



2017 | Том / Volume V

№ 2

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции

Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника

Pharmacognosy, Botany

Фармацевтическая технология и биотехнология

Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

Фармацевтическая и токсикологическая химия

Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

Фармакология и клиническая фармакология

Pharmacology and Clinical
Pharmacology

Информационные технологии в фармации

Information Technologies in Pharmacy

Организация и экономика фармацевтического дела

Organization and Economy
of Pharmacy

Экономика и менеджмент медицины

Economy and Management
of Medicine

Фармацевтическое образование

Pharmaceutical Education

Краткие сообщения

Brief Reports

Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии

Discussions, Referee Reports,
Anniversaries, Schools
of Thought, History
of Pharmacy and
Pharmacology



ПМФИ
Филиал ВолгГМУ

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

Периодичность 6 номеров в год

2 март-апрель 2017

Свидетельство регистрации СМИ: ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Аджиенко В.Л. доктор медицинских наук, г. Пятигорск, Россия

Коновалов Д.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Редакционный совет

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Велиева М.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Баку, Азербайджан

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Тюренок И.Н. член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Редакционная коллегия

Айро И.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Бубенчикова В.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Курск, Россия

Воронков А.В. доктор медицинских наук, г. Пятигорск, Россия

Ганичева Л.М. доктор фармацевтических наук, г. Волгоград, Россия

Гацан В.В. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Каухова И.Е. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Лазарян Д.С. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Мирошниченко Ю.В. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Оганесян Э.Т. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Петров А.Ю. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Екатеринбург, Россия

Погорелый В.Е. доктор биологических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Погребняк А.В. доктор химических наук, г. Пятигорск, Россия

Попова О.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Степанова Э.Ф. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Сысуев Б.Б. доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Хаджиева З.Д. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Пятигорск, Россия

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Черников М.В. доктор медицинских наук, г. Пятигорск, Россия

Шевченко А.М. доктор фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Ответственный секретарь

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Редактура и корректура

Санникова Е.Г. г. Пятигорск, Россия

Адрес редакции: 357532, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11.

***Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России***

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз.

Журнал «Фармация и фармакология» рекомендован Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, КиберЛенинка, Соционет, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible,

Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE.

Отпечатано в ООО «Рекламно-информационное агентство на Кавминводах»

357500, Ставропольский край, г. Пятигорск, ул. Февральская, 54

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России, 2017

© Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2017

© Авторы, 2017

ISSN 2307-9266

e-ISSN 2413-2241

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Periodicity is 6 issues a year

2 March-April 2017

The mass media registration certificate: ПИ № ФС77-67428 от 13.10.2016

Editor-in-Chief

V.I. Petrov Academician RAS, Doctor of Science (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editors-in-Chief

V.L. Adzhienko Doctor of Science (Medicine), Pyatigorsk, Russia

D.A. Kononov Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

Editorial Council

I. Wawer Ph.D., Professor, Warsaw, Poland

M.N. Velieva Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Baku, Azerbaijan

I.A. Narkevich Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Saint-Peterburg, Russia

I.N. Tyurenkov Corresponding member of RAS, Doctor of Science (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Editorial Board

I.N. Airo Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

V.N. Bubenchikova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Kursk, Russia

A.V. Voronkov Doctor of Science (Medicine), Pyatigorsk, Russia

L.M. Ganicheva Doctor of Science (Pharmacy), Volgograd, Russia

V.V. Gatsan Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

I.N. Zilfikarov Professor of RAS, Doctor of Science (Pharmacy), Moscow, Russia

I.E. Kaukhova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Saint-Peterburg, Russia

V.A. Kurkin Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

D.S. Lazaryan Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

Yu.V. Miroshnichenko Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Saint-Peterburg, Russia

E.T. Oganessian Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

A.A. Ozerov Doctor of Science (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

A.Y. Petrov Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Yekaterinburg, Russia

V.E. Pogorelyi Doctor of Science (Biology), Professor, Pyatigorsk, Russia

A.V. Pogrebnyak Doctor of Science (Chemistry), Pyatigorsk, Russia

O.I. Popova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

E.I. Sakanyan Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

E.F. Stepanova Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

B.B. Sysuev Doctor of Science (Pharmacy), Moscow, Russia

Z.D. Hadzhieva Doctor of Science (Pharmacy), Professor, Pyatigorsk, Russia

R.A. Khanfer'yan Doctor of Science (Medicine), Professor, Moscow, Russia

M.V. Chernikov Doctor of Science (Medicine), Pyatigorsk, Russia

A.M. Shevchenko Doctor of Science (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Executive Editor

K.N. Koryanova Candidate of Pharmacy, Pyatigorsk, Russia

Editor and proofreader

Sannikova E.G. Pyatigorsk, Russia

Editors office address: 357532, Pyatigorsk, Kalinina, 11.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

Union catalogue. Russian Press/ Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation.

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE.

Printed in open company "Advertising and information Agency on the Caucasian mineral waters" 357500, Stavropol region, Pyatigorsk, St. February, 54

© Volgograd State Medical University
of Russian Ministry of Health, 2017

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2017
©Authors, 2017

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

СОДЕРЖАНИЕ CONTENS

Обзоры, лекции Reviews, Lectures

Б.Б. Сысуев, С.Б. Евсеева

B.B. Sysuev, S.B. Evseeva

ВОЗМОЖНОСТИ И СПЕЦИФИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРОВ В КАЧЕСТВЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ СОЛЕЙ	THE OPPORTUNITIES AND SPECIFICS OF THE POLYMERS APPLICATION AS AUXILIARY SUBSTANCE IN THE COSMETICS COMPOSITIONS BASED ON NATURAL MINERAL SALTS	98
--	---	----

Фармакогнозия, ботаника Pharmacognosy, Botany

*Ж.В. Дайронас, И.Н. Зилфикаров, В.В. Вандышев,
Е.А. Мирошникова*

*J. V. Daironas, I. N. Zilfikarov, V.V. Vandyshv,
E. A. Miroshnikova*

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГРАНУЛ ИЗМЕЛЬЧЕННОЙ ЭПИДЕРМЫ СЕМЯН ПОДРОЖНИКА ЯЙЦЕВИДНОГО	MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF GRANULES WITH SEEDS EPIDERMIS OF PLANTAGO OVATA FORSSK.....	117
--	---	-----

Е.Ю. Загорюлько, М.Г. Ожигова

E.Y. Zagorulko, M.G. Ozhigova

ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЦВЕТКОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ (CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES) В РОССИЙСКОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ	APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE CHAMOMILE FLOWERS (CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES) IN THE RUSSIAN AND FOREIGN PHARMACOPOEIAS.....	135
--	--	-----

Н.М. Насухова, О.М. Шевчук, Л.А. Логвиненко

N.M. Nasuhova, O.M. Shevchuk, L.A. Logvinenko

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО	INVESTIGATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN EXTRACTS FROM THE LEAVES OF LAURUS NOBILIS L.....	150
---	--	-----

Фармацевтическая технология и биотехнология Pharmaceutical Technology and Biotechnology

*Б.Х. Мусабеева, К.Б. Мурзагулова, М.Е. Ким,
В.А. Изумрудов, З.Ж. Арипжанова*

*B.H. Mussabayeva, K.B. Murzagulova, M.E. Kim,
V.A. Izumrudov, Z.Zh. Aripzhanova*

ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОКАПСУЛ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ И ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ	ENCAPSULATION OF ANTITUBERCULAR DRUGS BY BIOPOLYMERS AND POLYELECTROLYTE MULTILAYERS	164
--	---	-----

*Т.В. Тимченко, А.В. Блинов, А.В. Серов,
Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, О.М. Маркова,
А.И. Медвецкий, А.Ю. Платонова*

*T.V. Timchenko, A.V. Blinov, A.V. Serov,
L.I. Shcherbakova, V.A. Kompantsev, O.M. Markova,
A.I. Medvetskiy, A.Y. Platonova*

ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ, ВРЕМЕНИ ГОМОГЕНИЗАЦИИ, ВИДА ПОВЕРХНОСТНО- АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА НА РАЗМЕР И ФОРМУ НАНОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА.....	INFLUENCE OF SPEED, TIME OF HOMOGENIZATION, TYPE OF SURFACE ACTIVE SUBSTANCE ON THE SIZE OF PENTOXYPHILLINE NANOPARTICLES BASED ON POLY-DL-LAKTIDE-CO-GLICOLIDE	177
---	--	-----

УДК 615.326:549.456.1:54-142

**ВОЗМОЖНОСТИ И СПЕЦИФИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРОВ
В КАЧЕСТВЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ
СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ СОЛЕЙ**

Б.Б. Сысуюв¹, С.Б. Евсеева²

¹ООО «Дельта Капитал», 129090, Россия, г. Москва, пр. Мира, д. 36, стр. 1

²ООО «Бивитекс», 360000, Россия, Кабардино-Балкария,

г. Нальчик, ул. Пушкина, 101

E-mail: sbevseeva@yandex.ru

**THE OPPORTUNITIES AND SPECIFICS OF THE POLYMERS APPLICATION
AS AUXILIARY SUBSTANCE IN THE COSMETICS COMPOSITIONS BASED
ON NATURAL MINERAL SALTS**

B.B. Sysuev¹, S.B. Evseeva²

¹ «Delta Capital», 36, Mira, Moscow, 129090, Russia

² «Bivitex», 101, Phushkina, Nalchik, Republic of KBR, 360000, Russia

E-mail: sbevseeva@yandex.ru

Природные минеральные соли, источником которых являются термальные воды, морская вода, рапа озер, минералы (бишофит), широко используются в качестве биологически активных композиций в составе косметических средств. Спецификой этой группы сырья является способность влиять на стабильность рецептуры и сенсорные свойства готовой продукции, что создает определенные сложности при разработке состава. Одним из способов улучшения стабильности рецептур является использование полимеров в качестве гелеобразователей и загустителей. **Целью исследования** явилось изучение данных научной и технической литературы, касающейся номенклатуры полимеров, используемых в составе косметических средств, с природными минеральными солями, особенностей их применения в составе косметических средств и влияния минеральных солей на свойства их растворов. **Материалы и методы.** Для получения данных нами были использованы такие ресурсы, как eLIBRARY, PubMed, CyberLeninka, а также материалы сайтов производителей и поставщиков вспомогательных веществ и готовой косметической продукции. **Результаты и обсуждение.** Анализ данных литературы и технической информации свидетельствует о том, что в качестве полимеров в составе косметических средств с природными минеральными солями используются, чаще всего, производные целлюлозы, ксантановая камедь, а также поливинилпирролидон и карбомеры. Эти вещества выполняют функции гелеобразователей, стабилизаторов, эмульгаторов, пленкообразователей, увлажняющих агентов. И в научной, и в технической литературе не имеется достаточного количества сведений о взаимодействии с

природными минеральными солями полимеров и их влиянии на их характеристики. Также определенную сложность в оценке взаимодействия представляет комплексность и уникальность состава природных солевых комплексов. **Заключение.** Таким образом, исследование закономерностей и особенностей влияния природных минеральных солей на стабильность растворов полимеров, используемых в составе косметических средств как загустителей и гелеобразователей, является перспективным направлением современной практики.

Ключевые слова: природные минеральные соли, полимеры, вспомогательные вещества, косметические средства

These days Natural mineral salts (biologically active ingredients), which are the components of thermal springs, sea water, brine lakes, minerals (bischofite) are widely used in the composition of cosmetic products. The ability to influence the formulations stability and the sensory properties of cosmetics products is the specificity of this materials group, which creates certain difficulties in the development of a composition. The polymers' use as gelling agents and thickeners is one of the means of formulations stability improving. The aim was scientific and technical literature review of the polymers assortment used in cosmetics with natural mineral salts, their application in the cosmetic compositions and the influence of mineral salts on the properties of polymers solutions. Materials and methods. Resources such as eLIBRARY, PubMed, Cyberleninca, as well as the websites of the manufacturers and suppliers of auxiliary materials, and finished cosmetic products were used to obtain the data. Results and discussion. Analysis of literature data and technical information suggests that cellulose derivatives, xanthan gum, and polyvinylpyrrolidone and carbomer are the most commonly used polymers in cosmetic compositions with natural mineral salts. These substances carry out functions of gelling agents, stabilizers, emulsifiers, binders, sensorial modifier agents. There is insufficient information about the interaction of polymers with the natural mineral salts and their influence on polymers properties in scientific and technical literature. The complexity and uniqueness of the composition of natural salts also represents certain difficulty in the evaluation of the interaction. Conclusion. Thus, regularities and peculiarities of natural mineral salts influence on the stability of solutions of polymers used in cosmetics as thickeners and gelling agents, is a promising direction of modern pharmaceutical practices study.

Keywords: natural mineral salts, polymers, auxiliary substance, cosmetic products

Введение. Природные минеральные соли, источником которых являются термальные воды, рапа озер, морская вода, минералы (бишофит), широко используются в составе косметических средств. Связано это, в первую очередь, с тем, что природное минеральное сырье характеризуется широким спектром биологической активности: противовоспалительной, увлажняющей, репаративной, УФ-протекторной, антирадикальной и т.д. Перечисленные свойства обуславли-

Introduction. The components based on mineral salts – thermal waters, sea water, salt and brine lakes, minerals (bischofite) are widely used in cosmetics composition nowadays. This is due to the fact that natural mineral raw salts are characterized by a wide spectrum of biological activity: anti-inflammatory, hydrating, reparative, UV-protective, antiradical, etc. These properties determine the possibility of salts us-

вают возможность использования солей в косметических средствах для ухода за кожей при акне, псориазе, атопическом дерматите, для коррекции возрастных изменений кожи и целлюлита [1–6].

Сырье минерального происхождения, используемое в косметике, характеризуется сложным составом с преобладанием ионов магния, кальция, натрия и хлоридов, а также наличием различных микроэлементов. Обеспечивая, с одной стороны, определенный биологический эффект, солевой состав, насыщенный электролитами, с другой стороны, создает определенные сложности при производстве косметических средств [7].

Исследования, посвященные технологическим особенностям продукции с природными солевыми комплексами, в научной литературе описаны для косметических средств на основе грязи и минералов Мертвого моря и лекарственных препаратов с минералом бишофит. В общем случае отмечается, что высоконцентрированные солевые растворы приводят к снижению стабильности косметических форм, в результате чего усложняется технологический процесс их изготовления и хранения. Это связано с высокой ионной силой растворов природных солей, что обуславливает ограничение их концентрации в готовой косметической продукции [8–10].

В настоящее время существует несколько подходов к решению этой проблемы, а одним из направлений является использование полимерных коллоидов для загущения и стабилизации эмульсионной системы (кремы, маски, косметическое молочко) [7, 10, 11].

В тоже время есть вероятность межмолекулярных взаимодействий (комплексобразования) полимеров с ионами, входящими в состав минералов. Минеральные комплексы с высоким содержанием ионов магния и кальция за счет

ing in cosmetic products for skin care at acne, psoriasis, atopic dermatitis, for the correction of age-related skin changes, cellulite [1–6].

Natural mineral salts used in cosmetics, characterized by a complex composition with a predominance of ions of magnesium, calcium, sodium and chloride, and the presence of different trace elements. Composition, rich in electrolytes provides on the one hand a certain cosmetic effect of the natural mineral salt, on the other hand creates certain difficulties in the manufacture of cosmetic products [7].

The technological features of products from natural mineral salts in the scientific database is described for cosmetic products based on mud and minerals from the Dead Sea and drugs with the mineral bischofite. In the general case, it is noted that highly concentrated salt solutions lead to the stability decrease of cosmetic forms, resulting in a complicated technological process of their manufacture and storage. This is due to the high ionic strength of the natural mineral salts solutions, which leads to limitation of their concentration in the cosmetic products [8–10].

There are several approaches for this problem dealing. The polymer colloids use to thicken and stabilize emulsion systems (creams, masks, lotions) is one of the directions [7, 10, 11].

At the same time there is a possibility of intermolecular interactions between the polymers and ions found in mineral salts composition. Mineral salts with high content of magnesium and calcium ions due

донорно-акцепторного взаимодействия между ионом металла и полимерным лигандом способны образовывать координационные связи (хелатные комплексы), в которых происходит замещение протонов лиганда ионами металлов и последующее образование ионной связи, то есть комплекса полимер-металл [12]. Это может привести к изменению физико-химических свойств полимера и сказаться на стабильности гелей, реологических свойствах состава. Возможность такого взаимодействия должна учитываться при создании косметических средств с минеральными солями.

Целью исследования явилось изучение данных научной и технической литературы, касающейся номенклатуры полимеров, используемых в составе косметических средств, с природными минеральными солями, особенностей их применения в составе косметических средств и влиянии минеральных солей на свойства их растворов.

Материалы и методы. Для получения данных нами были использованы такие ресурсы, как eLIBRARY, PubMed, CyberLeninka, технические материалы, материалы сайтов производителей и поставщиков вспомогательных веществ и готовой косметической продукции.

Результаты и обсуждение. Нами был проанализирован состав косметических средств на основе минеральных солей Мертвого моря, морской воды и бишофита. В ходе исследования выделены, используемые в составе косметических средств с минеральными солями, вспомогательные вещества полимерной природы (табл. 1) [13–16].

to donor-acceptor interaction between the metal ion and polymer ligand capable to form coordination (chelate) complexes, in which occurs the substitution of protons of the ligand by metal ions with the subsequent formation of ionic bonds, i.e., the complex polymer-metal [12]. This can cause changes in of the polymer physico-chemical properties and affect the gels stability and the cosmetics composition rheological properties. The possibility of this interaction should be considered when creating cosmetics with mineral salts.

The aim was scientific and technical database review of the polymers used in the cosmetics with natural mineral salts assortment, their application in the cosmetic compositions and the influence of mineral salts on the properties of polymers solutions.

Materials and methods. Resources such as eLIBRARY, PubMed, Cyberleninka, technical materials, websites of the manufacturers and suppliers of auxiliary materials, and finished cosmetic products were used to obtain the data.

Results and discussion. The composition of cosmetic products based on mineral Dead Sea salt, sea water and bischofite was analyzed. The auxiliary substance of the polymer nature commonly used in the cosmetic products composition with mineral salts highlighted during the study are presented in the table 1 [13–16].

Таблица 1 – Вспомогательные вещества полимерной природы, представленные в составе косметических средств с минеральными солями

Table 1 – The auxiliary substance of polymeric nature, represented in the cosmetic products compositions with natural mineral salts

Косметическое средство / Cosmetic formulation	Полимеры / Polymers
Укрепляющая сыворотка для лица (<i>Bio Marine</i> , « <i>Sea of spa</i> ») (Израиль) / Sea of Spa Bio Marine Firming Dead Sea Face Serum (<i>Bio Marine</i> , « <i>Sea of spa</i> ») (Israel)	Целлюлоза, карбомер, гидроксипропилцеллюлоза / Cellulose, carbomer, hydroxypropyl cellulose
Крем очищающий насыщенный, « <i>Ahava</i> » (Израиль) / Rich Cleansing Cream, « <i>Ahava</i> » (Israel)	Гидроксиэтилцеллюлоза / Hydroxyethylcellulose
Экстрим-маска подтягивающая с эффектом сияния, « <i>Ahava</i> » (Израиль) / Extreme Radiance Lifting Mask, « <i>Ahava</i> » (Israel)	Гидроксиэтилцеллюлоза / Hydroxyethylcellulose
Маска очищающая грязевая, « <i>Ahava</i> » (Израиль) / Purifying Mud Mask (for normal to dry skin), « <i>Ahava</i> » (Israel)	Гидроксиэтилцеллюлоза, ксантановая камедь / Hydroxyethylcellulose, xanthan gum
Пилинг грязевой для лица, « <i>Ahava</i> » (Израиль) / Ahava Facial Mud Exfoliator, « <i>Ahava</i> » (Israel)	Гидроксиэтилцеллюлоза / Hydroxyethylcellulose
Пилинг для тела с морской солью, « <i>Algologie</i> » (Франция) / Sea Salt Body Exfoliant, « <i>Algologie</i> » (France)	Альгинат натрия, ксантановая камедь / Alginate sodium, xanthan gum
Крем-силуэт, « <i>Algologie</i> » (Франция) / Crème Silhouette Algologie, « <i>Algologie</i> » (France)	Альгинат натрия / Alginate sodium
Крем легкий увлажняющий SPF 15, « <i>Ahava</i> » (Израиль) / Time to Hydrate Essential Moisturizing Lotion SPF15, « <i>Ahava</i> » (Israel)	Ксантановая камедь, поливинилпирролидон / Xanthan gum, polyvinylpyrrolidone
Крем для лица для чувствительной кожи, « <i>Ahava</i> » (Израиль) / Comforting Cream Sensitive Skin Relief, « <i>Ahava</i> » (Israel)	Биосахаридная камедь, поливинилпирролидон / Biosaccharide gum-1, polyvinylpyrrolidone
Крем увлажняющий для жирной кожи с матирующим эффектом, « <i>Algologie</i> » (Франция) / Algologie Soin Matifiant, « <i>Algologie</i> » (France)	Карбомер, метилметакрилат / Carbomer, methylmethacrylate
Питательный ночной крем с минералами Мертвого моря и экстрактами водорослей, « <i>Jericho</i> » (Израиль) / Nourishing cream with Dead sea minerals and plant extract, « <i>Jericho</i> » (Israel)	Карбомер / Carbomer
Гель для вен и уставших ног « <i>Vien control</i> », « <i>Экобиз</i> » (Украина) / Vein and tired legs gel « <i>Vien contro</i> », « <i>Ekobiz</i> » (Ukraine)	Ксантановая камедь, гуаровая камедь / Xanthan gum, guar gum
Гель антицеллюлитный « <i>Bishof-Life</i> », « <i>Бишоф-Лайф</i> » (Россия) / Anti-cellulite gel « <i>Bishof-Life</i> », (Russia)	Гидроксиметилцеллюлоза, ксантановая камедь, гуаровая камедь / Hydroxymethylcellulose, xanthan gum, guar gum

Как следует из данных, представленных в таблице 1, в составе косметических средств используются ксантановая камедь, целлюлоза и ее производные (гидроксиметил-, гидроксиэтил- и гидроксипропилцеллюлоза), поливинилпирролидон, карбомер и другие акрилаты, альгинат натрия, гуаровая камедь, биосахаридная камедь. Также можно отметить использование их сочетаний. Использование комбинаций полимеров, например, ксантановой камеди и карбомеров позволяет добиться улучшенной биоадгезии, что, в свою очередь, позволяет снизить частоту нанесения средства на кожу [17].

Часть полимеров традиционно используется в фармацевтической практике в качестве гелеобразователей для наружных лекарственных форм. Так, производные целлюлозы используются для получения офтальмологических, стоматологических и дерматологических гелей.

Производные полиакриловой кислоты (карбомеры) одни из самых распространенных гелеобразователей в составе лекарственных форм. Это обусловлено их устойчивостью к гидролизу и окислению, микробиологической стабильностью, хорошими адгезионными свойствами, отсутствием токсичности [18].

Ксантановая камедь в фармацевтической практике используется для получения гелей для наружного применения (например, входит в состав гелей «Chlo-Site», «Контрактубекс») [19–20]. Но наиболее широко ксантановая камедь используется в пищевой промышленности в качестве загустителя и стабилизатора [21, 22].

Нами были рассмотрены данные литературы и технической документации, отражающие возможности и специфику использования карбомера, ксантановой камеди, гуаровой камеди, гидроксипропилцеллюлозы, альгината натрия,

As follows from the data presented in the table 1, xanthan gum, cellulose and its derivatives (hydroxymethyl-, hydroxyethyl - and hydroxypropyl cellulose), polyvinylpyrrolidone, carbomer and other acrylates, sodium alginate, guar gum, biosaccharide gum-1 are used in the cosmetic compositions with mineral salts. The use of their combinations in cosmetics can also be noted. So the use of polymers combination: xanthan gum and carbomer, allows achieving an improved bioadhesion and to reduce the frequency of the skin application [17].

Several polymers conventionally used in pharmaceutical practice as gelling agents for external medicinal forms. Thus, cellulose derivatives are used to obtain eye care, dental and dermatological gels.

Polyacrylic acid derivatives (carbomers) are of the most common gelling agents in the composition of the semisolid formulations for topical administration. This is due to their resistance to hydrolysis and oxidation, microbiological stability, good adhesive properties, lack of toxicity [18].

Xanthan gum is used in pharmaceutical practice for topical application gels (for example, gels “Chlo-Site”, “Contractubex”) production [19–20]. But the most widely xanthan gum is used in food industry as a thickener and stabilizer [21, 22].

The literature and technical documentation data of the possibilities and the specific of carbomer, xanthan gum, guar gum, arabi-

поливинилпирролидона, а также таких полимеров природного происхождения, как аравийская и конжаковая камеди в составе косметических средств (табл. 2) [23–27].

an and konjac gum, hydroxyethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone application in the cosmetic products composition are presented in the table 2 [23–27].

Таблица 2 – Характеристика полимеров при использовании в качестве вспомогательных веществ в косметических средствах
Table 2 – Characteristics of polymers when used as auxiliary substances in cosmetic products

Наименование полимера / Polymer	Функциональное назначение / Function	Косметические средства / Cosmetic formulation
Гидроксиэтилцеллюлоза <i>INCI: Hydroxyethylcellulose</i>	Загуститель, стабилизатор, гелеобразователь, связующее вещество, пленкообразователь, поверхностно-активная добавка / Thickener, stab- ilizer, gelling agent, binding substance, the film former, surfactant	Ополаскиватели, кондиционеры, шампуни, гели для волос, препараты для химической завивки, краска для волос, детские лосьоны, роликовые дезодоранты / Rinser, conditioner, shampoos, styling gel, products for perm- ing, hair tints and bleaches, baby lotions, roller deodorants
Альгинат натрия <i>INCI: Sodium alginate</i>	Стабилизатор, эмульгатор, гелеобразователь / Stabi- lizer, emulsifier, gelling agent	Кремы, лосьоны, шампуни, зубные пасты, маски для лица / Creams, lotions, shampoos, toothpastes, facial masks
Ксантановая камедь <i>INCI: Xanthan Gum</i>	Стабилизатор, загуститель, эмульгатор, легкое очищающее средство / Stabilizer, thickener, emulsifier, light cleanser	Лосьоны, кремы, шампуни, кондиционеры / Lotions, creams, shampoos, conditioners
Гуаровая камедь <i>INCI: Guar Gum</i>	Стабилизатор, загуститель, эмульгатор / Stabilizer, thickener, emulsifier	Лосьоны, кремы, шампуни, кондиционеры / Lotions, creams, shampoos, conditioners
Биосахаридная камедь-1 <i>INCI: Biosaccharide GUM-1</i>	Корректор сенсорных свойств, стабилизатор / Sensorial modifier, stab- ilizer	Кремы, гели, маски для волос, лосьоны / Creams, gels, hair masks, lotions
Карбомер <i>INCI: Carbomer</i>	Гелеобразователь, загуститель, эмульгатор / Gelling agent, thickener, emulsifier	Лосьоны, кремы, шампуни, кондиционеры, маски, гели / Lotions, creams, shampoos, con- ditioners, masks, gels

Продолжение таблицы 2 / Table 2 continued

Конжаковая камедь <i>INCI: Amorphophallus Kon-jac Root Powder</i>	Загуститель, эмульгатор, корректор сенсорных свойств / Thickener, emulsifier, sensorial modifier	Лосьоны, кремы, гели, маски, гели для душа, зубная паста / Lotions, creams, gels, masks, shower gels, toothpaste
Аравийская камедь (гуммиарабик) <i>INCI: Acacia Gum</i>	Соэмульгатор, стабилизатор, загуститель, пленкообразователь, связующий агент / So-emulsifier, stabilizer, thickener, the film former, binding substance	Кремы, гели, лосьоны, маски для лица / Creams, gels, lotions, facial masks
Поливинилпирролидон <i>INCI: PVP</i>	Стабилизатор, связующее вещество, загуститель, пленкообразователь / Stabilizer, binding substance, thickener, the film former	Кремы, гели, лосьоны, шампуни, дезодоранты / Creams, gels, lotions, shampoos, deodorants

Из данных таблицы следует, что перечисленные вещества используются в составе различных косметических форм (кремы, лосьоны, гели, шампуни, маски для лица, зубные пасты), выполняя функцию загустителей, гелеобразователей, стабилизаторов, пленкообразователей, а также веществ, улучшающих сенсорные свойства готовой продукции. Основной технологической функцией полимеров является повышение вязкости или формирование гелевой структуры различной прочности. Многие представители этой группы выполняют в составе косметических средств смежную технологическую функцию стабилизатора.

Кроме того, для камедей и альгинатов характерно увлажняющее (влагоудерживающее) действие на кожу [23, 28].

Имеются данные исследований, подтверждающие эффективность использования ксантановой, гуаровой камеди, агара, аравийской камеди в качестве протекторов окисления липидов в составе косметических средств, что позволяет говорить о возможном усилении УФ-защитных свойств композиций на их основе [29].

As it can be seen from the table 2 the presented auxiliary substances are used in various cosmetic forms (creams, lotions, gels, shampoos, facial masks, toothpastes), performing the function of thickeners, gelling agents, stabilizers, film formers, and substances that improve the sensory properties of the cosmetics product (sensorial modifier). The main technological feature of polymers is the viscosity increase or gel structures formation. Many polymers perform in the cosmetic products composition the related technological function of the stabilizer.

