

На правах рукописи



НГУЕН ТХИ НГАН

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ФИТОЭКСТРАКТОВ
СТОЛБИКОВ С РЫЛЬЦАМИ КУКУРУЗЫ И КОРНЕЙ СОЛОМОЦВЕТА
ДВУЗУБОГО**

14.04.01 – Технология получения лекарств

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Санкт-Петербург

2019 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Каухова Ирина Евгеньевна доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Жилякова Елена Теодоровна доктор фармацевтических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, заведующая кафедрой фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии

Джавахань Марина Аркадьевна доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», ведущий научный сотрудник экспериментально-технологического отдела

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» ноября 2019 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.088.01, созданного на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (197227, г. Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д.14) и на сайте организации (<https://sites.google.com/a/pharminnotech.com/dissovet>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.088.01,
кандидат фармацевтических наук, доцент



Орлов А.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время, несмотря на распространённость лекарственных средств, полученных методом химического синтеза, лекарственные препараты растительного происхождения показывают эффективность при лечении или профилактике различных заболеваний. Фитопрепараты характеризуются широким спектром фармакологического действия, малой токсичностью при длительном применении. Действие указанных средств обусловлено присутствием в них различных групп биологически активных веществ. При этом в качестве активных субстанций нередко используются суммарные растительные экстракты в комбинации с индивидуальными биологически активными ингредиентами растительного или синтетического происхождения. Поэтому поиск новых эффективных лекарственных средств и разработка лекарственных форм на основе растительных субстанций остаются важнейшими задачами современной фармации.

На основании анализа данных литературы и собственных исследований представляется актуальной разработка технологии комбинированного лекарственного препарата, предлагаемого в качестве диуретического средства для лечения артериальной гипертонии на основе доступного лекарственного сырья: столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого и активной фармацевтической субстанции рутина.

Столбики с рыльцами кукурузы много лет применяются в народной и официальной медицине разных стран мира. Современные фармакологические исследования показали, что, кроме желчегонного, диуретического, гемостатического действия, они еще обладают противовоспалительным, нейропротекторным, гипогликемическим, антидиабетическим действиями.

Соломоцвет двузубый – тропическое растение из семейства амарантовых, применяющиеся в народной и официальной китайской и вьетнамской медицинах для лечения различных заболеваний. В медицине чаще используется корень, который содержит биологически активные соединения, такие как тритерпеновые сапонины, фитостероиды (экдистерон, инокостерон, рубостерон), полисахариды, аминокислоты, алкалоиды и кумарины. Экстракт корней соломоцвета двузубого снижает содержание холестерина в крови, повышает тонус матки, замедляет ритм сердечных сокращений и применяется как противовоспалительное при артритах и простудных заболеваниях, так и диуретическое при заболеваниях почек и гипертонической болезни.

Рутин как лекарственное вещество обладает широким спектром фармакологического действия. Он проявляет антиоксидантную, цитопротекторную, вазопротекторную, антиканцерогенную, нейропротекторную и кардиопротекторную активности.

Степень разработанности темы исследования. Физико- химические свойства и фармакологическая активность рутина как фармацевтической субстанции были широко изучены российскими и зарубежными учеными: Ковальский И. В. (2015), Riaz H. (2018), Chua L. S. (2013), Sharma S. (2013), Khan M.M. (2012), Nassiri-Asl M. (2013) и др. Фитохимический состав и фармакологическая активность биологически активных соединений столбиков с рыльцами кукурузы, соломоцвета двузубого рассмотрена в работах: Дворникова Л.Г (2013), Никифорова Е.Б (2007), Hasanudib K. (2012), Vifitha T. (2017), He X. (2017), Jiang Y. (2014), Cheng Q. (2014).

Однако, предлагаемая фитокомпозиция экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого в комбинации с рутином ранее нигде не описывалась. Технология получения лекарственного средства на основе данной фитокомпозиции разработана впервые.

Цель и задачи исследования. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства, включающего рутин и фитоэкстракты столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого.

Для реализации данной цели необходимо решить следующие основные задачи:

1. Провести сравнительный фитохимический анализ партий сырья столбиков с рыльцами кукурузы, заготовленных в России и Вьетнаме. Изучить числовые и технологические показатели качества столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого.
2. Разработать технологию извлечений из столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого, обогащенных БАВ с использованием ультразвука. Провести оптимизацию процесса экстракции сырья и определить режимы экстрагирования.
3. Разработать технологию сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого. Обосновать и предложить для стандартизации основные показатели качества полученных фитоэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого.
4. Разработать состав и технологию гранул композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого с рутином. Установить показатели качества гранул.
5. Предложить технологическую схему получения твердых желатиновых капсул с гранулами композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого с рутином. Разработать проект спецификации на комбинированное лекарственное средство на основе фитоэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого.
6. Провести фитохимический анализ шротов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого. Изучить возможность использования их в качестве энтеросорбентов.
7. Провести фармакологические исследования композиции, включающей фитоэкстракты столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого и рутина.

Научная новизна исследования.

Обосновано соотношение сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета и рутина в композиции для создания лекарственного средства, предлагаемого в качестве диуретического средства для лечения артериальной гипертонии. На основании фармакологических исследований показано, что композиция, включающая фитоэкстракты столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого и рутина в соотношении 1:3:1 обладает выраженной антигипоксической и диуретической активностью.

Впервые теоретически и экспериментально обоснован состав комбинированного лекарственного средства в виде гранул на основе композиции сухих фитоэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого с рутином в твердых желатиновых капсулах.

Проведено фитохимическое исследование шротов столбиков кукурузных рылец и корней соломоцвета двузубого. Установлено присутствие в шроте столбиков кукурузных рылец водорастворимых полисахаридов ($2,49 \pm 0,13\%$) и пектиновых веществ ($2,86 \pm 0,11\%$), в шроте корней соломоцвета двузубого - водорастворимых полисахаридов ($6,50 \pm 0,34\%$) и пектиновых веществ ($9,02 \pm 0,68$).

Теоретическая и практическая значимость. В результате применения трехфакторного эксперимента математико-статистического планирования по методу Бокса-Уилсона разработана оптимальная технология экстрактов столбиков кукурузных рылец и корней соломоцвета двузубого.

Разработана технология гранул композиции сухих экстрактов столбиков кукурузных рылец, корней соломоцвета и рутина в твердых желатиновых капсулах. Предложены основные показатели качества.

Предложена технологическая схема получения твердых желатиновых капсул с гранулами композиции фитоэкстрактов кукурузных рылец, корней соломоцвета двузубого и рутина. Разработана НД (спецификация качества) на комбинированное лекарственное средство – гранулы на основе фитоэкстрактов и рутина в твердых желатиновых капсулах.

Изучена адсорбционная активность шротов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого и проведена оценка возможности создания на их основе энтеросорбентов. Установлено, что шрот столбиков с рыльцами кукурузы и шрот корней соломоцвета двузубого обладают адсорбционной способностью в 2 раза выше, чем у микрокристаллической целлюлозы.

Материалы по разработке технологии экстрагирования, получения и стандартизации сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета используются в учебном процессе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в лекционном курсе и практических занятиях дисциплины «Технология фитопрепаратов» факультета промышленной технологии лекарств по направлению подготовки 18.03.01 Химическая технология, квалификация – прикладной бакалавр (Акт внедрения от 09.09.2019 г.).

Технологии получения сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого и гранул на основе композиции полученных экстрактов с рутином в твердых желатиновых капсулах, были апробированы в лабораторно-промышленных условиях ЗАО «Санкт-Петербургский институт Фармации». Полученные опытные партии сухих экстрактов и гранул на основе композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого с рутином в твердых желатиновых капсулах по показателям качества соответствовали требованиям разработанных НД- спецификаций качества (Акт апробации от 05.09.2019 г.).

