активности, разработанный и скорректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой достоверно превосходит контрольную группу на 27,51% и активнее препарата сравнения «Холосас» на 22,30%.

Статистическая обработка полученных данных проведена в соответствии с ГФ XIV изд. с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel 2019».

Для анализа данных, полученных в ходе фармакологических экспериментов, применялись методы вариационной статистики, используя функционал программного комплекса «STATISTICA 6.0». Проверка на нормальность распределения данных проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (K-S test). Для оценки результатов экспериментов рассчитывались среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для определения статистической значимости различий между группами использовался параметрический критерий Стьюдента. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

На основе проведенных исследований разработаны Технические условия (ТУ): Свежие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-001-2023); Сухие плоды шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-002-2023); Сгущенный сок плодов шелковицы белой (ТУ 9164РТ 025099746-003-2023); Лабораторного регламента (ЛР) на производство экстракта плодов шелковицы белой густого (ЛР 936350-005-2023); Опытно-промышленный регламент (ОПР) на производство скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой – «Холарон» (ОПР 936350-006-2023).

Выводы

1. На основании подробного анализа имеющихся литературных сведений о шиповнике собачьем и шелковице белой показана научно-практическая целесообразность создания его скорректированного комплексного раствора, содержащего жидкий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой [2-А, 3-А, 6-А, 7-А, 8-А, 12-А].
2. Установлен и обоснован выбор компонентов скорректированного комплексного раствора, содержащий жидкий экстракт плодов шиповника собачьего и густой экстракт шелковицы белой. Оптимальное соотношение жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего и густого экстракта из плодов шелковицы белой - 15:85. Разработанная ЛФ была стабильной в течение 24 месяцев [2-А, 3-А, 7-А, 12-А].
3. Проведены биофармацевтические исследования на модели парameций, которые позволили подобрать оптимальный состав в качественном и количественном соотношении [2-А, 3-А].
4. Определен окончательный состав лекарственной формы: жидкого экстракта из плодов шиповника собачьего и густого экстракта из плодов шелковицы белой (соотношение 15:85), дополнительно сахара не использованы, так как густой экстракт шелковицы белой содержит $61,7 \pm 2,0\%$ сахаров, которые обеспечивают микробиологическую стабильность [2-А, 3-А, 6-А, 7-А, 8-А].
5. Составлена оптимальная технологическая схема производства скорректированного комплексного раствора, содержащего жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов шелковицы белой с акцентом на этапы получения очищенного извлечения, с соблюдением температурного режима, определения рН и микробиологической чистоты. [2-А, 3-А].
6. Выполнено количественное определение на содержание основных групп БАВ. Содержание суммы органических кислот в пересчете на яблочную кислоту составило не менее 1,64%. Установлен срок годности - 2 года [1-А, 5-А].
7. Используемые методики валидированы по показателям – правильность, прецизионность [3-А].
8. Разработанный скорректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий жидкий экстракт из плодов шиповника собачьего и густой экстракт из плодов шелковицы белой, обладает желчегонной активностью, соизмеримой с препаратом сравнения «Холосас» [4-А, 6-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

Результаты выполненной работы свидетельствуют о перспективности создания новой улучшенной лекарственной формы с желчегонной активностью на основе природного растительного сырья. Корректированный комплексный раствор для приема внутрь, содержащий экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой – полностью сконструирован из лекарственного растительного сырья. «Сахарная» составляющая, представляет собой густой экстракт из плодов шелковицы белой и выполняет двойную роль – ЛВ и ВВ.

Вывод на рынок нового конкурентоспособного лекарственного средства, наряду с сиропом «Холосас» - сделает лечение более доступным для населения, а также даст возможность применения больными, страдающими сахарным диабетом.

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют об эффективности корректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, желчегонный эффект которого соизмерим с препаратом сравнения «Холосас», что позволяет его рекомендовать к более углубленному изучению.

В разработанной ЛФ – нет сахарозы, вспомогательного вещества, используемого при приготовлении «Холосаса». Этот компонент заменен только природными сахарами, привнесенными шелковицей белой. Кроме того, рассмотрены варианты получения корректированного комплексного раствора, содержащего экстракт из плодов шиповника собачьего и шелковицы белой, используя густой экстракт из сухих и свежих плодов шелковицы белой, что дает возможность получения данной ЛФ в промышленных масштабах круглогодично, то есть не «привязываясь» к сезонности созревания плодов шелковицы, а также «обходить» вопросы связанные с непродолжительным сроком их годности [97, 99].

Список литературы

Список использованных источников

1. Абдуллаев, А. М. Виды шиповника (*Rosa L.*) - биология, лекарственное значение, распространение видов в Каракалакстане [Текст] / А. М. Абдуллаев, А. С. Сабурова // Современное экологическое состояние природной среды и научно-практические аспекты рационального природопользования : II международная научно-практическая интернет-конференция, с. Соленое Займище, 28 февраля 2017 года / ФГБНУ «Прикаспийский НИИ аридного земледелия». – с. Соленое Займище: Прикаспийский научно-исследовательский институт аридного земледелия, 2017. – С. 581-583.
2. Азимова, Д. Э. Ценные и целебные свойства шелковицы / Д. Э. Азимова, Н. И. Шабанова [Текст] // Журнал естественных наук. – 2021. – Т. 1. – №. 5. – С. 189-194.
3. Азимова, Д. Э. Пользавосточнойягоды [Текст] / Д. Э. Азимова, Н. Шабанова [Текст] // International conference on innovative development of education 2022/4. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 56-59.
4. Акобиршоева, А. А. Использование некоторых растений в народной медицине Рушанского района и вопросы их сохранения / А. А. Акобиршоева, Д. Наврузшоев [Текст] // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2017. – №. 1. – С. 7-14
5. Актуальные аспекты контроля качества и стандартизации плодов шиповника / Д. А. Жданов, В. А. Куркин, В. Б. Браславский, А. И. Агапов [Текст] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 167-175.
6. Актуальные аспекты стандартизации сырья «Шиповника плоды» / О. В. Шарова, П. В. Трифонова, А. В. Куркина, В. Е. Нестерова [Текст] // Современные проблемы фармакогнозии: IV Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-

летию Самарского государственного медицинского университета. Сборник материалов, Самара, 28 октября 2019 года / Под редакцией В.А. Куркина. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2019. – С. 173-180.

7. Албаков, А. Ю. Создание, технологические исследования и стандартизация многокомпонентных фитопрепаратов антистрессорного действия [Текст] : Дисс.....канд. фарм. наук: 15.00.01 / А. Ю. Албаков // Пятигорск, 2004. – 140 с.
8. Алексеева, Е. Фитопрепараты в современной рациональной фармакотерапии [Текст] / Е. Алексеева // Российские Аптеки. – 2002. – № 2. – с. 23–27.
9. Альтман, Ф. Д. Морские свинки: общительные, приветливые, активные [Текст] / Ф. Д. Альтман; Фриц Дитрих Альтман; [пер. с нем. К. Ф. Лунина]. – Москва: Мир книги, 2006. – 63 с.
10. Анатомическое и гистохимическое изучение плодов и семян барбариса разнокистевидного и шиповника обыкновенного, произрастающих в условиях Центрального Таджикистана [Текст] / Ф. А. Ахмедов, Ш. Ш. Курбонбекова, С. Д. Юсуфи, Н. Н. Забиров // Наука и инновация. – 2021. – № 3. – С. 131-138.
11. Андреева, И. Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания скорректированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме [Текст] : Автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 14.04.01 / И. Н. Андреева // Пятигорск, 2000. – 42 с.
12. Антиоксидантная активность шелковицы белой (*Morus alba*) произрастающей в Таджикистане [Текст] / Ф. А. Ахмедов, А. С. Джонмуродов, А. С. Имомиен, Д. Р. Халифаев, С. Дж. Юсуфи // Наука и инновация. – 2021. – № 1. – С. 11-18.
13. Анурова, М. Н. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов [Текст] / М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, Н. Б.