As for example, gums and alginates have a moisturizing (moisture-retaining) effect [23, 28].

There is evidence of studies confirming the effectiveness of the xanthan, guar gum, agar, arabian gum usage as lipid protectors in the cosmetic composition, which suggests a possibility of increase of UV-protective properties of the products [29].

Таким образом, полимерные соединения в составе косметических средств выполняют не только функцию основы, но и придают продукту дополнительные свойства, присущие косметическим средствам – увлажняющие, защитные, очищающие, что подтверждает рациональность их использования в составе косметических средств с природными минеральными комплексами.

Для оценки возможности взаимодействия природных минеральных солей и полимеров в составе косметических средств, нами были изучены данные литературы о строении полимеров и их технологических особенностях (табл. 3) [21, 23, 24, 30, 31].

Как видно из таблицы 3, используемые в составе косметических средств полимерные соединения являются продуктами растительного, микробиологического и синтетического происхождения. Несмотря на то, что многие полимеры имеют полисахаридную природу, особенности их строения предполагают различные характеристики вязкости и характер поведения в присутствии минеральных солей.

Анализируя данные таблицы 3, следует выделить устойчивость к вводимым в рецептуру различным веществам гелеобразователя гидроксиэтилцеллюлозы, что связано с неионогенным характером этого полимера [25, 30].

Также заслуживает внимания и стабильность ксантановой камеди при использовании электролитов, в частности солей кальция и магния. В исследованиях отмечается увеличение вязкости гелей ксантановой камеди при добавлении растворов хлорида натрия и хлорида калия, и их синергизм при использовании с гуаровой камедью, камедью рожкового дерева и конжаковой камедью [22, 23, 32].

Thus, the polymeric auxiliary substances in the composition play not only the foundation role (thickeners, gelling agents), but they also give to the product additional properties inherent to cosmetic products such as moisturizing, protective, cleansing, confirming the feasibility of their application in the cosmetics.

To assess the possibility of interaction between natural mineral salts and polymers in the cosmetic products the database on the polymers structure and their technological features were studied (table 3) [21, 23, 24, 30, 31].

As it can be seen from table 3, the polymers used in the cosmetic compositions are the products of plant, microbial and synthetic origin. Despite the fact that many polymers are polysaccharides, features of their structure require different viscosity characteristics and behavior in the presence of mineral salts.

The resistance to various substances supplementation into formulations with hydroxyethyl cellulose, which is associated with nonionic nature of this polymer, should be mentioned [25, 30].

The stability of xanthan gum solutions when using electrolytes, in particular salts of calcium and magnesium is also noteworthy. The xanthan gum gels viscosity increase after sodium chloride and potassium chloride solutions addition and xanthan gum synergy when used with guar gum, carob gum and konjac gum has been noted [22, 23, 32].

Таблица 3 – Химическое строение и технологические свойства полимеров, используемых в составе косметических средств

Table 3 – Chemical composition and technological properties of polymers used in the cosmetic products

Наименование полимера / Polymer	Химическая структура / Chemical structure	Технологические особенности / Technological features
Гидроксиэтил-целлюлоза INCI: <i>Hydroxyethylcellulose</i>	Неионогенный эфир целлюлозы полимерной структуры / Cellulose ether, nonionic polymer	Совместима с крахмалом, трагакантовой камедью, желатином, сорбитолом, глицерином. Нестабильна в присутствии сульфатов. Растворы обладают большой устойчивостью к действию солей поливалентных ионов (кальций, магний) и органических растворителей / Compatible with the starch, tragacanth gum, gelatin, sorbitol, glycerin. Unstable in the presence of sulfates. Solutions possess high stability to the action of salts of polyvalent ions (calcium, magnesium) and organic solvents
Альгинат натрия INCI: Sodium alginate	Соль альгиновой кислоты, полисахарида, состоящего из остатков D-маннуроновых и L-гулууроновой кислот, соединенных 1-4-связями / Salt of alginic acid, a polysaccharide consisting of residues of D-and L. mandarinovyj-guluronic acids connected by a 1-4 bonds	Альгинаты совместимы с аравийской камедью. Устойчив в диапазоне pH 4,5–12,0. В присутствии ионов кальция образует нерастворимые соли. Растворы не стабильны при высоких температурах (выше 70 °C). Не совместимы с салициловой кислотой, неорганическими кислотами, кислыми солями, соединениями алюминия / Alginates are compatible with the arabic gum. Stable in the pH range of 4.5 to 12.0. Forms insoluble salts in the presence of calcium ions. Solutions are not stable at high temperatures (above 70 °C). Not compatible with salicylic acid, inorganic acids, acidic salts, aluminum compounds
Гуаровая камедь INCI: Guar Gum	Неионогенный полисахарид растительного происхождения, состоящий преимущественно из галактозы и маннозы / Non-ionic polysaccharide of plant origin, consisting mainly of galactose and mannose	Стабильна в растворе при pH 4–10,5. Гуаровая камедь сочетается с крахмалами, альгинатами, агар-агаром, ксантаном. Чувствительна к концентрированным кислотам и щелочам, допустимая концентрация электролитов – не более 10% / Stable in solution at pH 4–10,5. Guar gum is combined with starch, alginates, agar-agar, xanthan gum. Sensitive to concentrated acids and alkalis, concentration of electrolytes is not more than 10%

Продолжение таблицы 3 / Table 3 continued

Наименование полимера / Polymer	Химическая структура / Chemical structure	Технологические особенности / Technological features
Аравийская камедь INCI: Acacia Gum	Полисахарид растительного происхождения, состоящий из мономеров D-галактозы, связанных β -(1,3)-гликозидной связью с разветвлениями из α - или β -галактозы, рамнозы, арабинозы и уроновых кислот / A polysaccharide of vegetable origin, consisting of monomers D-galactose linked β -(1,3)-glycoside bond with branches of α - or β -galactose, rhamnose, arabinose and uronic acids in the Polysaccharide of plant origin, consisting of monomers D-galactose linked β -(1,3)-glycoside bond with branches of α - or β -galactose, rhamnose, arabinose and uronic acids	Формирует низковязкие растворы Не совместима с фенолами, танином, лецитином, мылами, многими ионными ПАВ, четвертичными аммонийными солями / Forms low viscosity solutions Not compatible with phenols, tannin, lecithin, soaps, many ionic surfactants, quaternary ammonium salts
Ксантановая камедь INCI: Xanthan gum	Полисахарид микробиологического происхождения, основная цепь построена из звеньев остатков β -D-глюкопиранозы, связанных β -(1 $\rightarrow$ 4)-гликозидными связями. Боковые цепи-трисахарид, состоящий из остатков β -D-маннозы, β -D-глюкуроновой кислоты и α -D-маннозы, гидроксильные группы которых частично замещены на пировиноградные или ацетильные группы / A polysaccharide of microbiological origin, the main chain is constructed of links of residues of β -D-glucopyranose associated β -(1 $\rightarrow$ 4)-glycoside bonds. Side chain-trisaccharide consisting of residues of β -D-mannose, β -D-glucuronic acid and α -D-mannose, the hydroxyl group of which is partially replaced with the pyruvic or acetyl group	При взаимодействии с другими коллоидами создаёт эффект синергизма. Сочетается со всеми загустителями и стабилизаторами (крахмалом, пектином, альгинатом, декстрином). Растворы устойчивы к действию кислот, высоким концентрациям солей, спиртов, ПАВ, высоким и низким температурам / Creates synergies in the interaction with other colloids. Combined with all the thickeners and stabilizers (starch, pectin, alginate, dextrin). Solutions are stable to acids, high concentrations of salts, alcohols, surfactants, high and low temperatures

Продолжение таблицы 3 / Table 3 continued

Наименование полимера / Polymer	Химическая структура / Chemical structure	Технологические особенности / Technological features
Конжаковая камедь INCI: Amorphophallus konjac root powder	Природный растительный полимер, состоящий из глюкозы и маннозы, связанных с β -1, 4-связями, при соотношении глюкозы и маннозы 1:1,6 / Natural plant polymer made of glucose and mannose are linked with β -1, 4-bonds, with the ratio of glucose and mannose is 1:1.6	Гели, образованные из синергических смесей с каррагинаном и ксантановой камедью имеют эластичную структуру и обладают более высокой прочностью / The gels formed from synergistic mixtures karraginan and xanthan gum have an elastic structure and have higher strength
Карбомер INCI: Carbomer	Синтетический полимер, мономером которого является акриловая кислота / Synthetic polymer, a monomer which is acrylic acid	Гели чувствительны к концентрации электролитов, в присутствии щелочноземельных и тяжелых металлов выпадают в осадок / Gels sensitive to the concentration of electrolytes in the presence of alkaline earth and heavy metals precipitate
Биосахаридная камедь-1 INCI: Biosaccharide GUM-1	L - фукоза, D-галактоза и галактуроновая кислота. Продукт биотехнологического происхождения / L- fukoza, D-galactose and galaktion-ova acid. The product of biotechnological origin	Данные отсутствуют / Data not available
Поливинилипирролидон INCI: PVP	Синтетический полимер, мономером которого является N-винилипирролидон / Synthetic polymer, which monomer is N-vinylpyrrolidone	Совместим с природными камедями, способен к комплексообразованию с различными веществами / Compatible with natural gums, capable of complexation with various substances

Полные соли альгиновой кислоты и поливалентных металлов не растворимы в воде. Это находит практическое применение: для образования более вязких, устойчивых гелей к растворам альгиновой кислоты и альгината натрия добавляют соли поливалентных металлов. Практическое применение это имеет, в частности, в составе так называемых альгинатных масок для лица. Действие основано на том, что соли кальция, ионы которого выступают в качестве сшивающего агента, взаимодействуя с карбоксильными группами молекул альгинатов, образуют гели, которые способны сохранять форму [23, 33].

Широкое использование растворов камедей в качестве загустителей в пищевой промышленности в настоящее время обуславливает интерес к проведению исследований их физико-химических характеристик и взаимодействия с другими веществами, используемыми в составе пищевых продуктов (органические кислоты, соли, сахара и др.).

В частности, исследованы характеристики вязкостей растворов ксантановой камеди, гуаровой камеди и камеди рожкового дерева различной концентрации, подтвердившие их устойчивость в широком диапазоне pH [32, 34, 35]. Имеются данные исследований влияния пищевой соли (натрия хлорида) в различных концентрациях на вязкость растворов ксантановой камеди [36].

Так же рассматривалось влияние натрия хлорида на вязкость синергических смесей камедей: конжак-ксантан, в результате которых доказано, что гели, полученные на основе бинарной смеси в солевых растворах обладают лучшими прочностными характеристиками, чем водные [22].

В нормативной документации отмечается, что весьма чувствительны к действию солей поливалентных металлов гели карбомера [37].

Full salt of alginic acid and polyvalent metals are insoluble in water. It finds practical application: the salts of polyvalent metals should be added to solutions of alginic acid and sodium alginate for the viscous and resistant gels formation. Practical application this has, in particular in the so-called alginate face masks. The action is based on calcium ions which act as cross-linking agent interacting with the alginates molecules carboxyl groups produce gels, capable to save the form [23, 33].

The widespread use of gums solutions as thickeners in the food industry currently offers interest to their physico-chemical characteristics and their interactions with other substances used in food products (organic acids, salt, sugar, etc.). The viscosity characteristics of the xanthan gum, guar gum and gum carob of different concentrations solutions, confirming their stability in a wide pH range were studied [32, 34, 35]. The various salt (sodium chloride) concentrations effect in on the xanthan gum solutions viscosity was researched [36].

The influence of sodium chloride on the synergistic gums blends (konjac-xanthan) viscosity was also discussed. It was proved that the gels on the basis of binary mixtures in the salt solutions have better strength characteristics than water gels [22].

It should be noted that the carbomer gels are very sensitive to the action of polyvalent metals salts [37].

Что касается гуаровой, конжаковой, ксантановой, арабийской и биосахаридной камеди, данные о влиянии на стабильность их растворов природных минеральных солей в доступной литературе отсутствуют. Несмотря на наличие данных о высокой комплексообразующей способности поливинилпирролидона, влияние на его растворы минеральных солей также не описано.

Спецификой взаимодействия природных минеральных солей и вспомогательных веществ полимерной природы является их комплексный состав: различное процентное соотношение солей магния, натрия, кальция. Так, в морской соли преобладает натрий хлорид, в то время как в солях Мертвого моря и бишофите – магния хлорид [7]. Исходя из этого, можно предполагать разный характер изменения физико-химических параметров растворов полимерных гелеобразователей и загустителей при взаимодействии с природными минеральными комплексами различного происхождения (термальные воды, рапа, бишофит).

Закключение. Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что в качестве полимеров в составе косметических средств с природными минеральными солями используются чаще всего производные целлюлозы, ксантановая камедь, а также поливинилпирролидон и карбомеры. Эти вещества выполняют функции гелеобразователей, стабилизаторов, эмульгаторов, пленкообразователей, увлажняющих агентов. В научной и технической литературе не имеется достаточного количества сведений о взаимодействии с природными минеральными солями полимеров и их влиянии на их характеристики. Также определенную сложность представляет комплексность и уникальность состава природных солевых комплексов. Перспективным следует считать исследова-

As for the guar, konjac, xanthan, arabic and biosaccharide gums, data on effect of the natural mineral salts introduction on the stability of their gels, are not present in the available database. Despite of data on the high complexing polyvinylpyrrolidone ability, the effect on the mineral salts on its solution was not described.

The specificity of the natural mineral salts interaction with polymers concern to a complex composition of natural mineral salts: different percentage of magnesium salts, sodium, calcium. So sea salt is dominated by sodium chloride, while Dead Sea salt and bischofite – magnesium chloride [7]. On this basis, it is possible to assume a different character of changes in physical and chemical parameters of polymers solutions in the natural mineral salts complexes interaction.

Conclusion. Thus, the analysis of databases suggests that the cellulose derivatives, xanthan gum, and Polyvinylpyrrolidone, and carbomer are the most used polymers in the cosmetic composition with the natural mineral salts. These auxiliary substances are used as gelling agents, stabilizers, emulsifiers, binders, and moisturizing agents. In scientific and technical database the information about the interaction of polymers with the natural mineral salts and the natural mineral salts impact on their influence on the polymer solutions characteristics is not widely presented. A certain difficulty is represented by the complexity and uniqueness of the natural

ние влияния природных минеральных солей на стабильность растворов полимеров, а также влияние на физико-химические и потребительские свойства готового продукта, используемых в составе косметических средств в качестве загустителей и гелеобразователей.

mineral salt composition. The research of the natural mineral salts influence on the polymer solutions stability and the cosmetics product physico-chemical and consumer properties should be promising.

Библиографический список

1. Portugal-Cohen M., Afriat-Staloff I., Soroka Y., Frusic-Zlotkin M., Schlippe G., Voss W., Ma'or Z. PROTECTIVE EFFECTS OF A NOVEL PREPARATION CONSISTS OF CONCENTRATED DEAD SEA WATER AND NATURAL PLANTS EXTRACTS AGAINST SKIN PHOTO-DAMAGE // *J. of Cosmetics, Dermatological Sci and Appl.* 2014.Vol. 4. № 1. P. 7–15. DOI: 10.4236/jcdsa.2014.41002
2. Спасов А.А., Оробинская Т.А., Мазанова Л.С., Мотов А.А., Сысуев Б.Б. ПРОТИВО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ БИШОФИТНОЙ МАЗИ // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2007. Т. 70. № 6. С. 32-35.
3. Matz H., Orion E., Wolf R. BALNEOTHERAPY IN DERMATOLOGY // *Dermatologic Therapy.* 2003. Vol. 16. No. 2. P. 132–140.
4. Ma'or Z., Meshulam-Simon G., Yehuda S., Gavrieli J.A. ANTIWRINKLE AND SKIN-MOISTURIZING EFFECTS OF A MINERAL-ALGAL-BOTANICAL COMPLEX // *J. of the Society of Cosmetic Chemists.* 2000. Vol. 51. No. 1. P. 27-36.
5. Verdy C., Branka J-E., Lefeuvre L. MODULATION OF SODIUM-DEPENDENT TRANSPORTERS EXPRESSION IN NORMAL HUMAN KERATINOCYTES BY A SODIUM RICH ISOTONIC THERMAL WATER // *Journal of Cosmetics, Dermatol. Sci. and Appl.* 2012. Vol. 2. No. 4. P. 254-262. DOI: 10.4236/jcdsa.2012.24048
6. Seite S. THERMAL WATERS AS COSMECEUTICALS: LA ROCHE-POSAY THERMAL SPRING WATER EXAMPLE // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatol.* 2013. No. 6. P. 23–28. DOI: 10.2147/CCID.S39082
7. Евсеева С.Б., Сысуев Б.Б. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ СОЛЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ КОСМЕТИЧЕСКИХ РЕЦЕПТУРАХ: АССОРТИМЕНТ ПРОДУКЦИИ, ХАРАКТЕРИСТИКА СЫ-

References

1. Portugal-Cohen M., Afriat-Staloff I., Soroka Y., Frusic-Zlotkin M., Schlippe G., Voss W., Ma'or Z. PROTECTIVE EFFECTS OF A NOVEL PREPARATION CONSISTS OF CONCENTRATED DEAD SEA WATER AND NATURAL PLANTS EXTRACTS AGAINST SKIN PHOTO-DAMAGE. *J. of Cosmetics, Dermatological Sci and Appl.* 2014.Vol. 4. N 1. P. 7–15. DOI: 10.4236/jcdsa.2014.41002
2. Spasov A. A., Orobinskaya T. A., Mazanova L. S., Motov A. A., Sysuev B. B. PROTIVOVOSPALITELNOE DEJSTVIE BISHOFITNOJ MAZI [ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF BISCHOFIT OINTMENT]. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2007. Vol. 70. N 6. P. 32-35. (In Russ.)
3. Matz H., Orion E., Wolf R. BALNEOTHERAPY IN DERMATOLOGY. *Dermatologic Therapy.* 2003. Vol. 16. No. 2. P. 132–140.
4. Ma'or Z., Meshulam-Simon G., Yehuda S., Gavrieli J.A. ANTIWRINKLE AND SKIN-MOISTURIZING EFFECTS OF A MINERAL-ALGAL-BOTANICAL COMPLEX. *J. of the Society of Cosmetic Chemists.* 2000. Vol. 51. No. 1. P. 27-36.
5. Verdy C., Branka J-E., Lefeuvre L. MODULATION OF SODIUM-DEPENDENT TRANSPORTERS EXPRESSION IN NORMAL HUMAN KERATINOCYTES BY A SODIUM RICH ISOTONIC THERMAL WATER. *Journal of Cosmetics, Dermatol. Sci. and Appl.* 2012. Vol. 2. No. 4. P. 254-262. DOI: 10.4236/jcdsa.2012.24048
6. Seite S. THERMAL WATERS AS COSMECEUTICALS: LA ROCHE-POSAY THERMAL SPRING WATER EXAMPLE. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatol.* 2013. No. 6. P. 23–28. DOI: 10.2147/CCID.S39082
7. Evseeva S.B., Sysuev B.B. ISPOLZOVANIE PRIRODNYH MINERALNYH SOLEJ V SOVREMENNYH KOSMETICHESKIH RECEPTURAH ASSORTIMENT PRODUKЦИИ HARAKTERISTIKA SYRYA I OSOBENOSTI TEKHNologii [THE RAW MINERAL SALTS USE IN COSMETICS FORMULATIONS: ASSORTMENT, MINERAL RAW MATERIALS CHARACTERISTICS AND

- РЬЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ // *Фармация и фармакология*. 2016. Т. 4. №2. С.4-25. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-4-25
8. Митрофанова И.Ю., Сысуюев Б.Б. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И АНАЛИЗ РАСТВОРА С БИШОФИТОМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 22-23.
 9. Сысуюев Б.Б. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С БИШОФИТОМ И МЕТОДЫ ЕЕ АНАЛИЗА // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2006. №4. С. 42-45.
 10. Shahin S., Hamed S., Alkhatib H.S. EFFECT OF FORMULATION VARIABLES ON THE PHYSICAL PROPERTIES AND STABILITY OF DEAD SEA MUD MASKS // *J.of cosmetic sci.* 2015. Vol. 66. No. 6. P. 335-357.
 11. Segura J.H., Camargo Junior F.B., Bagatin E, Campos PMBGM. INFLUENCE OF THERMAL WATER AND ITS OLIGOELEMENTS IN THE STABILITY AND EFFICACY OF DERMOCOSMETICS FORMULATIONS // *Surg. Cosmet. Dermatol.* 2010. Vol. 2. No 1. P. 11-17.
 12. Бимендина Л.А., Яшкарлова М.Г., Кудайберген С.Е., Бектуров Е.А. Полимерные комплексы (получение, свойства, применение) / под ред. Жубанова Б.А. Семипалатинск: Семипалатин. гос. ун-т, 2003. 285 с.
 13. Официальный интернет магазин израильской косметики Мертвого моря «Sea of Spa». URL: <http://www.seaofspa-cosmetics.ru/> (дата обращения 07.01.2017).
 14. Официальный сайт «Algologie». URL: <http://algologie.ru/> (дата обращения 07.01.2017).
 15. Ахава. Сайт компании «Ahava». URL: <http://www.ahava.ru>. (дата обращения 07.01.2017).
 16. Компания «Экобиз». URL: <https://xn--90aoaxvk0a.com.ua/> (дата обращения 07.01.2017).
 - COSMETICS FORMULATION TECHNOLOGY]. *Farmaciya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology]. 2016. Т. 4. No. 2 (14). P.4-25. DOI: 10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-4-25. (In Russ.)
 8. Mitrofanova I.U., Sysuev B.B. TEKHNOLOGIYA POLUCHENIYA I ANALIZ RASTVORA S BISHOFITOM DLYA PRIMENENIYA V OFTALMOLOGII [THE TECHNOLOGY OF PRODUCTION AND ANALYSIS OF A SOLUTION OF BISCHOFITE, FOR USE IN OPHTHALMOLOGY]. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Volgograd scientific medical journal]. 2008. No. 4. P. 22-23. (In Russ.)
 9. Sysuev B.B. TEKHNOLOGIYA IZGOTOVLENIIYA PERORALNOJ ZHIDKOJ LEKARSTVENNOJ FORMY S BISHOFITOM I METODY EE ANALIZA [TECHNOLOGY OF COMPOUNDING OF PERORAL LIQUID MEDICATION FORM WITH BISHOFIT AND THE METHODS OF ITS ANALYSIS]. *Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Vestnik of Volgograd state medical University]. 2006. No. 4. P. 42-45. (In Russ.)
 10. Shahin S., Hamed S., Alkhatib H.S. EFFECT OF FORMULATION VARIABLES ON THE PHYSICAL PROPERTIES AND STABILITY OF DEAD SEA MUD MASKS. *J.of cosmetic sci.* 2015. Vol. 66. No. 6. P. 335-357.
 11. Segura J.H., Camargo Junior F.B., Bagatin E, Campos PMBGM. INFLUENCE OF THERMAL WATER AND ITS OLIGOELEMENTS IN THE STABILITY AND EFFICACY OF DERMOCOSMETICS FORMULATIONS. *Surg. Cosmet. Dermatol.* 2010. Vol. 2. No 1. P. 11-17.
 12. Bimendina L. A., Yashkarova M. G., Kudajbergen S. E., Bekturov E. A. POLIMERNYE KOMPLEKSY (POLUCHENIE, SVOJSTVA, PRIMENENIE) [POLYMER COMPLEXES (PREPARATION, PROPERTIES, APPLICATION)]. Pod red. Zhubanova B.A. [edited by Zhubanova B.A.]. Semipalatinsk: Semipalatin. gos. un-t. 2003. P. 285. (In Russ.)
 13. Oficialnyj internet magazin izraelskoj kosmetiki Mertvogo morya «Sea of Spa» [Official online Israeli cosmetics from the Dead sea store «Sea of Spa»]. URL: <http://www.seaofspa-cosmetics.ru/> (access date 07.01.2017). (In Russ.)
 14. Oficialnyj sajт «Algologie» [Official website «Algologie»]. URL: <http://algologie.ru/> (access date 07.01.2017). (In Russ.)
 15. Ahava sajт kompanii «Ahava» [Company website «Ahava»]. URL: <http://www.ahava.ru>. (access date 07.01.2017). (In Russ.)
 16. Kompaniya «Ekobiz» [The Company «Ekobiz»]. URL: <https://xn--90aoaxvk0a.com.ua/> (access date 07.01.2017). (In Russ.)

17. Parante M.E., Ochoa Andrade A, Ares G., Russo F., Jiménez-Kairuz Á. BIOADHESIVE HYDROGELS FOR COSMETIC APPLICATIONS // *International j. of cosmetic sci.* 2015. Vol. 37. No. 5. P. 511–518. DOI: 10.1111/ics.12227
18. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЕЙ В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ // *Хим.-фармац. ж.* 2015. Т. 49. №9. С. 39-46.
19. Регистр лекарственных средств (РЛС). URL: <http://www.rlsnet.ru>. (дата обращения: 19.12.2016).
20. Баранова І.І. СТВОРЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ГЕЛЕВИХ КОМПОЗИЦІЙ ЗА ПОДМОГОЮ ГАЛАКТОМАНАНІВ // *Вестник фармації.* 2009. №3. С. 46-48.
21. Das N., Tripathi N., Basu S., Bose C., Maitra S., Khurana S. PROGRESS IN THE DEVELOPMENT OF GELLING AGENTS FOR IMPROVED CULTURABILITY OF MICROORGANISMS // *Front. Microbiol.* 2015. No. 6. P. 698. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00698
22. Жаринов А.И., Антонова О.Н., Кондратенко Е.А. БИНАРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ КСАНТАНА: ВЛИЯНИЕ КОНЖАКА // *Молочная промышленность.* 2010. №10. С. 56-57.
23. Основы косметической химии. Базовые ингредиенты / под ред. Пучковой Т.В. – М.: «Школа косметических химиков», 2017. Т. 1. 304 с.
24. Пучкова Т. В. Энциклопедия ингредиентов для косметики и парфюмерии. М.: Школа косметических химиков, 2015. 408 с.
25. Amended safety assessment of cellulose and related polymers as used in cosmetics. Final report of the cosmetic ingredient review. URL: <http://online.personalcarecouncil.org/jsp/IngredInfoSearchResultPage.jsp?searchLetter=C> (дата обращения: 10.12.2016).
26. Crosslinked Alkyl Acrylates as used in cosmetics. Final safety assessment. URL: <http://online.personalcarecouncil.org/jsp/IngredInfoSearchResultPage.jsp?searchLetter=A&CIR-R=WO98JR3> (дата обращения: 10.12.2016).
17. Parante M.E., Ochoa Andrade A, Ares G., Russo F., Jiménez-Kairuz Á. BIOADHESIVE HYDROGELS FOR COSMETIC APPLICATIONS. *International j. of cosmetic sci.* 2015. Vol. 37. No. 5. P. 511–518. DOI: 10.1111/ics.12227
18. Anurova M.N., Bakhrushina E.O., Demina N.B. OBZOR SOVREMENNYH GELEOBRAZOVATELEJ V SOSTAVE LEKARSTVENNYH FORM [REVIEW OF CONTEMPORARY GEL-FORMING AGENTS IN THE TECHNOLOGY OF DOSAGE FORMS]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal]*. 2015. Vol. 49. No. 9. P. 39-46. (In Russ.)
19. Registr lekarstvennyh sredstv (RLS) [Register of medicines]. URL: <http://www.rlsnet.ru>. (access date: 19.12.2016).
20. Baranova I.I. СТВОРЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ГЕЛЕВИХ КОМПОЗИЦІЙ ЗА ПОДМОГОЮ ГАЛАКТОМАНАНІВ [CREATION OF OPTIMAL GEL COMPOSITIONS WITH THE HELP OF GALACTOMANNANS]. *Вестник фармації [News of pharmacy]*. 2009. No. 3. P. 46-48. (In Ukr.)
21. Das N., Tripathi N., Basu S., Bose C., Maitra S., Khurana S. PROGRESS IN THE DEVELOPMENT OF GELLING AGENTS FOR IMPROVED CULTURABILITY OF MICROORGANISMS. *Front. Microbiol.* 2015. No. 6. P. 698. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00698
22. Zharinov A.I., Antonova O.N., Kondratenko E.A. BINARNYE SISTEMY NA OSNOVE KSANTANA VLIYANIE KONZHAKA [BINARY SYSTEMS ON THE XANTHAN BASIS: EFFECTS OF KONJAC]. *Molochnaya promyshlennost [Dairy industry]*. 2010. No. 10. P. 56-57. (In Russ.)
23. Osnovy kosmeticheskoy himii. Bazovye ingredient. [The basics of cosmetic chemistry. Base ingredients]. Pod red. Puchkova T.V. [edited by Puchkova T.V.] – Moscow: Shkola kosmeticheskikh himikov [Cosmetic chemist school], 2017. T. 1. 304 p. (In Russ.)
24. Puchkova T.V. Enciklopediya ingredientov dlya kosmetiki i parfyumerii [Encyclopedia of ingredients for cosmetics and perfumes]. Moscow: Cosmetic chemist school, 2015. 408 p. (In Russ.)
25. Amended safety assessment of cellulose and related polymers as used in cosmetics. Final report of the cosmetic ingredient review. URL: <http://online.personalcarecouncil.org/jsp/IngredInfoSearchResultPage.jsp?searchLetter=C> (access date: 10.12. 2016).
26. Crosslinked Alkyl Acrylates as used in cosmetics. Final safety assessment. URL: <http://online.personalcarecouncil.org/jsp/IngredInfoSearchResultPage.jsp?searchLetter=A&CIR-R=WO98JR3> (access date: 10.12. 2016).