Методология и методы исследования. Обоснованность результатов диссертационной работы подтверждается тем, что в ней использованы современные методы исследования, аппаратное и приборное оснащение. Методология исследования включает научно обоснованную и целесообразно организованную последовательность действий, включающую информационно-исследовательский, фитохимический, аналитический, технологический, биофармацевтический и фармакологический блок.

При выполнении работы использованы физико-химические, фитохимические, технологические, биофармацевтические и фармакологические методы исследований. Статистическую обработку результатов исследований проводили с применением программ MS Office Excel 2010 и статистической программы «Statistica 6.0» в соответствии с требованиями, обозначенными в ГФ XIV.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов обеспечивается посредством адекватного использования современных фитохимических, физико-химических, технологических и фармакологических методов исследования. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций основана на соответствующем литературном и экспериментальном материале.

Основные результаты работы диссертации доложены и обсуждены на: VII, VIII, IX Всероссийских научных конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация-потенциал будущего» (2017г., 2018г., 2019 г. Санкт-Петербург); VI Всероссийской научно - практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (2018г., Санкт-Петербург); Международной научно-практической конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного фармаколога Адели Федоровны Гаммерман (1888-1978) «V Гаммермановские чтения» (2019 г., г. Санкт-Петербург); XXIII Международном конгрессе «Фитофарм» (2019 г., г. Санкт-Петербург).

Связь задач исследования с планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки лекарственных растений, новых или модифицированных фармацевтических субстанций и препаратов».

Положения, выносимые на защиту:.

- 1 Технология получения сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета и показатели их качества.
- 2 Состав и технология гранул композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета и рутин в твердых желатиновых капсулах. Основные показатели качества.
- 3 Технологическая схема получения твердых желатиновых капсул с гранулами на основе композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета и рутин. Разработанное НД (спецификация качества) на лекарственное средство - гранулы на основе композиции сухих экстрактов и рутин в твердых желатиновых капсулах.
- 4 Фитохимическое изучение шрота столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого. Результаты исследования адсорбционной способности шрота по красителю метиленовому синему.
- 5 Основные результаты фармакологических исследований композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого и рутин.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Поиск, систематизация, обобщение и анализ литературных данных, осуществление экспериментальной работы, анализ полученных результатов, оформление их в виде научных публикаций выполнены автором самостоятельно. Личный вклад автора составил не менее 85 %

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, а именно пункту 3 – разработка технологии получения субстанции и готовых лекарственных форм, пункту 4 – исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 3 в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России».

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав экспериментальных исследований, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, содержит 44 таблиц и 30 рисунков. Список литературы включает 127 источников, в том числе 96 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Обзор литературы

В обзоре литературы дана фитохимическая характеристика, фармакологическая активность и медицинское применение столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого, как перспективных растительных субстанции для разработки лекарственных средств. Рассмотрена ультразвуковая экстракция, как современный и перспективный метод извлечения БАВ из лекарственного растительного сырья. Дано обоснование выбора лекарственных форм для композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и соломоцвета двузубого в сочетании с рутином в виде гранул в твердых желатиновых капсулах.

Глава 2. Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования использовали партии столбиков с рыльцами кукурузы (СРК), приобретенные в аптечной сети, производства АО «Красногорск лексредства», и корней соломоцвета двузубого (КСД), приобретенные в фирме VIETMЕС, г.Ханой, Вьетнам, сырье было заготовлено в 2016 г. Товароведческие показатели сырья определяли в соответствии с требованиями ГФ XIV издания и Вьетнамской ГФ V изд. Для идентификации флавоноидов и сапонинов использовали достоверные образцы (СО) лютеолина, рутина и олеаноловой кислоты. Количественное определение БАВ проводили методом УФ-спектрометрии с использованием спектрофотометров СФ-2000 (Россия) и «Shimadzu» UV1240 mini (Япония). Экстрагенты и вспомогательные вещества, использованные в технологии экстрактов, гранул по показателям качества отвечали требованиям ГФ XIV, ФС или соответствующей НД. Для определения показателей качества полученных полупродуктов и гранул в твердых желатиновых капсулах применяли тестеры фирмы ERWEKA (Германия). В главе описаны методы, методики и приборы, использованные для анализа растительного сырья, извлечений, сухих экстрактов и гранул в твердых желатиновых капсулах. Фармакологические исследования были проведены в Центре экспериментальной фармакологии ФГБУ ВО СПХФУ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных компьютерных программ Excel в соответствии с требованиями ГФ XIV и методик анализа.

Глава 3. Фитохимическое исследование столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого

Для оценки качества используемого лекарственного растительного сырья (ЛРС) был проведен товароведческий и фитохимический анализ по стандартным методикам, описанным в ГФ XIV издания.

Проведенный товароведческий анализ образцов сырья показал, что числовые показатели всех видов сырья соответствуют требованиям НД. Таким образом, используемые партии сырья признаны доброкачественными.

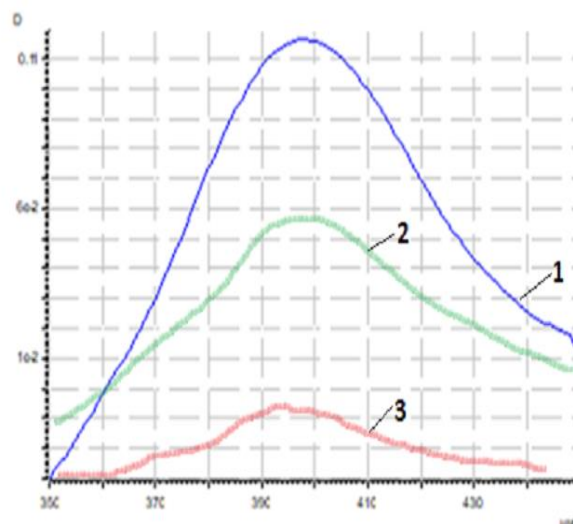
Определена степень набухаемости и технологические показатели сырья. На основании анализа экспериментальных данных установлено, что сырье обладает плохой сыпучестью и низкой насыпной массой.

В результате фитохимического анализа выявлено наличие в СРК флавоноидов, сапонинов, полисахаридов, дубильных веществ и аминокислот, в КСД установлено наличие сапонинов, кумаринов, полисахаридов, аминокислот и алкалоидов (таблица 1). Методом ТСХ были идентифицированы в СРК –флавоноид лютеолин; в КСД - тритерпеновый сапонин, производное олеаноловой кислоты.

Проведен сравнительный фитохимический анализ сырья столбиков с рыльцами кукурузы, заготовленных в России и во Вьетнаме. Установлено, что содержание флавоноидов в СРК, заготовленных в России, превышает содержание флавоноидов в СРК, произрастающих во Вьетнаме, почти в три раза (таблица 2, рисунок 1)

Таблица 2. Результаты сравнительного количественного определения суммы флавоноидов в СРК, заготовленных в России и Вьетнаме, в пересчете на лютеолин

Метрологические характеристики	СРК, заготовленные в России	СРК, заготовленные в Вьетнаме
f	4	4
\bar{X}_{cp}	0,41	0,13
S^2	$6,3 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-6}$
S	0,025	0,0014
P	0,95	0,95
t(P,f)	2,78	2,78
ΔX	0,035	0,002
$\epsilon, \%$	8,5	1,51



1-СО лютеолин; 2- Извлечение СРК, заготовленные в России; 3- Извлечение СРК, заготовленные в Вьетнаме

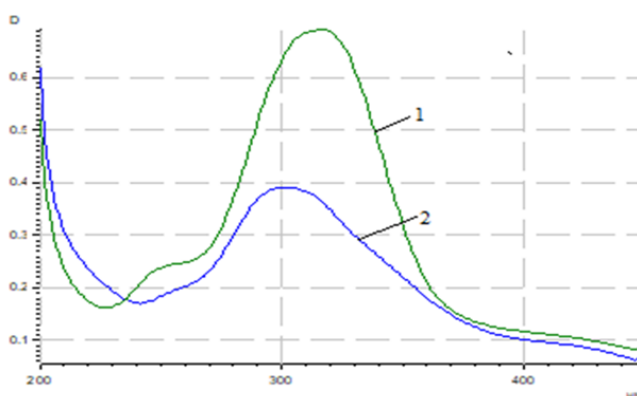
Рисунок 1. Дифференциальный спектр поглощения флавоноидов извлечения СРК с $AlCl_3$ ($\lambda=399$ нм)

На основании полученных результатов в дальнейших исследованиях использовали СРК, заготовленные в России с содержанием суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин $0,410 \pm 0,035\%$.

