

На правах рукописи



Хажжар Фади

**Разработка и стандартизация комплексных лекарственных растительных средств
седативного действия**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научные руководители:

доктор фармацевтических наук

доктор фармацевтических наук, доцент

Потанина Ольга Георгиевна

Абрамович Римма Александровна

Официальные оппоненты:

Алексеев Константин Викторович - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория технологии лекарственных препаратов, главный научный сотрудник

Сливкин Алексей Иванович - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» июня 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лекарственные растения и лекарственные средства (ЛС) на их основе включают в свой состав сочетание различных биологически активных веществ (БАВ), которые благодаря синергизму обеспечивают воздействие даже в небольших дозах, при этом нежелательные эффекты проявляются значительно меньше и реже по сравнению с синтетическими ЛС. Использование растительных лекарственных препаратов в медицине было и остается популярным на протяжении многих веков во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 80% населения мира отдает предпочтение растительным ЛС. Токсичные побочные эффекты современных ЛС и их нехватка при лечении многих хронических заболеваний ведут к популярности и востребованности фитотерапии. Растительные ЛС обычно применяют в комплексной терапии заболеваний и для профилактики. По существующим оценкам 20000 видов растений из 250000 видов используются в качестве лекарственных растений по всему миру.

Согласно сообщениям ВОЗ, более 45% заболеваний современного человека тем или иным образом связаны с постоянным стрессом, а одной из основных причин смертности во всем мире указаны сердечно-сосудистые заболевания, чаще всего возникающие при постоянном стрессовом напряжении. Также известно, что длительный стресс негативно влияет на работу иммунных клеток: подавляет их активность, повышает подверженность инфекционным заболеваниям. Ведущую роль при лечении стресса играют седативные лекарственные препараты. Таким образом, седативные ЛС в современном мире приобретают все большее значение.

Сапонины, входящие в состав синюхи голубой, оказывают седативное действие, снижают рефлекторную возбудимость. Экспериментальными данными доказано, что седативное действие синюхи голубой в 8–10 раз превышает активность валерианы лекарственной. Препараты пустырника, БАВ которого являются флавоноиды и иридоиды, используют в основном как седативное средство.

В сборах с другими растениями трава пустырника успешно применяется при лечении повышенной нервной возбудимости, нарушении сна и других нервных расстройствах. Отмечено, что успокаивающее свойство пустырника превосходит таковое валерианы лекарственной в два раза. Препараты боярышника, которые содержат сумму флавоноидов и сапонинов, проявляют кардиотоническое, седативное и спазмолитическое действие.

Таким образом, стандартизация комбинированного густого экстракта (КГЭ), включающего густые экстракты (ГЭ) травы синюхи голубой, плодов боярышника и травы пустырника, и разработка лекарственных препаратов на его основе, обладающих седативным действием, является востребованной задачей в современном мире.

Степень ее разработанности

Предлагаемая композиция синюхи голубой (*Polemonium caeruleum* L.), боярышника (*Crataegus* spp.) и пустырника (*Leonurus quinquelobatus* Gilib., *Leonurus cardiaca* L.) ранее нигде не описывалась.

В качестве седативных ЛС указанные компоненты использовались по отдельности или двухкомпонентными комбинациями, где чаще всего одним из компонентов применялась валериана (к которой может возникать привыкание).

Трава пустырника, плоды боярышника и корневища с корнями синюхи голубой являются фармакопейными, включены в ГФ РФ XIV. Однако синюха голубая в некоторых регионах Российской Федерации отнесена к спискам краснокнижных видов, в связи с чем реализация через аптечную сеть корневищ с корнями синюхи голубой почти прекратилась. Поэтому сотрудники Сеченовского университета изучили и продемонстрировали возможность использования травы синюхи голубой в качестве растительного сырья.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является стандартизация ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника и ГЭ травы синюхи голубой; разработка технологии КГЭ (из травы пустырника, плодов боярышника и травы синюхи голубой) и лекарственной формы твёрдых желатиновых капсул (ТЖК) с тиксотропной жидкостью «Седокомб» седативного действия на основе КГЭ и проведение их стандартизации. Для выполнения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести информационно-аналитическое изучение научной литературы и патентной документации, необходимой для создания и стандартизации ГЭ из травы пустырника, плодов боярышника и травы синюхи голубой; получить ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе разработанного экстракта;

2. Изучить химический состав ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника и ГЭ плодов боярышника и КГЭ; установить показатели качества и провести стандартизацию ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника и КГЭ;

3. Разработать методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин и гиперозид в исследуемых экстрактах спектрофотометрическим методом; количественного определения суммы сапонинов в пересчете на эсцин в ГЭ травы синюхи голубой и в КГЭ спектрофотометрическим методом. Провести валидацию разработанных методик. Подготовить проекты Нормативной документации по качеству (НД).

4. Изучить технологические свойства КГЭ с целью дальнейшей разработки лекарственной формы. Разработать состав и технологию получения ТЖК на основе КГЭ «Седокомб»; подготовить лабораторный регламент на разработанный лекарственный препарат;

5. Провести стандартизацию и подготовить проект НД для ТЖК на основе КГЭ из травы пустырника, плодов боярышника и травы синюхи голубой.

Научная новизна

Впервые предложен состав комбинированного трехкомпонентного густого растительного экстракта «Седокомб», содержащего ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника и ГЭ плодов боярышника в соотношении 70:20:10 соответственно, и обладающего седативным эффектом благодаря сочетанному действию флавоноидов и сапонинов.

Проведено изучение химического состава, включая микро- и макроэлементы, ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника и КГЭ с применением ряда современных инструментальных методов (спектрофотометрия, ТСХ, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС, ГХ ПИД, АЭС-ИСП и ЭТААС),

Впервые проведено фармацевтическое исследование и стандартизация ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника (полученных на производственной площадке и по технологии ООО «Росбио») и КГЭ; подобраны оптимальные условия качественного и количественного анализа БАВ. Проведена разработка методик количественного определения флавоноидов и сапонинов для всех изучаемых ГЭ; подтверждена возможность использования исследованных методик посредством их валидации.

Изучены впервые физико-химические и биофармацевтические показатели капсульной массы в виде тиксотропной жидкости, содержащей КГЭ со вспомогательными веществами, что позволило снизить количество вспомогательных ингредиентов с целью уменьшения массы и размера ТЖК и обеспечения стабильности активных веществ. Предложены состав и технология получения ТЖК на основе КГЭ, включающего ГЭ синюхи голубой, ГЭ боярышника и ГЭ пустырника. Разработаны технологические параметры наполнения ТЖК, подтверждена стабильность лекарственного препарата в течение двух лет.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты проведенных экспериментальных исследований раскрывают новые сведения о химическом составе и фармакологической активности ГЭ синюхи голубой, ГЭ боярышника и ГЭ пустырника и их комбинации. На основании полученных данных предложены методики качественного и количественного анализа основных БАВ ГЭ синюхи голубой, ГЭ боярышника, ГЭ пустырника и их комбинации, которые включены в проекты НД. Продемонстрировано

использование ГЭ в технологии ЛС в удобной для подобных экстрактов лекарственной форме – ТЖК с тиксотропной жидкостью. Предложены результаты изучения технологических свойств КГЭ и технология получения лекарственной формы - ТЖК с тиксотропной жидкостью на его основе. Установлена седативная активность разработанного КГЭ и ТЖК с тиксотропной жидкостью на его основе (Отчет о доклинических исследованиях лекарственного препарата «Седокомб», выполненных в НОРЦ «Фармация» РУДН приложен к диссертации).