27. Cosmetic ingredient review. URL: <http://www.cir-safety.org/meeting/> (дата обращения: 10.12. 2016).
28. Estanqueiro M., Amaral M. H., Sousa Lobo J. M. COMPARISON BETWEEN SENSORY AND INSTRUMENTAL CHARACTERIZATION OF TOPICAL FORMULATIONS: IMPACT OF THICKENING AGENTS // *Int. j. of cosmetic sci.* 2016. Vol. 38. No. 4. P. 389–398.
29. Trommer H., Neubert R.H. THE EXAMINATION OF POLYSACCHARIDES AS POTENTIAL ANTIOXIDATIVE COMPOUNDS FOR TOPICAL ADMINISTRATION USING A LIPID MODEL SYSTEM // *Int J Pharm.* 2005. Vol. 298. No. 1. P. 153-163. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.04.024
30. Полимеры в фармации / под ред. Тенцовой А.И., Алюшина М.Т. М.: Медицина, 1985. 256 с.
31. Половко Н.П., Башура А.О., Башура О.Г. ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛІВ ГУАРОВОЇ КАМЕДІ // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. №2. С. 94-96.
32. Brunchi C.-E., Morariu S., Bercea M. INTRINSIC VISCOSITY AND CONFORMATIONAL PARAMETERS OF XANTHAN IN AQUEOUS SOLUTIONS: SALT ADDITION EFFECT // *Colloids and Surf B: Biointerfaces*. 2014. No. 122. P. 512-519. DOI: 10.1016/j.col-surf.2014.07.023
33. Ковалева Е.А. Соколова В.М. ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАМИНАРИЕВЫХ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПИЩЕВЫХ СИСТЕМ С ЗАДАНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ // *Научные труды Дальрыбвтуза*. 2011. №23. С. 156-164.
34. Пучкова В.Ф., Васюкова А.Т., Мингалеева З.Ш. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВОДНЫХ СИСТЕМ ГУАРА И КСАНТАНА // *Вестник Казанского технологического ун-та*. 2014. Т. 17. №17. С. 141-144.
35. Рябуха В.Ю., Тамова М.Ю., Шамкова Н.Т. 27. Cosmetic ingredient review URL: <http://www.cir-safety.org/meeting/> (access date: 10.12. 2016.)
28. Estanqueiro M., Amaral M.H., Sousa Lobo J.M. COMPARISON BETWEEN SENSORY AND INSTRUMENTAL CHARACTERIZATION OF TOPICAL FORMULATIONS: IMPACT OF THICKENING AGENTS. *International j. of cosmetic sci.* 2016. Vol. 38. No. 4. P. 389–398.
29. Trommer H., Neubert R.H. THE EXAMINATION OF POLYSACCHARIDES AS POTENTIAL ANTIOXIDATIVE COMPOUNDS FOR TOPICAL ADMINISTRATION USING A LIPID MODEL SYSTEM. *Int J Pharm.* 2005. Vol. 298. No. 1. P. 153-163. DOI: 10.1016/j.ij-pharm.2005.04.024
30. Polimery v farmacii [Polymers in pharmacy]/ pod red. Tencovoj A.I., Aljushina M.T. [edited by Tencovoj A.I., Aljushina M.T.]. Moscow: Medicina [Medicine], 1985. 256 p. (In Russ.)
31. Polovko N. P. Bashura A. O., Bashura O. G. ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛІВ ГУАРОВОЇ КАМЕДІ [STUDY OF GELS OF GUAR GUM]. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики [Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice]*. 2012. No. 2 (9). P. 94-96. (In Ukr.)
32. Brunchi C.-E., Morariu S., Bercea M. INTRINSIC VISCOSITY AND CONFORMATIONAL PARAMETERS OF XANTHAN IN AQUEOUS SOLUTIONS: SALT ADDITION EFFECT. *Colloids and Surf B: Biointerfaces*. 2014. No. 122. P. 512-519. DOI: 10.1016/j.col-surf.2014.07.023
33. Kovaleva E.A., Sokolova B.M. OBOSONOVANIE ISPOLZOVANIYA LAMINARIEVYH DLYA POLUCHENIYA PISHCHEVYH SISTEM S ZADANNYMI FUNKSIONALNYMI SVOJSTVAMI [Substantiation of use laminaria for reception of food systems with the set functional properties]. *Nauchnye trudy Dalrybvtuza [Scientific works of Dalrybvtuza]*. 2011. №23. P. 156-164. (In Russ.)
34. Puchkova V. F., Vasyukova A.T., Mingaleeva Z. Sh. IZUCHENIE VLIYANIYA TEKHNOLICHESKIH FAKTOROV NA REOLOGICHESKIE SVOJSTVA VODNYH SISTEM GUARA I KSANTANA [INVESTIGATION THE DEPENDENCE OF THE EFFECT OF COMPONENTS OF THE PRESCRIPTION ON THE VISCOSITY OF WATER SYSTEMS GUAR AND XANTHAN]. *Vestnik kazanskogo tekhnologicheskogo univesiteta [Herald of Kazan Technological University]*. 2014. Vol. 17. No 17. P. 141-144. (In Russ.)
35. Ryabukha M.Y., Tamova M.Y., Shamkova N.T. VLIYANIE USLOVIJ SREDY NA EFFEKTIVNUYU VYAZKOST RASTVOROV KAMEDEJ [INFLUENCE OF ENVIRONMEN-

- ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ СРЕДЫ НА ЭФФЕКТИВНУЮ ВЯЗКОСТЬ РАСТВОРОВ КАМЕДЕЙ // *Известия вузов. Пищевая технология*. 2010. № 2–3. С. 118.
36. Hyun-Moon C, Whachun Y., Byoungseung Y. EFFECT OF NACL ADDITION ON RHEOLOGICAL BEHAVIORS OF COMMERCIAL GUM-BASED FOOD THICKENER USED FOR DYSPHAGIA DIETS // *Prev Nutr Food Sci*. 2015. Vol. 20. No. 2. P. 137–142.
37. Formulating Semisolid Products // *Pharmaceutical Bulletin*. 21 Edition, 2011. URL: <https://www.lubrizol.com/search?section=&term=carbopol> (дата обращения: 10.12. 2016.)
- TAL CONDITIONS ON THE EFFECTIVE VISCOSITY OF SOLUTIONS]. *Izvestiya vuzov. Pishhevaya tekhnologiya* [News of universities. Food technology]. 2010. No. 2–3. P. 118. (In Russ.)
36. Hyun-Moon C, Whachun Y., Byoungseung Y. EFFECT OF NACL ADDITION ON RHEOLOGICAL BEHAVIORS OF COMMERCIAL GUM-BASED FOOD THICKENER USED FOR DYSPHAGIA DIETS. *Prev Nutr Food Sci*. 2015. Vol. 20. No. 2. P. 137–142.
37. Formulating Semisolid Products. *Pharmaceutical Bulletin*. 21 Edition, 2011. URL: <https://www.lubrizol.com/search?section=&term=carbopol> (дата обращения: 10.12. 2016)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* * *

Сысеев Борис Борисович – доктор фармацевтических наук, доцент, директор ООО «Дельта Капитал», Россия, г. Москва. Область научных интересов: фармацевтическая технология, биотехнология, фармацевтическая система качества, биофармация, разработка лекарственных форм. E-mail: bsb500@yandex.ru

Евсеева Снежана Борисовна – кандидат фармацевтических наук, технолог ООО «Бивитекс», Россия, г. Нальчик. Область научных интересов: технология переработки природного сырья, технологические исследования лекарственных форм и косметических средств. Место работы: ООО «Бивитекс», Россия, г. Нальчик. E-mail: sbevseeva@yandex.ru

Для цитирования: Сысеев Б.Б., Евсеева С.Б. ВОЗМОЖНОСТИ И СПЕЦИФИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРОВ В КАЧЕСТВЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ СОЛЕЙ. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):98-116. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-98-116

Поступила в редакцию: 22.01.2017

Принята к печати: 10.03.2017

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

* * *

Sysuev Boris Borisovich – Doctor of Sciences (Pharmacy), Associate Professor, director «Delta Capital», Russia, Moscow. Research interests: pharmaceutical technology, biotechnology, pharmaceutical quality system, biopharmacy, development of dosage forms. E-mail: bsb500@yandex.ru

Evseeva Snezhana Borisovna – Candidate of Sciences (Pharmacy), technologist «Bivitex», Russian Federation, Nalchik. Research interests: technology of natural resources processing, technological development of dosage forms and cosmetics. E-mail: sbevseeva@yandex.ru

For citation: Sysuev B.B., Evseeva S.B. THE OPPORTUNITIES AND SPECIFICS OF THE POLYMERS APPLICATION AS AUXILIARY SUBSTANCE IN THE COSMETICS COMPOSITIONS BASED ON NATURAL MINERAL SALTS. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):98-116. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-98-116

Received: 22.01.2017

Accepted for publication: 10.03.2017

УДК 615.322:582.933:581.48

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГРАНУЛ ИЗМЕЛЬЧЕННОЙ ЭПИДЕРМЫ СЕМЯН ПОДРОЖНИКА ЯЙЦЕВИДНОГО

Ж.В. Дайронас¹, И.Н. Зилфикаров², В.В. Вандышев³, Е.А. Мирошникова³

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,

357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

² ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений», 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

³ Аграрно-технологический институт ФГАОУ ВПО «Российский университет
дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, к. 2
E-mail: daironas@mail.ru

MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF GRANULES WITH SEEDS EPIDERMIS OF PLANTAGO OVATA FORSSK

J. V. Daironas¹, I. N. Zilfikarov², V.V. Vandyshev³, E. A. Miroshnikova³

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

²Department of All-Russian Science Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
VILAR, 1, building, 7, Grina str., Moscow, 117216, Russia

³Agro-Biotechnological Department of the Agrarian-Technological Institute of RUDN
University, 2, building, 8, Miklukho-Maklaya str., 117198, Russia
E-mail: daironas@mail.ru

В статье представлены результаты морфолого-анатомического изучения гранул измельченной эпидермы семян подорожника яйцевидного. Внешние и микроскопические диагностические признаки имеют значение для установления подлинности лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе. **Цель** – выявить морфологические и микроскопические диагностические признаки эпидермы семян подорожника яйцевидного, минимальные и достаточные для установления подлинности гранулированных кусочков эпидермы этого растения. **Материалы и методы.** Изучение внешних и анатомических признаков, а также гистохимическое исследование, проводили по методикам Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания с помощью микроскопа «Микромед-1» и цифровой камеры MD300 Electronic Eyepiece (Jincheng). Фотографии редактировали в программе Adobe Photoshop CS6. **Результаты и обсуждение.** К внешним морфологическим признакам, применимым для диагностики эпидермы семян подорожника яйцевидного, можно отнести её светло-жёлтый или розовато-жёлтый цвет и наличие пигментного пятна розового или светло-коричневого цвета на эпидерме выпуклой стороны семян и вытянутого вдоль семени. Эти признаки обнаруживаются и в из-

мельченном сырье. Гранулы представляют собой шероховатые комочки, состоящие из слипшихся кусочков эпидермы, характеризуются желтоватой или светло-коричневой окраской и наличием пигментного пятна. К микроскопическим диагностическим признакам относятся: строение верхней эпидермы, состоящей из крупных многоугольных клеток с прямыми тонкими антиклинальными стенками, покрытыми гладкой кутикулой и заполненных слизью; строение нижней эпидермы, состоящей из вытянутых, прямоугольных клеток; клетки со слизью, быстро набухающие в радиальном направлении; наличие крахмальных зёрен. Установлены биометрические характеристики анатомо-диагностических признаков. **Заключение.** В ходе морфолого-анатомического исследования оболочек семян подорожника яйцевидного и гранул оболочек семян подорожника яйцевидного установлено, что анатомо-диагностические признаками сырья являются клетки эпидермы, заполненные слизью, крахмальные зёрна и фрагменты внутреннего пигментного слоя кожуры с фрагментами эндосперма. Полученные результаты согласуются с данными литературы и могут быть использованы при разработке нормативного документа на гранулы оболочек семян подорожника яйцевидного.

Ключевые слова: подорожник яйцевидный, эпидерма семян, гранулы, микроскопия

The results of a morphological and anatomical study of granules from the epidermis of *Plantago ovata* seeds are presented in the article. Morphological and microscopic diagnostic signs are important for establishing the authenticity of medicinal plant material and drugs made from it. **The aim** is the identification of morphological and microscopic diagnostic characteristics of the seed epidermis of *Plantago ovata*, minimal and sufficient to establish the authenticity of the granular pieces of the plant's epidermis. **Materials and methods.** The study of morphological and anatomical characteristics as well as histochemical study were conducted according to the procedures of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. Microscope "Micromed-1" and digital camera MD300 Electronic Eyepiece (Jincheng) were used. Photos were edited in Adobe Photoshop CS6. **Results and discussion.** Morphological signs of the epidermis of *Plantago ovata* seeds include its light yellow or pinkish-yellow color and a presence of a pigmented spot of pink or light brown color on the epidermis of the convex side of the seeds and along the seed. These signs are applicable for diagnosis and are also found in crushed raw materials. Granules are rough lumps, consisting of stuck together epidermis pieces. They are characterized by a yellowish or light brown color and the presence of a pigmented spot. The microscopic diagnostic signs include the structure of the upper and lower epidermis, the presence of cells with mucus and starch grains. The upper epidermis consists of large polygonal cells with straight thin anticlinal walls. The cells are covered with a smooth cuticle and are filled with mucus. The lower epidermis consists of elongated rectangular cells. Cells with mucus swell rapidly in the radial direction. Biometric characteristics of anatomical diagnostic signs were established. **Conclusion.** As the result of a morphological and anatomical study the diagnostic signs of the raw material and granules of *Plantago ovata* seed husks were established. The structure of epidermal cells filled with mucus, starch grains and the presence of fragments of the inner pigment layer of the skin and endosperm belong to them. The obtained results are consistent with the literature data. It can be used in the development of a normative document for granules of *Plantago ovata* seed husks.

Keywords: *Plantago ovata*, epidermis of seeds, granules, microscopy

Введение. Подорожник яйцевидный – *Plantago ovata* Forssk. (синонимы: подорожник овальный, псиллиум, подорожник исфагула, *Isabgol*, *Plantago ispaghula* Roxb. ex Fleming) – один из 158 видов рода подорожник (*Plantago*) семейства подорожниковых – *Plantaginaceae*. Семена этого растения известны как «белое блошное семя», «семя исфагула» [1, 2].

Подорожник яйцевидный – небольшое опушённое травянистое растение. Листья длиной 7,5-23 см, шириной 0,5-1 см, узколинейные, линейно ланцетные или нитевидные, тонко заостренные на верхушке, образуют прикорневую розетку (рис. 1). Семена твердые, полупрозрачные, ладьевидной формы, длиной до 8 мм и шириной около 1 мм (рис. 2). Поверхность блестящая, розовато-коричневого цвета. На выпуклой стороне (дорсальной) на середине семени имеется рубчик, на месте которого на эпидермисе расположено вытянутое вдоль семени пигментное пятно красного или оранжево-красного цвета [3].

Подорожник яйцевидный распространён в странах Средиземноморья, Северной Африки, Аравии, в Индии, Иране, Пакистане. Широко культивируется в различных частях Индии, в ограниченном масштабе – в Пакистане, Иране и некоторых частях Европы. США является главным импортером подорожника яйцевидного семян и оболочки семян, потребление которых достигает ежегодно 8000 тонн [4, 5].

Introduction. *Plantago ovata* Forssk. (synonyms: *Psyllium*, *Ispaghula*, *Isabgol*, *Plantago ispaghula* Roxb. Ex Fleming) is one of the 158 species of the *Plantaginaceae* family. The seeds of this plant are known as “blond psyllium “ and “ispaghula” [1, 2].

Plantago ovata is a stemless, soft, hairy annual herb. The leaves are 7.5-23 cm long, 0.5-1 cm broad, narrowly linear, linear lanceolate or filiform, opposite, finely acuminate entire or distantly toothed, attenuated at the base and usually three-nerved. A number of flowering shoots arise from the base of the plant (fig. 1). Seeds are hard, translucent, boat-shaped structure, up to 8 mm long and 1 mm wide (fig. 2). The surface is glossy and shining, with a pinkish brown color. There is an oval red spot in the center of convex (dorsal) surface [3].

Plantago ovata is common in the Mediterranean, North Africa, Arabia, India, Iran, Pakistan. Cultivated in India, Pakistan, Iran and several European countries. The USA is the main importer of the seeds and the seeds epidermis of *Plantago ovata*. Their consumption reaches 8000 tons annually [4, 5].



Рисунок 1 – *Plantago ovata* Forssk.

Figure 1 – *Plantago ovata* Forssk.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Plantago_ovata_form.jpg)

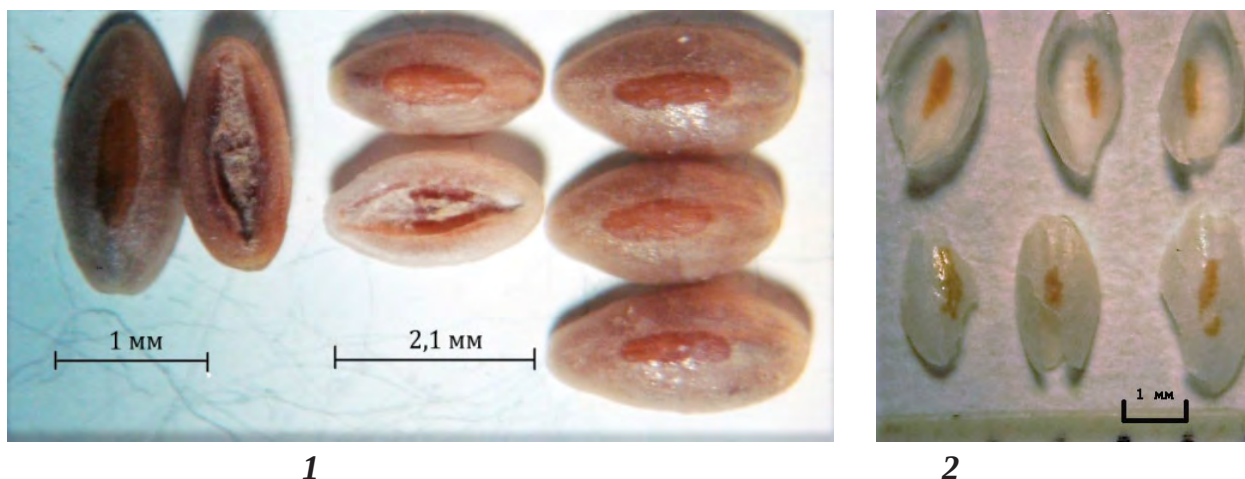


Рисунок 2 – Семена и эпидерма семян подорожника яйцевидного
1 – внешний вид семян; 2 – эпидерма с выпуклой стороны семян
с пигментным пятном (верхний ряд – вид изнутри эпидермы,
нижний ряд – вид снаружи эпидермы)

Figure 2 – Seeds and epidermis of seeds of *Plantago ovata*
1 – appearance of seeds; 2 – epidermis from the convex side of the seeds
a pigmented spot (the top row is the epidermal view from the inside,
the lower row is the epidermal appearance from the outside)

Семена и эпидерма семян подорожника яйцевидного используются в этномедицине стран Азии (Китай, Индия, Пакистан) и Европы как смягчающее, успокоительное, безопасное слабительное средство для лечения хронических запоров, хронической диареи, дизентерии, других кишечных расстройств, лихорадочных состояний, воспаления почек, мочевого пузыря и уретры. В Иране отвар из семян применяют наружно при воспалении полости рта, внутрь – при расстройстве желудка, нарушении желчеотделения, сахарном диабете, воспалительных заболеваниях кишечника [4, 6, 7]. В Йемене замоченные семена используются в качестве припарки для лечения фурункулов и язв, а также как косметическое средство для волос. Как успокоительное средство и при диарее в Испании принимают внутрь холодный настой листьев этого растения, тогда как в Таиланде горячий отвар [5]. В Пакистане подорожник яйцевидный используют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и как слабительное [8, 9].

The seeds of *Plantago ovata* and their epidermis are used in ethnomedicine of Asian countries (China, India, Pakistan) and Europe as an emollient, soothing, safe laxative for the treatment of chronic constipation, chronic diarrhea, dysentery, other intestinal disorders, fever, inflammation of the kidneys, bladder, and urethra. In Iran, the decoction of the seeds is applied externally to treat an oral cavity inflammation, and per os to treat a stomach disorder, bile secretion disorders, diabetes mellitus, inflammatory enteropathy [4, 6, 7]. In Yemen, macerated seeds are used as a poultice for the treatment of burns and ulcers, and also as a cosmetic for hair. Infusion of leaves (a cold in Spain and a hot in Thailand) is used as a sedative and for the treatment of diarrhea [5]. In Pakistan, *Plantago ovata* is used to treat cardiovascular diseases and as a laxative agent as well [8, 9].

Среди биологически активных веществ (БАВ) семян подорожника яйцевидного основным компонентом является полисахаридный комплекс, состоящий из слизи – суммы галактоманнанов, локализованной в клетках эпидермы. Её содержание достигает (10-30) %. В семенах также обнаружены иридоидный гликозид аукубин, сахара, стеролы, жирные кислоты, алкалоиды индицин и плантогонин и небольшое количество (ок. 7 %) полувысыхающего жирного масла [10].

На территории РФ зарегистрировано несколько лекарственных препаратов для приготовления суспензии для приема внутрь, представляющих собой кусочки эпидермы семенной кожуры подорожника яйцевидного (п. овально-го), а различаются лишь вспомогательными веществами: «Агиолак» (производитель Мадаус ГмбХ, Германия); «Мукофальк» (Др. Фальк Фарма ГмбХ, Германия), «Трансилан» (производитель фирма InnotechInterna, Франция); «Файберлекс» (производитель Хербин, Пакистан; Прайвет Лимитед, Пакистан), «Натуrolакс» (производитель Органон Лимитет, Индия) [11, 12]. Слизь семян *Plantago ovata* способна набухать в воде и удерживать её в количестве, многократно превышающем собственную массу. Благодаря этому при приеме *per os* обеспечивается увеличение объема и размягчение кала. Все перечисленные лекарственные средства применяют как слабительное при остром и хроническом запоре, анальных трещинах, геморрое, послеоперационном периоде при вмешательствах в аноректальной области, синдроме раздраженного кишечника и болезни Крона. Противопоказаниями для применения препаратов семян подорожника яйцевидного являются повышенная чувствительность к компонентам препарата, органические сужения желудочно-кишечного тракта, кишечная

The polysaccharides (mucus) are the main group of biologically active substances of *Plantago ovata* seeds. Mucus (10-30%) is localized in the epidermal cells and is represented by the sum of galactomannans. Iridoid glycoside aukubin, sugars, sterols, fatty acids, indikin alkaloids and platogonin and a small amount (about 7%) of semi-drying fatty oil are also found in seeds [10].

Several drugs for the preparation of a suspension for oral administration are registered in Russia. These are «Agiolax» (Madaus GmbH, Germany); «Mukofalk» (Dr. Falk Pharma GmbH, Germany), «Transilan» (InnotechInterna, France); «Fiberlex» (Herbion, Pakistan, Private Limited, Pakistan), «Naturolax» (Organon Limit, India). These drugs contain pieces of *Plantago ovata* seed coat epidermis and various adjuvants. [11, 12]. The mucus of the *Plantago ovata* seeds is capable of swelling in water and retain it in a quantity exceeding their own weight mass. When taking *per os*, an increase in volume and softening of a stool is observed due to this. All these drugs are used as a laxative agent in acute and chronic constipation, anal fissures, hemorrhoids, postoperative period during anorectal area interventions, irritable bowel syndrome, and Crohn's disease. Contraindications for the use of *Plantago ovata* seed drugs are hypersensitivity to the components of the drug, organic narrowing of the gastrointestinal tract, intestinal obstruction, rectal bleeding, abdominal pain of unknown

непроходимость, ректальные кровотечения, боли в животе неясного генеза, дефицит сахаразы-изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, декомпенсированный сахарный диабет, детский возраст, фенилкетонурия, беременность [11, 13]. При терапии этим средством возможны аллергические реакции вплоть до проявления приступов бронхиальной астмы. Развитие непроходимости пищевода при пероральном применении возможно, в первую очередь, из-за недостаточного употребления воды одновременно с препаратом, которая необходима для набухания слизи. В соответствии с требованиями, предъявляемыми к качеству препарата, каждый грамм сухих гранул измельченной эпидермы семян подорожника яйцевидного способен удерживать в результате набухания более 35 мл воды. Применение данных препаратов не рекомендуется сочетать с другими лекарственными средствами, так как слизь задерживает всасывание действующих веществ [14].

Целью данной работы является морфолого-анатомическое изучение эпидермы семян подорожника яйцевидного, измельченной и гранулированной в присутствии вспомогательных компонентов, и выявление анатомо-диагностических признаков, необходимых для установления подлинности гранул.

Материалы и методы. Объектом исследования явился продукт, представляющий собой гранулы, полученные из измельченной эпидермы семян подорожника яйцевидного по технологии влажного гранулирования в присутствии вспомогательных компонентов (сахарозы, лимонной кислоты, декстрина, натрия альгината, ароматизатора и др.) в фармацевтической компании ЗАО «ВИФИТЕХ» (Россия, Московская обл.).

origin, deficiency of isomaltase sugarase, fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption, decompensated diabetes mellitus, children age, phenylketonuria, pregnancy [11, 13]. Allergic reactions are possible after a therapy with these medications even up to the bronchial asthma attacks. The development of obstruction of the esophagus during oral administration is possible due to insufficient intake of water simultaneously with the drug, which is necessary for the swelling of mucus. Each gram of dry granules from epidermis of seeds of plantain ovoid is able to hold more than 35 ml of water as a result of swelling in accordance with the requirements for the quality of the drug. The use of these drugs is not recommended to combine with other drugs, since mucus delays absorption of active substances [14].

The aim of this article is a morphological and anatomical study of the epidermis of *Plantago ovata* seeds crushed and granulated in the presence of auxiliary components to identify the anatomical and diagnostic signs which necessary to establish the authenticity of granules.

Materials and methods. Granules obtained from crushed epidermis of *Plantago ovata* seeds by wet granulation technology in the presence of auxiliary components (sucrose, citric acid, dextrin, sodium alginate, flavoring, etc.) in ZAO VIFITEH pharmaceutical company (Russia, Moscow Oblast) were the object of the study.

Анализ внешних и микроскопических признаков и гистохимическое исследование проводили по методикам Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания (ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрхимического исследования лекарственных растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС.1.5.1.0008.15 «Семена» [15]) с помощью микроскопа «Микромед-1» с тринокулярной насадкой, объективами 4×, 10×, 40×, 100×, окулярами 10× и цифровой камерой MD300 Electronic Eyepiece 3,1 Мп (Jincheng). Гистохимические реакции на наличие слизи проводили с растворами чёрной туши и метиленового синего, крахмала – с раствором Люголя. Полученные снимки обрабатывали в программе Adobe Photoshop CS6 путём совмещения фотографий объект-микрометра (цена деления микролинейки 0,01 мм) и фотографий изучаемых объектов, полученных при каждом рабочем увеличении микроскопа и рабочем разрешении используемой цифровой камеры. Выявленные морфолого-анатомические диагностические признаки сравнивали с описанными в литературе [16, 17, 18].

Результаты и обсуждение. По внешним признакам исходное сырьё – эпидерма семян подорожника яйцевидного состоит из полупрозрачных хрупких кусочков длиной до 2 мм и шириной около 1 мм и их более мелких частиц (рис. 3).

На поверхности некоторых частиц имеется розовое или светло-коричневое пигментное пятно, соответствующее расположению завязи перед удалением из семени. Полупродукт – материал, предназначенный для получения гранул, представляет собой порошок эпидермы, имеет светло-жёлтую или розовато-жёлтую окраску и слабый запах, вкус с ощу-

The analysis of external and microscopic signs and histochemical research was carried out according to the methods of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XIII edition) [15]. The study preparations were performed using a microscope “Micromed-1” with trinocular, with objectives 4 ×, 10 ×, 40 ×, eyepieces 10 ×. Recording is made with a digital camera Electronic Eyepiece MD300 (3.1 megapixels). The photos edited in Adobe Photoshop CS3 by combining them with a micrometer photos (graduation range of 0.01 mm) obtained with each working magnification of the microscope and the working resolution of the digital camera used. Histochemical reactions to the presence of mucus were carried out with solutions of black ink and methylene blue, for the presence of starch with Lugol’s solution. The revealed morphological and anatomical diagnostic signs were compared with those described in the literature [16, 17, 18].

Results and discussion. The raw material is the epidermis of *Plantago ovata* seeds. By its external features it consists of translucent fragile pieces up to 2 mm long and about 1 mm wide and their smaller particles (fig. 3).