Содержание суммы сапонинов в КСД в пересчете на олеаноловую кислоту составило $2,76 \pm 0,04\%$ (таблица 3, рисунок 2).

Таблица 3. Результаты количественного определения суммы сапонинов в КСД в пересчете на олеаноловую кислоту.

f	\bar{X}_{cp}	S^2	S	P	t(P,f)	ΔX	$\epsilon, \%$
4	2,76	$6,33 \cdot 10^{-3}$	0,025	0,95	2,78	0,035	1,27



1-СО кислоты олеаноловой; 2-Извлечение КСД после гидролиза

Рисунок 2. Спектр поглощения продуктов реакции сапонинов с кислотой серной концентрированной

Таблица 1- Качественный анализ основных групп БАВ в ЛРС

Группа БАВ	Реакция обнаружения	Эффект реакции	Результаты (наличие/отсутствие) (+/-)	
			Столбики с рыльцами кукурузы	Корень соломоцвета двузубого
Флавоноиды	Цианидиновая реакция	Красно-оранжевое окрашивание	+	-
	Реакция с алюминия хлоридом	Лимонно-желтое окрашивание	+	-
Дубильные вещества	Реакции осаждения : с 1 % водным раствором желатинны	Осадок, помутнение	+	-
	Реакция с 1% раствором железно- аммонийных квасцов	Образование черно- зеленого окрашивания	+	-
	Реакция с бромной водой	Осадок	+	-
Аминокислоты	Реакция с 0,1% раствором нингидрина	Сине-фиолетовое окрашивание	+	+
Кумарины	Лактонная проба	Ярко-желтое окрашивание	-	+
	Реакция азосочетания	Красное окрашивание	-	+
Сапонины	Проба на пенообразование	Образование пены	+	+
	Реакция с 10% раствором свинца ацетата	Образование белого осадка	+	+
Полисахариды	Спиртовое осаждение	Белый аморфный осадок	+	+
Алкалоиды	Реакции осаждения с реактивом Вагнера, реактивом Драгендорфа, 1% водным раствором фосфорно- молибденовой кислоты.	Образование осадков	-	+
Антрацен- производные	Реакция со щелочью	Окрашивание аммиачного слоя	-	-
	Сублимация	Красное или фиолетовое окрашивание	-	-

Глава 4. Разработка технологии экстрактов кукурузы столбиков с рыльцами и корней соломоцвета двузубого, обогащённых БАВ с использованием ультразвука

Для изучения эффективности извлечения БАВ (флавоноидов из СРК и сапонинов из КСД) от условий проведения процесса экстракции из сырья получали спиртоводные извлечения, варьируя значениями следующих факторов: степень измельчения, время экстрагирования, концентрация этанола в экстрагенте, соотношение сырье: экстрагент и температурный режим. Результаты исследований представлены на рисунках 3 и 4.

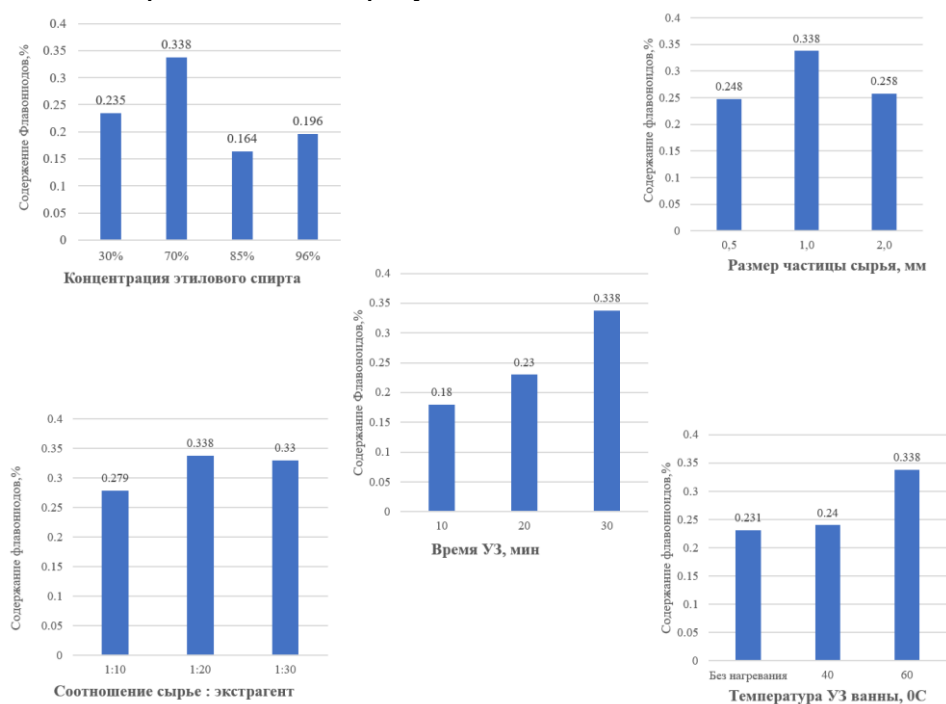


Рисунок 3. Влияние различных факторов на процесс экстрагирования флавоноидов из СРК

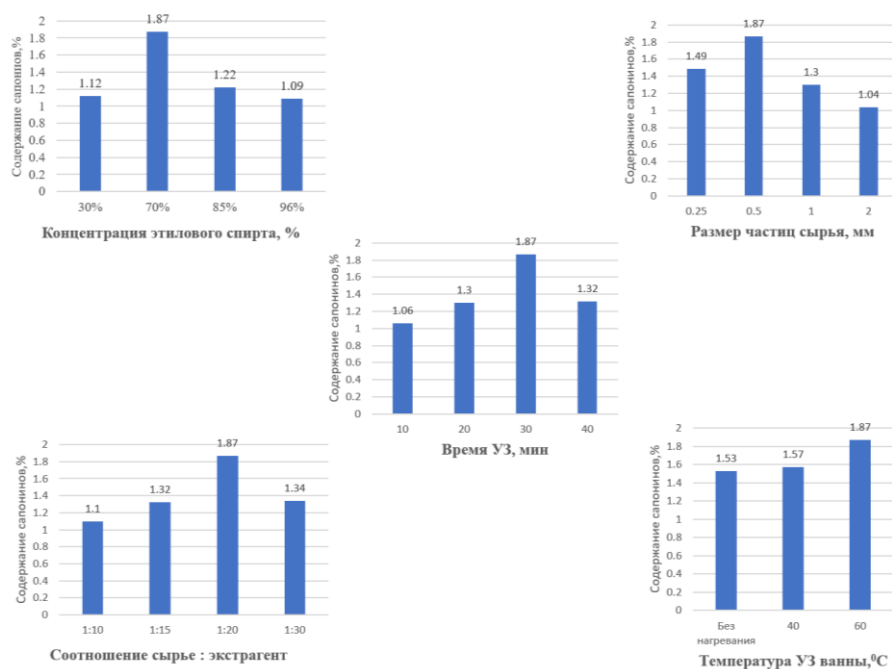


Рисунок 4. Влияние различных факторов на процесс экстрагирования сапонинов из КСД

Установлено, что наибольший выход флавоноидов из СРК достигается при условиях: экстрагент - 70% этиловый спирт; степень измельчения сырья – 1,0 мм, время УЗ экстракции - 30 мин, соотношение сырья и экстрагента - 1:20, температура УЗ бани - $60 \pm 2^\circ\text{C}$. Параметры экстрагирования сапонинов из КСД: экстрагент - этиловый спирт 70%; степень измельчения

сырья - 0,5 мм; соотношение сырья и экстрагента - 1:20; температура УЗ ванны - 60 ± 2 °С и время УЗ экстракции - 30 мин.