Таким образом, представлена возможность расширения ассортимента растительных ЛС, обладающих седативной активностью.

Методология и методы исследования

Методология исследования построена на анализе данных российской и иностранной литературы, оценке степени научной изученности и разработанности данной темы, постановке цели и задач по теме исследования. В ходе работы были применены следующие методы анализа, включая прецизионные: ТСХ, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС, ГХ-ПИД, спектрофотометрия, математические методы обработки результатов.

Проведенное исследование базируется на рекомендациях ГФ РФ XIV и XV изд и ФЕАЭС. Статистическая обработка результатов выполнена согласно требованиям ГФ РФ, XV изд и ФЕАЭС с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel 2021».

В настоящей работе использованы ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника и ГЭ плодов боярышника, полученные по технологии, предоставленной ООО «Росбио»; обоснована и разработана технология КГЭ и ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе КГЭ.

Основные положения, выносимые на защиту

- Результаты анализа поисково-информационных данных, необходимых для создания ГКЭ из травы пустырника, плодов боярышника и травы синюхи голубой; получения ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе разработанного ГКЭ;

- Результаты изучения химического состава ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника и ГЭ плодов боярышника и КГЭ; показатели качества и результаты стандартизации ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника и КГЭ; технология получения КГЭ;

- Методики количественного определения основных действующих веществ: суммы флавоноидов в пересчете на рутин и гиперозид в исследуемых экстрактах спектрофотометрическим методом; количественного определения суммы сапонинов в пересчете на β -эсцин в экстракте травы синюхи голубой и в КГЭ спектрофотометрическим методом; результаты валидации разработанных методик; проекты НД на исследуемые экстракты;

- Технологические свойства КГЭ, включающего ГЭ синюхи голубой, ГЭ боярышника и ГЭ пустырника; состав и технология получения лекарственной формы ТЖК на основе КГЭ; основные данные лабораторного регламента на разработанный лекарственный препарат;
- Результаты стандартизации и проект НД для ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе КГЭ, включающего ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ плодов боярышника и ГЭ травы пустырника.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспортам научных специальностей 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия по пунктам 2, 3, 5, 6, 7 и 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств по пункту 2.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждена проведением достаточного количества экспериментальных исследований с использованием физико-химических методов анализа на поверенном оборудовании приборного парка ЦКП (НОЦ) РУДН. Полученные результаты статистически обработаны, методики валидированы согласно ГФ РФ XV. В работе также исследован максимально доступный объём литературных научных источников (российских и зарубежных авторов).

Основные положения работы и результаты исследования доложены на международной научной конференции «90 лет – от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы» ФГБНУ ВИЛАР, Москва, 2021; на международной научной конференции молодых учёных «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» ФГБНУ ВИЛАР, Москва, 2020; на международной научно-практической конференции: «The 23th international congress phytopharm 2019» Санкт-Петербург, 2019 г; на II и III международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» Москва, 2019, 2020 г; на VII научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» ФГБНУ ВИЛАР, Москва, 2019.

Апробация работы проведена на заседании кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО РУДН, протокол № 8 от 01.03.2024 г.

Внедрение результатов в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебные программы дополнительного профессионального образования ЦКП (НОЦ) РУДН (акт внедрения от 07.02.2022), кафедры фармации медицинского института Северо-Восточного федерального уни-

верситета имени М. К. Аммосова (акт внедрения № 05–322 от 29.09.2023). Разработанные методики количественного анализа флавоноидов и сапонинов внедрены в лабораторную практику лаборатории изучения инновационных способов доставки ЛС и метаболомики НОРЦ «Фармация» РУДН (акт внедрения от 07.02.2022). Разработаны проекты НД на ГЭ синюхи голубой, ГЭ боярышника и ГЭ пустырника, КГЭ и на ТЖК на основе комплексного растительного экстракта «Седокомб». Разработан лабораторный регламент на ТЖК на основе комплексного растительного экстракта «Седокомб».

Получено Свидетельство о регистрации коммерческой тайны (ноу-хау) РУДН «Фармацевтическая композиция седативного действия (КГЭ из травы пустырника, травы синюхи голубой и плодов боярышника)» № 017–06/03-01-21-5.

Личный вклад автора

Автор диссертационного исследования принимал участие в постановке целей и задач, в выборе объектов и заготовке материалов для исследования, в получении всех исследуемых густых экстрактов на производственной площадке ООО «Росбио» и ЦКП (НОЦ) РУДН. Химико-фармацевтический инструментальный анализ на всех используемых в работе приборах и технологические виды работ на технологическом оборудовании, описанном в диссертации, проведены лично автором работы; сопровождал и ассистировал проведение доклинического изучения препарата «Седокомб», проводимого в НОРЦ «Фармация» РУДН. Вклад автора является определяющим на всех этапах фармакогностического и технологического исследования. В работах, проводимых с соавторами, принимал непосредственное участие в аналитической и экспериментальной работах, в научном аргументировании и резюмировании полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации автором опубликовано 12 печатных работ: 2 научные статьи в журналах, входящих в международную базу данных (Scopus и Ch Abc); 2 научные статьи - в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 1 свидетельство о регистрации коммерческой тайны (ноу-хау) РУДН.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 256 страницах машинописного текста, содержит 79 таблиц, 22 рисунков и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), описания характеристики материалов и методов исследования (вторая глава), результатов стандартизации ГЭ плодов боярышника, ГЭ травы пустырника и ГЭ травы синюхи голубой и КГЭ, включающего ГЭ

плодов боярышника, ГЭ травы пустырника и ГЭ травы синюхи голубой (третья глава), результатов разработки состава и технологии ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе КГЭ (четвертая глава), общих выводов, списка литературы, включающего 249 источников, из которых 148 иностранных и 12 приложений. В приложение вынесены данные по отчету о доклиническом исследовании седативного действия лекарственного препарата «Седокомб» (приложение А), Заключение комиссии по биоэтике (приложение Б), проекты нормативной документации (приложение В и Г), акты о внедрении результатов диссертационного исследования (приложение Д), свидетельство о регистрации коммерческой тайны (приложение Е), лабораторный регламент (приложение Ж), сертификаты качества вспомогательных веществ 17 «твердый жир, полисорбат 80 и твердые желатиновые капсулы» (приложения И, К и Л) и данные по стабильности лекарственного препарата без консерванта и с консервантом «Седокомб» в естественных условиях в течение двух лет (приложения М и Н).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Лекарственное растительное сырье для получения экстрактов предоставлено ООО «Росбио», которое культивирует лекарственные растения в Тульской области. Получение ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника и ГЭ плодов боярышника проводили на производственной площадке и по технологии, предоставленной ООО «Росбио», с использованием лабораторной модели вакуумного роторного испарителя Simax (Чехия). Воздушно сухое сырье измельчали и экстрагировали (соотношение сырье: экстрагент (этанол) 1:5) при постоянном перемешивании. Нагревали при температуре 40°C в течение двух часов. Полученное извлечение отстаивали в прохладном месте в течение 2–3 суток, фильтровали и подвергали вакуумному сгущению при температуре 40°C (давление -0,09- (-0,095) Мпа) в течение 24 часов. При получении извлечения из травы синюхи, поскольку сырье содержит сапонины, использовали пеногаситель – нерафинированное подсолнечное масло. Произведенные указанным способом густые экстракты представляли собой: густую массу темно-коричневого цвета с характерным запахом (трава синюхи голубой), темно-зеленовато-коричневого цвета с характерным запахом (трава пустырника), темно-зеленовато-коричневого цвета с характерным запахом (плоды боярышника).