A pink or light brown pigmented spot is presented on the surface of some particles. It corresponds to the location of the ovary before removal from the seed. The intermediate product is a material for the granules preparation. It is a light yellow or pinkish-yellow powder of the epidermis with a weak odor and taste with a sensation of mucus. There are visible inclusions of brown or



Рисунок 3 – Внешний вид оболочки семян подорожника яйцевидного
Figure 3 – Layout of *Plantago ovata* seed husk

щением *слизистости*, в котором видны включения коричневого или темно-коричневого цвета, представляющие собой кусочки других частей семян, цветков, плодов, плодоножек растения. Готовый продукт – гранулы от желтого до светло-коричневого цвета, представляют собой различной удлиненной формы комочки из слипшихся кусочков эпидермы (рис. 4). Среди гранул имеются отдельные беловатые кусочки эпидермы подорожника и включения растительного происхождения иной окраски.

Для выявления анатомо-диагностических признаков эпидермы семян подорожника яйцевидного готовили микропрепараты в растворе хлоралгидрата при нагревании. Гранулы предварительно разрушали до получения порошка.

При рассматривании под микроскопом наблюдали обрывки эпидермы, крахмальные зёрна и фрагменты пигментного слоя с *остатками эндосперма* (рис. 5).

dark brown in the powder. These inclusions are pieces of other parts of seeds, flowers, fruits, plant stems. The finished product is granules from yellow to light brown in color. It has a different elongated form of a lump of stuck together pieces of the epidermis (fig. 4). Among the granules there are separate whitish pieces of the *Plantago ovata* epidermis and the inclusion of plant origin of a different color.

Micro-preparations were prepared in a solution of chloral hydrate with heating to reveal anatomical and diagnostic signs of the epidermis of *Plantago ovata* seeds. The granules were pre-destroyed until a powder was obtained.

Fragments of the epidermis and the pigment layer with the remnants of the endosperm and starch grains were observed under a microscope (fig. 5).



Рисунок 4 – Внешний вид гранул, содержащих измельчённые оболочки семян подорожника яйцевидного

Figure 4 – Layout of granules with *Plantago ovata* seed husk

Структура эпидермы семян многослойная, включает:

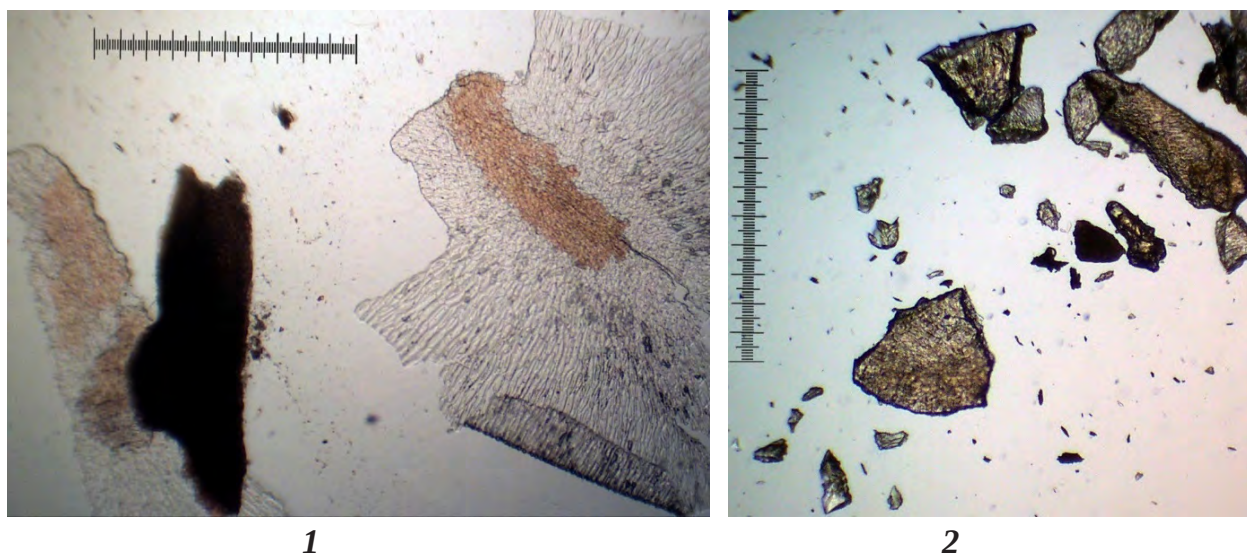
- верхние и боковые клетки эпидермы, состоящие из крупных многоугольных клеток с прямыми тонкими антиклинальными стенками, покрытыми гладкой кутикулой, под которыми содержатся комочки слизи (рис. 6);

- клетки основания эпидермы, представляющие собой клетки, вытянутые поперек длины семени, с толстыми прямыми или слабоизвилистыми стенками (рис. 7).

Structure of seeds epidermis is multilayered. It includes:

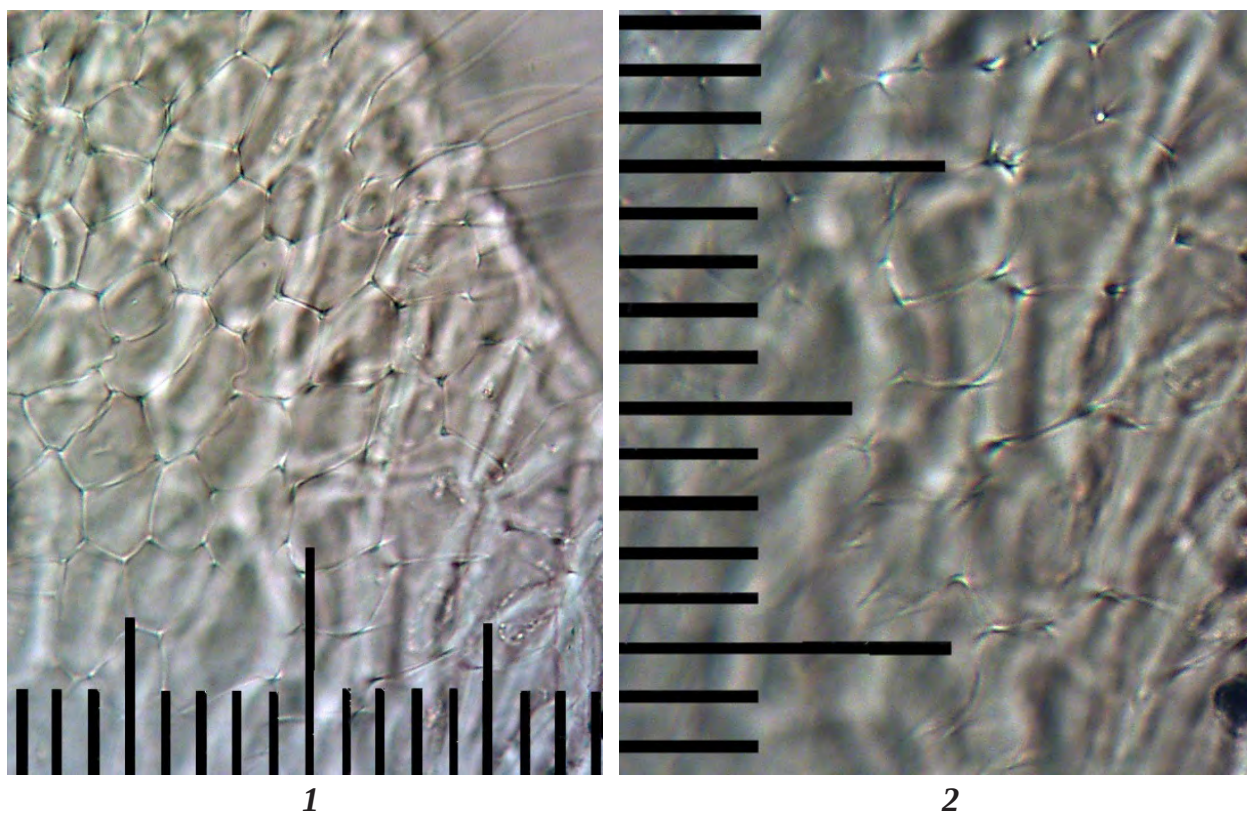
- upper and lateral cells of the epidermis. They are large polygonal cells with straight, thin anticlinal walls covered with a smooth cuticle. Lumps of mucus are under them (fig. 6);

- cells of the epidermis base. They are stretched across the length of the seed cells with thick straight or slightly curved walls (fig. 7).



**Рисунок 5 – Микропрепарат порошка эпидермы семян
подорожника яйцевидного (1) и порошка гранул (2)**

**Figure 5 – Micropreparation of *Plantago ovata* seed epidermis powder (1) and
powdered granules (2)**



**Рисунок 6 – Верхние и боковые клетки эпидермы в микропрепаратах исходного
порошка эпидермы семян подорожника яйцевидного (1) и порошка гранул (2)**

Figure 6 – Upper and lateral epidermal cells in the micropreparations of *Plantago ovata* seed epidermis powder (1) and the powder granules (2)

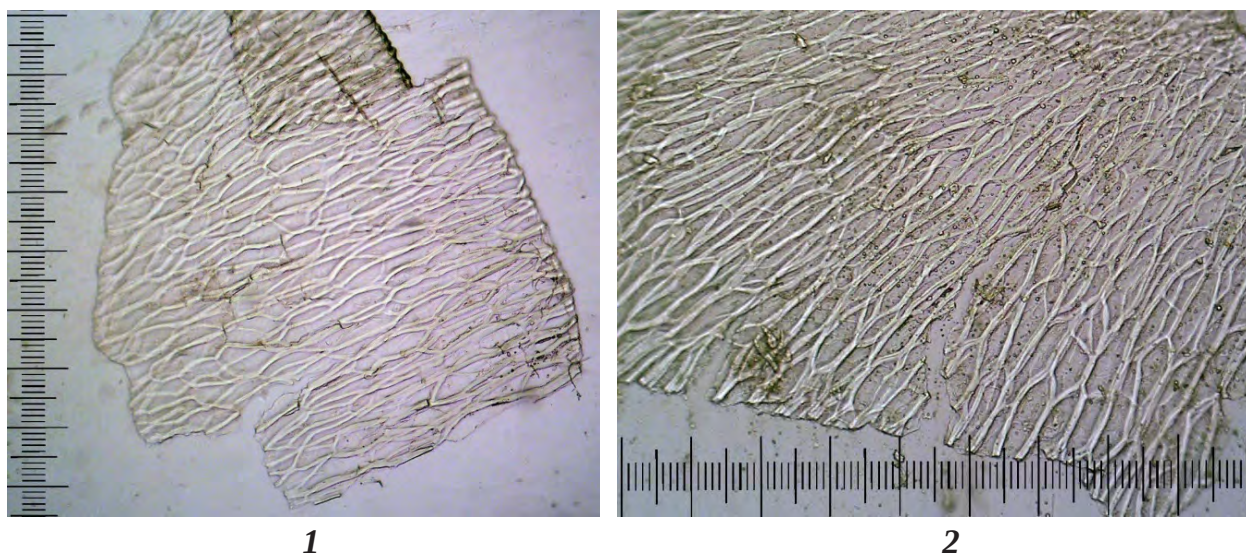


Рисунок 7 – Клетки основания эпидермы в микропрепаратах исходного порошка эпидермы семян подорожника яйцевидного (1) и порошка гранул (2)
Figure 7 – Cells of the epidermis base in the micropreparations of *Plantago ovata* seed epidermis powder (1) and the powdered granules (2)

Встречаются фрагменты внутреннего пигментного слоя из довольно нечетких тонкостенных клеток, содержащих коричневый пигмент, с прилегающими остатками эндосперма (рис. 8).

Fragments of the inner pigment layer from thin-walled cells containing a brown pigment with adjoining endosperm residues are found (fig. 8).

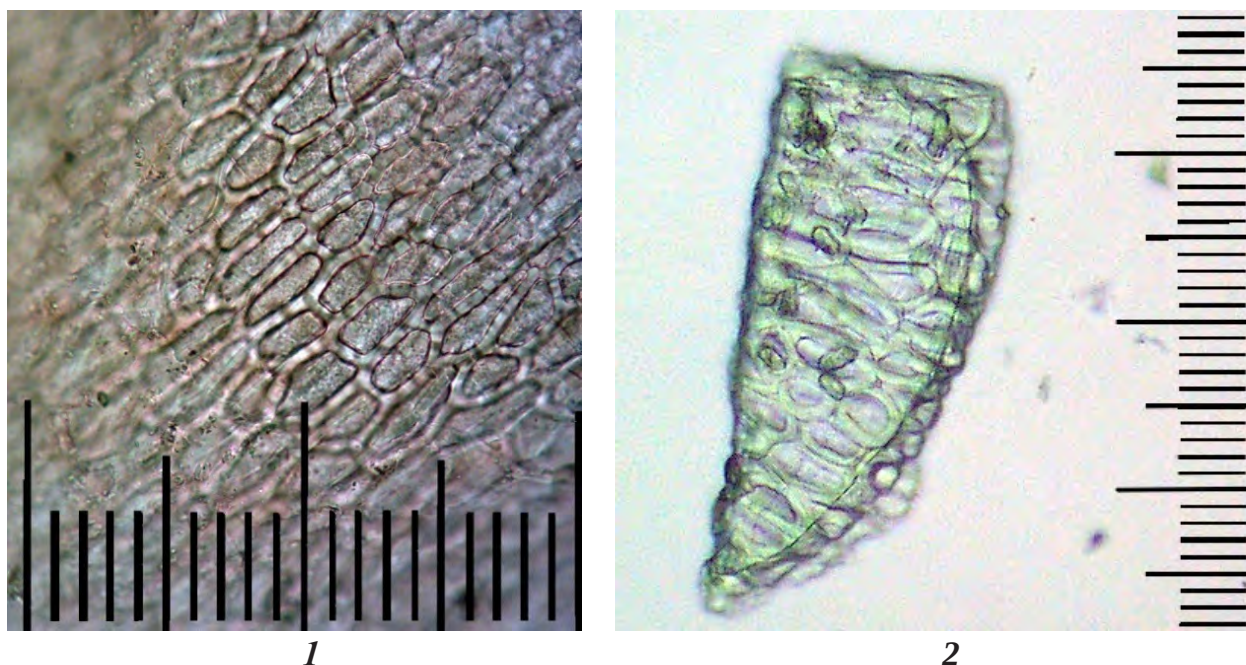


Рисунок 8 – Клетки эндосперма в микропрепаратах порошка эпидермы семян подорожника яйцевидного (1) и порошка гранул (2)
Figure 8 – Endosperm cells in micropreparations of the *Plantago ovata* seed epidermis powder (1) and the powdered granules (2)

Слизь в клетках эпидермы при контакте с водой быстро набухает и боковые стенки этих клеток увеличиваются в радиальном направлении, что наблюдали в ходе гистохимического исследования порошка оболочки семян подорожника яйцевидного и порошка гранул, которое осуществляли по следующим методам:

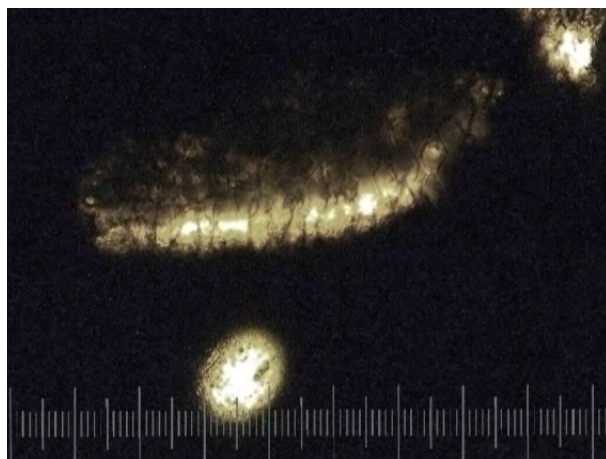
– небольшое количество порошка помещали в 2-3 капли суспензии чёрной туши в воде (1:10), тщательно перемешивали, накрывали предметным стеклом и тотчас рассматривали под микроскопом при малом увеличении в проходящем свете, наблюдали набухшие клетки со слизью в виде беловатых пятен на чёрном фоне (рис. 9);

– небольшое количество порошка помещали в 2 капли раствора метиленового синего, тщательно перемешивали, накрывали предметным стеклом и тотчас рассматривали под микроскопом, наблюдали в набухших клетках эпидермы окрашивание слизи в синий цвет (рис. 10).

Mucus in epidermal cells upon contact with water rapidly swells and the side walls of the cells are increased in the radial direction. This process was observed during the histochemical study. It was carried out according to the following procedures:

– A small amount of the powder was placed in 2-3 drops of black ink suspension in water (1:10), thoroughly mixed, covered with a coverslip and immediately examined under a microscope at low magnification in transmitted light. Swollen cells with mucus in the form of whitish spots were observed on a black background of particles of finely divided coal (fig. 9).

– A small amount of the powder was placed in 2 drops of a methylene blue solution, thoroughly mixed, covered with a coverslip and immediately examined under a microscope. Staining of the mucus in blue was observed in swollen epidermal cells (fig. 10).



1



2

Рисунок 9 – Клетки с набухшей слизью в микропрепаратах порошка эпидермы семян подорожника яйцевидного (1) и порошка гранул (2) (реакция с суспензией чёрной туши)

Figure 9 – Cells with swollen mucus in micropreparations of the *Plantago ovata* seed epidermis powder (1) and powdered granules (2) (reaction with black ink suspension in water)

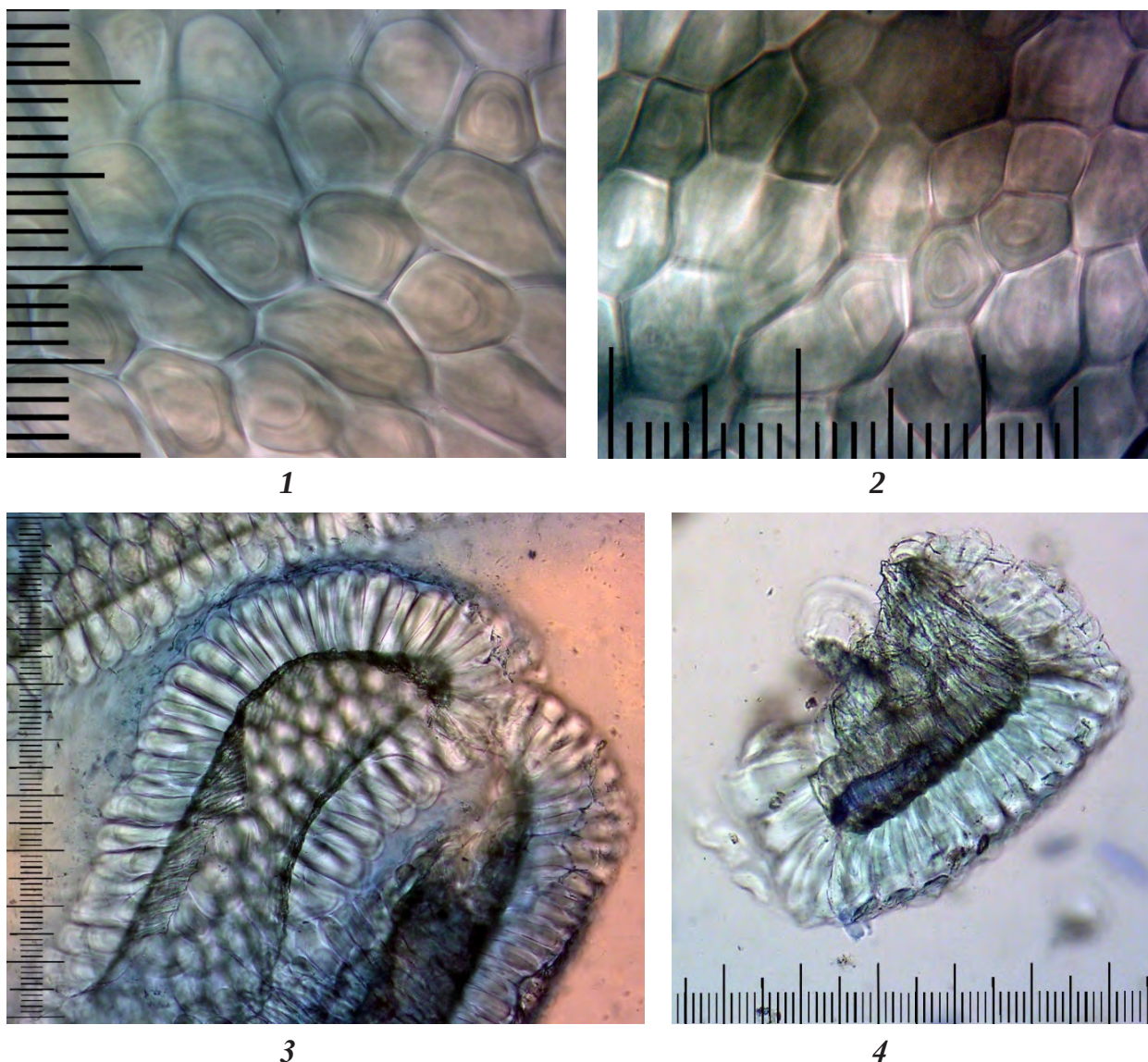


Рисунок 10 – Клетки со слизью в микропрепаратах порошка эпидермы семян подорожника яйцевидного (1 – вид сверху, 2 – набухшие в радиальном направлении) и порошка гранул (3 – вид сверху, 4 – набухшие в радиальном направлении). Окраска раствором метиленового синего

Figure 10 – Cells with mucus in micropreparations of the *Plantago ovata* seed epidermis powder (1 – top view, 2 - swollen in radial direction) and powdered granules (3 – top view, 4 – swollen in radial direction). Coloring with methylene blue solution

Процесс набухания слизи в эпидермальных клетках семян подорожника яйцевидного показан на микрофотографиях поперечного среза эпидермы подорожника яйцевидного (рис. 11).

The process of mucus swelling in the epidermal cells of ovoid plantain seeds is shown in photomicrographs of the transverse section of *Plantago ovata* epidermis (fig. 11).

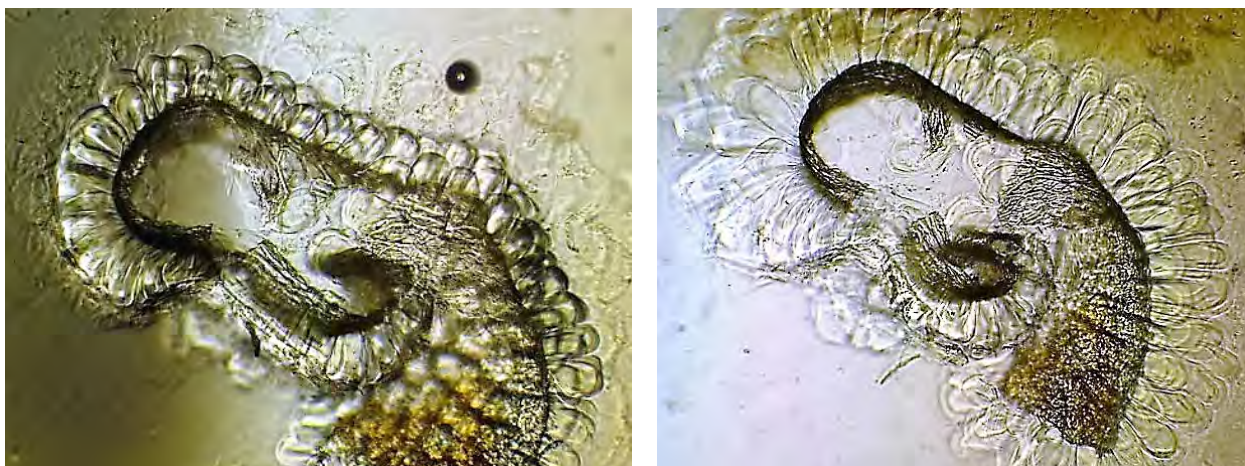


Рисунок 11 – Вытянутые боковые стенки клеток эпидермы подорожника яйцевидного на поперечном срезе семени при набухании в воде содержащейся в них слизи

Figure 11 – The elongated lateral walls of epidermal cells of *Plantago ovata* on the transverse section of the seed when the mucus contained in them swells in water

При микроскопировании набухших клеток эпидермы наблюдаются мельчайшие зерна крахмала, одиночные или собранные в группы по 2-4. Они видны в микропрепарате и без обработки реактивом, но их природа хорошо выявляется с помощью специфичной гистохимической реакции с йодом. С этой целью порошок эпидермы и гранул на кончике препаровальной иглы помещали в 2-3 капли раствора Люголя, накрывали покровным стеклом и наблюдали окрашивание зерен крахмала в сине-фиолетовый цвет (рис. 12).

Small grains of starch, single or collected in groups of 2-4 are observed when examining the swollen cells of the epidermis under a microscope. They are visible in the micropreparation without treatment with a reagent, but their nature is well identified with the help of a specific histochemical reaction with iodine. For this purpose, the powder of the epidermis and granules were placed on the tip of the dissecting needle in 2-3 drops of Lugol's solution, covered with a coverslip. Staining of starch grains in blue-violet was observed (fig. 12).

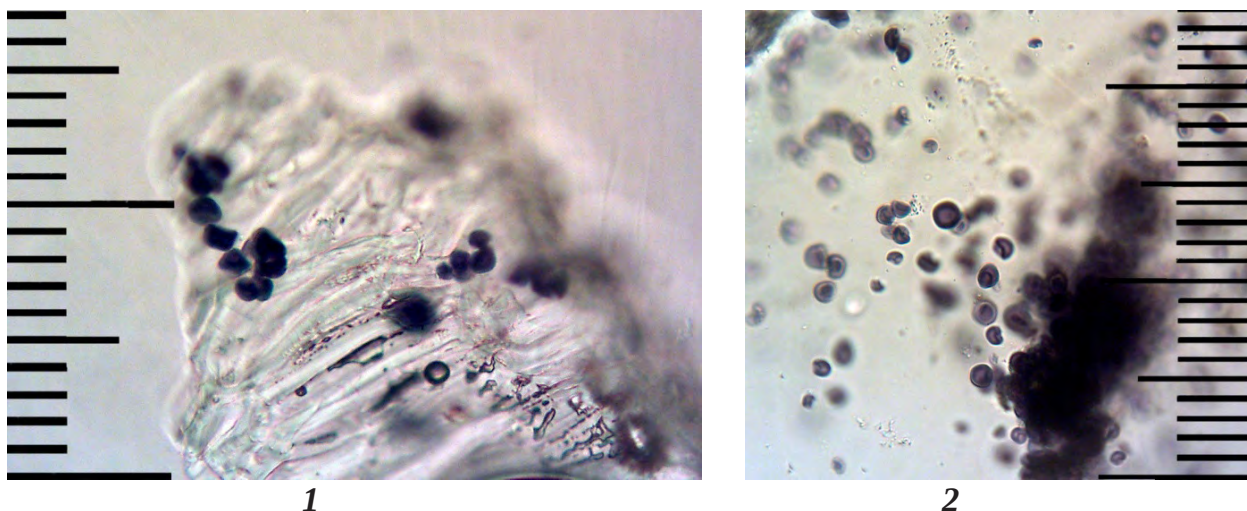


Рисунок 12 – Крахмальные зёрна в микропрепаратах порошка эпидермы семян подорожника яйцевидного (1) и порошка гранул (2) (реакция с раствором Люголя)
Figure 12 – Starch grains in micropreparations of *Plantago ovata* seed epidermis powder (1) and powdered granules (2) (reaction with Lugol's solution)

В ходе исследования нами были определены биометрические характеристики некоторых объектов микроскопии, которые представлены в таблице 1.

The biometric characteristics of some microscopic objects were determined during the study (Table 1).

Таблица 1 – Биометрические характеристики объектов микроскопии эпидермы семян подорожника яйцевидного
Table 1 – Biometric characteristics of objects of *Plantago ovata* seed epidermis microscopy

Объект микроскопии / Microscopy object	Длина, мкм / Length, μm	Ширина, мкм / Width, μm
Клетки верхней эпидермы / Cells of upper epidermis	30-50	20-40
Клетки нижней эпидермы / Cells of lower epidermis	60-120	20-40
Диаметр крахмальных зёрен / Diameter of starch grains	10-15	

Выявленные внешние и микроскопические признаки эпидермы семян подорожника яйцевидного служат основой для стандартизации лекарственного препарата – гранул, предназначенных для приготовления суспензии для приема внутрь, по показателям «Подлинность» и «Микроскопия» нормативной документации.

Заключение. В результате проведенного исследования измельченной эпидермы семян подорожника яйцевидного и содержащих ее гранул, установлено, что выявленные морфологические и анатомические признаки позволят надежно и быстро идентифицировать лекарственный препарат и подтвердить его доброкачественность в ходе его анализа на разных стадиях производства и при стандартизации. Подтверждено также соответствие описанных нами основных признаков микроскопии сырья и препаратов семян подорожника яйцевидного с данными, представленными в литературе.

The revealed external and microscopic features of *Plantago ovata* seeds epidermis serve as the basis for the standardization of the herbal drug such as granules for the preparation of a suspension for oral administration. This is included in the sections of regulatory documents such as “Identification” and “Microscopy”.

Conclusions. Identified morphological and anatomical signs allow reliable and quick identification of the drug and confirm its good quality during its analysis at different stages of production and standardization. This is established as a result of the study for crushed epidermis of *Plantago ovata* seeds and granules containing it. The correspondence of the main signs of microscopy of raw materials and seeds epidermis described with literature data is confirmed.