С целью оптимизации процесса экстракции был использован метод Бокса-Уилсона, имеющий широкое применение в фармацевтике. Для получения информации о влиянии каждого фактора на выход исследуемых БАВ из сырья варьировали каждый фактор на двух уровнях. Для сокращения количества экспериментов использовали дробную реплику типа 2^{k-1} . Опыты осуществляли согласно рандомизированной матрице по 2-м параллельным пробам для 2-х ступеней экстракции. Процесс экстрагирования в данных условиях описывали уравнением вида:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3$$

Оптимизация процесса экстрагирования флавоноидов столбиков с рыльцами кукурузы

І ступень экстрагирования

Факторы, уровни и интервалы их варьирования представлены в таблице 4.

Таблица 4. Факторы, уровни и интервалы их варьирования

X _i	Фактор	Уровень			Интервал варьирования
		нижний	основной	верхний	
X ₁	Время УЗ экстракции, мин.	20	25	30	5
X ₂	соотношение сырье : экстрагент	1:15	1:17,5	1:20	1:2
X ₃	температура, °С	40	50	60	10

Процесс экстракции флавоноидов из СРК в данных условиях описывается уравнением:

$$Y = 66,18 + 0,94X_1 + 4,14X_2 + 3,02X_3$$

Согласно критерию Фишера полученная математическая модель адекватно отражает процесс экстракции в пределах эксперимента. Значимым являются коэффициенты при X₂ и X₃. Согласно полученной модели параметр оптимизации возрастает с увеличением значений факторов X₂ и X₃.

ІІ ступень экстрагирования

Факторы, уровни и интервалы их варьирования представлены в таблице 5.

Таблица 5. Факторы, уровни и интервалы их варьирования

X _i	Фактор	Уровень			Интервал варьирования
		нижний	основной	верхний	
X ₁	Время УЗ экстракции, мин.	15	20	25	5
X ₂	Соотношение сырье : экстрагент	1:10	1:12,5	1:15	1:2,5
X ₃	Температура, °С	40	50	60	10

Процесс экстракции в данных условиях описывается следующим уравнением

$$Y = 81,89 - 2,53X_1 + 2,53X_2 + 5,28X_3$$

Согласно критерию Фишера полученная математическая модель также адекватно отражает процесс экстракции флавоноидов из СРК в пределах эксперимента. Значимым в выбранных интервалах варьирования факторов является коэффициент при X₃ (температура УЗ ванны). Так как максимальное значение температуры нагрева УЗ ванны составляет 75°С, поэтому для мысленных опытов выбрали температуру УЗ ванны 60°С, значения времени контакта фаз и соотношения сырье: экстрагент, соответствующие основному уровню варьирования.

Таким образом, при проведении двухступенчатой ультразвуковой экстракции с технологическими параметрами, представленными в таблице 6, была получена вытяжка с выходом флавоноидов 97,18 %, содержание экстрактивных веществ 28,95 %.

Таблица 6. Технологические параметры экстракции флавоноидов СРК

Степень	Время экстракции, мин.	Температура УЗ ванны, °С	Модуль экстракции	Выход флавоноидов, %	Экстрактивные вещества, %
1	20	60	1:19	77,68±1,21	23,12±1,87
2	20	60	1:12,5	88,33±2,27	5,83±0,07
Σ				97,18±1,71	28,95±1,94

Оптимизация процесса экстрагирования сапонинов корней соломоцвета двузубого
І ступень экстрагирования

Факторы, уровни и интервалы их варьирования представлены в таблице 7.

Таблица 7. Факторы, уровни и интервалы их варьирования

X _i	Фактор	Уровень			Интервал варьирования
		нижний	основной	верхний	
X ₁	Время УЗ экстракции, мин.	20	25	30	5
X ₂	Соотношение сырье : экстрагент	1:10	1:12,5	1:20	1:2,5
X ₃	Температура, °С	40	50	60	10

Процесс экстракции в данных условиях описывается следующим уравнением

$$Y = 72,56 + 1,28X_1 - 5,44X_2 + 2,04X_3$$

Значимыми являются коэффициенты при X₂. Согласно полученной модели параметр оптимизации возрастает уменьшением значений фактора X₂.

ІІ ступень экстрагирования

Факторы, уровни и интервалы их варьирования представлены в таблице 8.

Таблица 8. Факторы и интервалы их варьирования

X _i	Фактор	Уровень			Интервал варьирования
		нижний	основной	верхний	
X ₁	Время УЗ, мин.	15	20	25	5
X ₂	Соотношение сырье : экстрагент	1: 6	1:8	1:10	1:2
X ₃	Температура, °С	40	50	60	10

Процесс экстракции в данных условиях описывается следующим уравнением

$$Y = 62,37 - 3,19X_1 - 3,58X_2 + 2,99X_3$$

При этом все коэффициенты являются значимыми. Согласно полученной модели параметр оптимизации возрастает с уменьшением значений факторов X₁ и X₂, увеличением значений факторов X₃.

Таким образом, при проведении двухступенчатой ультразвуковой экстракции с технологическими параметрами, представленными в таблице 9, была получена вытяжка с выходом сапонинов 94,59±2,05, содержание экстрактивных веществ в ней составило 43,90 ±0,44%.

Таблица 9. Технологические параметры экстракции сапонинов КСД

Степень	Время экстракции, мин.	Температура УЗ ванны, °С	Модуль экстракции	Выход сапонинов, %	Экстрактивные вещества, %
1	25	50	1:10	78,40±0,3	38,01±0,12
2	16	55	1:6	75,28±1,75	5,89±0,32
Σ				94,59±2,05	43,90±0,44

Сухой экстракт получали по технологической схеме, включающей стадии получения первичного извлечения, его очистки, выпаривания и сушки. Первичное извлечение получали методом двухступенчатой ультразвуковой экстракции. С целью очистки полученное извлечение отстаивали в плотно закрытой емкости при температуре 5–8 °С в течение 3 суток. После отстаивания извлечение фильтровали через фильтр. Очищенную вытяжку выпаривали под вакуумом при температуре 60±2°С до вязкой консистенции на роторном пленочном испарителе. Сушку сгущённых вытяжек проводили в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60±2°С до остаточного влагосодержания в экстракте не более 5%. Сухой экстракт измельчали до размера частиц 0,5 – 1,0 мм.