КГЭ получали путем смешивания ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника в соотношении 70:20:10 (получили густую массу темно-коричневого цвета, с характерным запахом). Подобранный соотношение ГЭ должно обеспечивать наилучшее седативное действие и является результатом анализа данных литературы.

Индивидуальные густые экстракты и КГЭ были стандартизированы.

Спецификации показателей качества густых экстрактов разработаны в соответствии с требованиями Фармакопеи ЕАЭС, ГФ XV издания, включая ОФС.1.4.1.0021» Экстракты».

В ходе работы использованы пластинки «Сорбфил» (Россия) размером 10x15 см (для ТСХ); стандартные образцы (СО) фирмы Sigma-Aldrich (рутин, гиперозид; β -эсцин, макро-микроэлементы); реактивы, растворители, отвечающие требованиям соответствующей НД.

Для инструментального анализа - спектрофотометр CARY-100 VARIAN (США); газовый хроматограф (Agilent Technologies., США); газовый хроматограф (Varian 3900 Saturn 2100T., США) с масс-спектрометрическим детектором Saturn 2100T; хроматограф ВЭЖХ Agilent Technologies (США) с диодноматричным детектором и тройным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6430; атомно-эмиссионный спектрометр (Varian 720-ES., США) с индуктивно-связанной плазмой; атомно-абсорбционный спектрометр (Varian AA 240, GTA 120., США) с пламенной и электротермической атомизацией; микроволновая система (МВ-печь/система) с контролем температуры (Milestone Ethos).

Вспомогательные вещества, использованные для разработки состава и технологии ТЖК с тиксотропной жидкостью, зарегистрированы в РФ, разрешены к применению, отвечали требованиям по всем показателям качества ГФ XV и соответствующим НД (ТЖК производства ООО «Капсугель», партия № 3617363, годен до: 05.2026 г., корпус и крышка капсул: белые непрозрачные). Для определения динамической вязкости капсульной массы применяли тестер ротационный вискозиметр «Реотест-2».

Для определения показателей качества ТЖК с тиксотропной жидкостью применяли тестеры фирмы ERWEKA (Германия); тестер для определения распадаемости твердых дозированных лекарственных препаратов Sotax «DT2» и система контроля растворения твердых лекарственных форм DISTEK «EVOLUTION 6100».

ТЖК получали на капсулонаполняющей машине Harro Höfliger «Modu C LS» с модулем для наполнения тиксотропной жидкостью. Тиксотропная жидкость на основе КГЭ представляла собой жидкость, вязкость которой изменялась при разных температурах, что обеспечило возможность наполнения ТЖК.

Выбор тиксотропной жидкости для наполнения ТЖК обусловлен рядом получаемых преимуществ: улучшение биодоступности плохо растворимых ЛС; использование минимального количества вспомогательных веществ, способных выполнять комбинированные функции наполнителя, разбавителя, дезинтегранта, смазочного материала и др.; использование ГЭ в твердой лекарственной форме; возможность использования ЛС с низкой температурой плавления; обеспечение однородности содержимого капсул и их стабильности; повышение скорости высвобождения ЛС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение элементного состава густых экстрактов

Состав макро и микроэлементов, входящих в фитопрепараты, вносит вклад в общее фармакологическое действие. Следовательно, определение элементного состава полученных густых экстрактов представляет интерес для дальнейшей оценки возможностей их использования. Содержание макро- и микроэлементов в густых экстрактах определено сочетанием методов ЭТААС и АЭС-ИСП. Результаты определения представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Содержание макро и микроэлементов густых экстрактов методом (АЭС - ИСП)

Название объекта	Элемент (PPM)										
	Fe	Ca	K	Mg	Mn	Al	Ba	Cu	Ni	Sr	Zn
ГЭ травы синюхи голубой	59,72	2085,24	25881,60	988,89	7,10	13,14	6,56	5,38	3,06	7,85	37,59
ГЭ травы пустырника	31,03	1544,06	31008,23	1146,73	5,68	10,05	5,50	11,25	1,63	6,57	28,85
ГЭ плодов боярышника	29,12	1685,75	4344,36	538,20	6,41	12,56	6,65	6,87	0,63	7,57	45,41
КГЭ	39,64	1766,11	20188,86	890,65	6,42	12,56	6,25	7,86	1,87	7,30	37,39

Таким образом, в результате проведенного исследования были обнаружены в образцах ГЭ плодов боярышника, ГЭ травы пустырника, ГЭ травы синюхи голубой макро- и микроэлементы, являющиеся жизненно важными элементами (Ca, K, Mg, Fe, Mn). Остальные элементы (Al, Ba, Cu, Ni, Sr, Zn) представлены в незначительных количествах.

Согласно современным требованиям определено содержание тяжелых металлов и мышьяка в густых экстрактах методом, основанном на образовании окрашенных сульфидов, и методом атомно-абсорбционной спектроскопии; определены их количества. Установлено, что в густых экстрактах содержание тяжелых металлов не превышает допустимых пределов.

Определение содержания неомыляемой фракции в густых экстрактах методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией

Состав неомыляемой фракции представлен токоферолами, стеринами и жирными спиртами. Общее содержание токоферолов - 4,6 мг/100,0 г в ГЭ плодов боярышника, 4 мг/100,0 г в ГЭ травы пустырника и 8,6 мг/100,0 г в ГЭ травы синюхи голубой, причем большее относительное содержание из них показали формы δ -токоферола в ГЭ плодов боярышника и формы α -токо-

ферола в ГЭ травы пустырника и ГЭ травы синюхи голубой. Общее содержание стеринов в пересчете на внутренний стандарт -155,7 мг/100,0 г в ГЭ плодов боярышника, 592,7 мг/100,0 г в ГЭ травы пустырника и 95,9 мг/100,0 г в ГЭ травы синюхи голубой. Из них большее содержание показали β – ситостерин (в ГЭ плодов боярышника - 83,8 мг/100,0 г; в ГЭ травы пустырника - 303,9 мг/100,0 г); Δ^7 –стигмастерин - главный компонент стеринов ГЭ травы синюхи голубой (47,4 мг/100,0 г).

Идентификация полифенольных и терпеноидных соединений в густых экстрактах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией

Идентификацию соединений на хроматограммах ГЭ плодов боярышника, ГЭ травы пустырника и ГЭ травы синюхи голубой осуществляли путем сравнения времен удерживания выхода пиков и УФ– и масс–спектров исследуемых веществ со взятыми из опубликованных научных работ, посвященных исследованию подобных образцов методом ВЭЖХ–МС. Составы полифенольных и сапониновых соединений в густых экстрактах представлены на рисунке 1.