Библиографический список

1. The Plant List. Version 1.1 September 2013. URL: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Plantaginaceae/Plantago/> (дата обращения: 10.02.2017).
2. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. 1. Plants, Medicinal 2. Herbs 3. Traditional medicine. P. 202-211.
3. Ross I.A. Medicinal Plants of the World, Volume 3: Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses. Totowa, Humana Press Inc., Springer Science & Business Media, 2007. 419-436 p.
4. Khaliq R., Tita O., Antofie M.M., Sava C. INDUSTRIAL APPLICATION OF PSYLLIUM: AN OVERVIEW // *Acta Universitatis Cibiniensis. Technical Series*. 2015. Vol. 67. P. 210-214. DOI: 10.1515/aucts-2015-0092.
5. Tewari D., Anjum N., Tripathi Y.C. PHYTO-CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF PLANTAGO OVATA – A NATURAL SOURCE OF LAXATIVE MEDICINE // *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3, Issue 9. P. 361-372.
6. Rahimi R., Shams-Ardekani M.R., Abdollahi M. A REVIEW OF THE EFFICACY OF TRADITIONAL IRANIAN MEDICINE FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE // *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. P. 4504-4514. DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4504
7. Rashidi A.A., Mirhashemi S.M., Taghizadeh M., Sarkhail P. IRANIAN MEDICINAL PLANTS FOR DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW // *Pak J. Biol. Sci*. 2013. Vol. 16. P. 401-411. DOI: 10.3923/pjbs.2013.401.411
8. Ahmad H.S., Abbasi K.Y., Hameed H.A., Hus-sain J. SURVEY AND DOCUMENTATION OF MEDICINAL PLANTS TRADITIONALLY USED FOR DIFFERENT AILMENTS IN DISTRICT LODHRAN, PUNJAB, PAKISTAN // *Global J. Res. Med. Plants & Indigen. Med*. 2014. Vol. 3, Issue 4. P. 142-153.
9. Ullah S., Rashid Khan M., Ali Shah N., Afzal Shah S., Majid M., Asad Farooq M. ETHNOMEDICINAL PLANT USE VALUE IN THE LAKKI MARWAT DISTRICT OF PAKISTAN // *J. Ethnopharmacol*. 2014. Vol. 158, Part A. P. 412-422. DOI: 10.1016/j.jep.2014.09.048.
10. Romero-Baranzini A.L., O.G. Rodriguez, G.A. Yanez-Farias, J.M. Barron-Hoyos, and P. Payas-Duarte. Chemical, PHYSICOCHEMICAL, AND NUTRITIONAL EVALUATION OF PLANTAGO (PLANTAGO OVATA FORSK) // *AACC International*. 2006. Vol. 83. No 4. P. 358-362. DOI: 10.1094/CC-83-0358.

References

1. The Plant List. Version 1.1 September 2013. Available at: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Plantaginaceae/Plantago/> (access date: 10.02.2017).
2. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1.1. Plants, Medicinal 2. Herbs 3. Traditional medicine. P. 202-211.
3. Ross I.A. Medicinal Plants of the World, Volume 3: Chemical Constituents, Traditional and Modern Medicinal Uses. Totowa, Humana Press Inc., Springer Science & Business Media, 2007. 419-436 p.
4. Khaliq R., Tita O., Antofie M.M., Sava C. INDUSTRIAL APPLICATION OF PSYLLIUM: AN OVERVIEW. *Acta Universitatis Cibiniensis. Technical Series*. 2015. Vol. 67. P. 210-214. DOI: 10.1515/aucts-2015-0092.
5. Tewari D., Anjum N., Tripathi Y.C. PHYTO-CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF PLANTAGO OVATA – A NATURAL SOURCE OF LAXATIVE MEDICINE. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3, Issue 9. P. 361-372.
6. Rahimi R., Shams-Ardekani M.R., Abdollahi M. A REVIEW OF THE EFFICACY OF TRADITIONAL IRANIAN MEDICINE FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. P. 4504-4514. DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4504
7. Rashidi A.A., Mirhashemi S.M., Taghizadeh M., Sarkhail P. IRANIAN MEDICINAL PLANTS FOR DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW. *Pak J. Biol. Sci*. 2013. Vol. 16. P. 401-411. DOI: 10.3923/pjbs.2013.401.411
8. Ahmad H.S., Abbasi K.Y., Hameed H.A., Hus-sain J. SURVEY AND DOCUMENTATION OF MEDICINAL PLANTS TRADITIONALLY USED FOR DIFFERENT AILMENTS IN DISTRICT LODHRAN, PUNJAB, PAKISTAN. *Global J. Res. Med. Plants & Indigen. Med*. 2014. Vol. 3, Issue 4. P. 142-153.
9. Ullah S., Rashid Khan M., Ali Shah N., Afzal Shah S., Majid M., Asad Farooq M. ETHNOMEDICINAL PLANT USE VALUE IN THE LAKKI MARWAT DISTRICT OF PAKISTAN. *J. Ethnopharmacol*. 2014. Vol. 158, Part A. P. 412-422. DOI: 10.1016/j.jep.2014.09.048.
10. Romero-Baranzini A.L., O.G. Rodriguez, G.A. Yanez-Farias, J.M. Barron-Hoyos, and P. Payas-Duarte. Chemical, PHYSICOCHEMICAL, AND NUTRITIONAL EVALUATION OF PLANTAGO (PLANTAGO OVATA FORSK). *AACC International*. 2006. Vol. 83. No 4. P. 358-362. DOI: 10.1094/CC-83-0358.

11. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 10.02.2017).
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. М.: РИА «Новая волна», 2008.
13. Эрдес С., Ратникова М., Полищук А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИДРОФИЛЬНЫХ ВОЛОКОН ИЗ НАРУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ СЕМЯН ПОДОРОЖНИКА (МУКОФАЛЬК) В ЛЕЧЕНИИ ЗАПОРОВ У ДЕТЕЙ // Врач. 2013. №3. С. 36-40.
14. Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Современная фитотерапия. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 144 с.
15. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 т. XIII изд. М., 2015. URL: <http://www.femb.ru/feml> (дата обращения: 10.02.2017).
16. European Pharmacopoeia. 8th ed. 2013. 3655 p.
17. Indian Herbal Drug Microscopy / Eds. S.S. Gurav, N.S. Gurav. Springer Science & Business Media, 2013. 207 p.
18. Jackson B.P., Snowdon D.W. Atlas of microscopy of medicinal plants, culinary herbs and spices. London: Belhaven Press, 1990. 257 p.
11. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [State Registry of Medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. (access date: 10.02.2017) (In Russ.)
12. Mashkovskii M.D. Lekarstvennye sredstva [Medicines]. 15 ed. Moscow: RIA "Novaya volna" ["New Wave"], 2008. (In Russ.)
13. Erdes S., Ratnikova M., Polischuk A. EF-FEKTIVNOST GIDROFILNYH VOLOKON IZ NARUZHNOJ OBOLOCHKI SEMYAN PODOROZHNIKA MUKOFALK V LECHENII ZAPOROV U DETEJ [EFFICACY OF HYDROPHILIC FIBERS FROM THE OUTER SHELL OF PLANTAIN (PLANTAGO) SEEDS (MUCOFALC®) IN THE TREATMENT OF CONSTIPATION IN CHILDREN]. Vrach [The Doctor]. 2013. No 3. P. 36-40. (In Russ.)
14. Bulaev V.M., Shikh E.V., Sychev D.A. Sovremennaya fitoterapiya [Modern phytotherapy]. Moscow: MEDpress-inform, 2011. (In Russ.)
15. Gosudarstvennaya farmakopeya rossijskoj federacii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. XIII ed. Available at: <http://www.femb.ru/feml>. (access date: 10.02.2017) (In Russ.)
16. European Pharmacopoeia. 8th ed. 2013. Available at: <http://www.edqm.eu>.
17. Indian Herbal Drug Microscopy / Eds. S.S. Gurav, N.S. Gurav. – Springer Science & Business Media, 2013. 207 p.
18. Jackson B.P., Snowdon D.W. Atlas of microscopy of medicinal plants, culinary herbs and spices. – London: Belhaven Press, 1990. 257 p.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* * *

Дайронас Жанна Владимировна – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фармакогностическое изучение и стандартизация лекарственных растительного сырья. SPIN-код: 9862-9133 ORCID iD 0000-0002-1274-4512 E-mail: daironas@mail.ru.

Зилфикаров Ифрат Назимович – доктор фармацевтических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник отдела фитохимии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений». Область научных интересов: разработка, технология и стандартизация лекарственных растительных препаратов. SPIN-код: 4188-2788 E-mail: dagfarm@mail.ru

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

* * *

Daironas Janna Vladimirovna – Candidate of Sciences (Pharmacy), Lecturer of the Chair of Pharmacognosy at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University. Reserch interests: pharmacognostic study of medicinal plants and standardization of herbal drugs. ORCID iD orcid.org/0000-0002-1274-4512 E-mail: daironas@mail.ru

Zilfikarov Ifrat Nazimovich – Doctor of Sciences (Pharmacy), professor of Russian Academy of Sciences, Main Scientific Officer of Phytochemistry Department of All-Russian Science Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants. Reserch interests: development of methods for standardization of medicinal plant raw materials and herbal drugs. E-mail: dagfarm@mail.ru

Вандышев Виктор Васильевич – кандидат фармацевтических наук, доцент агро-биотехнологического департамента аграрно-технологического института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Область научных интересов: разработка методов стандартизации лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе. SPIN-код: 7876-9991 E-mail: vandishev2006@mail.ru.

Мирошникова Екатерина Александровна – кандидат биологических наук, старший преподаватель агро-биотехнологического департамента аграрно-технологического института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Область научных интересов: исследования по установлению подлинности и разработки требований к качеству различных видов лекарственного растительного сырья, в том числе полученными методами биотехнологии. SPIN-код: 4163-4819 E-mail: mea25@list.ru.

Для цитирования: Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н., Вандышев В.В., Мирошникова Е.А. МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГРАНУЛ ИЗМЕЛЬЧЕННОЙ ЭПИДЕРМЫ СЕМЯН ПОДОРОЖНИКА ЯЙЦЕВИДНОГО. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):117-134. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-117-134

Поступила в редакцию: 20.02.2017

Принята к печати: 21.03.2017

Vandyshev Viktor Vasilievich – Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor of the Agro-Biotechnological Department of the Agrarian-Technological Institute of RUDN University. E-mail: vandishev2006@mail.ru.

Miroshnikova Ekaterina Aleksandrovna – Candidate of Sciences (Biology), Senior Lecturer of the Agro-Biotechnological Department of the Agrarian-Technological Institute of RUDN University. Research interests: research on establishing the authenticity and development of quality requirements for various types of medicinal plant raw materials, including those obtained by biotechnology. E-mail: mea25@list.ru.

For citation: Daironas J. V., Zilfikarov I. N., Vandyshev V. V., Miroshnikova E. A. MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STUDY OF GRANULES WITH SEEDS EPIDERMIS OF PLANTAGO OVATA FORSSK. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):117-134. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-117-134

Received: 20.02.2017

Accepted for publication: 21.03.2017

УДК 615.11:615.32

**ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЦВЕТКОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ
(CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES)
В РОССИЙСКОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ**

Е.Ю. Загорулько, М.Г. Ожигова

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России,
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14
E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com*

**APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE CHAMOMILE FLOWERS
(CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES) IN THE RUSSIAN AND FOREIGN
PHARMACOPOEIAS**

E.Y. Zagorulko, M.G. Ozhigova

*St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy,
14, Prof. Popov St., Saint-Petersburg, 197376, Russia
E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com*

*В статье охарактеризованы подходы Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи, фармакопеи США и Государственной фармакопеи XIII издания (ГФ XIII) к стандартизации цветков ромашки аптечной. **Целью работы** является анализ требований российской и зарубежных фармакопей к качеству лекарственного растительного сырья (ЛРС) – цветков ромашки аптечной. **Материалы и методы.** Предметом исследования являются фармакопейные статьи (ФС) на цветки ромашки аптечной, содержащиеся в действующих изданиях российской и основных мировых фармакопей. Проведен сравнительный анализ показателей качества, указанных в данных ФС. Проанализированы также требования к качеству эфирного масла и жидкого экстракта ромашки из Европейской и Британской фармакопей. **Результаты и обсуждение.** В результате проведенного аналитического обзора выявлены некоторые отличия в подходах к стандартизации цветков ромашки аптечной в фармакопеях разных стран. ГФ XIII содержит более подробное описание диагностических признаков данного лекарственного растительного сырья и примесей в нем. Согласно данным ГФ XIII, основной группой биологически активных веществ (БАВ) для идентификации данного ЛРС являются флавоноиды, в остальных фармакопеях – эфирное масло. При этом состав анализируемых компонентов эфирного масла имеет отличия между Европейской и Британской фармакопеями и фармакопеей США. В зарубежных фармакопеях имеет место тенденция к количественному определению индивидуальных соединений, в то время как в ГФ XIII цветки ромашки аптечной стандартизуют по сумме БАВ разных групп. Некоторые различия в подходах к определению БАВ, объясняются, по-видимому, разнообразием химического со-*

става цветков ромашки аптечной. Следует отметить, что требования к качеству ЛРС имеют большое значение как при разработке препаратов на его основе, так и при выделении индивидуальных соединений. **Заключение.** Таким образом, наибольшие различия в показателях качества цветков ромашки аптечной имеют ГФ XIII и зарубежные фармакопеи. ГФ XIII содержит более подробное описание диагностических признаков данного ЛРС и примесей в нем. В зарубежных фармакопеях имеет место тенденция к количественному определению индивидуальных соединений, в то время как в ГФ XIII цветки ромашки аптечной стандартизуют по сумме БАВ.

Ключевые слова: фармакопейная статья, цветки ромашки аптечной, стандартизация, флавоноиды, эфирное масло

*The article describes approaches to standardization of chamomile flowers in European Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, and State Pharmacopoeia thirteenth edition (SP XIII). **The aim** of this work is to analyze the quality requirements among Russian pharmacopoeia and foreign pharmacopoeias for medicinal plant raw material (MPRM) – chamomile flowers. **Materials and methods.** Monographs about chamomile flowers, which are found in the current editions of the Russian pharmacopoeia and the world's major pharmacopoeias were the objects of the study. A comparative analysis of the quality parameters specified in the monographs was carried out. Quality requirements for the essential oil and fluid extract of chamomile given in the European and British pharmacopoeias were also analyzed. **Results and discussion.** Some differences in the approaches to the standardization of chamomile flowers in the pharmacopoeias of different countries were revealed. SP XIII contains a more detailed description of the diagnostic signs of this MPRM and its impurities. According to the SP XIII, flavonoids are the main groups of biologically active substances (BAS) for MPRM identification, while other pharmacopoeias declare essential oil as a main BAS of chamomile flowers. Meanwhile, the composition of the essential oil components is different in European, British, and the United States Pharmacopoeias. There is a tendency for the foreign pharmacopoeias to quantify the individual compounds, whereas in SP XIII chamomile flowers are standardized by the amount of BAS of different groups. The differences in the BAS determination approaches could be apparently explained by the chemical composition diversity of chamomile flowers. It should be mentioned that quality requirements of MPRM are of great importance either in the process of plant-based drugs development or when individual compounds extraction is performed. **Conclusion.** Thus the greatest differences between the chamomile flowers parameters have SF XIII and the foreign pharmacopoeias. SF XIII has the most detailed description of diagnostic signs of the medicinal plant raw material and the impurities in it. For the foreign pharmacopoeias there is a tendency to the quantitative analysis of the individual substances while in SF XIII chamomile flowers are standardized upon a sum of biologically active substances.*

Keywords: pharmacopoeial monograph, chamomile flowers, standardization, flavonoids, essential oil

Введение. Цветки ромашки аптечной являются официальным лекарственным растительным сырьем (ЛРС), которое имеет долгую историю использования в

Introduction. Chamomile flowers are officinal medicinal raw plant materials (MPRM), which have a long history of appliance in medicine of different coun-

медицине разных стран. Одна из первых фармакопейных статей (ФС) на данное ЛРС появилась в Немецкой фармакопее 2 издания, изданной в 1882 году (DAB 2 – German Pharmacopoeia 2nd edition). Годом позже в Швейцарской фармакопее 3 издания была опубликована ФС на цветки и эфирное масло ромашки аптечной (Pharmacopoeia Helvetica 3rd edition, 1883) [1]. В разное время в национальных фармакопеях стран Европы присутствовали статьи на высушенные и свежие цветки ромашки, эфирное масло, густые и жидкие экстракты, настойки, в том числе гомеопатические, сиропы и ароматные воды, полученные из данного ЛРС [1, 2, 3].

В настоящее время ФС на цветки ромашки аптечной присутствуют в Европейской (ЕФ), Британской фармакопее (БФ), фармакопее США и Государственной фармакопее XIII издания (ГФ XIII) [4 – 7]. В то же время упоминания о данном ЛРС отсутствуют в последних изданиях Японской фармакопеи [8, 9].

Цветки ромашки аптечной содержат комплекс биологически активных веществ (БАВ), основными группами которых являются терпеноиды, флавоноиды, кумарины, фенольные соединения и др. Цветки ромашки относят к сырью, богатому эфирным маслом, в составе которого преобладают сесквитерпеноиды [1, 10].

Анализ данных российской и зарубежных фармакопей позволил выявить некоторые различия в подходах к стандартизации цветков ромашки. В то же время требования к качеству ЛРС имеют большое значение как при разработке препаратов на его основе, так и при выделении индивидуальных соединений.

Целью работы является сравнительный анализ показателей качества цветков ромашки аптечной, указанных в ФС российской и основных зарубежных фармакопей.

One of the first monographs upon this MPRM appeared in the German Pharmacopoeia 2nd edition published in 1882 (DAB 2 – German Pharmacopoeia 2nd edition). A year later, in the Swiss Pharmacopoeia 3 edition (Pharmacopoeia Helvetica 3rd edition, 1883) a monograph concerning flowers and essential oil chamomile was published [1]. The monographs upon chamomile flowers (dried and fresh), essential oil, thick and liquid extracts, tinctures, including homeopathic, syrups and fragrant water derived from the MPRM were published in the national pharmacopoeias of the European countries at different times [1, 2, 3].

Currently the monographs upon chamomile flowers present in European Pharmacopoeia (EP), British Pharmacopoeia (BP), United States Pharmacopoeia (USP), and State Pharmacopoeia thirteenth edition (XIII SP) [4 – 7]. At the same time, this MPRM were not mentioned in the last editions of the Japanese Pharmacopoeia [8, 9].

Chamomile flowers contain a complex of biologically active substances (BAS). The basic groups in this complex are terpenoids, flavonoids, coumarins, phenolic compounds etc. Chamomile flowers are rich in essential oil, where sesquiterpenoids dominate among the other components [1, 10].

When analyzing the Russian pharmacopoeia and foreign pharmacopoeias, some differences in the approaches of chamomile flowers standardization were revealed. At the same time, quality requirements of MPRM are of great importance either in the process of plant-based drugs development or in individual compounds extraction.

The aim of this work is to carry out the comparative analysis of chamomile flowers quality parameters that are specified in the monographs of the Russian State Pharmacopoeia and the major foreign pharmacopoeias.

Материалы и методы. Предметом исследования являются фармакопейные статьи на цветки ромашки аптечной, содержащиеся в действующих изданиях российской и основных мировых фармакопей (Государственная фармакопея XIII издания, Европейская фармакопея 9.0, Британская фармакопея 2017, Фармакопея США 40 – Национальный Формуляр 35). Проведен сравнительный анализ показателей качества, указанных в данных ФС.

Проанализированы также показатели качества эфирного масла и жидкого экстракта ромашки, ФС на которые присутствуют в Европейской и Британской фармакопеях.

Результаты и обсуждение.

Фармакопейные статьи

В таблице 1 представлены ФС на цветки ромашки аптечной, лекарственные средства растительного происхождения и препараты на основе данного ЛРС, содержащиеся в действующих изданиях российской и основных мировых фармакопей [4 – 7].

На основании анализа представленных данных установлено, что ГФ XIII и фармакопея США содержат ФС только на ЛРС, в то время как в БФ и ЕФ представлены также статьи на эфирное масло и жидкий экстракт ромашки.

Биологически активные вещества

Развернутое определение для цветков ромашки содержится только в ГФ XIII: данное ЛРС представляет собой собранные в начале цветения и высушенные цветки (цветочные корзинки) культивируемого и дикорастущего однолетнего травянистого растения ромашки аптечной (ромашки ободранной) – *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. Chamomilla* L.), сем. Астровых – *Asteraceae*. В ЕФ, БФ и фармакопее США данное ЛРС описано как «высушенные корзинки» с указанием латинских наиме-

Materials and methods. The monographs upon chamomile flowers published in current editions of the Russian pharmacopoeia and the world's major Pharmacopoeias (State Pharmacopoeia thirteenth edition, European Pharmacopoeia 9.0, British Pharmacopoeia 2017, United States Pharmacopoeia 40 – national Formulary 35) are the objects of the study. A comparative analysis of the quality parameters specified in the monographs was carried out.

Quality parameters of the essential oil and the chamomile fluid extract from the EP and the BP were also analyzed.

Results and discussion.

Monographs

Table 1 presents monographs upon chamomile flowers, medicinal plant-based remedies and preparations on the basis of this MPRM, that are published in current editions of the Russian pharmacopoeia and main world pharmacopoeias [4 – 7].

In virtue of data analysis presented above it was revealed, that the SP XIII and the USP contain monographs just for the MPRM, while the BP and the EP also contain monographs upon essential oil and fluid extract of chamomile.

Biologically active substances

A detailed definition of chamomile flowers contains only SP XIII. It describes chamomile flowers as a collected at the beginning of flowering season and dried flowers (flower capitula) of wild and cultivated annual herb chamomile (chamomile ragged) – *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.), *Asteraceae* family. The EP, BP, and USP describe this MPRM as “dried

нований растения и семейства. При этом в данных фармакопеях раздел «Определение» дополнен показателями содержания БАВ, что не указано в подобном разделе ГФ XIII.

capitula” with the Latin names of plants and families. However, the Definition section in these pharmacopoeias is added with the parameters of BAS contents, which are not specified in this section in SP XIII.

Таблица 1 – Цветки ромашки аптечной и препараты на их основе в фармакопеях разных стран
Table 1 – Chamomile flowers and medicines based on them in pharmacopoeias of different countries

№ п/п / No	Название фармакопеи / Name of pharmacopeia	Название фармакопейной статьи / A monograph title
	Государственная Фармакопея XIII издания, том 3 (ГФ XIII, т. 3) / The State Pharmacopoeia of the XIII edition, volume 3 (SP XIII, vol. 3)	Ромашки аптечной цветки (<i>Chamomilla recutita flores</i>) / Matricaria flowers (<i>Chamomilla recutita flores</i>)
	Европейская Фармакопея 9.0, том 1 (ЕФ 9.0, т. 1) / European Pharmacopoeia 9.0, volume 1 (EP 9.0, vol. 1)	Ромашки цветков (<i>Matricariae flos</i>) / Matricaria flower (<i>Matricariae flos</i>)
		Ромашки жидкий экстракт (<i>Matricariae extractum fluidum</i>) / Matricaria liquid extract (<i>Matricariae extractum fluidum</i>)
		Ромашки масло (<i>Matricariae aether oleum</i>) / Matricaria oil (<i>Matricariae aetheroleum</i>)
	Британская Фармакопея 2017, том 4 (БФ 2017, т. 4) / British Pharmacopoeia 2017, volume 4 (BP 2017, vol. 4)	Ромашки цветки / Matricaria flowers
		Ромашки жидкий экстракт / Matricaria liquid extract
		Ромашки масло / Matricaria oil
	Фармакопея США 40 – Национальный Формуляр 35, том 1 (ФС 40 – НФ 35) / United States Pharmacopoeia 40 – National Formulary 35, volume 1 (USP 40 – NF 35)	Ромашка / Chamomile

В таблице 2 представлены требования к содержанию БАВ в цветках ромашки аптечной и методы их количественного определения, указанные в разных фармакопеях [4 – 7].

Table 2 presents the requirements to the BAS content in chamomile flowers and their quantitative determination methods referred to different pharmacopoeias [4 – 7].

Таблица 2 – Содержание биологически активных веществ в цветках ромашки аптечной согласно российской и основным мировым фармакопеям
Table 2 – The content of biologically active substances of chamomile flowers according to Russian and main world pharmacopoeias

Название фармакопеи / Name of pharmacopoeia	Содержание биологически активных веществ / The content of biologically active substances	Метод количественного определения / Method of quantitative determination
ГФ XIII, т. 3 / SP XIII, vol. 3	1. Эфирного масла: не менее 0,3 %* / Essential oil: minimum 0,3 %	Дистилляция (масса навески 15,0 г, время перегонки 2 ч, скорость 60 – 65 капель/мин) / Distillation (sample weight 15.0 g, distillation time 2 h, speed 60 – 65 drops/min)
	2. Суммы флавоноидов в пересчете на рутин: не менее 1,2% / Total content of flavonoids in equivalents of rutin: minimum 1,2 %	Дифференциальная спектрофотометрия после реакции комплексообразования с алюминия хлоридом / Differential spectrophotometry after the reaction of complex formation with aluminum chloride
	3. Экстрактивных веществ, извлекаемых водой: не менее 18 % / Water soluble extractive substances: minimum 18 %	Однократная мацерация (2 ч при кипении в колбе с обратным холодильником) / Single-stage maceration (2 hours with boiling in a flask with a reflux condenser)
ЕФ 9.0, т. 1; БФ 2017, т. 4 / EP 9.0, vol. 1; BP 2017, vol. 4	1. Синего эфирного масла не менее 4 мл/ кг / Blue essential oil: minimum 4 mL/kg	Дистилляция (масса навески 30,0 г, время перегонки 4 ч, скорость 3 – 4 мл/мин) / Distillation (sample weight 30.0 g, distillation time 2 h, speed 3 – 4 mL/min)
	2. Общее содержание апигенин-7-гликозида не менее 0,25 % / Total content of apigenin 7-glucoside: minimum 0.25 per cent	Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (растворы сравнения содержат апигенин-7-гликозид, 5,7-дигидрокси-4-метилкумарин) / High performance liquid chromatography (HPLC) (reference solutions contain apigenin-7-glycoside, 5,7-dihydroxy-4-methylcoumarin)
ФС 40 – НФ 35 / USP 40 – NF 35	1. Синего эфирного масла не менее 0,4 % / Blue volatile oil: minimum 0.4%	Дистилляция (масса навески 60,0 г, время перегонки 4 ч, скорость 3 – 4 мл/мин) / Distillation (sample weight 30.0 g, distillation time 2 h, speed 3 – 4 mL/min)
	2. Общее содержание апигенин-7-гликозида не менее 0,3 % / Total content of apigenin-7-glucoside: minimum 0.3%	ВЭЖХ (растворы сравнения содержат апигенин-7-гликозид, 5,7-дигидрокси-4-метилкумарин) / HPLC (reference solutions contain apigenin-7-glycoside, 5,7-dihydroxy-4-methylcoumarin)
	3. Производных бисаболола в пересчете на левоментол не менее 0,15 % / Bisabolol derivatives, calculated as levomenol: minimum 0,15%	Газожидкостная хроматография (ГЖХ) (раствор сравнения содержит левоментол) / Gas-liquid chromatography (GLC) (reference solution contains levomenthol)

* *Примечание. Все численные значения представлены в пересчете на сухое сырье.*

* *Note. All numerical values are given in terms of dried MPRM.*

На основании анализа данных, представленных в таблице 2, установлено, что для цветков ромашки нормируется содержание эфирного масла, флавоноидов и экстрактивных веществ.

При этом во всех ФС для данного ЛРС регламентировано содержание эфирного масла, которое определяют количественно методом дистилляции. Следует отметить, что условия проведения процесса имеют отличия в фармакопеях разных стран.

Еще одним показателем, указанным во всех проанализированных ФС, является содержание флавоноидов. Однако подходы к их определению различаются в российской и зарубежных фармакопеях. Так, в ГФ XIII нормируется содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, определяемое методом дифференциальной спектрофотометрии после реакции комплексообразования с алюминия хлоридом. В ЕФ, БФ и фармакопее США регламентировано содержание индивидуального соединения – апигенин-7-гликозида, определяемое методом ВЭЖХ. При этом в фармакопее США нижний предел содержания данного гликозида выше, чем в БФ и ЕФ, а методика количественного определения имеет незначительные отличия.

Следует отметить, что в фармакопее США регламентировано также содержание компонента эфирного масла – бисаболола, определяемое методом ГЖХ.

Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, для цветков ромашки нормируется только в ГФ XIII. Значение данного показателя важно для ЛРС, используемого при изготовлении галеновых препаратов (настоев).

Подлинность

Показатели подлинности цветков ромашки, указанные в ФС проанализированных фармакопей, представлены в таблице 3 [4 – 7].

In virtue of data analysis presented in table 2 it was revealed that the content of essential oils, flavonoids and extractives is standardized for the chamomile flowers.

All of the monographs for the MPRM contain the essential oil content requirements, where the essential oil is quantitated by the distillation method. It should be noted that the process performing conditions differ in the pharmacopoeias of different countries.