- Демина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 4(13). – С. 64-73.
14. АТЛАС лекарственных растений России. – Москва: Федеральное государственное унитарное предприятие "Академический научно-издательский, производственно-полиграфический и книгораспространительский центр "Наука", 2021. – 646 с.
 15. Афанасьева, Т. Г. Маркетинговые исследования фитопрепаратов на уровне локального рынка [Текст] : Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 /Т. Г. Афанасьева // Курск, 2003. – 22 с.
 16. Ахмедов, Ф. А. Действие сиропа «Холагон» на некоторые функциональные показатели почек у белых крыс в эксперименте [Текст] / Ф. А. Ахмедов, Т. М. Зубайдова, Ш. Н. Шамсудинов // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 – 2021) Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. – Душанбе. – Том 3. – 2020. – С. 68-70.
 17. Ахмедов, Ф. А. К вопросу изучения острой токсичности сиропа «Холагон» у белых крыс и мышей [Текст] / Ф. А. Ахмедов // Сборник материалов второго съезда врачей республики Таджикистан «Современные принципы профилактики, диагностики и лечения соматических заболеваний. – Душанбе, 2019. – С. 32-33.
 18. Ахмедов, Ф. А. Количественная оценка состава основных компонентов *Mogus alba* произрастающего в Таджикистане [Текст] / Ф. А. Ахмедов, Д. Р. Халифаев, А. С. Джонмуродов // Наука и инновация. – 2020. – № 3. – С. 147-153.
 19. Ахмедов, Ф. А. Местно-раздражающее действие сиропа «Холагон» в хроническом эксперименте у белых крыс [Текст] / Ф. А. Ахмедов // Материалы ежегодной XXV-й научно-практической конференции «Опыт и перспективы формирования здоровья населения. – Душанбе, 2019. – С. 53-53.

20. Ахмедов, Ф. А. Обзорная статья на основе плодов барбариса разнокистевидного (*Heteroborys* E. Wolf), шелковицы белой (тутовник) (*Morus alba* L.) и шиповника обыкновенного (*Rosa canina* L.), произрастающих в Республике Таджикистан [Текст] / Ф. А. Ахмедов // Наука и инновация. – 2021. – № 4. – С. 121-133.
21. Ахмедов, Ф. А. Фармакологические исследования разработанного скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой [Текст] / Ф. А. Ахмедов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 175-179.
22. Баймирзаева, Ж. Н. Использование белой шелковицы и её полезные компоненты с противовирусными и противомикробными свойствами [Текст] / Ж. Н. Баймирзаева, А. А. Абубакирова, А. А. Оспанова, С. Ж. Лесбекова, Л. Н. Сайдуллаева // Сборник материалов XXXV Международной научно-практической конференции *Scientificperspectives* 2018. – Изд-во: Научный центр «Олимп», Астрахань. - 2018. – С. 30-32.
23. Баимуродов, Р. С. Шиповник - профилактическое и лечебное средство [Текст] / Р. С. Баимуродов, И. Д. Кароматов, А. У. Нурбобоев // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 10. – С. 87-105.
24. Балабаньян, В. Ю. Разработка системы скрининга лекарственных веществ антиоксидантного и мембраностабилизирующего типов действия [Текст] : Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / В. Ю. Балабаньян // Москва, 1998. – 22 с.
25. Бобрышева, Т. Н. Полифенолы как перспективные компоненты функциональных продуктов питания [Текст] / Т. Н. Бобрышева, Г. С. Анисимов, Р. О. Будкевич // Современные достижения биотехнологии. Глобальные вызовы и актуальные проблемы переработки и использования вторичных сырьевых ресурсов агропромышленного комплекса России: Материалы VIII Международной научно-практической конференции, Ставрополь, 21–24 июня 2021 года / Под редакцией И.А. Евдокимова, А.Д.

- Лодыгина. – Ставрополь: Общество с ограниченной ответственностью "Бюро новостей", 2021. – С. 38-42.
26. Боймуродов, Э. С. Тут белый, шелковица (тут) – *Morus alba* L. [Текст] / Э. С. Боймуродов // Образование наука и инновационные идеи в мире. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 76-80.
 27. Бондаренко, А.И. К вопросу массо-объемного изготовления вкусовых и лекарственных сиропов [Текст] / А.И. Бондаренко // Фармация. - 1984. - Т. 33, № 6. - С. 70-71.
 28. Бурновский, И.В. Основы экологии свободноживущих инфузорий [Текст] : Автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.16 / И. В. Бурновский // Москва, 1986. – 43 с.
 29. Вахрушева, Ю. А. Сравнительная антиоксидантная активность ягод шелковицы черной (*Morus nigra* L.), шелковицы белой (*Morus alba* L.) и шелковицы красной (*Morus rubra* L.) [Текст] / Ю. А. Вахрушева, И. И. Селина, Э. Т. Оганесян // Фармация и фармакология. – 2015. – № 2(9). – С. 4-6.
 30. Веселова, Д. В. Разработка ресурсосберегающей технологии липы сердцевидной цветков экстракта жидкого и лекарственных форм на его основе [Текст] : Дисс.....канд. фарм. наук: 14.04.01 / Д. В. Веселова // Пермь, 2020. – 187 с.
 31. Воспалительные заболевания кишечника как медико-социальная проблема [Текст] / Л. М. Мосина, Л. В. Матвеева, О. А. Киловатая, И. Е. Трохина, И. В. Бровкина, И. С. Русейкина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2. – С. 30.
 32. Вялов, С. С. Возможности комплексного лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта [Текст] / С. С. Вялов // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 28. – С. 24-28.
 33. Гляделова, Н. П. Желчегонные препараты в практике детского врача [Текст] / Н. П. Гляделова, В. В. Корнева // Семейная медицина. – 2012. – № 6. – С. 031.

34. Горячева, И. П. Его Величество Шиповник - еще раз об известном в медицине (желчегонные средства в педиатрии) [Текст] / И. П. Горячева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2014. – № 2(06). – С. 131-140.
35. ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики (Principles of Good Laboratory Practice) [Текст]. – М.: Стандартинформ. - 2009. – 10 с.
36. Грецкий, С. В. Метод исчерпывающей экстракции из плодов шиповника собачьего [Текст] / С. В. Грецкий, Л. А. Павлова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1859.
37. Губанов, И. А. *Rosa canina* L.- Шиповник собачий [Текст] / И. А. Губанов, К. В. Киселева, В. С. Новиков // Иллюстрированный определитель растений Средней России. М.: Т-во научных изданий КМК, Институт технологических исследований, 2003. - Т. 2. Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные) - С. 396.
38. Густой экстракт плодов (винограда, шелковицы и восточной хурмы) как источник жизненно важных микроэлементов и витаминов [Текст] / Д. Т. Петенг Де Вогренан Де Кюньяк, М. К. Курбанов, А. А. Саидов, Х. Ш. Джураев, Д. А. Азонов, Н. Б. Бердыев// Здравоохранение Таджикистана. – 2012. – № 1(312). – С. 54-57.
39. Давыдова, В. Н. Получение сухих экстрактов из растений и создание на их основе препаратов и биологически активных добавок [Текст] : Автореф. дисс. ... докт. фарм. наук: 15.00.02 / В. Н. Давыдова // Москва, 2002. – 50 с.
40. Дассайе, Ч. Р. Разработка экспресс-метода фармакологической и токсикологической оценки индивидуальных лекарственных средств и комплексных препаратов (составов) на одноклеточном организме *Paramecium caudatum* [Текст]: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Ч. Р. Дассайе // Москва, 1996. – 24 с.
41. Джавахян, М. А. Теоретическое обоснование выбора лекарственного растительного сырья для создания сбора, предназначенного для лечения сахарного диабета 2-го типа [Текст]/ М. А. Джавахян, Н. Р. Повец, О. К.

- Павельева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2021. – № 4(34). – С. 51-61.
42. Джафарова, Р. Э. Сравнительное фармакологическое исследование действия сбора «Антидиабет», галеновых препаратов листьев шелковицы белой и травы донника лекарственного [Текст] / Р.Э. Джафарова, Г.Ш. Гараев // АМЕА-нınХıбırlıгı. Biologiyaelmlıriseriyası. - 2013. - Cild. – 2013. – Т. 68. – С. 125-130.
43. Дубцова, Г. Н. Пищевая ценность продуктов из шиповника [Текст] / Г.Н. Дубцова, И.У. Кусова, И.К. Куницына // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87. – №. S 5. – С. 85-86.
44. Елисеева, Т. Шиповник (лат. Rōsa) [Текст] / Т. Елисеева, А. Ямпольский // Журнал здорового питания и диетологии. – 2020. – Т. 1, № 11. – С. 48-60.
45. Желчегонные и гепатопротекторные свойства густого экстракта из плодов Rosa Laha (Rosaceae) [Текст] / К. Шаушеков, К. Т. Омарова, Р. Н., А. Е. Гуляев, С. В. Чекалин, С. М. Адекенов // Растительные ресурсы. – 2005. – Т. 41, № 3. – С. 117-124.
46. Звягинцева, Т. Д. Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения [Текст] / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Новости медицины и фармации. – 2011, № 3(375). – С. 23-26.
47. Зилфикаров, И. Н. Природные лекарственные препараты: химический анализ и стандартизация: СПРАВОЧНОЕ И НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ [Текст] / И. Н. Зилфикаров. – Москва: СЛОН ПО, 2021. – 712 с.
48. Зубайдова, Т. М. Сравнительное желчегонное действие настоя травы душицы мелкоцветковой и душицы обыкновенной у белых крыс с холелитогеной диетой [Текст] / Т. М. Зубайдова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – Т. 8, № 3(27). – С. 389-392.
49. Изучение аптечного ассортимента фитопрепаратов [Текст] / О. А. Русакова, И. В. Ральченко, И. Я. Герберт, С. И. Вердиева // Фармация и фармакология. – 2015. – № 6(13). – С. 54-59.