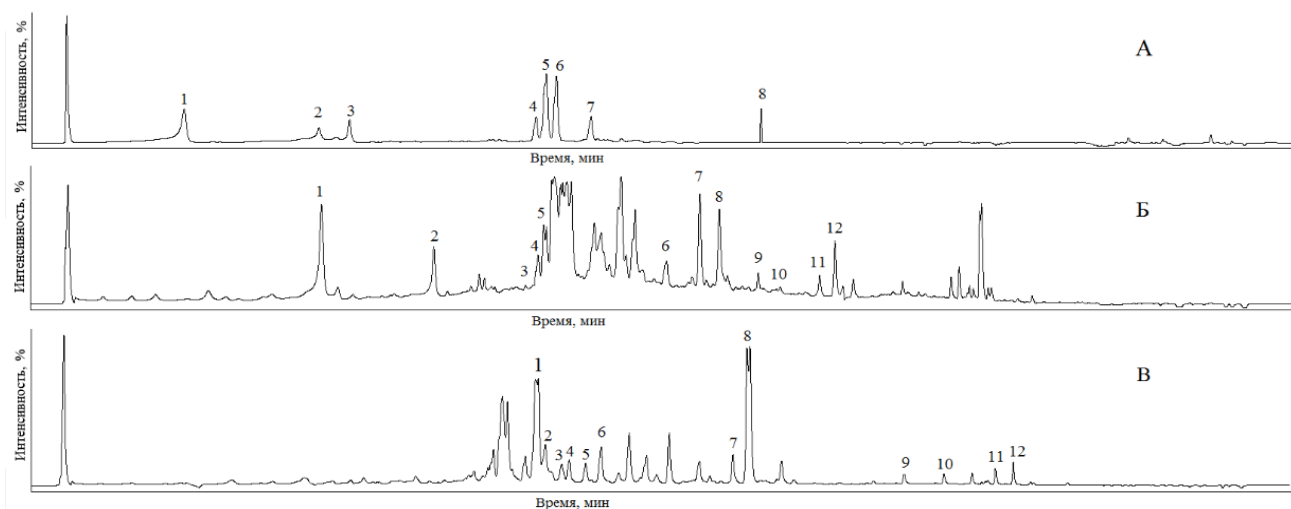


Рисунок 1 – Типичные хроматограммы ГЭ плодов боярышника (А), ГЭ травы пустырника (Б) и ГЭ травы синюхи голубой (В)

Таким образом, было установлено, что полученные результаты совпадали с литературными данными по содержанию полифенольных и сапониновых соединений в исследуемых растительных ЛС: в экстракте пустырника найдены оксикоричные кислоты, флавоноиды (преимущественно флавонолгликозиды), иридоиды (гарпагид, вербаскозид и др.); в экстракте боярышника обнаружены оксикоричные кислоты, флавоноиды (преимущественно флавонолгликозиды); в экстракте травы синюхи голубой подтверждено содержание флавоноидов (флавонолгликозидов и флавоггликозидов), а также тритерпеновых сапонинов.

Стандартизация индивидуальных густых экстрактов и комбинированного густого экстракта

Согласно требованиям ГФ XV стандартизацию исследуемых ЛС проводили по показателям: описание, идентификация, потеря в массе при высушивании, спирт этиловый, тяжелые металлы, масса содержимого упаковки, микробиологическая чистота и количественное содержание. Для качественного анализа густых экстрактов разработаны качественные реакции, ТСХ, УФ-спектрофотометрическое определение и методики ВЭЖХ с целью определения флавоноидов и тритерпеновых сапонинов.

Количественная оценка содержания основных групп биологических активных веществ в густых экстрактах

Количественное определение суммы флавоноидов

Анализ фармакогностических и фармакологических данных и результаты собственных исследований показали, что основными БАВ изучаемых ЛС являются флавоноиды и сапонины, которые будут обеспечивать седативную активность, а также благоприятно воздействовать на сердечно-сосудистую систему.

Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин

Определение содержания суммы флавоноидов проведено методом дифференциальной спектрофотометрии с алюминия хлоридом в спиртовой среде. По данным литературы максимум поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом находится при длине волны 411 ± 5 нм, что подтверждено в наших исследованиях для СО рутина и испытуемых растворов, полученных из ГЭ травы пустырника, ГЭ травы синюхи голубой и КГЭ. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Метрологические характеристики методики КО суммы флавоноидов

Название экстракта	F	$\bar{X}$, %	S	P, %	t (p, f)	$\Delta\bar{X}$	E, %
ГЭ травы синюхи голубой	5	2,34	0,087	95	1,96	0,091	3,71
ГЭ травы пустырника	5	1,64	0,140	95	1,96	0,015	4,49
КГЭ	5	4,45	0,019	95	1,96	0,020	2,94

Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид (для плодов боярышника)

За основу взята методика ГФ XIV ФС.2.5.0061.18 «Боярышника плоды». Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 -Метрологические характеристики методики КО суммы флавоноидов

Название экстракта	F	$\bar{X}$, %	S	P, %	t (p, f)	$\Delta\bar{X}$	E, %
ГЭ плодов боярышника	5	0,67	0,019	95	1,96	0,020	2,94

В результате проведенных исследований разработаны методики количественного определения суммы флавоноидов в исследуемых густых экстрактах. Ошибка количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин и на гиперозид ($n=5$) не превышала 5,0 %. Валидация методик проведена в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012. Методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин и на гиперозид применима в интервале от 0,1 до 100 % от номинального значения содержания флавоноидов. Для стандартизации КГЭ выбрана методика определения содержания флавоноидов в пересчете на рутин.

Количественное определение суммы тритерпеновых сапонинов

Определение содержания суммы тритерпеновых сапонинов было проведено методом спектрофотометрии окрашенных продуктов реакции с серной кислотой концентрированной. По данным литературы максимум поглощения β -эсцина находится при длине волны 282 ± 5 нм, что подтверждено в наших исследованиях для СО β -эсцина и испытуемых растворов, полученных из ГЭ травы синюхи голубой и КГЭ. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Метрологические характеристики методики КО суммы тритерпеновых сапонинов

Название экстракта	F	$\bar{X}$, %	S	P, %	t (p, f)	$\Delta\bar{X}$	E, %
ГЭ травы синюхи голубой	5	23,31	0,10	95	1,96	0,08	0,44
КГЭ	5	17,50	0,12	95	1,96	0,07	1,01

Таким образом, разработаны методики количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов в ГЭ синюхи голубой и в КГЭ. Ошибка количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на β -эсцин ($n=5$) не превышала 5,0 %. Валидация методики проведена в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012. Методика количественного определения суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на β -эсцин применима в интервале от 0,1 до 100 % от номинального значения содержания тритерпеновых сапонинов.

На основании полученных данных о качественном и количественном составе действующих веществ и свойств ГЭ плодов боярышника, ГЭ травы пустыrnика и ГЭ травы синюхи голубой и КГЭ определены основные показатели качества и подготовлены проекты спецификаций, положенные в основу проектов НД.

Проект спецификации на КГЭ представлен в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели качества КГЭ

Показатели качества	Нормы (допустимые пределы) *	Ссылки на методы испытаний
Описание	Густая масса темно-коричневого цвета, с характерным запахом, со слегка горьковатым вкусом.	Визуальный ГФ РФ ОФС «Экстракты»
Идентификация Флавоноиды	На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции с флуоресценцией желтого цвета на уровне зоны СО рутина и СО гиперозида а также не менее двух зон адсорбции с флуоресценцией голубого цвета ниже и выше зоны адсорбции СО гиперозида; допускается обнаружение других зон адсорбции.	ТСХ ФЕАЭС 2.1.2.26. или ГФ РФ ОФС «Тонкослойная хроматография»
Сапонины	На хроматограмме испытуемого раствора должно наблюдаться не менее 3 зон адсорбции коричневого цвета и над ними не менее 3 зон адсорбции розово-фиолетового цвета; допускается обнаружение других зонадсорбции.	
Флавоноиды	УФ-спектр испытуемого раствора в области от 250 до 500 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны (411 ± 5) нм. (раздел «Количественное определение»).	УФ-спектрофотометрия ФЕАЭС 2.1.2.24. или ГФ РФ ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»
Сапонины	УФ-спектр испытуемого раствора в области от 200 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны (284 ± 2) нм.	
Потеря в массе при высушивании экстрактов	Не более 25,0%	Весовой ФЕАЭС 2.1.8.16. или ГФ РФ, ОФС «Потеря в массе при высушивании»
Спирт этиловый	Спирт этиловый – не более 0,5 % (5000 ppm)	Метод дистилляции или ГХ ГФ РФ ОФС «Определение спирта этилового в ЛС»
Тяжелые металлы	Не более 0,001 %	ФЕАЭС 2.1.4.8. или ГФ РФ ОФС «Тяжелые металлы», метод 1.
Масса (объем) содержимого упаковки	В соответствии с требованиями	ФЕАЭС 2.1.9.17. Масса (объем) содержимого упаковки или ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки»
Микробиологическая чистота	Категория 3.2	Чашечный агаровый метод ФЕАЭС, 2.1.6.6., 2.1.6.7, 2.3.1.2. или ГФ РФ, ОФС «Микробиологическая чистота»

Продолжение таблицы 5

Показатели качества	Нормы (допустимые пределы) *	Ссылки на методы Испытаний
Количественное определение Флавоноиды	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое вещество должно быть не менее 2%.	Спектрофотометрия ФЕАЭС 2.1.2.24. или
Сапонины	Содержание суммы сапонинов в пересчете на β -эсцин и абсолютно сухое вещество должно быть не менее 15%.	ГФ РФ ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»

Предложенный проект спецификации включен в проект НД на КГЭ.