Another parameter listed in all of the analyzed monographs is the content of flavonoids. However, the approaches to their determination differ in the Russian pharmacopeia and in the foreign pharmacopoeias. Thus, the content of flavonoids in terms of rutin, determined by the method of differential spectrophotometry after the reaction of complex formation with aluminum chloride is standardized in SP XIII. The content of individual compound, apigenin-7-glucoside, determined by HPLC is regulated in the EP, BP, and USP. Herewith the lower limit of this glycoside content is higher in the USP than it is in the BP and the EP, and the method of quantitative determination has minor differences.

It should be mentioned that the USP also regulates the content of bisabolol - a component of the essential oil, determined by GLC.

The content of water soluble extractive substances for chamomile flowers is regulated only in SP XIII. The value of this parameter is important for the MPRM used in the galenical medicines preparation (infusions).

Identification

The identification parameters of chamomile flowers, specified in monographs of analyzed pharmacopoeias, are listed in table 3 [4 – 7].

**Таблица 3– Показатели подлинности цветков ромашки аптечной
в фармакопеях разных стран**
**Table 3 – Identification parameters of chamomile flowers in pharmacopoeias
of different countries**

Название фармакопеи / Name of pharmacopoeia	Показатели подлинности / Identification parameters
ГФ XIII, т. 3 / SP XIII, vol. 3	1. Внешние признаки / External characteristics. 2. Микроскопические признаки / Microscopic characteristics. 3. Определение флавоноидов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) (система: этилацетат – муравьиная кислота безводная – вода (40:4:6); раствор сравнения содержит рутин и кверцетин; обработка растворами дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира и полиэтиленгликоля) / Identification of flavonoids by thin-layer chromatography (TLC) (system: ethyl acetate – formic anhydrous acid – water 40:4:6, reference solution contains rutin and quercetin; treatment with solutions of diphenylboric acid aminoethyl ester and polyethylene glycol).
ЕФ 9.0, т. 1; БФ 2017, т. 4 / EP 9.0, vol. 1; BP 2017, vol. 4	1. Внешние признаки / External characteristics. 2. Микроскопические признаки / Microscopic characteristics. 3. Определение эфирных масел методом ТСХ (система: толуол-этилацетат (95:5); раствор сравнения содержит хамазулен, (–)- α -бисаболол, борнилацетат; обработка раствором анисового альдегида) / Identification of essential oils by TLC (system: toluene-ethyl acetate 95:5, reference solution contains chamazulene, (–)- α -bisabolol, bornylacetate; treatment with anisaldehyde solution).
ФС 40 – НФ 35 / USP 40 – NF 35	1. Внешние признаки / External characteristics. 2. Микроскопические признаки / Microscopic characteristics. 3. Определение эфирных масел методом ТСХ (система: хлороформ; раствор сравнения содержит борнеол, борнилацетат и гвайязулен; обработка раствором анисового альдегида) / Identification of essential oils by TLC (system: toluene – ethyl acetate 95:5; reference solution contains chamazulene, (–)- α -bisabolol, bornylacetate; treatment with anisaldehyde solution). 4. Реакция на производные azulena с раствором диметиламинобензальдегида, фосфорной и уксусной кислотами (после нагревания и добавления гексана водный слой окрашивается в зеленовато-голубой или синий цвет) / Reaction to azulene derivatives with a solution of dimethylaminobenzaldehyde, phosphoric and acetic acids (after heating and addition of hexane, the aqueous layer has a greenish blue or blue color).

Таким образом, во всех ФС проанализированных фармакопей присутствуют разделы, посвященные внешним микроскопическим признакам ЛРС, а также идентификации БАВ методом ТСХ. При этом только ГФ XIII содержит подробное описание диагностических призна-

Thus, the sections upon external and microscopic characteristics of herbal drugs and identification of biologically active substances by TLC are present in all the monographs of pharmacopoeias analyzed. However, only SP XIII contains a detailed description of the diagnostic features of

ков цельного, измельченного сырья и порошка цветков ромашки в разделах «Внешние признаки» и «Микроскопические признаки», а также микрофотографии образцов. В ЕФ, БФ и фармакопее США представлена характеристика только цельного ЛРС. В ЕФ, БФ подготовка образцов для микроскопии включает просветление в хлоралгидрате, что не указано в остальных ФС. В фармакопее США диагностические признаки ЛРС выделены в особый раздел «*Botanic characteristics*» [4 – 7].

В качестве основной группы БАВ для идентификации методом ТСХ в ГФ XIII указаны флавоноиды, в ЕФ, БФ и Фармакопее США – эфирное масло.

Растворы сравнения и условия хроматографирования при анализе эфирного масла в указанных фармакопеях различны. Так, в ЕФ и БФ для идентификации используют раствор в ксилоле эфирного масла, полученного при количественном определении. Для подобного исследования в фармакопее США описана методика получения хлористометиленового извлечения из ЛРС с последующим его упариванием и растворением остатка в толуоле. Следует отметить, что различаются также и растворы стандартных образцов, используемых при качественном определении компонентов эфирного масла. Так, в ЕФ и БФ для этих целей используют хамазулен, (–)- α -бисаболол и борнилацетат. В фармакопее США, помимо борнилацетата, указаны борнеол и гвайязулен [4, 5, 7].

В ГФ XIII извлечение для определения суммы флавоноидов методом ТСХ получают с использованием в качестве растворителя спирта этилового 96%. Следует отметить, что хроматограмму проявляют раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира – реактивом, характерным для ЕФ и БФ [4, 5, 7].

whole, crushed, and powder of chamomile flowers in the “External signs” and “Microscopic characteristics” sections as well as photomicrographs of the samples. In the EP, BP, and USP only whole MPRM is described. In the EP, BP the samples for microscopy preparation include a chloral hydrate development that is not specified in the other monographs. In the USP the diagnostic signs of MPRM are allocated in a special section titled “*Botanic characteristics*” [4 – 7].

Flavonoids are specified as the main group of BAS to be identified by TLC in SP XIII whereas essential oil is the main BAS in the EP, BP, and USP.

The reference solutions and conditions of chromatography in the analysis of essential oils differ between the pharmacopoeias. Thus, in the EP and BP a solution of the essential oil obtained at the quantitative determination in xylene is used for identification. In the USP a methodic of producing a dichloromethane extraction of MPRM, followed by evaporation and dissolving the residue in toluene is described for similar studies. It should be noted that the standard reference solutions in the constituents of essential oil qualitative determination also differ. Thus, chamazulene, (–)- α -bisabolol, and bornylacetate are used for this purpose in the EP and BP. In the USP, borneol and guaiazulene are specified in addition to bornylacetate [4, 5, 7].

An extraction to determine the flavonoids amount by TLC is obtained using ethanol 96 % as a solvent according to SP XIII. It should be noted that the chromatogram is developed by a solution of diphenylboric acid aminoethyl ester – a reagent, that is relevant for the EP and BP [4, 5, 7].

В ЕФ, БФ и фармакопее США приведены схемы хроматограмм, в ГФ XIII зоны адсорбции описаны в тексте [4 – 7].

Следует отметить, что в фармакопее США описана также цветная реакция на производные азулена для определения подлинности цветков ромашки [7].

Испытания

Во всех проанализированных ФС для цветков ромашки определяют золу общую и измельчённость сырья. Согласно ГФ XIII, содержание золы общей должно составлять не более 12%, в остальных фармакопеях – не более 13%. В ГФ XIII указаны пределы содержания частиц, проходящих сквозь сито с определённым диаметром отверстий, для цельного, измельченного сырья и порошка. В ЕФ, БФ и фармакопее США этот показатель составляет – не более 25% частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 0,71 мм [4 – 7].

Согласно ЕФ и БФ, потеря в массе при высушивании цветков ромашки аптечной должна составлять не более 12%. Влажность данного ЛРС согласно ГФ XIII – не более 14 %. В фармакопее США аналогичный показатель для данного ЛРС не указан [4 – 7].

В ГФ XIII показатель «посторонние примеси» для цельного сырья включает определение листьев, стеблей и корзинок с остатками цветоносов длиннее 3 см (не более 9 %), а также корзинок, изменивших окраску (не более 5 %). Для цельного и измельченного сырья в данной ФС регламентирован также показатель «органическая примесь» (не более 3%). Такой же показатель в фармакопее США составляет не более 2%. В ЕФ и БФ подобные показатели для цветков ромашки отсутствуют [4 – 7].

Только в ГФ XIII для цветков ромашки определяют минеральную примесь (не более 0,5%) и золу, нерастворимую в хлористоводородной кислоте (не более 4%) [6].

In the EP, BP, and USP schemes of chromatographic diagrams are specified, in SP XIII zones of adsorption are described in the text [4 – 7].

It should be noted that the USP also describes an azulene derivatives color reaction for chamomile flowers identification [7].

Tests

In all of the monographs analyzed the total ash and broken drug for chamomile flowers are to be determined. According to the SP XIII, total ash content must not be more than 12% while in the other pharmacopoeias this parameter is not more than 13%. SP XIII specify the content limits of particles passing through a sieve with a certain hole diameter, for whole, crushed, and powder. In the EP, BP, and USP, this parameter is not more than 25% of particles passing through a sieve with a hole diameter of 0.71 mm [4 – 7].

According to the EP and BP, the loss in weight of dried chamomile flowers must be at most 12 %. MPRM moisture content according to the SP XIII must be at most 14%. In the USP the same parameter for the MPRM is not specified [4 – 7].

In SP XIII “foreign matter” parameter for the whole MPRM includes the identification of leaves, stems, and capitula with the residues of stalks longer than 3 cm (9 %), as well as capitula that changed colors (at most 5%). For whole and crushed MPRM in this monograph the “organic matter” parameter is regulated (3%). The same parameter in the USP is not more than 2 %. In the EP and BP, these parameters for chamomile flowers are absent [4 – 7].

Only in SP XIII the mineral impurity (at most 0.5 %) and ash insoluble in hydrochloric acid (at most 4%) for chamomile flowers are determined [6].

В разных фармакопеях остаточные количества пестицидов, содержание радионуклидов, тяжелых металлов и микробиологическая чистота нормируются согласно требованиям общих фармакопейных статей (ОФС). В ГФ XIII и фармакопее США указаны также требования к хранению, упаковке и маркировке цветков ромашки аптечной со ссылкой на соответствующие ОФС [4 – 7].

Эфирное масло

ЕФ и БФ содержит ФС на эфирное масло ромашки. Его получают дистилляцией из свежих или высушенных корзинок ромашки аптечной. Согласно фармакопейному определению, эфирное масло ромашки представляет собой прозрачную вязкую жидкость интенсивно синего цвета с сильным характерным запахом. Выделяют два типа эфирного масла: первое богато оксидами бисаболола, второе – (–)- α -бисабололом. Подлинность определяют методом ТСХ в условиях, аналогичных определению эфирных масел в ЛРС. Для количественного определения используют метод ГЖХ [4, 5].

Жидкий экстракт ромашки

ФС на жидкий экстракт ромашки содержат ЕФ и БФ. Его стандартизируют по содержанию синего эфирного масла (не менее 0,30%). Жидкий экстракт получают подходящим способом, используя смесь 2,5 объемных частей 10 % аммиака, 47,5 объемных частей воды и 50 объемных частей спирта этилового 96% [4, 5].

Показатели качества жидкого экстракта цветков ромашки представлены в таблице 4 [4, 5].

The residual quantity of pesticides, radionuclides, heavy metals and microbiological purity is to be standardized according to the requirements of general monographs (GM). The requirements for storage, packaging and labeling of chamomile flowers are also specified in the relevant GM of SP XIII and the USP [4 – 7].

Essential oil

The EP and BP contain monographs upon chamomile essential oil. It is obtained by distillation from fresh or dried flower capitula of chamomile. According to pharmacopeial definition chamomile essential oil is a clear, viscous liquid of intense blue color with intense characteristic odor. There are two types of essential oil: the first is rich in bisabolol oxides, the second is rich in (–)- α -bisabolol. The identification is performed with TLC under conditions similar to the identification of essential oils in MPRM. GLC method is used for the quantitative analysis [4, 5].

Chamomile liquid extract

The EF and the BF contain monographs upon chamomile liquid extract. It is standardized by the content of a blue essential oil (at least 0.30%). The liquid extract is obtained by a most appropriate way using 10% of ammonium, 47.5 volume parts of water and 50 volume parts of ethanol 96% [4, 5].

Quality parameters for chamomile liquid extract are shown in the table 4 [4, 5].

**Таблица 4 – Стандартизация жидкого экстракта ромашки
в Европейской и Британской фармакопеях**
**Table 4 – Chamomile liquid extract standardization
in the European and British pharmacopoeias**

Показатель / Parameter	Требования / Requirements
Описание / Characters	1. Внешний вид: коричневатая прозрачная жидкость с характерным сильным запахом и горьким вкусом / Appearance: brownish, clear liquid. Intense characteristic odour and characteristic bitter taste.
	2. Растворимость: смешивается с водой и 96% этанолом с образованием помутнения, растворим в этаноле 50% / Solubility: miscible with water and with ethanol (96 per cent) with development of turbidity, soluble in ethanol (50 percent V/V).
Подлинность / Identification	1. <i>Определение эфирных масел методом ТСХ</i> / Identification of essential oils by TLC.
	2. Определение органических кислот и флавоноидов методом ТСХ (система: муравьиная кислота безводная – уксусная кислота ледяная – вода – этилацетат (7,5:7,5:18:67); раствор сравнения содержит хлорогеновую кислоту, гиперозид, рутин; обработка раствором дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира) / Identification of organic acids and flavonoids by TLC (mobile phase: anhydrous formic acid – glacial acetic acid – water – ethyl acetate 7.5:7.5:18:67; reference solution contains chlorogenic acid, hyperoside and rutin; treatment with solution of diphenylboric acid aminoethyl ester).
Испытания / Tests	1. Этанол: от 38 до 53% / Ethanol: 38 per cent V/V to 53 per cent V/V.
	2. Сухой остаток: не менее 12,0% / Dry residue: minimum 12.0 per cent.
Количественное определение / Assay	Эфирное масло: дистилляция (масса навески 20,0 г, время перегонки 3 ч) / Essential oil: distillation (sample weight 20.0 g, distillation time 3 h).

ТСХ для определения компонентов эфирного масла проводят по методике, аналогичной для ЛРС в ЕФ и БФ. Вместо хамазулена в качестве стандарта используют гваязулен. Эфирное масло экстрагируют из экстракта пентаном, который выпаривают досуха, растворяя остаток в толуоле [4, 5].

Заключение. ФС на цветки ромашки аптечной присутствуют в Европейской и Британской фармакопеях, фармакопее США и Государственной фармакопее XIII издания. Европейская и Британская фармакопеи содержат также ФС на эфирное масло и жидкий экстракт ромашки, при этом их требования совпадают.

The TLC to identify the essential oil constituents is performed according to the methodic similar to monographs in the EF and BF. Instead of chamazulene, a guaiazulene reference standard is used. The essential oil is extracted with pentane which is evaporated to dryness and the residue is then dissolved in toluene [4, 5].

Conclusion. There are monographs about Chamomile flowers in the European, British Pharmacopoeias, in United States Pharmacopoeia, and State Pharmacopoeia XIII. The European and British Pharmacopoeias also contain monographs upon the essential oil and liquid extract of chamomile flowers, and their requirements are the same.

Проведенный аналитический обзор позволил выявить некоторые отличия в подходах к стандартизации цветков ромашки аптечной в фармакопеях разных стран.

В целом, ГФ XIII содержит более подробное по сравнению с остальными проанализированными фармакопеями описание диагностических признаков целого, измельченного ЛРС и порошка, включая микрофотографии образцов. Это относится и к показателю «Посторонние примеси» ГФ XIII.

Некоторые отличия в подходах к определению БАВ, объясняются, по-видимому, разнообразием химического состава цветков ромашки аптечной [1, 2, 10]. Так, согласно ГФ XIII, основной группой БАВ для идентификации данного ЛРС являются флавоноиды, в остальных фармакопеях – эфирное масло. При этом состав анализируемых компонентов эфирного масла имеет отличия между Европейской и Британской фармакопеями и фармакопеей США.

Подходы к количественному определению БАВ в проанализированных фармакопеях также имеют сходство и различия. Так, во всех ФС в цветках ромашки аптечной определяют содержание эфирного масла методом дистилляции. В фармакопее США регламентировано также содержание компонента эфирного масла – бисаболола, которое определяют методом ГЖХ.

Согласно ГФ XIII, цветки ромашки аптечной стандартизуют также по содержанию суммы флавоноидов в пересчете на рутин. В остальных фармакопеях для данного ЛРС регламентировано содержание индивидуального соединения – апигенин-7-гликозида, определяемое методом ВЭЖХ. Согласно данным литературы, апигенин и его производные являются основными флавоноидами цветков ромашки.

This analytical review has identified some differences in the approaches to the chamomile flowers standardization in Pharmacopoeias of different countries.

In general, SF XIII has more detailed compared to the other pharmacopoeias diagnostic signs description of the whole, crushed and powder medicinal plant raw material, including sample microphotography. This also belongs to the “foreign matter” parameter in SF XIII.

Some differences in BAS identification approaches could be apparently explained by the diversity of chamomile flowers chemical composition [1, 2, 10]. Thus, according to SP XIII the main groups of biologically active substances identified are the flavonoids, while in the other pharmacopoeias the main constituent is the essential oil. And the composition of essential oil constituents differs in the European, British Pharmacopoeias, and Pharmacopoeia of the United States.

Biologically active substances quantitative analysis approaches in the pharmacopoeias analyzed have differences and similarities. Thus, in all of the monographs the essential oil content is determined by the distillation method. In the United States Pharmacopoeia bisabolol content is regulated. The content is determined by the GLC method.

According to SF XIII the chamomile flowers are standardized upon the sum of flavonoids in terms of rutin. In the other pharmacopoeias the content of individual constituent apigenin-7-glycoside is determined by HPLC. According to the literature, apigenin and its derivatives are the main flavonoids of chamomile flowers.

Содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой, для цветков ромашки нормируется только в ГФ XIII.

Таким образом, наибольшие различия в показателях качества цветков ромашки аптечной имеют ГФ XIII и зарубежные фармакопеи. ГФ XIII содержит более подробное описание диагностических признаков данного ЛРС и примесей в нем. В зарубежных фармакопеях имеет место тенденция к количественному определению индивидуальных соединений, в то время как в ГФ XIII цветки ромашки аптечной стандартизуют по сумме БАВ.

Библиографический список

1. Franke R., Schilcher H. Chamomile: Industrial Profiles. Florida: CRC Press, 2005. 304 p.
2. Fleming T. Physician's Desk Reference for Herbal Medicines. Montvale: Medical Economics Company, 2000. P. 331–335.
3. Chamomile. URL: <http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/chamomile.php> (дата обращения: 10.05.2017).
4. European Pharmacopoeia 9.0, Vol. I. EDQM, 2017. P. 1431–1436.
5. British Pharmacopoeia 2017, Vol. IV. Matricaria Flower. Matricaria Liquid Extract Matricaria oil. Health & Medicine, 2017.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. Том 3. Ромашки аптечной цветки. М., 2015. С. 612–623. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3_html/HTML/#612/z (дата обращения: 28.04.2017).
7. United States Pharmacopoeia 40 – the National Formulary 35, Vol. 1. Chamomile. United Book Press, 2017. P. 6881–6883.
8. Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition. 2011. 2319 p.
9. Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition. 2007. 1654 p.
10. Duke J. A. Handbook of medicinal herbs, 2nd ed. Florida: CRC Press, 2002. P. 174 – 176.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The content of water soluble extractive substances is determined only in SF XIII.

Thus the greatest differences between the chamomile flowers parameters have SF XIII and the foreign pharmacopoeias. SF XIII has the most detailed description of diagnostic signs of the medicinal plant raw material and the impurities in it. For the foreign pharmacopoeias there is a tendency to the quantitative analysis of the individual substances while in SF XIII chamomile flowers are standardized upon a sum of biologically active substances.

References

1. Franke R., Schilcher H. Chamomile: Industrial Profiles. Florida: CRC Press, 2005. 304 p.
2. Fleming T. Physician's Desk Reference for Herbal Medicines. Montvale: Medical Economics Company, 2000. P. 331 – 335.
3. Chamomile. URL: <http://www.koop-phyto.org/en/medicinal-plants/chamomile.php> (date of access: 10.05.2017).
4. European Pharmacopoeia 9.0, Vol. I. EDQM, 2017. P. 1431 – 1436.
5. British Pharmacopoeia 2017, Vol. IV. Matricaria Flower. Matricaria Liquid Extract Matricaria oil. Health & Medicine, 2017.
6. Gosudarstvennaya farmakopeya rossijskoj federacii XIII izdanie. Tom 3 [State Pharmacopoeia of the XIII edition. Vol. 3]. Romashki aptechnoj cvetki [Matricaria recutita flowers]. Moskva [Moscow], 2015. P. 612 – 623. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/# (date of access – 28.04.2017). (in Russ.)
7. United States Pharmacopoeia 40 – the National Formulary 35, Vol. 1. Chamomile. United Book Press, 2017. P. 6881 – 6883.
8. Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition. 2011. 2319 p.
9. Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition. 2007. 1654 p.
10. Duke J. A. Handbook of medicinal herbs, 2nd ed. Florida: CRC Press, 2002. P. 174 – 176.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

* * *

Загорулько Елена Юрьевна – аспирант кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФА (автор для корреспонденции), Россия, г. Санкт-Петербург. Область научных интересов: технология фитопрепаратов, технология готовых лекарственных средств, вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. ORCID: 0000-0003-0103-3560. E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Ожигова Мария Георгиевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФА, Россия, г. Санкт-Петербург. Область научных интересов: технология фитопрепаратов, технология готовых лекарственных средств.

Для цитирования: Загорулько Е.Ю., Ожигова М.Г. ПОДХОДЫ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ЦВЕТКОВ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ (*CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES*) В РОССИЙСКОЙ И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):135-149. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-135-149

Поступила в редакцию: 16.02.2017

Принята к печати: 20.03.2017

* * *

Zagorulko Elena Yurievna – postgraduate student at the Department of Industrial Drug Technology, the SPCPA (author for correspondence). Research interests: phytopreparations technology, technology of drugs, the standardization of medicinal plant raw materials and herbal drugs. ORCID: 0000-0003-0103-3560. E-mail: elena.zagorulko@pharminnotech.com

Ozhigova Maria Georgievna – Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor at the Department of Industrial Drug Technology, the SPCPA. Research interests: phytopreparations technology, technology of drugs.

For citation: Zagorulko E.Y., Ozhigova M.G. APPROACHES TO THE STANDARDIZATION OF THE CHAMOMILE FLOWERS (*CHAMOMILLAE RECUTITA FLORES*) IN THE RUSSIAN AND FOREIGN PHARMACOPOEIAS. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):135-149. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-135-149

Received: 16.02.2017

Accepted for publication: 20.03.2017

УДК 582.677.2:615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО

Н.М. Насухова¹, О.М. Шевчук², Л.А. Логвиненко²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

²ФГБУН «НБС-ННЦ», 298648, Россия, Республика Крым, г. Ялта, пгт. Никита
E-mail: konovalov_da@pochta.ru

INVESTIGATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN EXTRACTS FROM THE LEAVES OF LAURUS NOBILIS L.

N.M. Nasuhova¹, O.M. Shevchuk², L.A. Logvinenko²

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical
University of the Ministry of Health of Russia,
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

²Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Yalta, Republic of Crimea, 298648, Russia
E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Лавр благородный (*Laurus nobilis* L.) – вечнозеленое двудомное, редко однодомное растение высотой до 15 м. Естественными местами его обитания являются территории стран Средиземноморья. Растение давно и активно выращивается как декоративное (Европа, Россия, США и др.), культивируется в Турции, Алжире, Марокко, Испании, Франции, Италии, Португалии, Мексике и России. Химический состав листьев лавра включает компоненты эфирного масла, сесквитерпеновые лактоны и фенольные соединения в качестве основных биологически активных групп соединений. **Цель исследования** – идентификация фенольных соединений в водном и водно-спиртовых извлечениях из листьев лавра благородного. **Материалы и методы.** Исследование качественного состава фенольного комплекса в извлечениях из изучаемых образцов листьев лавра благородного проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Hitachi Chromaster» с термостатом колонок «Column Oven 5310», насосом «Pump 5110» и УФ-детектором «UV-detector 5410». **Результаты и обсуждение.** Объектом исследования являлись образцы листьев лавра благородного, собранные в июле 2016 года в окрестностях г. Алушта (Республика Крым). В извлечениях, полученных с помощью спирта этилового 70%, идентифицированы кофейная, галловая и цикориевая кислоты, галлат эпигаллокатехина (ЭГКГ), лютеолин-7-глюкозид. В извлечениях на основе спирта этилового 40% в качестве компонентов идентифицированы кофейная, галловая и изоферуловая кислоты, дикумарин, эпикатехин, кемпферол и изокверцитрин. В водных извлечениях установлено присутствие аскорбиновой, галловой и ванилиновой кислот, эпикатехина, кверцетин-3-глюкозида и кемпферол-3-галактозида. **Заключение.** В результате изучения

образцов листьев лавра благородного, собранных в окрестностях г. Алушта в водном и водно-спиртовых (40% и 70%) извлечениях с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии идентифицированы аскорбиновая кислота и 13 соединений фенольной природы. Изоферуловая и цикориевая кислоты, галлат эпигаллокатехина (ЭГКГ), дикумарин, кемпферол, изокверцитрин, кемпферол-3-галактозид и лутеолин-7-глюкозид в листья лавра благородного идентифицированы впервые.

Ключевые слова: лавр благородный, *Laurus nobilis*, листья, фенольные соединения

Laurus nobilis L. is an evergreen dioecious, rarely monocious plant up to 15 m high. Its natural area includes Mediterranean countries. For a long time this plant has been actively cultivated as a decorative plant in (Europe, Russia, USA and others) as well as in Turkey, Algeria, Morocco, Spain, France, Italy, Portugal, Mexico and Russia. Chemical composition of the *Laurus* leaves include essential oil components, sesquiterpenic lactones and phenolic compounds as the principal active groups of compounds. The **aim** of the study was the identification of phenolic compounds in water and water alcohol extracts from leaves of *Laurus nobilis*. **Materials and methods.** Examinations of qualitative composition of phenolic complex in extracts from *Laurus* samples under study were carried out using «Hitachi Chromaster» high-performance liquid chromatographer with «Column Oven 5310», «Pump 5110» and «UV-detector 5410». **Results and discussion.** The samples of *Laurus nobilis* leaves gathered in outskirts of Alushta (Republic of Crimea) in July 2016 were the objects of the study. We identified caffeic, gallic, and chicoric acids, epigallocatechin gallate, luteolin-7-glycoside in the extracts obtained using ethanol 70%. And caffeic, gallic, isoferulic acids, dicoumarin, epicatechin, kaempferol, and isoquercitrin in ethanol 40% extracts. In water extracts we found the presence of ascorbic, gallic, and vanillic acids, epicatechin, quercetin-3-glycoside and kaempferol-3-galactoside. **Conclusion.** As the result of the *Laurus nobilis* leaves samples study, gathered in Alushta outskirts, ascorbic acid and 13 phenolic compounds were identified in water and water-alcohol (40% and 70%) extracts using high performance liquid chromatography. Isoferulic and chicoric acids, epigallocatechin gallate, dicoumarin, kaempferol, isoquercitrin, kaempferol-3-galactoside and luteolin-7-glycoside were identified in *Laurus nobilis* leaves for the first time.

Keywords: laurel noble, *Laurus nobilis*, leaves, phenolic compounds

Введение. Листья лавра используются в качестве сырья для приготовления специй и приправ народами Средиземноморских и других стран мира [1]. Они применяются в народной медицине разных стран для снижения высокого уровня глюкозы в крови, при грибковых и бактериальных инфекциях; биологически активные вещества, содержащиеся в них, обладают противовоспалительными, успокаивающими, противосудорожными свойствами [2, 3]. Листья лавра благородного яв-

Introduction. *Laurus nobilis* leaves are used as raw materials for seasonings, and flavors by peoples of Mediterranean and other countries [1]. They are used in a folk medicine of different countries to reduce a high level of blood glycosis, to treat fungus and bacterial diseases; biologically active substances of leaves has anti-inflammatory, soothing, and anti-epileptic properties [2, 3]. Leaves of *Laurus nobilis* are officinal raw materials (*Lauri Folium*) in Iran [4].

ляются официальным сырьём (*Lauri Folium*) в Иране [4].

Химический состав листьев исследовался достаточно широко учеными разных стран, где это растение произрастает в естественных местах обитания или культивируется. В предыдущих фитохимических исследованиях в листьях, побегах, плодах и корнях лавра были обнаружены разные группы химических соединений, однако эти сведения недостаточно полные.

Эфирное масло в наибольшем количестве накапливается в листьях лавра и может достигать до 2% и более в пересчете на воздушно-сухое сырье [5, 6]. 1,8-Цинеол является главным компонентом эфирного масла практически во всех известных исследованиях [7]. Плоды содержат жирное [8] и эфирное масло, именно эта смесь была известна ранее под названием «масло лавра» и содержала в качестве одного из компонентов лауристearин – эфир лауриновой кислоты.