50. Изучение мембраностабилизирующей активности фитопрепаратов с использованием тест-системы *Paramecium caudatu* [Текст] / О. И. Василиади, Е. В. Кузьминова, М. П. Семененко, А. А. Власенко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 4-1(106). – С. 152-155.
51. Изучение фармакологической активности и стандартизация сиропа листьев смородины чёрной [Текст] / С. А. Кулешова, И. Н. Андреева, И. В. Пшукова, В. А. Карпенко, Л. В. Лигай // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Том Выпуск 60. – Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2005. – С. 366 - 367.
52. Илькевич, Е. В. Разработка состава, технологии и стандартизация суспензии пироксикама [Текст]: Дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Е. В. Илькевич // Пермь, 2021. – 169 с.
53. Иманбаева, А. А. Результаты интродукции *Morus alba* L. в Мангышлакском экспериментальном ботаническом саду [Текст] / А. А. Иманбаева, К. Р. Амантурлыева // Ботанические сады как центры изучения и сохранения фиторазнообразия: Труды Международной научной конференции, посвященной 140-летию Сибирского ботанического сада Томского государственного университета, Томск, 28–30 сентября 2020 года. – Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2020. – С. 84-87.
54. Использование белой шелковицы как полезные компоненты с противовирусными и противомикробными свойствами [Текст] / Ж. Н. Баймирзаева, А. А. Абубакирова, А. А. Оспанова, С. Ж. Лесбекова, Л. Н. Сайдуллаева // Scientific perspectives 2018: Сборник материалов XXXV Международной научно-практической конференции, Москва, 26 марта 2018 года. – Москва: Научный центр "Олимп", 2018. – С. 30-32.

55. Использование нетрадиционного сырья при производстве плодовых дистиллятов (Свежие плоды шелковицы белой и шелкопрядной) [Текст] / Л. А. Оганесян, В. А. Песчанская, Е. В. Дубинина, Г. В. Лорян // Виноделие и виноградарство. - 2015. - N 3. - С. 697.
56. Изучение химического состава и функциональной активности плодов шелковицы (*Morus sp.*) / С. Н. Белик, Е. В. Моргуль, Д. С. Савеленко, В. Ю. Контарева [Текст] // Инновационные подходы к развитию устойчивых аграрно-пищевых систем: Материалы Международной научно-практической конференции, Волгоград, 10 июня 2022 года. – Волгоград: Общество с ограниченной ответственностью "СФЕРА", 2022. – С. 189-194.
57. Источники XVI-XVII веков по истории инков: хроники, документы, письма : переводы с испанского и английского языков [Текст] / редактор-составитель и переводчик С.А. Куприенко. – Киев: Видавець Купрієнко Сергій Анатолійович, 2013. – 418 с.
58. Кабиден, А. А. Изучение растения *Morus alba* L. как перспективного источника для получения фитопрепаратов [Текст] / А. А. Кабиден, Н. Н. Жумабаев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. Том Выпуск 76. – Пятигорск: Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2021. – С. 76.
59. Кадилаева, З. А. Разработка мягкой и жидкой лекарственных форм на основе шрота плодов калины и их Исследование [Текст] / З. А. Кадилаева, Э. Ф. Степанова, М. А. Огай // Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы: Сборник материалов, Самара, 26–27 октября 2021 года / Самарский государственный медицинский университет. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2021. – С. 287-290.
60. Кайимова, Д. И. Шелковица - перспективное лекарственное растение с антибактериальными, иммуномодулирующими, противовоспалительными

- свойствами [Текст] / Д. И. Кайимова, И. Д. Кароматов // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №. 1 (29). – С. 151-161.
61. Камаева, С. С. Исследования по разработке лекарственных сиропов [Текст] / С.С. Камаева, М.И. Лефтерова, А.Н. Анисимов // Фундаментальные исследования. – 2015. – №. 2-12. – С. 2626-2630
62. Кароматов, И. Д. Некоторые перспективы применения фитотерапии в спортивной медицине [Текст] / И. Д. Кароматов, С. С. Каттаев // Биология и интегративная медицина. – 2018. – № 6(23). – С. 125-135.
63. Кароматов, И. Д. Шелковица как лечебное средство древней и современной медицины [Текст] / И. Д. Кароматов, Ф. Икромова // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №. 2. – С. 164-214.
64. Кароматов, И. Д. Шелковица как средство профилактики и лечения метаболических нарушений [Текст] / И. Д. Кароматов, М. З. Исмоилова // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №. 7. – С. 51-98.
65. Кароматов, И. Д. Шелковица - химический состав плодов и растения [Текст] / И. Д. Кароматов, И. Х. Косимов // Биология и интегративная медицина. – 2019. – №. 1 (29). – С. 162-172.
66. Ким, В. Э. Фармакотехнологическое исследование и обоснование состава фитокомпозиции седативного действия для разработки на ее основе лекарственного препарата [Текст]: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / В. Э. Ким // Пятигорск, 2016. – 22 с.
67. Ким, М. Е. Сиропа с фитопрепаратами: номенклатура, разработка, особенности состава, технологии (обзор) [Текст] / М. Е. Ким, Т. А. Олейникова, С. Б. Евсеева // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 2-2. – С. 193-198.
68. Ким, М. Е. Сиропа: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы) [Текст] / М. Е. Ким, Э. Ф. Степанова, С. Б. Евсеева // Фармация и фармакология. – 2014. – № 3(4). – С. 7-14.
69. Климова, Е. В. Применение методологии поверхности отклика к оптимизации параметров жидкостной экстракции фенольных соединений,

- флавоноидов и сахаридов из плодов шелковицы черной и оценка антиоксидантной активности полученных экстрактов. (Сербия. Хорватия) [Текст] / Е. В. Климова // Пищевая и перерабатывающая промышленность. Реферативный журнал. – 2014. – № 1. – С. 228.
70. Кобринец, Л. А. Биологически активные вещества плодов шиповника собачьего [Текст] / Л. А. Кобринец, О. Е. Прилуцкая // Биологически активные вещества растений - изучение и использование: Материалы международной научной конференции, Минск, Беларусь, 29–31 мая 2013 года. – Минск, Беларусь: Государственное научное учреждение "Центральный ботанический сад НАН Беларуси", 2013. – С. 118-119.
71. Кокаева, Ф. Ф. Изучение химического состава плодов шиповника (*Rosa Majalis*) [Текст] / Ф. Ф. Кокаева, Д. Н. Джатиева // Известия Горского государственного аграрного университета. – 2018. – Т. 55, № 1. – С. 120-124.
72. Колосова, Л. В. К вопросу об антимикробных консервантах лекарственных препаратов для детей [Текст] / Л. В. Колосова, О. В. Гунар // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № 1. – С. 123-128.
73. Кудрин, А. Н. Система экспресс-методов интегральной оценки биологической активности индивидуальных и комплексных препаратов на биологических объектах [Текст] / А. Н. Кудрин, В. В. Ананин, В. Ю. Балабьян // Российский химический журнал. – 1997. – Т. 12. – №. 5. – С. 114-123.
74. Кузнецов, А. В. Корригенты вкуса в производстве лекарственных препаратов [Текст] / А. В. Кузнецов, А. А. Кузнецов // Фармация. – 2011. – № 2. – С. 53-56.
75. Лавренова, Г. В. Семейная энциклопедия народной медицины от доктора Лавреновой [Текст] / Г. В. Лавренова, Г. В. Лавренова. – Москва: ОЛМА Медиа Групп, 2010. – 550 с.