Разработка состава и технологии твердых желатиновых капсул с тиксотропной жидкостью на основе комбинированного густого экстракта

На основании теоретических расчетов по известным литературным данным (М.Д. Машковский, книга «Лекарственные средства» 2012 г., С.Я. Соколов, книга «Фитотерапия и фитотерапевтика» 2000 г., Государственный реестр ЛС [Электронный ресурс]), а также по результатам предварительных исследований, установлены доза КГЭ в одной капсуле (407 мг КГЭ) и размер твердой желатиновой капсулы - 0. Указанная доза (407 мг) обеспечивает необходимую дозу флавоноидов и сапонинов при ее трехкратном использовании в течение суток (суточная доза КГЭ – 1,22 г, где содержится 50 мг флавоноидов в пересчете на рутин и 200 мг сапонинов в пересчете на β -эсцин).

На основании предварительных исследований, а также с целью повышения удобства дозирования и применения, увеличения биодоступности действующих веществ и устойчивости экстрактов к воздействию внешних факторов, в качестве лекарственной формы выбраны ТЖК с тиксотропной жидкостью. КГЭ представляет собой густую массу, плохо дозируемую при заполнении ТЖК. Исследования динамической вязкости КГЭ в зависимости от градиента скорости сдвига при разных значениях температуры показали, что КГЭ имеет достаточно большую вязкость, что не позволит проводить наполнение ТЖК в капсулонаполняющей машине (Реограммы течения КГЭ при температуре 35 °C и 40 °C представлены на рисунках 2-3). Поэтому необходимо было вводить вспомогательные вещества.

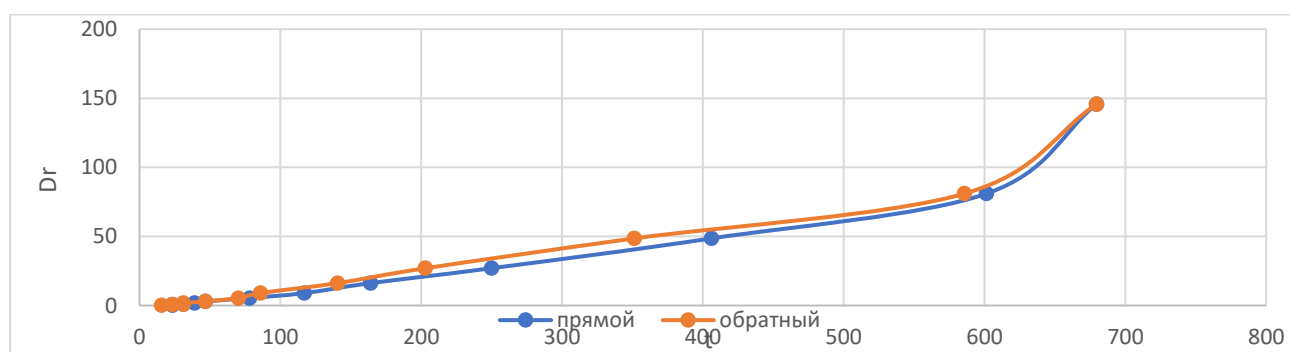


Рисунок 2 - Реограмма течения КГЭ при температуре 40 °C

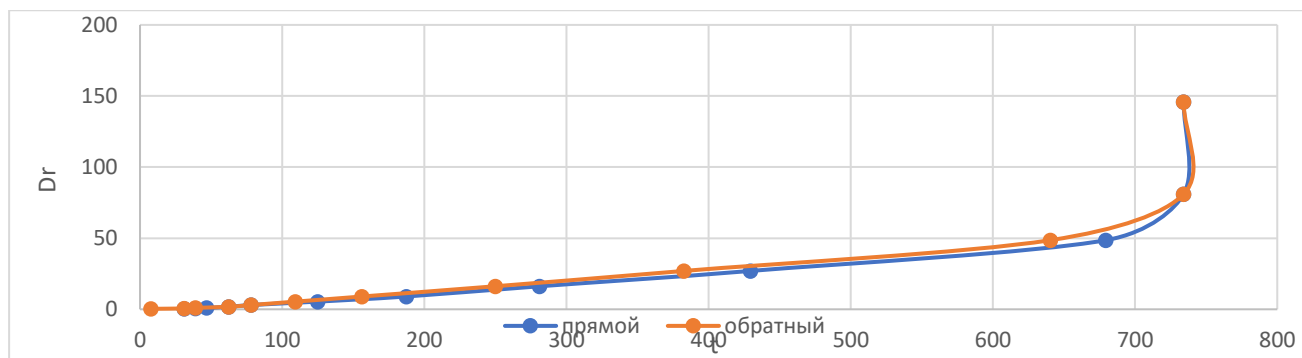


Рисунок 3 - Реограмма течения КГЭ при температуре 35 °С

Далее проведен анализ растворимости КГЭ в воде, водно-этанольных смесях, изучена смешиваемость КГЭ с расплавом твердого жира при температуре 36–37 °С. Установлено, что КГЭ плохо растворим в воде при комнатной температуре, наилучшее растворение достигается в 70–90 % спирте. Поскольку КГЭ имеет гидрофильную природу при смешивании его с твердым жиром образуется неоднородная смесь. Для получения однородной смеси (эмульсии) необходимо вводить поверхностно-активные вещества (ПАВ). В ходе анализа литературных данных и экспериментальной работы выбран неионогенный ПАВ (полисорбат 80).

Исходя из технологических свойств полученной капсульной массы, апробировано 6 составов с разными вспомогательными веществами, наработано 6 модельных смесей капсульной массы с КГЭ. Основными критериями выбора составов были технологические характеристики полученных капсул (внешний вид, объем капсульной массы, вязкость, однородность капсульной массы). Аналитическим параметром отбора служило содержание суммы флавоноидов и суммы сапонинов в капсуле (количественное определение). Для обеспечения однородности распределения КГЭ во вспомогательных веществах использовали связывающее вещество, солюбилизатор (соразтворитель) - полисорбат 80. Экспериментальные составы предложены в таблице 6.