По разработанной технологии был налажен серийный выпуск экстрактов из 5 партий сырья. Стандартизацию сухих экстрактов проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV по основным показателям качества: внешний вид, подлинность, содержание действующих веществ и потеря в массе при высушивании. На основании данных о качественном и количественном составе и свойствах СЭ СРК и КСД были определены показатели качества, представленные в таблицах 10 и 11

Таблица 10. Спецификация показателей качества СЭ СРК

Наименование показателя	Метод контроля	Норма	Характеристика СЭ СРК
Описание	Органолептический, ГФ XIV	Порошок с размером частиц от 0,1 до 0,5 мм, красно-коричневого цвета, со специфическим запахом.	Соответствует
Подлинность	ТСХ	Метод ТСХ в системе н-бутанол уксусная кислота – вода (4:1:5), пластинки СОРБФИЛ. После обработки пластинок 2% раствором алюминия хлорида в спирте этиловом обнаружено пятно желтого цвета с $R_f = 0.89 \pm 0,01$ (совпадающее по окраске и значению со стандартом лютеолина)	Соответствует
Содержание флавоноидов (в пересчете на лютеолин), %	Дифференциальная спектрофотометрия	Не менее 2,0 %	2,41 ±0,07
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ XIV	Не более 5,0 %	3,24±0,31
Микробиологическая чистота	ГФ XIV	Категория 3Б	Соответствует
Упаковка	Двойные пакеты из полиэтилена		Соответствует
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С		Соответствует

Таблица 11. Спецификация показателей качества СЭ КСД

Наименование показателя	Метод контроля	Норма	Характеристика СЭКСД
Описание	Органолептический, ГФ XIV	Порошок с размером частиц от 0,1 до 0,5 мм, от золотисто – коричневого до желто-коричневого цвета, со слабым специфическим запахом и сладким вкусом.	Соответствует
Подлинность	ТСХ	Метод ТСХ в системе: н- бутанол –этанол – 25% раствор аммиака (7:2:5), пластинки СОРБФИЛ. После обработки пластинок 20% раствором серной кислоты обнаружено одно пятно, совпадающее по окраске (фиолетового цвета) и значению R_f ($0,9 \pm 0,01$) со стандартом олеаноловой кислоты	Соответствует
Содержание сапонинов (в пересчете на олеаноловую кислоту), %	Спектрофотометрия	Не менее 5,0 %	$5,75 \pm 0,34$
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ XIV	Не более 5,0 %	$2,76 \pm 0,05$
Микробиологическая чистота	ГФ XIV	Категория 3Б	Соответствует
Упаковка	Двойные пакеты из полиэтилена		Соответствует
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С		Соответствует

Глава 5. Разработка состава и технологии гранул композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого с рутинном в твердых желатиновых капсулах

Сухие экстракты, как растительные активные субстанции, выпускаются различных пероральных лекарственных формах, в частности в твердых желатиновых капсулах, которые обладают удобством дозирования и применения. При разработке и изготовлении лекарственных форм на основе сухих экстрактов важное значения имеют их технологические и физико-химические характеристики.

В результате определения технологических и физико-химических свойств сухих экстрактов, а также субстанции рутина, установлено, что все исследуемые субстанции обладают неудовлетворительными технологическими свойствами и сухие экстракты являются







гигроскопичными. В связи с этим, для их совмещения в одной лекарственной форме был использован метод гранулирования.





Предварительно, на основании фармакологических исследований был рекомендован состав композиции, включающий фитоэкстракты кукурузных рылец и корней соломоцвета двузубого и рутин в соотношении 1:3:1.

В качестве вспомогательных веществ были исследованы: лактоза безводная, магния карбонат, кальция карбонат, крахмал кукурузный и микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ 101). В качестве увлажняющего раствора были изучены водные растворы спирта с концентрациями от 60% до 96%, а также 5%-ный этанольный раствор поливинилпирролидона (ПВП). В составе композиции содержится рутин, который обладает низкой растворимостью в воде. Поэтому для улучшения равномерности смешения, повышения смачиваемости и показателя растворимости в состав композиции вводили твин-80 (составы №9 и №10).

Исследовано 10 составов с разными вспомогательными веществами. Составы и внешний вид полученных гранул представлены в таблице 12.

Таблица 12. Состав гранулятов и их фракционный состав

№	Состав	Внешний вид	Фракционный состав (размер гранул),%	
			менее 0,25мм	от 0,25 до 1,0мм
1	Композиция - 60 % Лактоза - 39 % Аэросил - 1 % Спирт 96% - 35 мл на 100 г смеси		14,16±0,03	85,84±0,92
2	Композиция - 60 % Лактоза - 39 % Аэросил - 1 % Спирт 70% - 16 мл на 100 г смеси		7,89±0,08	92,11±1,02
3	Композиция - 60 % Лактоза - 39 % Аэросил - 1 % Р-р ПВП 5% в 90% спирте - 18 мл на 100 г смеси		54,11±0,32	45,89±0,81
4	Композиция - 60 % Магния карбонат - 30 % Крахмал кукуруз. - 10 % Спирт 70% - 15 мл на 100 г смеси		47,71±0,81	52,29±0,42
5	Композиция - 60 % Лактоза - 34 % Крахмал кукуруз. - 6 % Спирт 70% - 16 мл на 100 г смеси		5,46±0,05	94,54±1,05
6	Композиция - 60 % МКЦ - 10 % Кальция карбонат - 30 % Спирт 70% - 16 мл на 100 г смеси		12,55±0,06	87,45±0,54

7	Композиция - 60 % МКЦ - 10 % Лактоза - 30 % Спирт 70% - 14 мл на 100 г смеси		15,92±0,07	84,08±0,34
8	Композиция - 60 % МКЦ - 20 % Лактоза - 20 % Спирт 70% - 15 мл на 100 г смеси		27,16±0,41	72,84±0,24
9	Композиция - 60 % Твин-80 – 1% Лактоза - 40 % Спирт 70% - 14 мл на 100 г смеси		3,74±0,02	96,26±0,60
10	Композиция - 60 % Твин-80 – 1% Лактоза – 34 % Крахмал кукуруз. - 6 % Спирт 70% - 12 мл на 100 г смеси		7,38±0,04	92,65±0,72

Определены технологические показатели гранулятов (таблица 13). Установлено, что наиболее значимыми факторами для получения гранул надлежащего качества являются концентрация спирта в увлажняющем растворе и вид наполнителя. Применение для гранулирования 70% спирта оказалось оптимальным т.к. при этом достигается достаточная склеивающая способность, но сохраняется возможность ситового гранулирования – масса не прилипает к ситам и легко высушивается, сохраняя зернистую структуру. Лучшими наполнителями оказались лактоза безводная и сочетание лактозы с крахмалом, тогда как карбонаты магния и кальция (вар. 4 и 6) приводят к образованию непрочных гранул с большим количеством тонкой фракции. Таким образом, удовлетворительными технологическими свойствами обладали полученные грануляты составов № 2, 5, 9 и 10.

Изучены гигроскопичность гранулятов составов № 2, 5, 9 и 10. Установлено, что гранулят состава № 9 обладает наименьшим влагопоглощением. Показатели насыпной плотности, сыпучести, гигроскопичности и расчетные коэффициенты сжимаемости Карра и отношение Хауснера позволили оценить технологические свойства и пригодность гранул для фасовки в твердые желатиновые капсулы. Для изготовления препарата по совокупности свойств выбраны состав и технология по варианту 9. Состав массы для гранулирования представлен в таблице 14.

Таблица 14. Выбранный состав гранул в одной капсуле


№	Наименование компонентов	Содержание в одной капсуле, г
1	СЭСРК	0,06
2	СЭКСД	0,18
3	Рутин	0,06
4	Лактоза	0,20
5	Твин-80	0,3·10 ⁻³
6	Спирт 70%	0,04
	Итого	0,50

Таблица 13. Технологические свойства гранул сухих экстрактов СРК и КСД

№ вар. по табл. 12	Сыпучесть, г/сек *	Угол естеств. откоса, град	Потеря в массе при высуш. %	Время распада- емости,мин	Свободная насыпная плотность, кг/м ³	Предельная насыпная плотность, кг/м ³	Коэффициент сжимаемости Карра IC=100 (V ₀ – Vt)/V ₀	Коэфф. Хауснера HR = V₀/V_F
1	4.6	35	2.81	0.86	470	540	13	1,15
2	7.0	27	3.36	0.56	560	660	15,1	1,18
3	2.6	37	2.53	4.49	370	410	9,75	1,11
4	4.5	35	3.26	0.56	450	500	10	1,11
5	7.3	25	3.35	1.11	570	610	6,55	1,07
6	5.3	35	2.63	1.84	690	760	9,21	1,1
7	5.6	30	2.59	1.01	480	550	12,7	1,145
8	4.7	37	1.96	0.74	500	540	7,4	1,08
9	9.4	25	2.43	1.02	540	620	12,9	1,15
10	7.9	27	2.23	1.02	520	610	14,7	1,17

Полученные гранулы направляли на стадию капсулирования. На основании значений насыпной плотности гранул и терапевтически обоснованной дозы, для фасовки выбраны капсулы №00. Предложена технологическая схема получения гранул композиции сухих экстрактов с рутином в твёрдых желатиновых капсулах (рисунок 5). Анализ капсул проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.1.0005.18 «Капсулы». Показатели качества капсул с гранулами композиции сухих экстрактов с рутином приведены в таблице 15.