76. Ламан, Н.А. Шиповник - природный концентрат витаминов и антиоксидантов [Текст] / Н.А. Ламан, Н. И. Копылова // Наука и инновации. – 2017. – № 10(176). – С. 45-49.
77. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация [Текст] / И. В. Сакаева, Н. Д. Бунятян, Е. И. Саканян, Л. И Шишова, Л. В. Корсун, О. А. Моикина, А. Г. Ложкин // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2013. – № 4. – С. 51-58.
78. Магомедова, З. М. Исследование фитохимического состава шиповника [Текст] / З. М. Магомедова, М. Г. Гасанова // Вестник Дагестанского государственного университета. Серия 1: Естественные науки. – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 54-59.
79. Маликова, Г. Ю. Механизм гипогликемического эффекта полисахаридов шелковицы [Текст] / Г.Ю. Маликова, А.А. Жураева, М.А. Ташматова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2021. – С. 158-162.
80. Министерство здравоохранения РФ. Санитарные правила и нормативы (СанПиН) 2.1.3684-21 "Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий" (с изменениями и дополнениями). Москва: Минздрав России, 2021.
81. Мищенко, О. Я. Фармакоэкономические аспекты применения фитопрепаратов для лечения заболеваний ЖКТ [Текст] / О.Я. Мищенко, К.Ю. Юрченко, Е.Н. Коваленко // Материалы II Научно-практической интернет-конференции с Международным участием 27 апреля 2018 года. г. Харьков. – 2018. – С. 305-308.

82. Молчанов, М. В. Разработка технологии экстрактов и сиропа из плодов черники обыкновенной [Текст]: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: специальность 15.00.01 / М. В. Молчанов // Пятигорск, 2008. – 23 с.
83. Морозов, Ю. А. Фармацевтико-технологические исследования скорректированной лекарственной формы - сиропа лимонника китайского плодов [Текст] / Ю. А. Морозов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24, № 12. – С. 89-95.
84. Морфолого-анатомические аспекты некоторых представителей рода *Rosa L* [Текст] / В. Н. Сорокопудов, Н. Н. Нетребенко, М. В. Евтухова, Д. И. Писарев // Вестник КрасГАУ. – 2009. – № 11(38). – С. 50-54.
85. Огай, М. А. Разработка и исследование адаптогенного фитопрепарата [Текст] / М. А. Огай // Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий: работоспособность, здоровье, реабилитация и экспертиза профессиональной пригодности: Материалы 4 Международного научно-практического конгресса 18-22 октября 2004. - 2004 г. - М., 2004. - С. 3 71.
86. Огай, М. А. Разработка и исследование гипогликемического фитосбора [Текст] / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 332-333.
87. Огай, М. А. Разработка технологии, методов стандартизации гипогликемического фитосиропа [Текст] / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова // Материалы 57-й Региональной конференции по фармации, фармакологии и подготовке кадров (Пятигорск, 12–15 октября, 2002 г.) / под ред. Е. Н. Вергейчика. – Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия (Невинномысская городская типография). - 2002. – С. 209–212.
88. Огай, М. А. Экспериментально-теоретическое обоснование состава и технологии оригинальных лекарственных форм для коррекции сахарного

- диабета и его осложнений при метаболическом синдроме [Текст] : Дисс. ...докт. фарм. наук: 14.04.01 / М. А. Огай // Пятигорск, 2012. – 330 с.
89. Огай, М. А. Исследование гипогликемического фитопрепарата [Текст] / М.А. Огай, Э. Ф. Степанова, Ю. К. Василенко // Химия в технологии и медицине: Материалы Всероссийской научно- практической конференции - Махачкала, 2001. - С. 25-26.
90. Определение флавоноидов в плодах шиповника (*Rosa sp.*) [Текст] / О. В. Чечета, Е. Ф. Сафонова, А. И. Сливкин, С. В. Снопов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2011. – № 1. – С. 205-209.
91. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».
92. Отиева, А. В. Анализ биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье шиповника плоды [Текст] / А. В. Отиева // Экологическая безопасность и сохранение генетических ресурсов растений и животных России и сопредельных территорий : Материалы XIV Всероссийской научной конференции с международным участием, Владикавказ, 13–18 мая 2023 года. Том 2. – Владикавказ: Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова, 2023. – С. 156-160.
93. Патент № 2193855 С1 Российская Федерация, МПК А23L 1/212, А23L 1/302. Способ переработки сушеных плодов шиповника: № 2001129384/13 : заявл. 31.10.2001: опубл. 10.12.2002 / С. Н. Алтарев, О. А. Новичкова, И. Б. Мичник
94. Патент № 2228761 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/87, А61К 36/00, А61К 36/38. Средство, снижающее токсическое действие алкоголя, и способ его получения: № 2003116625/15: заявл. 05.06.2003: опубл. 20.05.2004 / Д. Н. Мясников, А. Кашлинский, В. П. Нужный, М. П. Ефремов, А. Е. Буланов.

95. Патент № 2233666 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/64, А61К 9/20, А61Р 21/06. Таблетки "Апилар" на основе трутневого расплода, обладающие анаболическим, актопротекторным действием: № 2002135833/15: заявл. 30.12.2002: опубл. 10.08.2004 / Д. С. Лазарян, А. М. Шевченко, Е. М. Сотникова, Т. Е. Слюнькова.
96. Патент № 2679654 С2 Российская Федерация, МПК А61К 36/605, А61К 36/076, А61Р 25/28. Состав, содержащий смешанный экстракт шелковицы и кожицы *Рогia сосос*, предназначенный для профилактики, облегчения состояния и лечения нейродегенеративных расстройств : № 2017123242 : заявл. 03.12.2015 : опубл. 12.02.2019 / С. З. Чхве, В. Сон Ми, Х. С. Ко, Ч. Е. Рю, Ч. С. Жон, С. Х. хве, Ы. Ч. Ким, Е. У. Чо, С. Е. Ким.
97. Патент № TJ 1351 (51), Республика Таджикистан, МПКА61К36/00; А23L 2/02; А23L 19/00. Лекарственное средство «Холарон» с желчегонным эффектом: выдан 24.02.2023 / Ф. А. Ахмедов, М. А. Огай, С. Дж. Юсуфи, Р. Имоиен.
98. Патент № TJ 1356 (51), Республика Таджикистан, МПКМПК: А23L 2/02; А23L 19/00. Способ получения сгущенного сока из шелковицы белой: выдан 15.03.2023/ Ф. А. Ахмедов, М. А. Огай, Р. Имоиен.
99. Патент № TJ 786 (51), Республика Таджикистан, МПКА61К36/00; А61К36/29; А61К36/605; А61Р1/16. Сироп «Холагон» для терапии заболеваний желчевыводящих путей: выдан 29.07.2016 / Ф. А. Ахмедов, А. А. Саидов, Х. Ш. Джураев, Дж. Н. Джамshedов.
100. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии [Текст] / Т. В. Самбукова, Б. В. Овчинников, В. П. Ганапольский, А. Н. Ятманов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56-63.
101. Петрова, С. Н. Химический состав и антиоксидантные свойства видов рода *Rosa L* [Текст] / С. Н. Петрова, А. В. Ивкова // Химия растительного сырья. – 2014. – № 2. – С. 13-19.

102. Получение фитоэкстрактов и гипогликемических сиропов на их основе [Текст] / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, Л. П. Ларионов, А. Ю. Петров // Инновационные лекарственные формы для коррекции сахарного диабета и его осложнений. – Екатеринбург: Уральская государственная медицинская академия, 2013. – С. 37-62.
103. Попов, И. В. Разработка и стандартизация лекарственных форм кровохлёбки лекарственной для лечения желудочно-кишечных заболеваний [Текст]: Автореф. дисс. ...канд. фарм. наук: 14.04.00 / И. В. Попов // Пятигорск, 2003. – 24 с.
104. Принципы коррекции вкуса пероральных гелей с синтетическими лекарственными веществами [Текст] / М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, Н. В. Пятигорская, О. М. Мбикова // Фармация и фармакология. – 2015. – № 4 (11). – С. 15-20.
105. Разработка геля для приема внутрь для коррекции уровня глюкозы в крови [Текст] / М. А. Джавахян, Н. Р. Павец, О. А. Семкина, К. А. Пупыкина, Д. В. Куркин, А. А. Маркарян // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, № 8. – С. 12-21.
106. Разработка и биологические исследования комплексного извлечения с мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью [Текст] / А. В. Локарев, М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, Е. В. Ковтун, А. А. Чахирова, Н. Л. Нам, С. Г. Ижагаева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 45-53.
107. Разработка скорректированных растительных препаратов для профилактики и лечения сахарного диабета / М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, И.Н. Андреева, В.В. Жук [Текст] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы 6 Международного съезда 4-6 июля 2002 г. - СПб, 2002. - С. 114-116.
108. Разработка лабораторной технологии получения сиропа "Холагон" [Текст] / Ф. А. Ахмедов, Х. Ш. Джураев, Д. Н. Джамshedов, А. А. Саидов, Н.