Таблица 6 - Составы модельных смесей для капсулирования

#	Наименование компонента	Функция	Составы, мг					
			№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
1	КГЭ	Активный ингредиент	407,0	407,0	202,6	300,0	407,0	407,0
2	ТЖ	Наполнитель (основа)	-	-	399,4	-	195,0	192,0
3	ПЭГ 1500	пластификатор, связывающее вещество	140,1	128,0	-	-	-	-
4	ПЭГ 400		54,9	54,9	-	-	-	-
5	Аэросил	Эмульгатор	-	12,1	-	-	-	-
6	Неусилин	скользящее вещество	-	-	-	302,0	-	-
7	Полисорбат 80	Неионогенный ПАВ	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
8	α-токоферол	Консервант	-	-	-	-	-	3,0

Состав №1 расслоился при хранении, хотя при смешивании и дозировании был однородной массой. Состав №2 оказался слишком вязким для дозирования в ТЖК. Состав №3 на основе твердого жира сохранял однородность при хранении, однако он содержал в два раза меньше КГЭ

и увеличенное количество твердого жира. Состав №4 также сохранял однородность при хранении, содержание КГЭ в нем было снижено до 300 мг, поскольку неусилин имеет большую удельную площадь поверхности, что не позволяет получить необходимую дозировку комбинированного густого экстракта в капсуле № 0. Неусилин в дальнейшей работе не использовали. Состав №5 был выбран для дальнейших исследований, так как обладал наиболее оптимальной консистенцией, обеспечивающей дозирование при автоматизированной подаче в капсулы, и сохранял однородность при хранении. Состав № 6 по составу был практически аналогичен составу №5, но включал в качестве стабилизатора альфа-токоферол. Для дальнейшей разработки выбраны составы № 5 и 6, которые были наработаны в достаточном количестве и заложены на хранение. В последующем обосновании разработки лекарственной формы использовали состав № 5.

Качественный и количественный состав разработанного препарата представлен в таблице 7.

Таблица 7 - Состав лекарственного препарата «Седокомб» на одну капсулу

Компонент	Количество	Спецификация
Действующее вещество:		
КГЭ	407,0 мг	Проект НД
Вспомогательные вещества:		
Твёрдый жир	193,0 мг	Евр. Ф. *, Ф. США *
Твин 80	5,0 мг	Евр. Ф. *, Ф. США *
Номинальная масса содержимого капсулы	605,0 мг	
Капсула твёрдая желатиновая №0 (АО «ЭЙ СИ Джи Лукапс», Хорватия; Капсугель, Бельгия)	1 шт. (95,0 мг)	
Корпус капсулы:		
Титана диоксид (E171)	1,333%	
Желатин	до 100%	
Крышечка капсулы:		
Титана диоксид (E171)	1,333%	
Желатин	до 100%	
Номинальная масса капсулы с содержимым	700,0 мг	
* Действующее издание		

С целью разработки технологических режимов автоматического наполнения ТЖК с тиксотропной жидкостью выбранного состава установлены температура плавления и застывания капсульной массы и реологических свойств. Температура плавления - $36,4 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, температура застывания - $34,8 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$.

Изучение реологических свойств

Результаты представлены на рисунке 4.

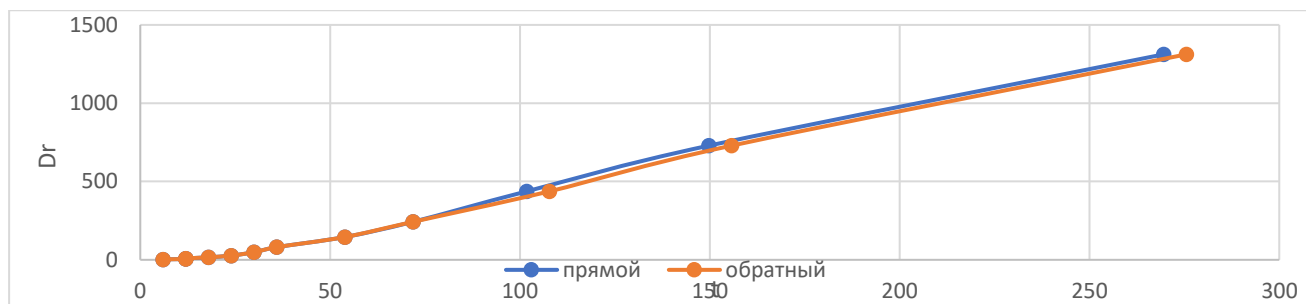


Рисунок 4 - Реограмма течения капсульной массы при температуре 40 °C

Таким образом, динамическая вязкость капсульной массы при повышении температуры до 40 °C падает почти до значений ньютоновских жидкостей. Однако различие значений предельных напряжений сдвига и динамической вязкости на восходящей и нисходящей кривой реограмм указывает на то, что капсульная масса в незначительной степени еще сохраняет свойства структурированных систем. То есть, оптимальная температура наполнения капсульной массы должна быть не выше 40 °C, так как дальнейшее нагревание практически не будет влиять на вязкость системы, а энергозатраты в этом случае значительно возрастут. Аналогично была определена оптимальная температура капсульной массы для ввода КГЭ в твёрдый жир и гомогенизации капсульной массы, что соответствует 40 ± 1 °C.

На основании полученных данных, отмечаются хорошо выраженные петли гистерезиса, при этом «восходящая» кривая, характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой, характеризующей восстановление системы, и объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения. Наличие восходящих и нисходящих кривых петли гистерезиса указывает на то, что капсульная масса обладает тиксотропными свойствами.

С целью исследования влияния температуры и продолжительности перемешивания на однородность капсульной массы проводили испытание с помощью рамной мешалки при температурах от 35 до 45 °C. Капсульная масса, нагретая до определенной температуры, перемешивалась в реакторе при скорости вращения мешалки 50 об/мин. Установлено оптимальное время перемешивания - 30 минут при 40 °C.

С целью подтверждения агрегативной стабильности капсульной смеси по содержанию БАВ и их однородности дозирования, проведен анализ данной смеси после ее нагревания до 40 ± 1 °C. Результаты анализа подтвердили агрегативную стабильность капсульной смеси при указанной температуре, что делает возможным использовать данный режим в разрабатываемой технологии получения лекарственной формы ТЖК. На основании проведенных исследований выбран состав ТЖК с тиксотропной жидкостью «Седокомб» (см. таблицу 7).

На рисунках 5 и 6 представлены профили высвобождения флавоноидов и сапонинов соответственно из капсул «Седокомб», определяемые на приборе DISTEK «EVOLUTION 6100» согласно требованиям ГФ XIV ОФС 1.4.2.0014.15 и ФЕАЭС 2.1.9.3.

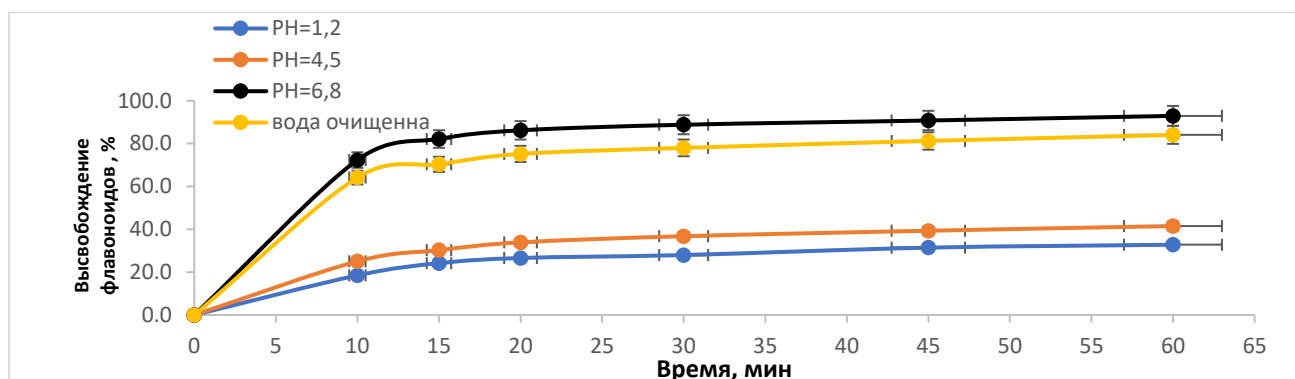


Рисунок 5 - Профиль высвобождения флавоноидов из ТЖК «Седокомб»