Корни и листья лавра благородного – источник сесквитерпеновых лактонов [6]. Два отчетливых химических типа, содержащие лауренобиолит и костунолит, как главные вещества, были идентифицированы в них [9]. Для сесквитерпеновых лактонов лавровых листьев установлены разные фармакологические свойства, включая ингибирующее влияние на продукцию NO [10], поглощение этилового спирта [11] и повышение активности печёночной глутатион-S-трансферазы [12]. В последнее десятилетие активно исследуется цитотоксическая (противораковая) активность отдельных сесквитерпеновых лактонов (костунолит, дегидрокостуслактон) из листьев этого растений [13].

Кроме того, в нем обнаружены алкалоиды [14], токоферолы [15] и фенольные соединения [2].

Обзор научной литературы (статья в процессе публикации) показал, что фе-

Chemical composition of the leaves was examined by a big number of scientists from all over the countries where this plant grows in natural areas or is cultivated. In previous phytochemical studies there were found different groups of chemical compounds in leaves, sprouts, fruits, and roots of *Laurus nobilis*, however the data were insufficient.

Small quantity of essential oil is accumulated in the leaves of *Laurus nobilis* and may reach up to 2% and more in terms of air dry raw materials [5, 6]. 1,8-cineol is the main component of essential oil almost in all known studies [7]. The fruits contain fat [8] and essential oils. This mix was the one that was known under the name “laurel oil” and has laurostearin – ether of lauric acid as one of the components.

Roots and leaves of *Laurus nobilis* are the source of sesquiterpene lactones [6]. Two clear chemical types, which contain laurenobiolide and costunolide as the principal substances, were identified there [9]. There were established different pharmacological properties for sesquiterpene lactones of *Laurus* leaves, including inhibiting influence on the products NO [10], adsorption of ethanol [11] and increase of liver glutathione-S-transferase activity [12]. The last decade cytotoxic (antitumor) activity of certain sesquiterpene lactones (costunolide, dehydrocostuslactone) from this plant leaves has been actively studied [13].

It also has alkaloids [14], tocopherols [15] and phenolic compounds [2].

A review of scientific literature (an article in publication) showed that phenolic

нольные соединения в листьях лавра представлены флавоноидами (в основном, производные кверцетина, кемпферола и апигенина), фенольными кислотами (3,4-дигидроксibenзойная, галловая, ванилиновая, розмариновая, кофейная, феруловая, кумаровая, 2-гидроксициннамовая) и флаван-3-олами (катехин, (+)-галлокатехин, эпикатехин, эпигаллокатехин, эпикатехингаллат, циннамтанин B1), которые были выделены из водных, спиртовых, спиртоводных извлечений и идентифицированы с использованием физико-химических и спектральных характеристик.

Фенольные соединения лавра согласно опубликованным данным экспериментальных исследований проявляют выраженную антиоксидантную и антирадикальную активность, оказывают ингибирующее влияние на продукцию оксида азота, натрий-калиевую аденозинтрифосфатазу, на линии опухолевых клеток (HeLa, MCF7, NCI-H460 и HCT15), характеризуются антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [2].

Листья лавра благородного являются ценным источником фенольных соединений. В сумме их содержание в этом сырье может достигать до 99,7 г/кг (в пересчёте на галловую кислоту) [16].

Количественное содержание разных групп фенольных веществ варьирует в зависимости от места сбора, источника сырья (культивируемые или дикорастущие растения), времени (фазы) его заготовки, способа сушки и извлечения из сырья и т.д. [17].

Качественный состав фенольных соединений в извлечениях из листьев лавра согласно опубликованным данным в большинстве исследований определялся с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, совмещённой с УФ- и масс-детекторами.

compounds in laurel leaves are represented by flavonoids (mainly quercetin derivatives, kaempferol and apigenin), phenolic acids (3,4-dihydroxybenzoic, gallic, vanillic, rosemary, caffeic, ferulic, coumaric, 2-hydroxycinnamic) and flavan-3-ol (catechin, (+)-gallocatechin, epicatechin, epigallocatechin, epicatechin gallate, cinnamtannin B1), which were isolated from aqueous, alcoholic, alcoholic extracts and identified using physical, chemical, and spectral characteristics.

According to the published data of experimental studies, phenolic compounds of *Laurus* exhibit signified antioxidant and antiradical activity, have an inhibiting influence on the production of nitrogen oxide, sodium-potassium adenosine triphosphatase, lines of tumorous cells (HeLa, MCF7, NCI-H460 и HCT15). They are characterized by the antibacterial action in relation to gram-positive and gram-negative bacteria [2].

Laurus nobilis leaves are a valuable source of phenolic compounds. Their content in these raw materials may rich up to 99.7 g/kg (in terms of gallic acid) [16].

Quantitative content of different groups of phenolic compounds varies depending on a place of gathering, raw materials source (cultivated and wild growing plants), time (phase) of its gathering, way of drying and extraction from the raw materials etc. [17].

According to the published data qualitative content of phenolic compounds in extracts from the leaves of *Laurus nobilis* is determined using the method of high performance liquid chromatography, together

Соединения идентифицировались по временам удерживания и сравнением со стандартными образцами [1, 18].

О фенольных соединениях листьев лавра благородного, произрастающего и культивируемого в России, практически мало, что известно. Поэтому дальнейшее более глубокое исследование листьев лавра благородного, культивируемого в России, актуально, позволит оценить качество этого сырья по содержанию фенольных соединений и разработать методики его стандартизации.

Цель исследования – идентификация фенольных соединений в водном и водно-спиртовых извлечениях из листьев лавра благородного, произрастающего на полуострове Крым.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись образцы листьев лавра благородного, собранные в июле 2016 года в окрестностях г. Алушта (Республика Крым). Исследование качественного состава фенольного комплекса в извлечениях из изучаемых образцов листьев лавра благородного проводили с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа «Hitachi Chromaster» с термостатом колонок «Column Oven 5310», насосом «Pump 5110» и УФ-детектором «UV-detector 5410».

Результаты и обсуждение. Образцы листьев лавра благородного измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм. 3,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 100 мл, приливали 30 мл воды очищенной либо спирта этилового 40%, либо спирта этилового 70%. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 минут. Остывшее извлечение фильтровали через бумажный беззольный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. К сырью приливали свежую

with UV and mass detectors. Compounds were identified by the retention time and comparison with standard samples [1, 18].

There is a little information about phenolic compounds of *Laurus nobilis* leaves which grows and is cultivated in Russia. Therefore further profound study of *Laurus nobilis* leaves, cultivated in Russia is timely and will allow estimation of this raw material quality by content of phenolic compounds and determination of its standardization methods.

The **aim** of the study was to identify phenolic compounds in water and water-alcohol extracts from the *Laurus nobilis* leaves, which grow in Crimea.

Materials and methods. *Laurus nobilis* leaves, gathered in Alushta outskirts (Republic of Crimea) in July 2016. Examinations of qualitative composition of phenolic complex in extracts from *Laurus* samples under study were carried out using «Hitachi Chromaster» high-performance liquid chromatographer with «Column Oven 5310», «Pump 5110» and «UV-detector 5410».

Results and discussion. Samples of *Laurus nobilis* leaves were milled to particles penetrable through a sieve with 1 mm holes. Then 3.0 g (precise weighing) of milled raw materials were placed to a flask with 100 ml sleeve, 30 ml of cleared water or ethanol 40% or ethanol 70% were poured. The flask was connected to the reflux condenser and warmed at water bath during 30 minutes. Cold extract was filtered through a paper ash-free filter into 100 ml measuring flask. Raw materials were added with a fresh portion of extragent. After that the above mentioned process was repeated

порцию экстрагента и повторяли вышеописанный процесс дважды. Извлечения объединяли, растворитель отгоняли на роторном испарителе при пониженном давлении, сухие остатки растворяли в 10 мл воды очищенной либо спирта этилового 40%, либо спирта этилового 70% и центрифугировали при 5800 об/мин. Каждый раствор отделяли от осадка.

Параллельно готовили серию 0,05% растворов стандартных образцов фенольных соединений: рутина, кверцетина, кверцетин-3-глюкозида, кемпферола, кемпферол-3-галактозида, лютеолина, лютеолина-7-гликозида, гесперидина, гиперозида, апигенина, кверцитрина, изокверцитрина, дигидрокверцетина, кумарина, дикумарина, кислоты аскорбиновой, кислоты кофейной, кислоты ванилиновой, кислоты хлорогеновой, кислоты коричной, кислоты цикориевой, кислоты феруловой, кислоты изоферуловой, кислоты галловой, эпикатехина, *галлат эпигаллокатехина* (ЭГКГ). По 20 мкл исследуемого извлечения и растворов стандартных образцов вводили в высокоэффективный жидкостной хроматограф фирмы «Hitachi Chromaster», состоящего из термостата колонок (модель «Column Oven 5310»), насоса (модель «Pump 5110») и УФ-детектора (модель «UV-detector 5410»).

В качестве неподвижной фазы использовали металлическую колонку «Nucleodur C18» размером 250×4,6 мм, размер частиц 5 мкм.

В качестве подвижной фазы использовали смесь: метанол – вода – кислота фосфорная концентрированная (36:65:0,2). Скорость подачи элюента 1,0 мл/мин. Анализ проводили при комнатной температуре. Продолжительность анализа 50-70 мин. Детектирование проводили при длине волны 290 нм.

two times. The extracts were blended, solvent was distilled at rotor evaporator in low pressure, dry residues were solved in 10 ml of clear water, or ethanol 40% or ethanol 70%, and were centrifuged at 5800 rpm. Every solution was separated from the residual matter.

At the same time we were preparing series of 0.05% solutions of standard samples of phenolic compounds: routine, quercetin, quercetin-3-glycoside, kaempferol, kaempferol-3-galactoside, luteolin, luteolin-7-glycoside, hesperidin, hyperoside, apigenin, quercitrin, isoquercitrin, dihydroquercitrin, coumarine, dicoumarin, ascorbic acid, caffeic acid, vanillic acid, chlorogenic acid, cinnamic acid, chicoric acid, ferulic acid, isoferulic acid, gallic acid, epicatechin, epigallocatechin gallate. 20 µl of the extract under study and solutions of standard samples were put into «Hitachi Chromaster» high-performance liquid chromatographer, which consists of «Column Oven 5310», «Pump 5110», and «UV-detector 5410».

«Nucleodur C18» metallic column with sizes 250×4.6 mm and particles size 5 µm was used as a stationary phase.

A mixture: methanol – water – phosphorous acid concentrated (36:65:0.2) was used as a mobile phase. Eluent delivery rate – 1.0 ml/min. Analysis was executed at ambient temperature. Analysis took 50-70 minutes. Detection was done at the wave length of 290 nm.

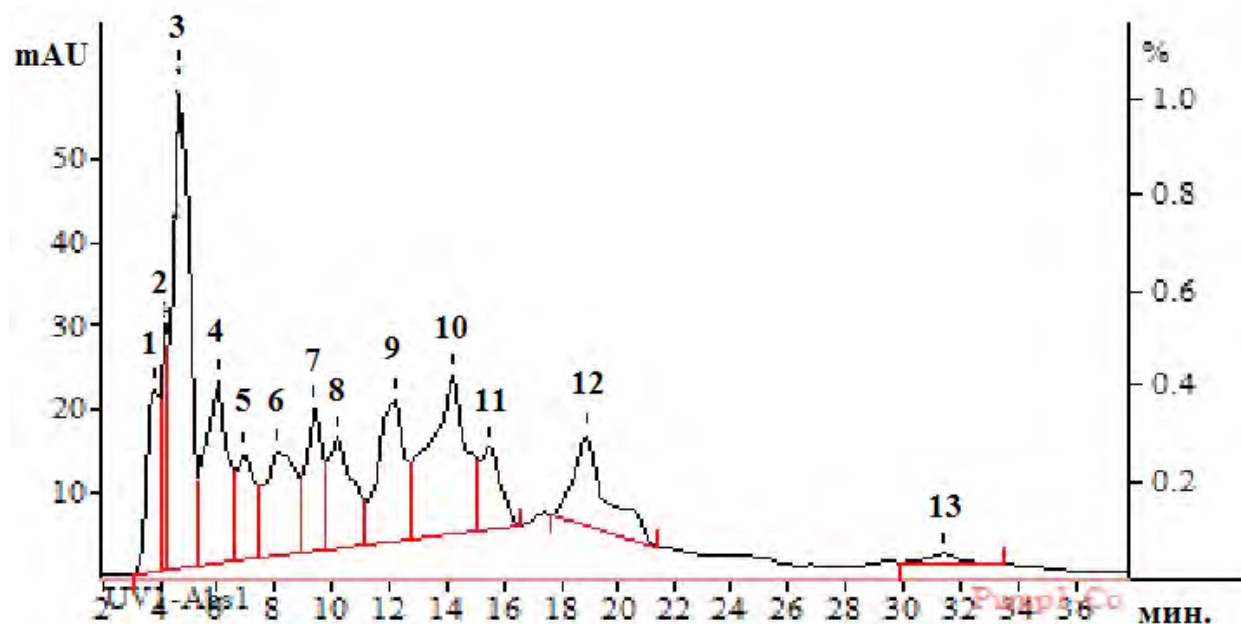


Рисунок 1 – Хроматограмма извлечения, полученного спиртом этиловым 70% из листьев лавра благородного

Figure 1 –Chromatogram of extract, obtained with ethanol 70% from *Laurus nobilis* leaves

Таблица 1 – Хроматографические характеристики обнаруженных соединений (спирт этиловый 70%)

Table 1 – Chromatographic characteristics of the compounds detected (ethanol 70%)

Пик / Peak	Соединение / Compound	Время / Time	Высота / Hight	Площадь / Square	Асимм. / Asymm
		мин / min	mAU / mAU	mAU×сек / mAU×сек	
1	Неидентифицировано / Undefined	3.764*	21.91	708.51	0.48
2	Неидентифицировано / Undefined	4.118	33.01	412.44	1.02
3	Кофейная кислота / Caffeic acid	4.621	59.24	2271.04	1.67
4	Галловая кислота / Gallic acid	5.962	21.74	1211.78	0.89
5	Цикориевая кислота / Chicoric acid	6.874	12.87	518.99	1.84
6	ЭГКГ / Epigallocatechin gallate	7.988	12.47	917.89	1.46
7	Неидентифицировано / Undefined	9.345	17.16	651.52	0.73
8	Неидентифицировано / Undefined	10.13	13.28	795.85	2.32
9	Неидентифицировано / Undefined	12.09	16.83	1042.22	0.58
10	Лютеолин-7-глюкозид / Luteolin-7-glycoside	14.11	18.84	1712.97	0.64
11	Неидентифицировано / Undefined	15.42	9.70	455.78	2.24
12	Неидентифицировано / Undefined	18.78	10.68	884.20	2.35
13	Неидентифицировано / Undefined	31.34	1.15	90.47	1.15

* – представленные данные – средние значения результатов трех повторностей

* – data shown are the average values of three replication results

Из данных рис. 1 и табл. 1 следует, что хроматограммы извлечений, полученных спиртом этиловым 70% из листьев лавра благородного, заготовленных в окрестностях г. Алушта, содержат 13 пиков. В качестве компонентов идентифицированы кофейная, галловая и цикориевая кислоты, галлат эпигаллокатехина (ЭГКГ), лютеолин-7-глюкозид.

As it is shown in the figure 1 and table 1, chromatograms of extracts obtained using ethanol 70% from *Laurus nobilis* leaves, gathered in Alushta outskirts have 13 peaks. The components identified: caffeic, gallic, and chicoric acids, epigallocatechin gallate, luteolin-7-glycoside.

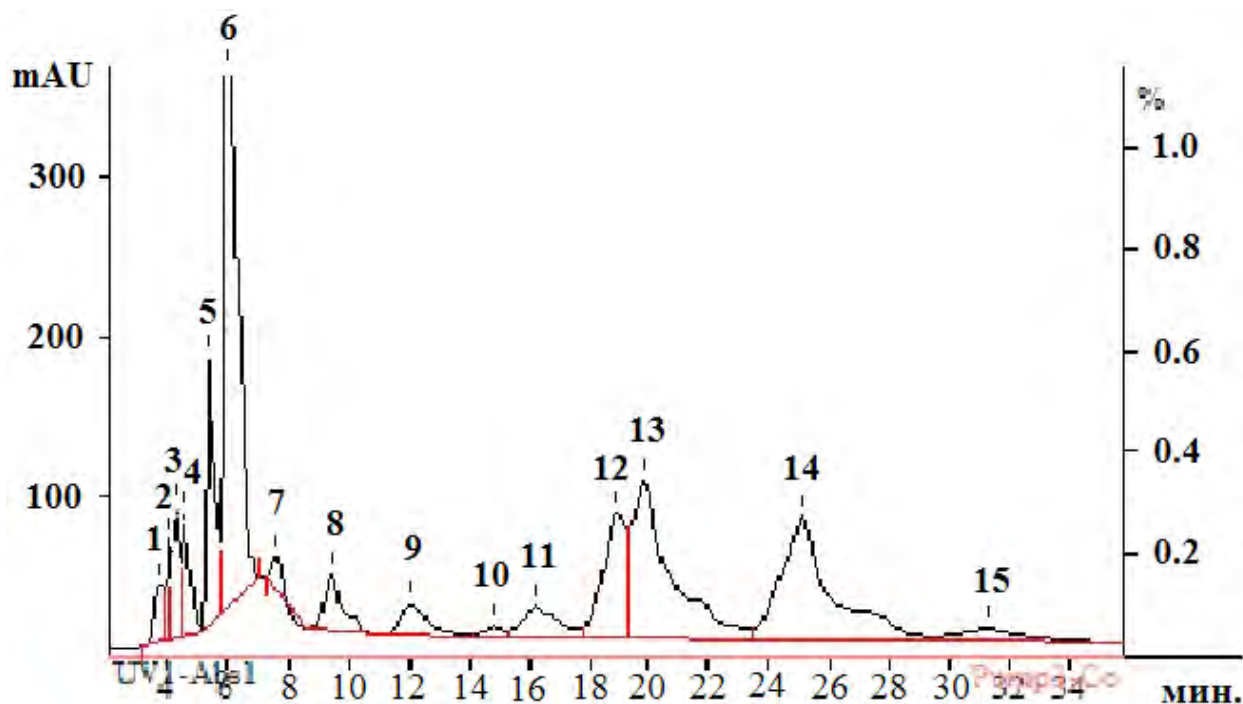


Рисунок 2 – Хроматограмма извлечения, полученного спиртом этиловым 40% из листьев лавра благородного

Figure 2 – Chromatogram of extract, obtained with ethanol 40% from *Laurus nobilis* leaves

Таблица 2 – Хроматографические характеристики обнаруженных соединений (спирт этиловый 40%)

Table 2 – Chromatographic characteristics of the compounds detected (ethanol 40%)

Пик / Peak	Соединение / Compound	Время / Time	Высота / Hight	Площадь / Square	Асимм. / Asymm
		мин. / min	mAU / mAU	mAU×сек / mAU×сек	
1	Неидентифицировано / Undefined	3.747*	34.93	716.82	0.27
2	Неидентифицировано / Undefined	3.925	35.45	306.96	0.73
3	Неидентифицировано / Undefined	4.129	88.72	1556.98	2.01

Продолжение таблицы 2 / Table 2 continued

4	Кофейная кислота / Caffeic acid	4.533	75.20	1281.75	3.23
5	Дикумарин / Dicoumarin	5.345	167.03	2738.90	2.76
6	Галловая кислота / Gallic acid	5.96	475.61	12399.47	3.30
7	Эпикатехин / Epicatechin	7.595	22.85	373.27	0.83
8	Неидентифицировано / Undefined	9.408	35.94	1421.84	2.17
9	Изоферуловая кислота / Isoferulic acid	12.03	18.11	1153.54	2.24
10	Неидентифицировано / Undefined	14.78	6.18	252.76	0.64
11	Неидентифицировано / Undefined	16.13	19.28	1542.89	1.73
12	Неидентифицировано / Undefined	18.96	76.85	4331.67	0.35
13	Неидентифицировано / Undefined	19.87	97.11	8683.46	4.69
14	Кемпферол / Kaempferol	25.1	76.11	8937.64	2.06
15	Изокверцитрин / Isoquercitrin	31.26	8.02	1317.26	1.82

* – представленные данные – средние значения результатов трех повторностей

* – data shown are the average values of three replication results

Из данных рис. 2 и табл. 2 следует, что хроматограммы извлечений, полученных спиртом этиловым 40% из листьев лавра благородного, заготовленных в окрестностях г. Алушта, содержат 15 пиков. В качестве компонентов этого извлечения идентифицированы кофейная, галловая и изоферуловая кислоты, дикумарин, эпикатехин, кемпферол и изокверцитрин.

As it is shown in the figure 2 and table 2, chromatograms of extracts obtained using ethanol 40% from *Laurus nobilis* leaves, gathered in Alushta outskirts have 15 peaks. The components identified: caffeic, gallic, and isoferulic acids, dicoumarin, epicatechin, kaempferol, and isoquercitrin.

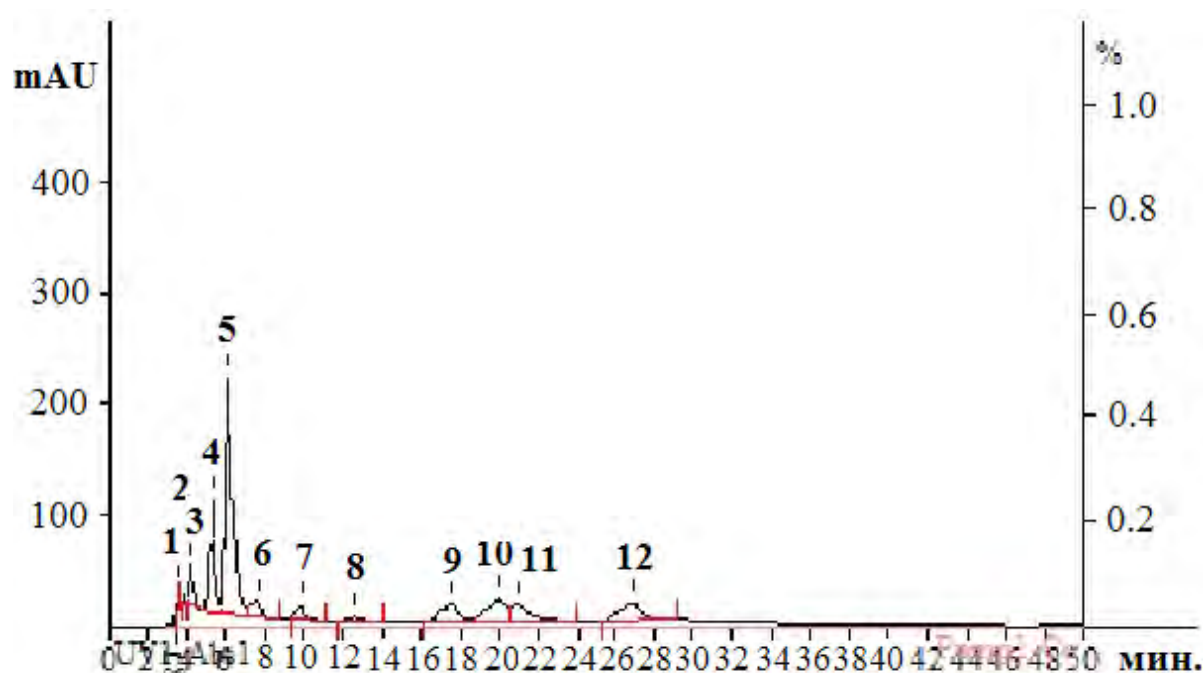


Рисунок 3 – Хроматограмма водного извлечения из листьев лавра благородного
Figure 3 – Chromatogram of water extract from *Laurus nobilis* leaves

Таблица 3 – Хроматографические характеристики обнаруженных соединений (вода)**Table 3 – Chromatographic characteristics of the compounds detected (water)**

Пик / Peak	Соединение / Compound	Время / Time	Высота / Hight	Площадь / Square	Асимм. / Asymm
		мин. / min	mAU / mAU	mAU×сек / mAU×сек	
1	Аскорбиновая кислота / Ascorbic acid	3.38*	-0.08	67.75	140.40
2	Неидентифицировано / Undefined	3.753	3.70	18.85	1.16
3	Неидентифицировано / Undefined	4.151	34.26	490.30	3.14
4	Галловая кислота / Gallic acid	5.227	101.70	1566.90	2.40
5	Ванилиновая кислота / Vanillic acid	6.077	213.11	5464.02	2.89
6	Эпикатехин / Epicatechin	7.612	14.85	665.07	0.95
7	Неидентифицировано / Undefined	9.777	12.56	412.34	2.30
8	Неидентифицировано / Undefined	12.56	5.19	304.61	1.41
9	Кверцетин-3-глюкозид / Quercetin-3-glycoside	17.56	16.97	1119.43	1.01
10	Неидентифицировано / Undefined	19.92	20.87	1437.90	0.45
11	Неидентифицировано / Undefined	20.93	16.93	1272.67	5.17
12	Кемпферол-3-галактозид / Kaempferol-3-galactoside	26.92	17.32	1474.24	0.92

* – представленные данные – средние значения результатов трех повторностей

* – data shown are the average values of three replication results

Из данных рис. 3 и табл. 3 следует, что хроматограммы извлечений, полученных с помощью воды очищенной из листьев лавра благородного, заготовленных в окрестностях г. Алушта, содержат 12 пиков. В качестве компонентов этого извлечения идентифицированы аскорбиновая, галловая и ванилиновая кислоты, эпикатехин, кверцетин-3-глюкозид и кемпферол-3-галактозид.

Закключение. Таким образом, в результате изучения образцов листьев лавра благородного, собранных в окрестностях г. Алушта, в их водном и водно-спиртовых (40% и 70%) извлечениях с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии идентифицированы аскорбиновая кислота и 13 соединений фенольной природы: галловая, ванили-

As it is shown in the figure 3 and table 3, chromatograms of extracts obtained using clarified water from *Laurus nobilis* leaves, gathered in Alushta outskirts have 12 peaks. The components identified: ascorbic, gallic, and vanillic acids, epicatechin, quercetin-3-glycoside, and kaempferol-3-galactoside.

Conclusion. Thus, in the result of the study of *Laurus nobilis* leaves samples gathered in Alushta outskirts, using high-performance liquid chromatography ascorbic acid and 13 phenolic compounds were identified in their water and water-alcohol (40% and 70%) extracts: gallic, vanillic, caffeic, isoferulic, and chicoric acids, epigallo-

новая, кофейная, изоферуловая и цикориевая кислоты, галлат эпигаллокатехина, дикумарин, эпикатехин, кемпферол, изокверцитрин, лютеолин-7-глюкозид, кверцетин-3-глюкозид и кемпферол-3-галактозид.

Изоферуловая и цикориевая кислоты, галлат эпигаллокатехина, дикумарин, кемпферол, изокверцитрин, кемпферол-3-галактозид и лютеолин-7-глюкозид в листья лавра благородного идентифицированы впервые.

Как следует из полученных данных, основными группами фенольных соединений, идентифицированных в листьях лавра, произрастающего в окрестностях г. Алушта, являются фенольные кислоты, флавоноиды и флаван-3-олы.

Библиографический список

1. Dall'Acqua S., Cervellati R., Speroni E., Costa S., Guerra M.C., Stella L., Greco E., Innocenti G. PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LAURUS NOBILIS L. LEAF INFUSION. *Journal of Medicinal Food*. 2009. Vol. 12. P. 869–876. DOI: 10.1089/jmf.2008.0119
2. Ramling P., Meera M., Priyanka P. PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL REVIEW ON LAURUS NOBILIS. *Int. J. of Pharm. and Chem. Sci.* 2012. Vol. 1, Is. 2. P. 595-602.
3. Bilen S., Bulut M. EFFECT OF LAUREL (LAURUS NOBILIS) ON THE NON-SPECIFIC IMMUNE RESPONSES OF RAINBOW TROUT (ONCORHYNCHUS MYKISS, WALBAUM). *J. of Animal and Veterinary Advances*. 2010. Vol. 9, Is. 8. P. 1275-1277. DOI: 10.3923/java.2010.1275.1279
4. Ghannadi A. Lauri Folium. In: "Iranian Herbal Pharmacopoeia". Tehran: Publications of Iranian Ministry of Health, 2002. P. 136-143.
5. Moghtader M., Salari H. COMPARATIVE SURVEY ON THE ESSENTIAL OIL COMPOSITION FROM THE LEAVES AND FLOWERS OF LAURUS NOBILIS L. FROM KERMAN PROVINCE // *J. Ecol. Nat. Environ.* 2012. Vol. 4. P. 150-153. DOI: 10.5897/JENE11.126
6. Насухова Н.М., Коновалов Д.А. ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА В ЛИСТЬЯХ ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО. catechin gallate, dicoumarin, epicatechin, kaempferol, isoquercitrin, luteolin-7-glycoside, quercetin-3-glycoside and kaempferol-3-galactoside.
7. Isoferulic and chicoric acids, epigallocatechin gallate, dicoumarin, kaempferol, isoquercitrin, kaempferol-3-galactoside and luteolin-7-glycoside were identified in *Laurus nobilis* leaves for the first time.
8. As it follows from the data obtained, the principal groups of phenolic compounds, identified in *Laurus nobilis* leaves which grow Alushta outskirts are phenolic compounds, flavonoids, and flavan-3-oles.