Забиров // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2016. – № 4. – С. 33-36.

109. Разработка методики ВЭЖХ с целью стандартизации сиропов лекарственных с фитоконпонентами [Текст] / Ф. А. Ахмедов, Д. М. И. Мониб, С. О. Лосенкова, М. А. Огай, Н. Л. Нам, М. В. Ларский, С. Д. Юсуфи, А. Гиесзода // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 154-162.
110. Разработка состава, технологии сиропа с фитоконпонентами и определение норм качества [Текст] / Ф. А. Ахмедов, З. А. Кадилаева, М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, Н. Л. Нам, А. И. Сливкин, А. С. Беленова, А. Гиесзода, Е. В. Морозова, Ю. А. Морозов, Г. С. Баркаев, М. В. Ларский, Ю. С. Джаббор // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2022. – № 2. – С. 52-60.
111. Разработка инновационной технологии получения сухого экстракта из плодов барбариса разнокистевидного (*E. WOLF*) [Текст]. / Ф.А. Ахмедов, Халифаев Д.Р., Давлаткадамов С.М., Ахмедова М.А., // Материалы международной научно-практической конференции «Фармацевтический рынок Таджикистана: проблемы и перспективы» – Душанбе, 2020. – С. 87-93.
112. Разработка и изучение гипогликемического фитоконплекса [Текст] / М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Ю.К. Василенко [и др.] // Материалы 55-й региональной конференции по фармации, фармакологии и подготовке кадров: сборник научных трудов. Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2000. – С. 213-214.
113. Решение коллегии Евразийской Экономической комиссии от 22 декабря 2015 г. n 172 "Об утверждении номенклатуры лекарственных форм" // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.–2016.–№ 1. – С. 14.

114. Ронжин, И. В. Статистика заболеваний желудочно-кишечного тракта: причины, симптомы, профилактика [Текст] / И. В. Ронжин, Е. А. Пономарева // Молодой ученый. – 2015. – № 23(103). – С. 375-379.
115. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Текст] / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Том Часть 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с.
116. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Москва: Издательство "Медицина", 2005. – 832 с.
117. Самотруев, А. В. Содержание флавоноидов в листьях Шелковицы белой [Текст] / А. В. Самотруев, А. А. Цибизова // Междисциплинарные исследования XXI века: теория, методология, практика: Материалы XXXVI Всероссийской научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 10–11 марта 2022 года. – Ростов-на-Дону: Издательство "Манускрипт", 2022. – С. 87-89.
118. Селиванова, Е. М. Чашелистики плодов шиповника - перспективный вид лекарственного растительного сырья [Текст] / Е. М. Селиванова, Е. Ю. Бабаева // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: Сборник материалов IX Международная научная конференция молодых учёных, Москва, 16–17 декабря 2021 года. – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений", 2021. – С. 372-378.
119. Сергунова, Е. В. Изучение экстракционных препаратов шиповника [Текст] / Е. В. Сергунова, А. А. Сорокина, М. А. Корнюшина // Фармация. – 2012. – № 2. – С. 14-16.
120. Сергунова, Е. В. Исследования по стандартизации плодов шиповника и лекарственных форм на его основе [Текст]: дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Е. В. Сергунова // Москва, 2002. – 149 с.

121. Состав и содержание биологически активных веществ в плодах шиповника [Текст] / Г. Н. Дубцова, Р. Н. Негматуллоева, В. В. Бессонов, В. Г. Байков, Л. В. Шевкова, Н. Н. Махова, О. И. Передерев, М. Н. Богачук, Е. К. Байгарин // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 6. – С. 84-88.
122. Темирбулатова, А. М. Разработка сиропа и технологическое исследование на базе корней и корневищ родиолы розовой [Текст] / А. М. Темирбулатова, Э. Ф. Степанова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 58-59.
123. Темирбулатова, А. М. Разработка состава и технологические исследования комплексного сиропа с экстрактом родиолы розовой [Текст] / А. М. Темирбулатова, В. В. Жук, Э. Ф. Степанова // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2006. – № S23. – С. 55-56.
124. Фармацевтическая разработка по созданию скорректированных лекарственных форм на базе растительных объектов [Текст] / А. А. Авакян, Ф. А. Ахмедов, С. О. Лосенкова, М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, Н. Л. Нам, М. В. Ларский, Г. С. Баркаев, С. Р. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 192-199.
125. Фитопрепараты для профилактики и лечения некоторых осложнений сахарного диабета [Текст] / М. А. Огай, Э. Ф. Степанова, В. В. Гаврась, М. А. Веретенникова, Н. А. Великанова // Фитодизайн в современных условиях: Материалы Международной научно-практической конференции, Белгород, 14–17 июня 2010 года. – Белгород: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет", 2010. – С. 329-331.
126. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка российской федерации [Текст] / Н. Н. Бойко, А. В. Бондарев, Е. Т. Жиликова, Д. И. Писарев, О. О. Новиков // Научный результат. Медицина и фармация. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 30-38.

127. Фитохимическая характеристика фармакологически активных субстанций шелковицы черной [Текст] / Д. Ш. Зинаидова, Е. В. Щепетова, С. Р. Кособокова, Т. А. Пилипенко, А. К. Чубакова // Естественные науки. – 2017. – № 4(61). – С. 189-196.
128. ФС 42-1430-87. Пертуссин. – М.: МЗ СССР, 1987. – 4 с.
129. ФС 42-2341-99. Холосас. – М.: МЗ РФ, 2000. – 5с.
130. Ханжина, Е. Г. Сравнительный анализ химического состава плодов шиповника для изготовления масла и фиточаев [Текст] / Е. Г. Ханжина, П. В. Пушкарева // Общество. Наука. Инновации (НПК-2022): Сборник статей XXII Всероссийской научно-практической конференции. В 2-х томах, Киров, 11–29 апреля 2022 года. Том 2. – Киров: Вятский государственный университет, 2022. – С. 159-164.
131. Цибизова, А. А. Биологически активные вещества плодов *Morus alba* L. и *Morus nigra* [Текст] / А. А. Цибизова // Инновационные процессы: Потенциал науки и задачи государства: сборник статей Международной научно-практической конференции, Пенза, 15 октября 2017 года / Под общ. ред. Г.Ю. Гуляева. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2017. – С. 258-260.
132. Шарипова, Р. Г. Эффективность Комбинации Препарата «Ферофорт» И Настойки тутовника при лечении анемии беременных [Текст] / Р.Г. Шарипова // *Miasto Przyszłości*. – 2022. – Т. 25. – С. 292-296
133. Шелковица, тут: применение в древней, современной народной и научной медицине (обзор литературы) [Текст] / З. Х. Бабаджанова, И. Д. Кароматов, Б. З. Жумаев, Д. К. Алымова // Молодой ученый. – 2015. – № 7(87). – С. 256-260.
134. Шерякова, Ю. А. Сиропы как лекарственная форма на фармацевтическом рынке Республики Беларусь [Текст] / Ю. А. Шерякова, О. М. Хишова // Вестник фармации. – 2014. – № 1(63). – С. 44-50.
135. Шишкина, К. Разработка модели технологической схемы получения профилактического сиропа на основе плодов дыни (*Cucumis melo* L.) и

- мяты перечной (*Mentha piperita* L.) [Текст] / К. Шишкина, О. Нестерова, Н. Нестерова // *Danish Scientific Journal*. – 2020. – № 35-2. – С. 69-72.
136. Шомиров, Б. А. Исследование химического состава шиповников [Текст] / Б.А. Шомиров, А.Ж. Чориев, У.Б. Ахраров, Ш.К. Тухтаев // *Science and Education*. – 2023. – Т. 4. – №. 9. – С. 131-137.
137. Эритрит - перспективный подсластитель в технологии изделий из растительного сырья [Текст] / С. В. Борисова, Д. Р. Исмагилова, М. А. Молчанова [и др.]// *Пищевые технологии и биотехнологии: Материалы XVII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием, посвященная Году науки и технологий в Российской Федерации, Казань, 20–23 апреля 2021 года* / Под редакцией А.С. Сироткина. – Казань: Казанский национальный исследовательский технологический университет, 2021. – С. 63-66.
138. Якусевич, Р. В. Разработка состава, технологии и норм качества скорректированной лекарственной формы – сиропа на основе пижмы обыкновенной (*TANACETUM VULGARE* L.) [Текст]: дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.01 / Р. В. Якусевич // Волгоград, 2013. – 131 с.
139. Acar, Ç. A. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Rosa canina* extract and its anti-cancer and anti-metastatic activity on human colon adenocarcinoma cell line HT29 [Text] / Ç. A. Acar, S. Pehlivanoglu // *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. – 2019. – Т. 7. – №. 2. – С. 124-131.
140. Antibacterial and Antioxidant Activity of Extracts from Rose Fruits (*Rosa rugosa*) [Text] / A. Cendrowski, S. Kalisz, K. Krasniewska, J. L. Przybył, A. Zielinska// *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, No. 6. – P. 1365.
141. Carotenoid composition and in vitro pharmacological activity of rose hips [Text] / G.Horváth, P. Molnár, E. Radó-Turcsi, J. Deli, M. Kawase, K. Satoh // *Acta Biochimica Polonica*. – 2012. – Т. 59. – №. 1. - P. 129-132.
142. Distribution of rose hip (*Rosa canina* L.) under current and future climate conditions [Text] / E.S. Arslan, A. Ayhan, K. Ö. Ömer, A.G. Sarıkaya // *Reg Environ Change*. – 2020. - № 20 (№) – P. 1-19.