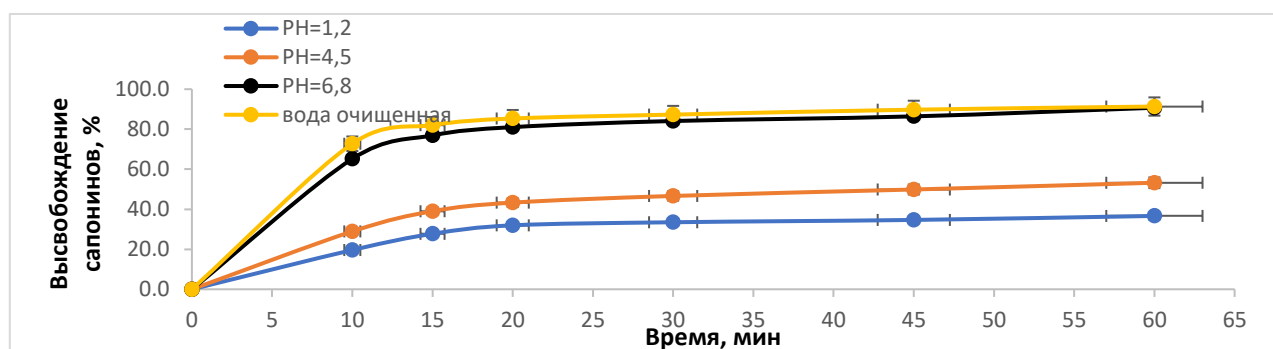


Рисунок 6 - Профиль высвобождения сапонинов из ТЖК «Седокомб»

Полученные данные свидетельствуют, что наибольшее высвобождение флавоноидов и сапонинов из разработанных ТЖК происходит в буферной среде при pH 8,6, что соответствует pH кишечника. Определение показателей качества лекарственного препарата «Седокомб» проведено с учетом требований Фармакопеи ЕАЭС и ОФС 1.4.1.0005. «Капсулы» ГФ XV издания. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Показатели качества лекарственного препарата «Седокомб»

Показатели качества	Нормы (допустимые пределы) *	Ссылки на методы испытаний
Описание	Твердые капсулы № 0 коричневого цвета, содержимое капсул – пастообразная масса от желто-коричневого до коричневого цвета.	Визуальный ГФ РФ, ОФС «Капсулы»
Идентификация Флавоноиды	На хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции с флуоресценцией желтого цвета на уровне зоны СО рутина и СО гиперозида а также не менее двух зон адсорбции с флуоресценцией голубого цвета ниже и выше зоны адсорбции СО	ТСХ ФЕАЭС 2.1.2.26. или ГФ РФ ОФС «Тонко- слойная хроматогра- фия»

Продолжение таблицы 8

Показатели качества	Нормы (допустимые пределы) *	Ссылки на методы испытаний
Идентификация Флавоноиды Сапонины	гиперозида; допускается обнаружение других зон адсорбции. На хроматограмме испытуемого раствора должно наблюдаться не менее 3 зон адсорбции коричневого цвета и над ними не менее 3 зонадсорбции розово-фиолетового цвета; допускается обнаружение других зонадсорбции.	ТСХ ФЕАЭС 2.1.2.26. или ГФ РФ ОФС «Тонко- слойная хроматогра- фия»
Флавоноиды	УФ-спектр испытуемого раствора в области от 250 до 500 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны (411 ± 5) нм. (раздел «Количественное определение»).	УФ-спектрофотомет- рия ФЕАЭС 2.1.2.24. или ГФ РФ ОФС «Спек- трофотометрия в ульт- рафиолетовой и ви- димой областях»
Сапонины	УФ-спектр испытуемого раствора в области от 200 до 400 нм должен иметь максимум поглощения при длине волны (282 ± 2) нм.	
Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата	От 559,7 мг до 650,3 мг ($605,0 \text{ мг} \pm 7,5 \%$) 18/20 капсул - не более $\pm 7,5 \%$; 2/20 капсул - не более $\pm 15 \%$.	ФЕАЭС, 2.1.9.5. или ГФ РФ ОФС «Одно- родность массы дози- рованных лекар- ственных форм»
Однородность до- зирования Флавоноиды Сапонины	$AV \leq 15$ $AV \leq 15$	ФЕАЭС 2.1.9.14 или ГФ РФ ОФС. «Одно- родность дозирова- ния»
Распадаемость таблеток и кап- сул	Капсулы должны полностью распадаться в воде за 15 минут.	ФЕАЭС, 2.1.9.1. или ГФ РФ, ОФС «Распа- даемость таблеток и капсул»
Испытание на растворение Флавоноиды Сапонины	Не менее 75% в течение 30 мин	ФЕАЭС, 2.1.9.1. или ГФ РФ, ОФС. «Рас- творение»
Микробиологиче- ская чистота	Категория ЗБ	ФЕАЭС, 2.1.6.6., 2.1.6.7, 2.3.1.2. или ГФ РФ, ОФС «Мик- робиологическая чи- стота» Чашечный агаровый метод
Количественное определение Флавоноиды	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин и абсолютно сухое вещество должно быть не менее 15 мг в одной капсуле.	Спектрофотометрия ФЕАЭС 2.1.2.24. или ГФ РФ ОФС «Спек- трофотометрия в ульт- рафиолетовой и ви- димой областях»
Сапонины	Содержание суммы сапонинов в пересчете на β -эсцин и абсолютно сухое вещество должно быть не менее 65 мг в одной капсуле.	

Разработанная спецификация положена в основу Нормативного документа по качеству.

Совместимости ингредиентов лекарственной формы друг с другом, выбранный режим хранения, корректность упаковки доказываются положительными результатами при исследовании стабильности лекарственного препарата «Седокомб» методом долгосрочного хранения. ТЖК с составом 5 и 6 показали одинаковую стабильность на протяжении всего срока исследования (2 года), поэтому окончательно был выбран состав № 5. Подобранный инертный носитель природного происхождения - твердый жир, включающий в состав насыщенные жирные кислоты позволяет сохранить стабильность растительного КГЭ в течение двух лет. Стабильность препарата оценивали по всем показателям качества.

Таким образом, разработана технология получения ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе КГЭ; проведена их стандартизация и установлен срок годности – 2 года.

В НОРИЦ «Фармация» РУДН проведены доклинические исследования разработанных ТЖК «Седокомб» (исследование седативного действия лекарственного препарата «Седокомб»). На модели «Приподнятый крестообразный лабиринт» проведено исследование седативной активности, а также изучена безопасность разработанного препарата «Седокомб» *in vivo* на лабораторных животных (крысы). Показано, что разработанный препарат проявляет седативную активность и не вызывает токсических явлений при применении.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ поисково-информационных данных, необходимых для создания КГЭ из ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника и ГЭ травы синюхи голубой; получения ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе разработанного КГЭ.

2. Изучен химический состав ГЭ травы синюхи голубой, ГЭ травы пустырника, ГЭ плодов боярышника и КГЭ. Методом АЭС-ИСП установлено содержание микро- и макроэлементов: железа, калия, кальция, магния и марганца; методом ГХ-МС определено преобладающее содержание токоферолов и стероидов; методом ВЭЖХ-МС подтверждено содержание флавоноидов (преимущественно флавонолгликозиды и флавоглюкозиды); сапонинов; иридоидов (гарпагид, вербаскозид и др.); оксикоричных кислот.