Таблица 15. Спецификация показателей качества капсул с гранулами композиции сухих экстрактов с рутином

Наименование показателя	Метод контроля	Требование проекта НД	Характеристика капсул
Описание	Органолептический, ГФ XIV	Светло-желтые капсулы, размером 00 	Соответствует
Однородность массы дозированной лекарственной формы	ГФ XIV	Допустимое отклонение 7,5 %	1,5±0,1
Распадаемость, мин	ГФ XIV	Не более 15	8,0±2,5
Растворение	ГФ XIV	Не менее 75% в течение 45 мин	83% ± 2,0
Подлинность	ТСХ	Методом ТСХ- Обнаружены 2 пятна совпадающее по окраске (желтого цвета), и значению $R_f = 0.89 \pm 0,01$ и $R_f = 0.64 \pm 0,02$, со стандартом лютеолина и рутина. -Обнаружено одно пятно совпадающее по окраске (фиолетового цвета), и значению $R_f (0,9 \pm 0,01)$ со стандартом олеаноловой кислоты	Соответствует
Содержание БАВ %	Спектрофотометрия	Содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) не менее 12,0 %	12,41±0,07
		Содержание сапонинов (в пересчете на олеаноловую кислоту) не менее 2,0 %	2,12±0,03
Микробиологическая чистота	ГФ XIV	Категория ЗБ	Соответствует
Упаковка		В банках из тёмного стекла, укупоренных навинчиваемыми пластмассовыми крышками с прокладками	Соответствует
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С		Соответствует
Срок годности	2 года		

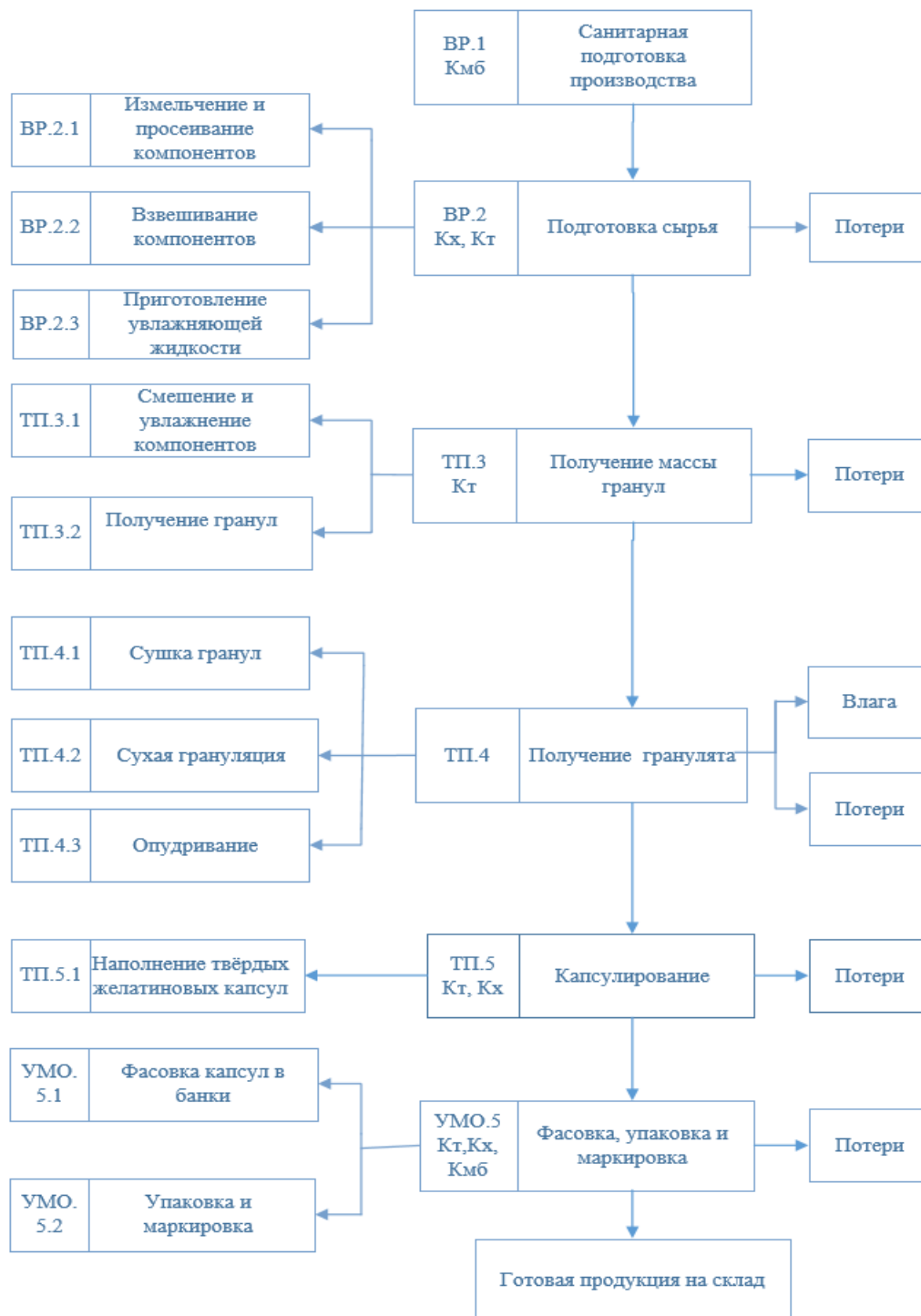


Рисунок 5. Технологическая схема производства гранул композиции сухих экстрактов с рутином в твёрдых желатиновых капсулах

Глава 6. Изучение адсорбционной активности шрота и оценка возможности создания на его основе энтеросорбента

В последнее время особенно актуальна разработка безотходных технологий, включающих переработку шротов, остающихся в значительном количестве после стадии экстрагирования лекарственного растительного сырья. С целью изучения возможности использования шротов СРК и КСД, оставшихся после получения экстрактов в качестве энтеросорбентов провели их фитохимическое исследование.

Анализ химического состава шротов показал присутствие в шроте СРК сапонинов, дубильных веществ, аминокислот, флавоноидов, водорастворимых полисахаридов ($2,49 \pm 0,13\%$) и пектиновых веществ ($2,86 \pm 0,11\%$), в шроте КСД - сапонины, аминокислоты, полисахариды ($6,50 \pm 0,34$) и пектиновых веществ ($9,02 \pm 0,68$).

Наибольший интерес вызывает присутствие в шротах водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ, что позволяет провести изучение их энтеросорбционных свойств, поскольку адсорбционная активность является специфическим показателем качества для лекарственных средств группы энтеросорбентов. Определение адсорбционной активности объектов проводили методом спектрофотометрии по отношению к красителю метиленовому синему.

Определена адсорбционная активность шрота из СРК и КСД (таблица 16)

Таблица 16 .Адсорбционная активность шрота из СРК и КСД, мг/г (по метиленовому синему)

Объект исследования	Метрологические характеристики				
	X_{cp}	S	ΔX	$\epsilon, \%$	$X_{cp} \pm \Delta X$
Шрот СРК	34,03	1,12	1,27	3,73	$34,03 \pm 1,27$
Шрот КСД	32,97	1,48	2,06	6,25	$32,97 \pm 2,06$

Сравнение с данными для таблеток полифепана и микрокристаллической целлюлозы показало, что 2 вида шрота обладают адсорбционной способностью, которая меньше чем у полифепана, но в 2 раза выше, чем у микрокристаллической целлюлозы (табл.17).