143. Fattahi, A. Antidiabetic mechanisms of *Rosa canina* fruits: an in vitro evaluation [Text] / A. Fattahi, F. Niazi, B. Shahbazi, M. H. Farzai // Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. – 2017. – T. 22. – №. 1. – P. 127-133.
144. Effect of essential oil of *Rosa Damascena* on human colon cancer cell line SW742 [Text] / M. Rezaie-Tavirani, S. Fayazfar, S. Heydari-Keshel, M. Bagher Rezaee, M. Zamanian-Azodi, M. Rezaei-Tavirani, R. Khodarahmi // Gastroenterol Hepatol Bed Benc. – 2013. – 6(1). – P. 25-31.
145. Medicinal properties of *Rosa canina* L [Text] / A. Selahvarzian, A. Alizadeh, P. A. Baharvand, O. A. Eldahshan, B. Rasoulia // Herbal Medicines Journal. – 2018. – P. 77-84.
146. *Morus alba* Linn: A phytopharmacological review [Text] / B. Devi, N. Sharma, D. Kumar, K. Jeet // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2013. – T. 5. – №. 2. – P. 14-18.
147. Richardson, P.M. Structure, biosynthesis, evolution, and physiological and ecological roles of plant flavonoids and related compounds important in chemoprevention [Text] / P.M. Richardson // Cancer Chemoprevention (L. Wattenberg [et al.] ed) - Boca Raton, FL: CRC Press. - 1992. – P. 353– 360.
148. *Rosa canina* extract has antiproliferative and proapoptotic effects on human lung and prostate cancer cells [Text] / K. Kilinc, S. Demir, I. Turan, A. Mentese, A. Orem, M. Sonmez, Y. Aliyazicioglu // Nutrition and cancer. – 2020. – T. 72. – №. 2. – P. 273-282.
149. *Rosa canina* L.– new possibilities for an old medicinal herb [Text] / J. Živković, D. Stojković, J. Petrović, G. Zdunić, J. Glamočlijab, M. Soković // Food & function. – 2015. – T. 6, №. 12. – P. 3687-3692.
150. Tolekova, S. Sharmanov, T., Sinyavskiy, Yu. Antioxidant, Pharmacological, Medical Properties and Chemical Content of *Rosa* L. Extracts [Text] / S. Tolekova, T. Sharmanov, Yu. Sinyavskiy // International Journal of Secondary Metabolite – 2020. - Vol. 7. - No. 3. - P. 205.
151. White mulberry (*Morus alba*): A brief phytochemical and pharmacological evaluations account [Text] / M. S. Zafar, F. Muhammad, I. Javed, M. Akhtar, T.

- Khaliq, B. Aslam, A. Waheed, R. Yasmin, H. Zafar // International journal of agriculture and biology. – 2013. – Т. 15. – №. 3.- P. 612-620.
152. Yuan, Q., Zhao L. The Mulberry (*Morus alba* L.) Fruit. A Review of Characteristic Components and Health Benefits [Text] / Q. Yuan, L. Zhao // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2017. – Т. 65, №. 48. – P. 10383-10394.
153. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV Издание / МЗРФ. – М.: ФЭМБ, 2018. — С.1079-6633. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://femb.ru> (дата последнего обращения 11.11.2023).
154. Государственный реестр лекарственных средств /Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 11.11.2023)
155. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://rm.coe.int/168007aba8> (дата последнего обращения 11.11.2023).
156. Об утверждении правил лабораторной практики: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 №708н [Зарегистрировано в Минюсте РФ 13 октября 2010 г. N 18713]. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.garant.ru> (дата обращения: 11.11.2023).
157. Регистр лекарственных средств (РЛС). [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 11.11.2023).
158. Справочник: лекарственные средства, медикаменты в интернет аптеке [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.yarapteka.ru> (дата обращения: 11.11.2023).
159. Федеральный реестр разрешенных БАД: сайт «О БАД.ру» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://obad.ru/> (дата обращения: 11.11.2023).
160. Экологический центр «Экосистема» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: www.ecosystema.ru (дата последнего обращения 11.11.2023).

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте РТ

- [1-А]. Ахмедов Ф.А. Разработка методики ВЭЖХ с целью стандартизации сиропов лекарственных с фитоконпонентами [Текст] / Мониб Даду М.И., Лосенкова С.О., Огай М.А., Нам Н.Л., Ларский М.В., Юсуфи Саломудин Джаббор, Асомуддин Гиёсада, Ахмедов Ф.А. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии.–2022. Т.21, №3.– С.154-162.
- [2-А]. Ахмедов Ф.А. Разработка состава, технологии сиропа с фитоконпонентами определение нормкачества [Текст] / Кадилаева З.А., Огай М.А., Степанова Э.Ф., Нам Н.Л., Сливкин А.И., Беленова А.С., Асомуддин Гиёсада, Морозова Е.В., Морозов Ю.А., Баркаев Г.С., Ларский М.В., Юсуфи Саломудин Джаббор, Ахмедов Ф.А. // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация, 2022, №2.– С. 46-52.
- [3-А]. Ахмедов Ф.А. Фармацевтическая разработка скорригированных лекарственных форм на базе растительных объектов [Текст] /Авакян А.А., Ахмедов Ф.А., Лосенкова С.О., Огай М.А., Степанова Э.Ф., Нам Н.Л., Ларский М.В., Баркаев Г.С., Каибова С.Р. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. –2023. Т.22, №2.– С.192-199.
- [4-А]. Ахмедов Ф.А. Фармакологические исследования разработанного скорригированного комплексного раствора, содержащего экстракт плодов шиповника собачьего и шелковицы белой [Текст] / Ахмедов Ф.А. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. Т.20, №3. – С.175-179.
- [5-А]. Ахмедов Ф.А. Количественная оценка состава основных компонентов MORUS ALBA произрастающего в Таджикистане [Текст] / Халифаев Д.Р. Джонмуродов А.С., Ахмедов Ф.А. // Наука и инновация №3 Душанбе. – 2020. – С.147-153.
- [6-А]. Ахмедов Ф.А. Антиоксидантная активность шелковицы белой (MORUS ALBA) произрастающей в Таджикистане. [Текст] / Джонмуродов А.С.,

Имомиён А.С., Халифаев Д.Р., Юсуфи С.Дж., Ахмедов Ф.А. // Наука и инновация №1. - Душанбе–2021.– С. 11-18.

[7-А]. Ахмедов Ф.А. Анатомическое и гистохимическое изучение плодов и семян барбариса разнокистевидного и шиповника обыкновенного, произрастающих в условиях центрального Таджикистана [Текст] / Курбонбекова Ш.Ш. Юсуфи С. Дж., Забиров Н.Н., Ахмедов Ф.А. // Наука и инновация. Душанбе. – 2021. №3. – С.131-138.

[8-А]. Ахмедов Ф.А. Обзорная статья на основе плодов барбариса разнокистевидного (HETEROBORYSE. WOLF), шелковицы белой (тутовник) (MORUS ALBA) и шиповника обыкновенного (ROZA CANINA), произрастающих в Республике Таджикистан. [Текст] /Ахмедов Ф.А. // Наука и инновация №4.-Душанбе – 2021. – С. 121-133.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

[9-А]. Ахмедов Ф.А. К вопросу изучения острой токсичности сиропа «Холагон» у белых крыс и мышей [Текст] / Ф.А. Ахмедов // Сборник материалов второго Съезда врачей Республики Таджикистан «Современные принципы профилактики диагностики и лечения соматических заболеваний».- Душанбе. - 29.06.2019. – 2019. - С.32-33.