3. Разработаны спектрофотометрические методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин и на гиперозид в ГЭ травы пустырника, ГЭ травы синюхи голубой и КГЭ; и количественного определения суммы сапонинов в пересчете на β -эсцин в ГЭ травы синюхи голубой и в КГЭ. Проведена валидация разработанных методик. Относительная ошибка определения суммы флавоноидов и суммы сапонинов не превышает 5 %. Проведена стандартизация густых экстрактов и установлены показатели, необходимые для проведения контроля качества густых экстрактов согласно ГФ РФ XV и ФЕАЭС. Разработаны проекты НД на все исследуемые густые экстракты.

4. Изучены технологические свойства КГЭ с целью дальнейшей разработки лекарственной формы. Определена наиболее оптимальная комбинация твёрдого жира и КГЭ в соотношении 1:2, которая обеспечивает необходимую консистенцию массы и однородность дозирования капсулы. Разработаны состав и технология получения ТЖК на основе КГЭ, включающего ГЭ синюхи голубой, ГЭ боярышника и ГЭ пустырника; предложена технологическая схема; подготовлен лабораторный регламент на получение лекарственного препарата «Седокомб».

5. Проведена стандартизация и разработан проект НД для лекарственного препарата «Седокомб» в лекарственной форме ТЖК. Изучена стабильность разработанного лекарственного препарата в процессе хранения в естественных условиях по всем предложенным показателям качества и установлен срок годности 2 года. В НОРЦ «Фармация» РУДН подтверждена седативная активность разработанного КГЭ и ТЖК с тиксотропной жидкостью на его основе, доказана безопасность применения разработанного препарата «Седокомб» в экспериментах *in vivo* на лабораторных животных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследования расширяют знания о перспективности ГЭ плодов боярышника, ГЭ травы пустырника и ГЭ травы синюхи голубой, как ЛС растительного происхождения и их возможного использования самостоятельно и в комбинации. На основе КГЭ разработан лекарственный препарат седативного действия «Седокомб» (ТЖК с тиксотропной жидкостью), который можно рекомендовать к дальнейшему исследованию и внедрению в медицинскую и фармацевтическую практику. Разработанные в ходе исследований подходы к получению и стандартизации ЛС могут быть использованы в учебном процессе по курсу «Фармакогнозия» и «Технология получения лекарств» для высших учебных заведений, а также могут быть представлены на семинарах по дополнительному профессиональному образованию фармацевтических работников.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе диссертационного исследования данные планируется, используя в дальнейшем для проведения доклинических и клинических исследований с целью внедрения разработанного лекарственного препарата - ТЖК с тиксотропной жидкостью на основе КГЭ Седокомб в медицинскую и фармацевтическую практику. Разработанные подходы к технологии ТЖК с тиксотропной жидкостью будут использованы в курсе промышленной фармации для студентов фармацевтических факультетов и отделений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Hajjar, F.** Quantitative determination content for the Residual Organic Solvents in a combined drug based on Jacob's Ladder herbs, motherwort herbs and hawthorn fruit by GC- FID/ **F. Hajjar, S.V. Goriainov, O.G. Potanina** // **Research J. Pharm. and Tech.** – 2022.– Vol. 15(8). – P. 3669-3673. [Scopus]
2. Phytochemical Study of the Composition of the Unsaponifiable Fraction of Various Vegetable Oils by Gas Chromatography–Mass Spectrometry / S.V. Goriainov, C.A. Esparza, **F. Hajjar**, [et al.] // **Journal of Analytical Chemistry.** – 2021.– Vol. 76. – № 14. – P. 1635–1644. [Scopus]
3. **Хажжар, Ф.** Преимущества выбора состава комбинированного растительного лекарственного средства седативного действия / **Ф. Хажжар, О.Г. Потанина, Р.А. Абрамович**// **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2022. – Т.25. – № 6. – С. 46–50.
4. **Хажжар, Ф.** Определение суммы тритерпеновых сапонинов в комбинированном лекарственном средстве на основе пустырника, синюхи голубой и боярышника методом спектрофотометрии/ **Ф. Хажжар, О.Г. Потанина** // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2021. – Т.24. – № 12. – С. 41–45.
5. Ноу-хау № № 017-06/03-01-21-5. Фармацевтическая композиция седативного действия (комбинированный густой экстракт из травы пустырника, травы синюхи голубой и плодов боярышника): опубл. 2021 / **Ф. Хажжар, С.В. Горяинов, О.Г. Потанина**, [и др.]; заявитель РУДН.
6. **Хажжар, Ф.** Обоснование выбора состава, комбинированного растительного ЛС седативного действия / **Ф. Хажжар, О.Г. Потанина** // Международная научная конференция «90 лет – от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы» Сб. науч. трудов, М., Москва, 10 – 11 июня 2021 года, ВИЛАР, 2021. – С. 515-520.
7. Стандартизация комбинированного ЛС на основе синюхи голубой, травы пустырника и плодов боярышника / **Ф. Хажжар, С.В. Горяинов, О.Г. Потанина**, [и др.] // Международной научной конференции молодых учёных «Современные тенденции развития технологий здоровье сбережения», Сб. науч. трудов, М., Москва, 16-17 декабря 2020 года, ВИЛАР, 2020. – С. 313-321.
8. Определение тяжёлых металлов в трехкомпонентном седативном лекарственном растительном препарате / **Ф. Хажжар, С.В. Горяинов, О.Г. Потанина**, [и др.] // III Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» Сб. науч. трудов, Москва, 25 ноября 2020 года, РУДН, 2020. – С. 127-130.
9. Determination of the amount of flavonoid in *Polemonium caeruleum* L. extract using spectrophotometry / **F. Hajjar, R.A. Abramovich, O.G. Potanina**, [et al.] // VII международная научно-практическая конференция «Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы», Сб. науч. трудов, Москва, 2 апреля 2019 года, РУДН, 2019. – С. 121-124.

10. **Hajjar, F.** Flavonoids determination in the spissum extract of *Polemonium caeruleum* L. herb / **F. Hajjar**, O.G. Potanina, R.A. Abramovich. // The 23th international congress phytopharm «Reviews on clinical pharmacology and drug therapy» Сб. науч. трудов, Saint-Peterburg, 1-3 July 2019 года. – С.56.

11. Содержание флавоноидов в густом экстракте травы пустырника / **Ф. Хажжар**, С.В. Горяинов, О.Г. Потанина, [и др.] // II Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» Сб. науч. трудов, Москва, 25 октября 2020, РУДН, 2020. – С. 254-257.

12. Стандартизация густого экстракта из плодов боярышника / **Ф. Хажжар**, С.В. Горяинов, О.Г. Потанина, [и др.]// VII научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровье сбережения» Сб. науч. трудов, М., Москва, 12-13 декабря 2019 года, ВИЛАР, 2019. – С. 335-343.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛС	–	Лекарственное средство
БАВ	–	Биологически активные вещества
НД	–	Нормативная документация
ГФ РФ	–	Государственная фармакопея Российской Федерации
ОФС	–	Общая фармакопейная статья
ВЭЖХ	–	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГХ	–	Газовая хроматография
ТСХ	–	Тонкослойная хроматография
ПИД	–	Пламенно-ионизационный детектор
МС	–	Масс-спектрометрия
АЭС-ИСП	–	Эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
ЭТААС	–	Атомно - абсорбционная спектрометрия с пламенной и электротермической атомизацией
ТЖК	–	Твердая желатиновая капсула
КГЭ	–	Комбинированный густой экстракт
ГЭ	–	Густой экстракт