Таблица 17. Сравнительная характеристика адсорбционной способности шрота СРК и КСД с другими сорбентами

№	Энтеросорбент	Адсорбционная способность, мг/г (по метиленовому синему)
1	Полифепан	$72,00 \pm 4,0$
2	Микрокристаллическая целлюлоза	$16,00 \pm 0,7$
3	Шрот СРК	$34,03 \pm 1,27$
4	Шрот КСД	$32,97 \pm 2,06$

Это свидетельствует о перспективности использования шротов СРК и КСД при разработке энтеросорбентов.

Глава 7. Фармакологическое исследование комбинации сухих экстрактов с рутином

Наиболее часто применяемой в фитотерапии суточной дозой является доза фитоэкстракта, получаемая экстрагированием из измельченного сухого сырья лекарственных растений. Дозы для введения рассчитывали по содержанию БАВ в сухих экстрактах. Основываясь на данных литературы были проведены расчеты и установлено, что предварительная суточная доза комбинации экстрактов для животных составляет 350 мг/кг (таблица18)

Таблица 18. Содержание субстанций в комбинации экстрактов

Субстанция	Содержание индивидуальной субстанции в комбинации, мг
Сухой экстракт столбиков с рыльцами кукурузы (СРК)	70
Сухой экстракт корней соломоцвета двузубого (КСД)	210
Рутин	70
Суммарное содержание субстанций в комбинации	350

❖ Изучение антигипоксической активности комбинации сухих экстрактов с рутином

Оценка антигипоксической активности проводили на двух моделях острой гипоксии - острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ОНГГ) и острой гистотоксической гипоксии (ОгТГ). Опыты проводили на белых лабораторных аутбредных мышах самцах массой тела 18-25 г. Животные были разделены на 3 группы (n=7). Первая группа животных (биологический контроль) получала только очищенную воду, вторая (группа сравнения) – препарат сравнения амтизол в дозе 25 мг/кг и третья (опытная) – исследуемую комбинацию фитоэкстрактов в дозе 350 мг/кг. Результаты исследований представлены в таблицах 19, 20 и на рисунках 6,7.

Таблица 19. Влияние комбинации фитоэкстрактов на устойчивость мышей к острой нормобарической гипоксической гипоксии

№ п/п	Исследуемый объект	Продолжительность жизни в условиях гипоксии	
		Абсолютная, сек.	Сравнение с контролем, %
1	Контроль	1733±161	100
2	Амтизол	2780±318	160,4
3	Комбинация фитоэкстрактов	3335±437	192,44

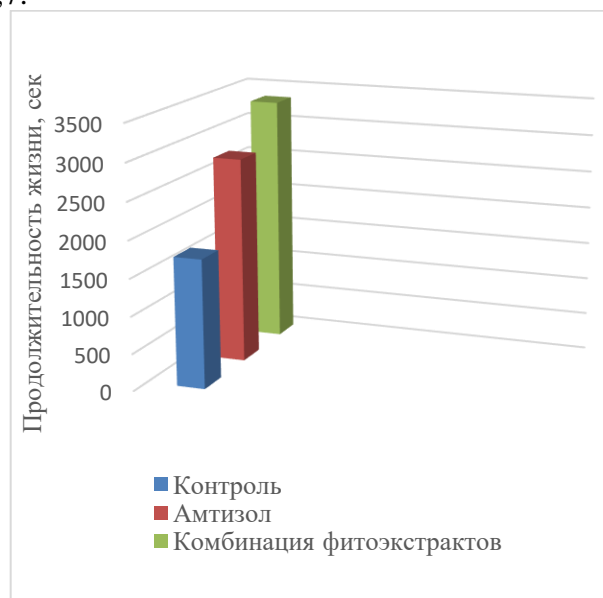


Рисунок 6. Влияние комбинации фитоэкстрактов на устойчивость мышей к острой нормобарической гипоксической гипоксии

Таблица 20. Влияние комбинации фитоэкстрактов на устойчивость мышей к острой гистотоксической гипоксии

№ п/п	Исследуемый объект	Продолжительность жизни в условиях гипоксии	
		Абсолютная, сек.	Сравнение с контролем, %
1	Контроль	1766±183	100
2	Амтизол	2380±175	134,77
3	Комбинация фитоэкстрактов	3171±348	197,55

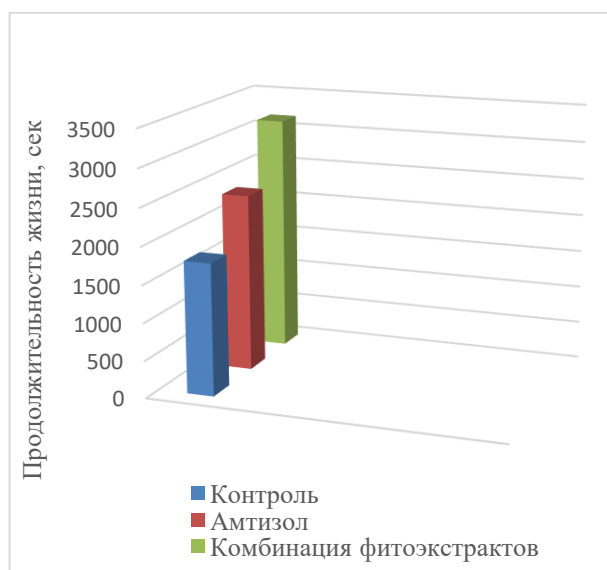


Рисунок 7. Влияние комбинации фитоэкстрактов на устойчивость мышей к острой гистотоксической гипоксии

Установлено, что композиция, включающая фитоэкстракты столбиков кукурузных рылец и корней соломоцвета двузубого и рутина в соотношении 1:3:1 обладает выраженным антигипоксическим эффектом, увеличивая продолжительность жизни на 60,4 % в сравнении с контролем и на 32,04 % в сравнении с амтизолом соответственно на модели ОНГГ и увеличивая время жизни на 97,55% в сравнении с контролем и на 62,78% в сравнении с амтизолом соответственно на модели ОГГГ.

❖ **Изучение диуретической активности комбинации сухих экстрактов с рутином.**

Диуретическую активность комбинаций фитоэкстрактов оценивали по изменению объема диуреза у крыс при предварительном введении в дозе 350мг/кг. Для проведения экспериментальных исследований использовали 15 белых крыс линии Wistar обоего пола массой 200–250 г. Животные были разделены на 3 группы. Первая группа животных (биологический контроль) получала только очищенную воду, вторая (группа сравнения) – синтетический диуретик верошпирон в дозе 10 мг/кг и третья (опытная) – исследуемую комбинацию фитоэкстрактов в дозе 350 мг/кг. Крысам вводили внутривентрикулярно с помощью зонда изучаемые препараты в дозе 25 мл/кг. После введения препаратов всех животных помещали в «обменные» клетки. Регистрировали объем диуреза через каждого часа в течении 5 часов и суточного объема. Результаты исследований, представленные в таблице 21 и рисунке 8.