[10-А]. Ахмедов Ф.А. Местно-раздражающее действие сиропа «Холагон» в хроническом эксперименте у белых крыс. [Текст] / Ф.А. Ахмедов // Материалы ежегодной XXV-й научно–практической конференции «Опыт и перспективы формирования здоровья населения». – Душанбе. – 8 ноября 2019. - 2019. – С. 52–53.

[11-А]. Ахмедов Ф.А. Разработка инновационной технологии получения сухого экстракта из плодов барбариса разнокистевидного (E. WOLF) [Текст]. / Ф.А. Ахмедов, Халифаев Д.Р., Давлаткадамов С.М., Ахмедова М.А., // Материалы международной научно-практической конференции «Фармацевтический рынок Таджикистана: проблемы и перспективы» – Душанбе, 2020. – С. 87-93.

[12-А]. Ахмедов Ф.А. Действие сиропа «Холагон» на некоторые функциональные показатели почек у белых крыс в эксперименте. [Текст] / Ф.А.

Ахмедов, Зубайдова Т.М., Шамсудинов Ш.Н. // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. – Душанбе, 2020. – Том 3. - С.68-70.

Патенты на изобретение

1. Сироп «Холагон» для терапии заболеваний желчевыводящих путей. Ахмедов Ф.А., Саидов А.А., Джураев Х.Ш. Джамshedов Дж.Н. Пат. выдан 29.07.2016г. №ТJ786 (51) МПК: А61 К36/00; А61К36/29; А61К36/605; А61Р1/16. Государственное патентное ведомство Республики Таджикистан
2. Лекарственное средство «Холарон» с желчегонным эффектом Огай М. А., Юсуфи С.Дж., Имомиён Р., Ахмедов Ф.А. Пат. выдан 24.02.2023г. №ТJ1351(51) МПК: А61К36/00; А23L2/02; А23L19/00. Государственное патентное ведомство Республики Таджикистан.
3. Способ получения сгущенного сока из шелковицы белой. Огай М.А., Имомиён Р., Ахмедов Ф.А. Пат. выдан 15.03.2023г. №ТJ1356(51) МПК: А23L2/02; А23L19/00. Государственное патентное ведомство Республики Таджикистан

**ҶУМҲУРИИ
ТОҶИКИСТОН**



**ИДОРАИ
ПАТЕНТӢ**

ШАҲОДАТНОМА

Шаҳрванд Аҳмедов Ф.А.

муаллифи ихтирои *Тарзи ҳосил намудани шарбати қиём аз тути сафед*

Ба ихтироъ
нахустпатенти № ТҶ 1356 дода шудааст.

Дорандаи
нахустпатент Аҳмедов Ф.А.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон
Ҳаммуаллиф(он) Огай М.А., Имомиён Р.

Аввалияти ихтироъ 23.09.2022

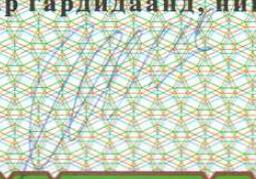
Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 23.09.2022

Аризаи № 2201732

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон
15 мартӣ с. 2023 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент
эътибор дорад аз 23 сентябри с. 2022 то 23 сентябри 2032 с.

Ин шаҳодатнома хангоми амали гардонидани ҳукуку
имтиёзхое, ки барои муаллифони ихтироот бо конунгузории
ҷорӣ муқаррар гардидаанд, нишон дода мешавад

ДИРЕКТОР  Исмоилзода М.



ҶУМҲУРИИ
ТОҶИКИСТОН



ИДОРАИ
ПАТЕНТӢ

ШАҲОДАТНОМА

Шаҳрванд Ахмедов Ф.А.

муаллифи ихтирои *МАВОДИ ДОРУГИИ «ХОЛАРОН» БО ТАЪСИРИ
ТАЛҲАРОНИ*

Ба ихтироъ
нахустпатенти № ТҶ 1351 дода шудааст.

Дорандаи
нахустпатент Ахмедов Ф.А.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон
Ҳаммуаллиф(он) Огай М.А., Юсуфӣ С.Ҷ., Имомиён Р.

Аввалияти ихтироъ 23.09.2022

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 23.09.2022

Аризаи № 2201733

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон

24 феввали с. 2023 ба кайд гирифта шуд

Нахустпатент
эътибор дорад аз 23 сентябри с. 2022 то 23 сентябри 2032 с.

Ин шаҳодатнома хангоми амали гардон
имтиёзхое, ки барои муаллифони ихтироот бо
чорӣ муқаррар гардидаанд, нишон

ДИРЕКТОР



ДУБЛИКАТ

ИДОРАИ ПАТЕНТИ

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН



ШАҲОДАТНОМА

Шахрванд **Аҳмедов Ф.А.**

муаллифи ихтирои **Шарбати "холагон" барои табобати бемории роҳҳои талхарон**

Ба ихтироӣ нахустпатенти **№ ТҶ 786** **лода шудааст.**

Дорандаи нахустпатент **Муассисаи давлатии "Маркази илмӣ-тадкиқотии фармасевтӣ"**

Сарзамини **Ҷумҳурии Тоҷикистон**

Ҳаммуаллиф(он) **Чураев Х.Ш., Саидов А.А., Чамшедов Ч.Н.**

Аввалияти ихтироӣ **29.07.2016**

Таърихи рузи пешниҳоди ариза **29.07.2016**

Аризаи № **1601062**

Дар Феҳристи давлатии ихтироӣҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон **31 август** **с. 2016** **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент **аз 29 июли** **с. 2016** **то 29 июли** **с. 2026**

Ин шаҳодатнома хангоми амали гардонидани ҳукуку имтиёзҳое, ки барои муаллифони ихтироот бо қонунозории ҷорӣ муқаррар гардидаанд, нишон дода мешавад.

ДИРЕКТОР  **Исмоилзода М.**

«Утверждено»
 Ректор НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана»
 Ибодов З.Х.
 « 13 » 06 2023 год



АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 3

в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии, фармакогнозии, организации и экономики фармации, фармакологии и клинической фармакологии НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана»

Объект внедрения: фрагмент диссертационных исследований по корригированным сиропам, имеющий теоретическое и практическое значение.

Авторы внедрения: соискатель ПМФИ филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ Ахмедов Фарход Алимханович.

Источник информации: Научные статьи и тезисы, по материалам исследований, опубликованным в периодической печати по корригированным сиропам.

Место внедрения: При проведении учебных и научно-исследовательских работ у студентов, обучающихся по специальности фармации в НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана».

Результаты внедрения: Могут быть использованы при прочтении лекций и проведении практических занятий у студентов (3 курс, 5 -6 семестр), обучающихся по специальности фармации.

Эффективность внедрения: Представленная информация будет учитываться при разборе тематических разделов и подготовке лекций, посвященных корригированным сиропам.

п.о. зав. кафедрой фармацевтической технологии, фармакогнозии, организации и экономики фармации, фармакологии и клинической фармакологии НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана», к.х.н.



Шамсиддинов А.Дж.



УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ООО «Фаринко»
Душанбе, Муззим 42/7
Маджидов А.Х.
2023 г.



АКТ АПРОБАЦИИ № 5

Объект апробации: Густой экстракт из плодов шелковицы белой – исходного материала для получения корригированного комплексного раствора, из экстракта плодов шиповника собачьего и шелковицы белой. Представлена нормативная документация. Лабораторный регламент (ЛР № 936350-005-2023)

Автор апробации: консультант ЦМФИ филиала ФНБ «УИВ» ВО ВостТМУ МЗ РФ - Ахмедов Фарход Аламовичич.

Источники апробации: ЛР № 936350-005-2023, материалы научно-исследовательской работы по получению густого экстракта из плодов шелковицы белой.

Место апробации: г. Душанбе, ООО «Фаринко», ул. Муззим 42/7.

Результаты апробации: предложенная технологическая схема по получению густого экстракта из плодов шелковицы белой воспроизводима, источники контроля позволяют достоверно оценить качество, просты в исполнении.

Эффективность апробации: полученные результаты показали высокую воспроизводимость технологической схемы получения густого экстракта из плодов шелковицы белой, реальность ее использования в настоящих условиях производства.

Начальник производственного цеха



Нуров Бахтиёр.

УТВЕРЖДАЮ
г. Душанбе



проректор по учебной работе
Таджикский государственный медицинский университет имени Абу Али ибн Сина

Ибодова С.Т.
2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 1

внедрения в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абу Али ибн Сина результатов научно-исследовательской работы

Объект внедрения: фрагмент диссертационных исследований по скорректированным сиропам, имеющий теоретическое и практическое значение.