Таблица 21. Влияние комбинации фитоэкстрактов на диурез крыс

Исследуемый объект	Объём мочи /время(мл/час)					
	1ч	2ч	3ч	4ч	5ч	24ч
Контроль	2,60±0,38	3,44±0,26	3,64±0,45	3,82±0,50	3,96±0,48	7,3±0,56
	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Верошпирон	4,46±0,42	5,50±0,26	5,68±0,34	5,98±0,38	6,14±0,42	10,94±2,02
	171,54	159,88	156,04	156,54	155,05	149,86
Комбинация фитоэкстрактов	3,58±0,79	4,18±0,56	5,06±0,57	5,26±1,02	5,76±1,14	10,46±2,49
	137,69	121,51	139,01	137,70	145,45	143,29

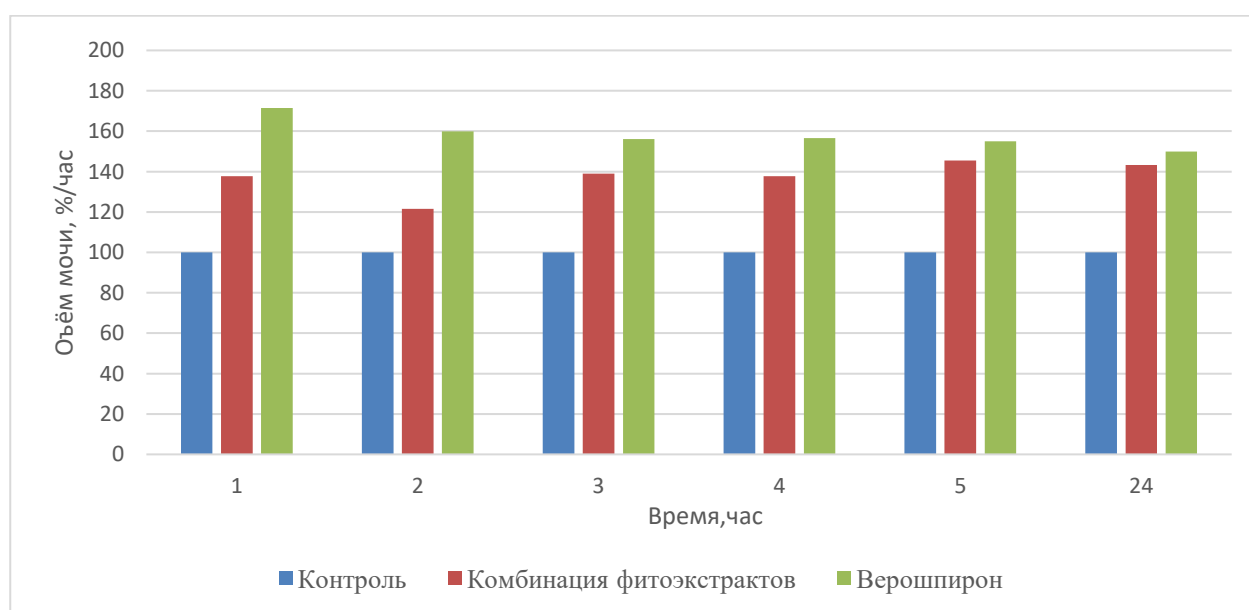


Рисунок 8. Влияние комбинации фитоэкстрактов на диурез крыс

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о выраженной диуретической активности комбинации фитоэкстрактов с рутином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведен сравнительный фитохимический анализ сырья столбиков с рыльцами кукурузы, заготовленных в России и во Вьетнаме. Установлено, что содержание флавоноидов в сырье, заготовленном в России составляет $0,410 \pm 0,035\%$, содержание флавоноидов в столбиках с рыльцами кукурузы, заготовленных во Вьетнаме - $0,130 \pm 0,002\%$. В сырье идентифицирован лютеолин. В результате фитохимического анализа БАВ в корнях соломоцвета установлено, что сапонины являются производными олеаноловой кислоты и содержание суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту составляет $2,76 \pm 0,04\%$.
2. Изучено влияние технологических факторов на извлечение суммы флавоноидов из СРК и сапонинов из КСД с использованием ультразвука. Разработаны режимы экстрагирования флавоноидов с выходом $97,18 \pm 1,71\%$ и сапонинов с выходом $94,59 \pm 2,05\%$
3. Разработаны технологии сухих экстрактов из СРК и КСД. Установлено, что содержание суммы флавоноидов в СЭСРК составляет не менее 2,0 % и содержание суммы сапонинов в СЭКСД составляет не менее 5,0%. Предложены показатели качества сухих экстрактов.
4. Разработаны состав и технология получения гранул композиции сухих экстрактов с рутином. Предложены показатели качества гранул.
5. Предложена технологическая схема получения гранул композиции сухих экстрактов с рутином в твёрдых желатиновых капсулах. Разработана НД (спецификация качества) на лекарственное средство – гранулы композиции сухих экстрактов с рутином в твёрдых желатиновых капсулах. Установлен срок годности комбинированного лекарственного средства на основе фитоэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого- 2 года.
6. Изучена адсорбционная активность шротов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого. Установлено, что шрот столбиков с рыльцами кукурузы и шрот корней соломоцвета двузубого обладают адсорбционной способностью в 2 раза выше, чем у микрокристаллической целлюлозы. Определено содержание в шроте столбиков кукурузных рылец водорастворимых полисахаридов ($2,49 \pm 0,13\%$) и пектиновых веществ ($2,86 \pm 0,11\%$), в шроте корней соломоцвета двузубого - водорастворимых полисахаридов ($6,50 \pm 0,34\%$) и пектиновых веществ ($9,02 \pm 0,68$).
7. Фармакологические исследования показали, что композиция, включающая фитоэкстракты столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого и рутин в соотношении 1:3:1 обладает выраженной антигипоксической и диуретической активностью.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нгуен, Т. Н. Изучение сапонинов корней соломоцвета двузубого / Т. Н. Нгуен, М. Г. Ожигова // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. №3 (24). С. 148-152.
2. Нгуен, Т. Н. Изучение адсорбционной активности шрота столбиков с рыльцами кукурузы и оценка возможности создания на его основе энтеросорбента / Т. Н. Нгуен, М. Г. Ожигова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. №3 (22). С. 24-27.
3. Nguyen, Thi Ngan. Development of composition and technology of granules with dry extracts of Corn silk and roots of *Achyranthes bidentata* / Nguyen Thi Ngan, M.G. Ozhigova, I.E.Kaukhova, V.A.Weinstein // Фармация, 2019. Т.68, №4, С.32-38.
4. Нгуен, Т. Н. Соломоцвет двузубый (*Achyranthes bidentata* Blume)- перспективные источники лекарственных средств/Т. Н. Нгуен, М. Г.Ожигова //Сборник материалов VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». СПб.: Изд-во СПХФА, 2017. – С. 559-561.
5. Нгуен, Т. Н. Экстрагирование флавоноидов столбиков с рыльцами кукурузы с использованием ультразвука /Т. Н. Нгуен, М. Г. Ожигова // Сборник материалов VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2018. – С.471-472.
6. Нгуен, Т. Н. Оценка возможности создания энтеросорбента на основе шрота корня соломоцвета двузубого / Т. Н. Нгуен, М. Г. Ожигова // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2018. – С.245-248.
7. Нгуен, Т. Н. Изучение диуретической активности комбинации фитоэкстрактов /Т. Н. Нгуен, М. Г. Ожигова, Д.Ю. Ивкин // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 14-15 ноября 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2018. – С.248-250.
8. Нгуен, Т. Н. Изучение влияния различных факторов на эффективность экстрагирования сапонинов из корней соломоцвета двузубого/ Т. Н. Нгуен, М. Г. Ожигова // Сборник научных трудов научно-методической конференции « IV Гаммермановские чтения». СПб.: Изд-во СПХФУ; 2019. – С. 239-242.
9. Нгуен, Т. Н. Получение сухого экстракта из корней соломоцвета двузубого /Т. Н. Нгуен, И.Е.Каухова// Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2018 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С.753-754.
10. Нгуен, Т. Н. Оценка качества сухого экстракта столбиков с рыльцами кукурузы / Т. Н. Нгуен, И.Е. Каухова // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С.7.
11. Nguyen, Thi Ngan. The antihypoxic activity of the composition of phytoextracts of corn silk, *achyranthes bidentata* and rutin / Nguyen Thi Ngan, I.E.Kaukhova, V.A.Weinstein, D.Yu.Ivkin// Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2019. –Vol.17. Supplement. – P.42.