Авторы внедрения: соискатель ЦМФИ филиала ФГ БОУ ВО Волги МУ МЗ РФ - Ахмедов Фарход Аламохоевич.

Источник информации: Научные статьи и тезисы, по материалам исследований, опубликованным в периодической печати по скорректированным сиропам.

Место внедрения: При проведении учебных и научно-исследовательских работ у студентов и аспирантов, обучающихся по специальности «Фармация» в Таджикском государственном медицинском университете имени Абу Али ибн Сина Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Результаты внедрения: Могут быть использованы при проведении лекций и проведении практических занятий у студентов (5 курс, 9 семестр) и аспирантов, обучающихся по специальности «Фармация».

Эффективность внедрения: Предоставленная информация будет учитываться при выборе тематических разделов и подготовке лекций, посвященных скорректированным сиропам.

Зав. кафе. фармацевтической технологии
ТГМУ имени Абу Али ибн Сина МЗ и СЗН РФ,
Доцент, к. фарм. наук



Сафарзода Рамазон

Инициал/подпись
Сафарзода Р.

ТАОДИҚ МЕНАМОЯИ ЗАВЕРИД
САЪДОРИ БАХШИ КАДРИИ Т.К.К.
/НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ Т.К.К.
М.С.Т.

- 16 - 06 2023 г.

Таджикский научно-исследовательский институт
профессиональной медицины МЗ и СЗН
Директор - Д.М.С. Гузиев М.М



Протокол лабораторных испытаний

от 26.09.2022

Идентификация и испытаний

Оборудование, используемое при проведении испытаний

1.	Термостат электрический суховоздушный ТС-1/80 СПУ
2.	Термостат электрический охлаждающий ТСО 1/80 СИУ
3.	Стерилизатор воздушный Г 11-80-0-ПЗ

Результаты испытаний

(распространяются на образец, подвергнутый испытанию)

Дата проведения исследования:

(дата начала испытаний – дата окончания испытаний)

№ п/п	Определяемые показатели	Результаты испытаний	Целевые нормативы	Единицы измерения (для п/п 3, 4)	ИД	ИД по методу испытаний
					регламентирующая объем исследования, для оценки	
1	2	3	4	5	6	7

Проба В – Для приема внутрь – из сырья природного происхождения (животного, растительного или минерального), уровень микробной загрязненности которого невозможно снизить в процессе предварительной обработки.

Исключением являются микробы лекарственные растительные средства и БЛП, содержащие живые микроорганизмы, относящиеся к категориям 4 и 5.

Жизнеспособные препараты для приема внутрь (Сироп с шиповником и апельсиновой). Категория 3В

1	Общее число аэробных микроорганизмов	менее 10 ⁷	не более 10 ⁷	КОЕ в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)
2	Общее дрожжевых грибов	менее 10 ⁶	не более 10 ⁶	КОЕ в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)
3	Интерфазы срай, устойчивых к желчи	менее 10 ²	не более 10 ²	к 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)
4	Отсутствие <i>Escherichia coli</i>	отсутствуют	отсутствие	в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)
5	Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> spp.	отсутствуют	отсутствие	в 10 г (мл)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)
6	Отсутствие бактерий рода <i>Streptococcus aureus</i>	отсутствуют	отсутствие	в 1 г (мл)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)	Государственная фармакопея XIV (ОФС.1.2.4.0002.18)

Показатели факторов окружающей среды, влияющих на достоверность результатов испытаний:

- температура воздуха в помещении – 23,2 °С,
- атмосферное давление – 92,39 кПа,
- относительная влажность – 34%,
- другие параметры, предусмотренные ИД – не предусмотрены.

Лаборатория бактериологической лаборатории

Художник, система В.У.



ОКН 9164

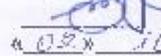
МУВОФИҚА ШУДААСТ
Сардори раёсати амнияти санитарно
эпидемиологӣ, ҳолатҳои факултети
ва кумакӣ фарми тиббии
ВТ ва ХИА ҚТ


Чафаров Н.Ч.
«02» 10 с. 2023 с.



Борхи ИСЗ

ТАСДНИ МИКСУНАМ
Директори МД «Мирсабз» ҷамъият
таъдқиқотии фармоишӣ
ВТ ва ХИА ҚТ


Алимов Ф.А.
«02» 10 с. 2023 с.



ШИРИНИИ МЕВАИ ТУТИ САФЕД

ШАРТҲОИ ТЕХНИКӢ

ШТ 9164ҚТ 025099746 -003-2023

Мухлати коршоямӣ аз: _____
то: _____

ТАҶИҚУНИ АНДАҶОН
МД «Мирсабз» ҷамъият таъдқиқотии
фармоишӣ- ВТ ва ХИА ҚТ


Алимов Ф.А.
«02» 10 с. 2023 с.


Имомиди Рашид.
«02» 10 с. 2023 с.



ОЖ19164

Грӯхи И53

МУВОФИҚА ШУДААСТ
Сардори раёсати амнияти санитарно-эпидемиологӣ, ҳолатҳои фавқулода ва кумаки фаврии тиббии
ВТ ва ХИА ҚТ


Чафаров П.Ч.
«02» 10 с. 2023 с.

ТАСЛИҚ МЕКУНАМ
Директори МД «Маркази илмӣ ва тадқиқотии фармацевтӣ»
ВТ ва ХИА ҚТ


Аҳмедов Ф.А.
«02» 10 с. 2023 с.

МЕВАН ХУШКН ТУТИ САФЕД

ШАРТҲОИ ТЕХНИКӢ

ШТ 9164ҚТ 025099746 -002-2023

Мӯҳлати коршоямӣ: _____

то: _____

ТАҲИЯКУНАНДАГОН
МД «Маркази илмӣ ва тадқиқотии фармацевтӣ» ВТ ва ХИА ҚТ


Аҳмедов Ф.А.
«02» 10 с. 2023 с.


Имомийев Равшан.
«02» 10 с. 2023 с.





**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ
ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**
734025 Республика Таджикистан, город Душанбе, улица Шевченко 69, тел.: (+992 372) 221-18-35,
факс: (+992 372) 221-75-25, интернет портал: www.moh.tj

от 19.05 2022 г, № 2

г. Душанбе

Заключение независимого этического комитета (НЭК) Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан по НИР по изучению in vivo доказательства эффективности применения, разработанной в рамках диссертационной работы скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракта плодов плодов шиповника собачьего и шелковицы белой.

Диссертация Ф.А. Ахмедова «Разработка состава и технологического исследования скорректированной лекарственной формы на базе фито композиции с желчегонным эффектом».

Целесообразность проведения исследования и его научная ценность:
Исследование признано целесообразным, представляет научную ценность.

Приемлемость дизайна и концепций экспериментальных исследований с точки зрения гуманно отношения к животным.
Соответствует требованиям гуманного отношения к животным.

Решение комиссии НЭК:

Одобрить исследование по НИР по изучению in vivo доказательства эффективности применения, разработанной в рамках диссертационной работе: скорректированного комплексного раствора, содержащего экстракта плодов плодов шиповника собачьего и шелковицы белой. (Руководитель исследования М.А. Огай).

Председатель НЭК
Юсуфи С. Дж.

19.05.2022

ОКН 9164

Груҳи ЯЗ

МУВҶОҶИҚА ШУДААСТ
Сардори раёсати амнияти санитарно
эпидемиологӣ, ҳолатҳои фавқулода
ва кӯмаки фаврии тиббии
ВТ ва ХИА ҚТ

Чафиров И.Ч.
«02» 10 с. 2023 с.

ТАСДИҚ МЕКУНАМ
Директори МД «Маркази илмӣ
тадкикотии фармaceutии»
ВТ ва ХИА ҚТ

Ахмедов Ф.А.
«02» 10 с. 2023 с.

МЕВАН ТАРУ ТОЗАИ ТУТИ САФЕЛ

ШАРТҲОИ ТЕХНИКӢ

ПТТ 9164ҚТ 025099746 -001-2023

Мӯҳлати коршоямӣ аз _____

то: _____

ТАҲВИҚУ НАЌАҶОИ
МД «Маркази илмӣ тадкикотии
фармaceutии ВТ ва ХИА ҚТ



Ахмедов Ф.А.
с. 2023

Имомӣён Раншан
«02» 10 с. 2023



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ФИЛИАЛ ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УТВЕРЖДАЮ

Зам. директора по
научной работе,

доктора фармацевтических наук



Коновалова Д.А.

«26» 03 2023г.

ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство экстракта плодов пелковицы белой сушеного

(наименование продукции)

ЛР 936350-005-2023

(обозначение регламента)

Срок действия регламента до «26» 03 2026 г.

ПЯТИГОРСК-2023