References

1. Dall'Acqua S., Cervellati R., Speroni E., Costa S., Guerra M.C., Stella L., Greco E., Innocenti G. PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LAURUS NOBILIS L. LEAF INFUSION. *Journal of Medicinal Food*. 2009. Vol. 12. P. 869–876. DOI: 10.1089/jmf.2008.0119
2. Ramling P., Meera M., Priyanka P. PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL REVIEW ON LAURUS NOBILIS. *Int. J. of Pharm. and Chem. Sci.* 2012. Vol. 1, Is. 2. P. 595-602.
3. Bilen S., Bulut M. EFFECT OF LAUREL (LAURUS NOBILIS) ON THE NON-SPECIFIC IMMUNE RESPONSES OF RAINBOW TROUT (ONCORHYNCHUS MYKISS, WALBAUM). *J. of Animal and Veterinary Advances*. 2010. Vol. 9, Is. 8. P. 1275-1277. DOI: 10.3923/java.2010.1275.1279
4. Ghannadi A. Lauri Folium. In: "Iranian Herbal Pharmacopoeia". Tehran: Publications of Iranian Ministry of Health, 2002. P. 136-143.
5. Moghtader M., Salari H. COMPARATIVE SURVEY ON THE ESSENTIAL OIL COMPOSITION FROM THE LEAVES AND FLOWERS OF LAURUS NOBILIS L. FROM KERMAN PROVINCE. *J. Ecol. Nat. Environ.* 2012. Vol. 4. P. 150-153. DOI: 10.5897/JENE11.126
6. Nasukhova N.M., Kononov D.A. DYNAMICS OF ACCUMULATION OF ESSENTIAL OIL IN THE LEAVES OF LAURUS NOBILIS L. FROM KERMAN PROVINCE. *J. Ecol. Nat. Environ.* 2012. Vol. 4. P. 150-153. DOI: 10.5897/JENE11.126

- КА НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА В ЛИСТЬЯХ ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014. № S. С. 94-95.
7. Diaz-Maroto M.C., Perez-Coello M.S., Cabezu-do M.D. EFFECT OF DRYING METHOD ON THE VOLATILES IN BAY LEAF (LAURUS NOBILIS L.) // *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 4520-4524. DOI: 10.1021/jf011573d
 8. Ozcan B., Esen M., Sangun M.K., Coleri A., Caliskan M. EFFECTIVE ANTIBACTERIAL AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF METHANOLIC EXTRACT OF LAURUS NOBILIS SEED OIL // *Journal of Environmental Biology*. 2010. Vol. 31. P. 637-641.
 9. Сенченко С.П., Насухова Н.М., Агова Л.А., Коновалов Д.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЭЖХ И КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОСТУНОЛИДА И ДЕГИДРОКОСТУСЛАКТОНА В ЛИСТЬЯХ ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014. № 4 (52). С. 18-20.
 10. Matsuda H., Kagerura T., Toguchida I., Ueda H., Morikawa T., Yoshikawa M. INHIBITORY EFFECTS OF SESQUITERPENE FROM BAY LEAF ON NITRIC OXIDE PRODUCTION IN LIPOPOLYSACCHARIDE-ACTIVATED MACROPHAGES: STRUCTURE REQUIREMENT AND ROLE OF HEAT SHOCK PROTEIN INDUCTION // *Life Sci.* 2000. Vol. 66. P. 2151-2157. DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00542-7
 11. Yoshikawa M., Shimoda H., Uemura T., Morikawa T., Kawahara Y., Matsuda H. ALCOHOL ABSORPTION INHIBITORS FROM BAY LEAF (LAURUS NOBILIS): STRUCTURE-REQUIREMENTS OF SESQUITERPENES FOR THE ACTIVITY. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 8. P. 2071-2077. DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00127-9
 12. Fang F., Sang Sh., Chen K.Y. Gossiau A., Ho C.-T., Rosen R.T. ISOLATION AND IDENTIFICATION OF CYTOTOXIC COMPOUNDS FROM BAY LEAF (LAURUS NOBILIS). *Food Chemistry*. 2005. Vol. 93. P. 497-501. DOI: 10.1016/j.foodchem.2004.10.029
 - Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Dynamics of the accumulation of essential oil in the leaves of the laurel]. [Bulletin of the Volgograd State Medical University]. 2014. No. S. P. 94-95. (In Russ.)
 7. Diaz-Maroto M.C., Perez-Coello M.S., Cabezu-do M.D. EFFECT OF DRYING METHOD ON THE VOLATILES IN BAY LEAF (LAURUS NOBILIS L.). *J. Agric. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 4520-4524. DOI: 10.1021/jf011573d
 8. Ozcan B., Esen M., Sangun M.K., Coleri A., Caliskan M. EFFECTIVE ANTIBACTERIAL AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF METHANOLIC EXTRACT OF LAURUS NOBILIS SEED OIL. *Journal of Environmental Biology*. 2010. Vol. 31. P. 637-641.
 9. Senchenko S.P., Nasukhova N.M., Agova L.A., Kononov D.A. ISPOLZOVANIE VE-HZHKH I KAPILLYARNOGO EHLEKTROFOREZA DLYA KOLICHESTVENNOGO OPREDELENIYA KOSTUNOLIDA I DE-GIDROKOSTUSLAKTONA V LISTYAH LAVRA BLAGORODNOGO [THE USE OF HPLC AND CAPILLARY ELECTROPHORESIS FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF COSTUNOLIDE AND DEHYDROCOSTUSLACTONE IN THE LEAVES OF THE LAUREL]. Bulletin of the volgograd state medical university [Bulletin of the Volgograd State Medical University]. 2014. No. 4 (52). P. 18-20. (In Russ.)
 10. Matsuda H., Kagerura T., Toguchida I., Ueda H., Morikawa T., Yoshikawa M. INHIBITORY EFFECTS OF SESQUITERPENE FROM BAY LEAF ON NITRIC OXIDE PRODUCTION IN LIPOPOLYSACCHARIDE-ACTIVATED MACROPHAGES: STRUCTURE REQUIREMENT AND ROLE OF HEAT SHOCK PROTEIN INDUCTION. *Life Sci.* 2000. Vol. 66. P. 2151-2157. DOI: 10.1016/S0024-3205(00)00542-7
 11. Yoshikawa M., Shimoda H., Uemura T., Morikawa T., Kawahara Y., Matsuda H. ALCOHOL ABSORPTION INHIBITORS FROM BAY LEAF (LAURUS NOBILIS): STRUCTURE-REQUIREMENTS OF SESQUITERPENES FOR THE ACTIVITY. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 8. P. 2071-2077. DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00127-9
 12. Fang F., Sang Sh., Chen K.Y. Gossiau A., Ho C.-T., Rosen R.T. ISOLATION AND IDENTIFICATION OF CYTOTOXIC COMPOUNDS FROM BAY LEAF (LAURUS NOBILIS). *Food Chemistry*. 2005. Vol. 93. P. 497-501. DOI: 10.1016/j.foodchem.2004.10.029

13. Коновалов Д.А., Насухова Н.М. СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ ЛИСТЬЕВ И ПЛОДОВ LAURUS NOBILIS L. (ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО) // *Фармация и фармакология*. 2014. № 2 (3). С. 23-33. DOI: 10.19163/2307-9266-2014-2-2(3)-23-33
14. Pech B., Bruneton J. ALKALOIDES OF LAURUS NOBILIS // *J. Nat. Prod.* 1982. Vol. 45. P. 560-563. DOI: 10.1021/np50023a008
15. Ouchikh O., Chahed T., Ksouri R., Taarit M.B., Faleh H., Abdelly C., Kchouk M.E., Marzouk B. THE EFFECTS OF EXTRACTION METHOD ON THE MEASURED TOCOPHEROL LEVEL AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF L. NOBILIS VEGETATIVE ORGANS. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2011. Vol. 24. P. 103–110. DOI: 10.1016/j.jfca.2010.04.006
16. Škerget M., Kotnik P., Hadolin M., Hraš A.R., Simonič M., Knez Z. PHENOLS, PROANTHOCYANIDINS, FLAVONES AND FLAVONOLS IN SOME PLANT MATERIALS AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITIES. *Food chemistry*. 2005. Vol. 89, Is. 2. P. 191-198. DOI: 10.1016/j.foodchem.2004.02.025
17. Papageorgiou V., Mallouchos A., Komaitis M. INVESTIGATION OF THE ANTIOXIDANT BEHAVIOUR OF AIR- AND FREEZE-DRIED AROMATIC PLANT MATERIALS IN RELATION TO THEIR PHENOLIC CONTENT AND VEGETATIVE CYCLE. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008. Vol. 56. P. 5743–5752. DOI: 10.1021/jf8009393
18. Dias M.I., Barros L., Duenas M. Alves R.C., Oliveira M.B., Santos-Buelga C., Ferreira I.C.. NUTRITIONAL AND ANTIOXIDANT CONTRIBUTIONS OF LAURUS NOBILIS L. LEAVES: WOULD BE MORE SUITABLE A WILD OR A CULTIVATED SAMPLE? *Food chemistry*. 2014. Vol. 156. P. 339-346. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.01.122
13. Konovalov D.A., Nasukhova N.M. SESQUITERPENE LACTONES OF LEAVES AND FRUITS OF LAURUS NOBILIS L. (LAUREL). *Pharmacy and pharmacology*. 2014. No. 2 (3). P. 23-33. DOI: 10.19163/2307-9266-2014-2-2(3)-23-33 (In Russ.)
14. Pech B., Bruneton J. ALKALOIDES OF LAURUS NOBILIS. *J. Nat. Prod.* 1982. Vol. 45. P. 560-563. DOI: 10.1021/np50023a008
15. Ouchikh O., Chahed T., Ksouri R., Taarit M.B., Faleh H., Abdelly C., Kchouk M.E., Marzouk B. THE EFFECTS OF EXTRACTION METHOD ON THE MEASURED TOCOPHEROL LEVEL AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF L. NOBILIS VEGETATIVE ORGANS. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2011. Vol. 24. P. 103–110. DOI: 10.1016/j.jfca.2010.04.006
16. Škerget M., Kotnik P., Hadolin M., Hraš A.R., Simonič M., Knez Z. PHENOLS, PROANTHOCYANIDINS, FLAVONES AND FLAVONOLS IN SOME PLANT MATERIALS AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITIES. *Food chemistry*. 2005. Vol. 89, Is. 2. P. 191-198. DOI: 10.1016/j.foodchem.2004.02.025
17. Papageorgiou V., Mallouchos A., Komaitis M. INVESTIGATION OF THE ANTIOXIDANT BEHAVIOUR OF AIR- AND FREEZE-DRIED AROMATIC PLANT MATERIALS IN RELATION TO THEIR PHENOLIC CONTENT AND VEGETATIVE CYCLE. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008. Vol. 56. P. 5743–5752. DOI: 10.1021/jf8009393
18. Dias M.I., Barros L., Duenas M. Alves R.C., Oliveira M.B., Santos-Buelga C., Ferreira I.C.. NUTRITIONAL AND ANTIOXIDANT CONTRIBUTIONS OF LAURUS NOBILIS L. LEAVES: WOULD BE MORE SUITABLE A WILD OR A CULTIVATED SAMPLE? *Food chemistry*. 2014. Vol. 156. P. 339-346. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.01.122

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* * *

Насухова Наида Махмудовна – аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорского медицинского-фармацевтического института – филиала

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

* * *

Nasukhova Naida Mahmudovna – postgraduate student of the Chair of Pharmacognosy at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия. E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Шевчук Оксана Михайловна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией ароматических и лекарственных растений ФГБУН «НБС-ННЦ», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений. E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru

Логвиненко Лидия Алексеевна – научный сотрудник лаборатории ароматических и лекарственных растений ФГБУН «НБС-ННЦ», пгт. Никита, Республика Крым. Область научных интересов: интродукция и селекция лекарственных растений, куратор коллекции лекарственных растений.

Для цитирования: Насухова Н.М., Шевчук О.М., Логвиненко Л.А. ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛАВРА БЛАГОРОДНОГО. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):150-163. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-150-163

Поступила в редакцию: 10.01.2017

Принята к печати: 28.02.2017

– branch of Volgograd State Medical University. Reserch interests: phytochemistry, pharmacognosy. E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Shevchuk Oksana Mikhailovna – Doctor of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Aromatic and Medicina Plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Reserch interests: introduction and selection of medicinal plants. E-mail: oksana_shevchuk1970@mail.ru.

Logvinenko Lidiya Alekseevna – scientific worker of the laboratory of aromatic medicinal plants in Nikitsky Botanic Garden, Nikita, Republic of Crimea. Reserch interests: introduction and selection of medicinal plants, supervisor of the medicinal plants collection.

For citation: Nasuhova N.M., Shevchuk O.M., Logvinenko L.A. INVESTIGATION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN EXTRACTS FROM THE LEAVES OF LAURUS NOBILIS L. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):150-163. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-150-163

Received: 10.01.2017

Accepted for publication: 28.02.2017

УДК 547.918

**ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОКАПСУЛ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ И ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ**

**Б.Х. Мусабаева¹, К.Б. Мурзагулова^{1,2}, М.Е. Ким²,
В.А. Изумрудов³, З.Ж. Арипжанова¹**

¹Кафедра химии и химических технологий Государственного университета имени Шакарима, 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Глинки, 20а

²ТОО «Фармацевтическая компания Ромат», 140000, Республика Казахстан, Павлодарская область, г. Павлодар, ул. Камзина, 33

³Кафедра высокомолекулярных соединений Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1
E-mail: kaf.him@post.semgu.kz

**ENCAPSULATION OF ANTITUBERCULAR DRUGS
BY BIOPOLYMERS AND POLYELECTROLYTE MULTILAYERS**

**B.H. Mussabayeva ¹, K.B. Murzagulova ¹, M.E. Kim ²,
V.A. Izumrudov ³, Z.Zh. Aripzhanova ¹**

¹Department of Chemistry, Shakarim State University of Semey, 20a, Glinka St., Semey 071400, Republic of Kazakhstan

²Ph C “Romat”, 33, Karamzina St., Pavlodar region, Pavlodar, 140000, Republic of Kazakhstan

³Department of High Molecular Compounds, Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskiye Gory St., Moscow, 119991, Russia
E-mail: kaf.him@post.semgu.kz

Проблема лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза является сложной и актуальной: стандартом лечения предусмотрен прием пациентом шести наименований антибиотиков, т.е. до двадцати таблеток в сутки. Это вызывает тяжелые побочные эффекты, в том числе из-за образования в организме токсичных продуктов взаимодействия лекарственных препаратов. Поэтому важно, чтобы одни препараты растворялись в желудке, а другие – в кишечнике, что приведет к повышению биодоступности, уменьшению дозировки, и, как следствие, к снижению токсичности. Интерес представляет создание систем направленной доставки лекарственных средств, имеющих контролируемое высвобождение и минимизацию побочных эффектов. Одним из методов является включение в полиэлектrolитные мультислои. **Целью** данной работы являлось микрокапсулирование противотуберкулезных препаратов в полиэлектrolитные мультислои на основе биополимеров, изучение растворимости микрокапсул при значениях pH, моделирующих различные участки желудочно-кишечного тракта. **Материалы и методы.** Для получения микрокапсул использованы лекарственные препараты: изониазид, пипразинамид, моксифлоксацин и биополимеры – геллан, пектин и альгинат натрия, хитозан и декстрансульфат,

а также эудрагит S. Полученные микрокапсулы изучены методом растровой электронной микроскопии. Количественное определение эффективности включения лекарственных препаратов в микрокапсулы проводили фармакопейными методами. **Результаты и обсуждение.** Показана возможность микрокапсулирования противотуберкулезных препаратов пиразинамида, изониазида и моксифлоксацина посредством покрытия полиэлектролитными мультислоями. Установлено, что эффективность включения повышается с увеличением концентрации биополимера в ряду изониазид < пиразинамид < моксифлоксацин. При pH=7,4 степень высвобождения препаратов из микрокапсул, без нанесенных мультислоев, составила за 12 часов – более 80%, т.е. пролонгация – 12 часов. В случае микрокапсул, покрытых полиэлектролитными мультислоями: за 12 часов – 50-55%, за 18 часов – более чем 80-87%. **Заключение.** Показана возможность получения микрокапсул противотуберкулезных препаратов с использованием биополимеров с покрытием полиэлектролитными слоями, обладающих пролонгированным действием до 18 часов, что в 1,5 раза больше, чем без покрытия.

Ключевые слова: противотуберкулезные лекарственные средства, микрокапсулы, полиэлектролитные мультислои

The problem of drug-resistant tuberculosis treatment is complex and urgent: the standard of treatment includes the oral administration of six names of antibiotics, i.e. up to twenty tablets a day by the patient. This causes severe side effects, including those appeared due to the formation of toxic products of drug interactions in the body. Therefore, it is important that some drugs dissolve in a stomach, and others – in the intestine, which will lead to increased bioavailability, reduced dosage and toxicity. The development of targeted delivery systems for drugs with controlled release, targeted delivery and minimization of side effects are of interest. One of the promising methods is polyelectrolytic multilayers and the technology of creating such layers by a step-by-step adsorption of heterogeneously charged polyelectrolytes. **The aim** of this article is the microencapsulation of anti-tuberculous drugs into biopolymers coated with polyelectrolytic multilayers, and the solubility study of microcapsules at pH values simulating various parts of the gastrointestinal tract. **Materials and methods.** Drugs as isoniazide, pyrazinamide, moxifloxacin, and biopolymers: gellan, pectin and sodium alginate, chitosan and dextran sulfate, as well as Eudragit S are used to prepare microcapsules. The obtained microcapsules are studied by a method of scanning electron microscopy. Quantitative determination of the effectiveness of the inclusion of drugs in microcapsules was carried out using pharmacopoeial methods. **Results and discussion.** The inclusion efficiency rises with an increase of biopolymer concentration. The inclusion efficiency increases in the row isoniazide < pyrazinamide < moxifloxacin. The possibility of microencapsulation of anti-tuberculosis drugs of pyrazinamide, isoniazide and moxifloxacin by means of coating with polyelectrolytic multilayers is shown. At pH = 7.4, the degree of release of the drugs from microcapsules without applied multilayers for 12 hours was more than 80%, i.e. the prolongation was 12 hours. In the case of microcapsules coated with polyelectrolytic multilayers: for 12 hours – 55/50%, for 18 hours – more than 87/80%. **Conclusion.** The possibility of preparation of microcapsules of anti-tuberculosis drugs using biopolymers coated with polyelectrolytic layers, having a prolonged action is up to 18 hours, 1.5 times greater than that without coating.

Keywords: anti-tuberculosis drugs, capsule, biopolymers, polyelectrolytic multilayers

Введение. Проблема лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза является сложной и актуальной: стандартом лечения предусмотрен прием пациентом шести наименований антибиотиков, т.е. до двадцати таблеток в сутки. Это вызывает тяжелые побочные эффекты, в том числе из-за образования в организме токсичных продуктов взаимодействия лекарственных препаратов. Поэтому важно, чтобы одни препараты растворялись в желудке, а другие – в кишечнике, что приведет к повышению биодоступности, уменьшению дозировки и к снижению токсичности [1].

В последнее время изучены возможности использования различных систем доставки для создания противотуберкулезных лекарственных препаратов: полимерные композиты, микрочастицы, наночастицы, липосомы, заполненные и полые капсулы [2-12]. В большинстве случаев в качестве модели рассматривался рифампицин [5-8, 11-12].

Pandey R. с соавторами [10] изучили совместное капсулирование трех противотуберкулезных препаратов первого ряда (рифампицин, изониазид, пиразинамид) в наночастицы поли-DL-лактид-ко-гликолида. Авторами [11] были получены хитозан-альгинатные микрокапсулы, содержащие противотуберкулезные лекарственные препараты: рифампицин, изониазид или пиразинамид в соотношении препарат : альгинат : хитозан (1:2:2). Показано, что препараты высвобождаются из таких микрокапсул в течение 72 часов.

В литературе описаны результаты включения противотуберкулезных лекарственных препаратов в многослойные капсулы. Так, рифампицин вводили в капсулы из поливинилпирролидона и полиметакриловой кислоты из 8 слоев размером несколько микрон. В нейтральной среде лекарственное вещество высвобождалось на 90% [8].

Introduction. The problem of drug resistant tuberculosis treatment (DR-TB) is difficult and timely. The standard of treatment of DR-TB has provided reception of 6 antibiotics by the patient, i.e. 20 tablets each day. It causes heavy side effects because of the formation of toxic products in organism as a result of drugs interaction. It is important that some drugs were dissolved in a gastric, and others were soaked up in intestines that lead to the increase of bioavailability, reduction of a dosage, and decrease in toxicity [1].

Recently, the possibilities of different drug delivery systems usage (DDS) for antituberculosis drugs has been studied more: polymeric composites, microparticles, nanoparticles, liposomes, the hollow and filled capsules [2-12]. As a model of antituberculosis drug rifampicin has been more studied [5-8, 11-12].

Evaluation of three first-line antituberculosis drugs (rifampicin, isoniazide, and pyrazinamide) co-encapsulated in poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles was carried out by Pandey et al [10]. The authors [11] have prepared the chitosan-alginate microcapsules containing antituberculosis drugs rifampicin, isoniazide or pyrazinamide in the ratio drug: alginate: chitosan 1:2:2. They have shown that drug release from microcapsules happens within 72 hours.

Some results of the inclusion of antituberculosis drugs in multilayer capsules are described in the literature. So, rifampicin was included in multilayered capsules at pH=2 to the capsules of polyvinylpyrrolidone and poly(methacrylic) acid formed by 8 layers having several microns size. In neutral media, up to 90% of the preparation was released [8].

Несмотря на наличие определенного количества работ в этом направлении, до настоящего времени полностью решить проблему не удастся. По этой причине внимание уделяется разработке систем адресной доставки лекарственных средств, имеющих контролируемое высвобождение и минимизацию побочных эффектов. Одним из перспективных методов является технология создания полиэлектролитных мультислоев путем постадийной адсорбции разноименно заряженных полиэлектролитов – LbL (Layer-by-Layer Electrostatic Self-Assembly, LbL ESA) [13]. К преимуществам материалов на основе полиэлектролитных капсул можно отнести защиту от возможного влияния окружающей среды; растворимость в различных растворителях, которая регулируется изменением внешнего слоя (гидрофобные слои увеличивают растворимость в маслах, гидрофильные слои повышают водорастворимость).

Для создания новых средств доставки биологически активных веществ интерес представляют синтетические и природные полимеры, в частности, полисахариды, полимолочная и полигликолевая кислоты, полилактиды, полиакрилаты, полиэтиленгликоль и его аналоги и др. Тонкие полимерные пленки высвобождают биологически активные вещества в ответ на изменение параметров окружающей среды (pH, температура и ионная сила раствора, электронное и магнитное поля). Имеются данные по микрокапсулированию противотуберкулезных лекарственных препаратов полиэлектролитными мультислоями LbL (техника слой за слоем). С помощью этой технологии были получены хитозан-декстрансульфатные микрокапсулы с рифампицином с использованием диоксида кремния в качестве ядра с высвобождением рифампицина при pH=1,2 и pH=7,4 в течение 72 часов [12].

Despite the presence of a certain number of works in this direction attempts to resolve the problem completely fail until the present. For this reason, attention is devoted to the development of systems for targeted drug delivery with controlled release and minimizing side effects. One of the promising methods is the polyelectrolyte multilayers creating technology by sequential adsorption of oppositely charged polyelectrolytes – LbL (Layer-by-Layer Electrostatic Self-Assembly, the LbL ESA) [13]. The advantages of the materials based on polyelectrolyte capsules include protection from possible environmental effects; solubility in various solvents, which is adjusted by changing the outer layer (hydrophobic layers increase the solubility in oils, hydrophilic layers to improve water-solubility).

To create new delivery vehicles of biologically active substances of interest are synthetic and natural polymers, particularly polysaccharides, are and polyglycolic acid, polylactide, polyacrylates, polyethylene glycol and its analogs, etc. A thin polymer film release biologically active substances in response to changing environmental parameters (pH, temperature and ionic strength of the solution, electronic, and magnetic field). However, there are very few literary data on encapsulation of antitubercular drugs by polyelectrolytic multilayers. In chitosan-dextran sulfate hollow capsules were prepared by LbL-technique (Layer-by-Layer, Electrostatic Self-Assembly, LbL ESA) using silica particles. Anti-tuberculosis drug, rifampicin encapsulated into prepared hollow capsules. The microcapsules exhibited sustained release of rifampicin over 72 hours at pH=1.2 and pH=7.4 [12].

Целью данной работы является микрокапсулирование противотуберкулезных препаратов в биополимеры с использованием технологии покрытия полиэлектролитными мультислоями и изучение растворимости микрокапсул при значениях pH, моделирующих различные участки желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. Для получения микрокапсул в качестве контейнеров использованы природные полимеры геллан, пектин и альгинат натрия. В работе использован низкоацетилованный геллан (производство Китай), низкометоксилированный пектин со степенью этерификации 20-40% и альгинат натрия (производства Sigma-Aldrich). Для получения мультислоев выбраны катионный полиэлектролит хитозан и анионные полиэлектролиты декстрансульфат и эудрагит S. В работе использован хитозан водорастворимый, ≥ 8000 Да (ЗАО «Биопрогресс») и декстрансульфат натрия (ДС), 500 кДа (Sigma-Aldrich), эудрагит S.

Субстанции противотуберкулезных лекарственных препаратов изониазида и пиразинамида (производства Shanghai International Pharmaceutical Co), моксифлоксацина гидрохлорид (производства ТОО «Павлодарский фармацевтический завод»).

Микрокапсулы получали методом иотропного гелеобразования. Используются следующие концентрации биополимеров: концентрации биополимеров 1% и 3% раствор геллана, 1% и 2% раствор пектина, 2% и 3% раствор альгината натрия. Для микрокапсулирования использованы 0,01 г/мл раствор пиразинамида, 0,02 г/мл растворы моксифлоксацина и изониазида. Раствор биополимера нагревали с раствором препарата (пиразинамид, моксифлоксацин или изониазид) до 90°C. Известно, что иотропное гелеобразование происходит в присутствии солей металлов. Оптимальной средой

The aim of this work is the encapsulation of anti-tuberculosis drugs in the biopolymers coated with polyelectrolytic multilayers, and evaluation of drug release at values pH, modeling various sites of a gastrointestinal tract.

Materials and methods. The natural polymers: low-acetylated gellan (China produced), LM (low methoxyl) pectin, and sodium alginate (Sigma-Aldrich) were used as the containers for capsules. For preparation multilayers cationic polyelectrolyte chitosan (Hit) water-soluble, ≥ 8000 Da (Bioprogress, Moscow), anionic polyelectrolytes sodium dextran sulphate (DS), 500 kDa (Sigma-Aldrich) were chosen. Substances of antitubercular drugs isoniazide and pyrazinamide (Shanghai International Pharmaceutical Co produced), a moxifloxacin hydrochloride (Pavlodar Pharmaceutical Plant, Kazakhstan produced).

Microcapsules were obtained by the method of ionotropic gelation. The following concentrations of biopolymers: 1% and 3% gellan gum solution, 1% and 2% pectin solution, 2% and 3% sodium alginate solution were used. For microencapsulation 0.01 g/ml solution of pyrazinamide, 0.02 g/ml solutions of moxifloxacin and isoniazide were used. The biopolymer solution was heated with a solution of the drugs (pyrazinamide, moxifloxacin, or isoniazide) to 90°C. It is known that ionotropic gelation occurs in the presence of metal salts. The opti-

для получения микрокапсул является раствор соли двухвалентного металла. Нами выбран раствор хлорида кальция в концентрации 1%.

Полученную смесь: раствор биополимера и лекарственного препарата, по каплям вносили в раствор кальция хлорида. Микрокапсулы выдерживали в течение 10 мин в растворе кальция хлорида, затем пропускали через сито и промывали 20 мл дистиллированной воды, подсушивали на воздухе, а раствор использовали для определения эффективности включения лекарственного вещества.

Количественное определение эффективности включения лекарственных препаратов в микрокапсулы проводили фармакопейными методами: содержание пиразинамида и моксифлоксацина определяли методом спектрофотометрии на приборе Specord 210 (Германия) при длине волны 268 нм и 295 нм, изониазида – методом броматометрии [14].

Покрывание капсул полиэлектролитными мультислоями проводили методом LbL, последовательно погружая их в водный раствор хитозана и в раствор декстрансульфата в хлориде натрия или в раствор эудрагита S. После погружения в каждый полиэлектролит микрокапсулы дважды промывали водой. Эту процедуру повторяли пять или десять раз. Таким образом, получались пять или десять бислоев из положительно и отрицательно заряженных полиэлектролитов. Использованы 0,5% водный раствор хитозана, 0,5% раствор декстрансульфата в хлориде натрия, 0,5% раствор эудрагита S.

Дзета-потенциал полиэлектролитных слоев определяли с помощью динамического лазерного светорассеяния на приборе Malvern Zetasizer Nano ZS90 (Великобритания).

Структуру микрокапсул изучали методом сканирующей электронной микроскопии на низковакуумном растровом

mal phase for microcapsules is a solution of the salt of divalent metal. We have chosen the solution of calcium chloride at a concentration of 1% for this purpose.

The mixture of biopolymer and drug dropwise introduced into the solution of calcium chloride. Microcapsules were kept for 10 min in a solution of calcium chloride, then passed through a sieve and washed with 20 ml of distilled water, dried in air at the ambient temperature. The solution was used to determine the effectiveness of substances incorporating.

The encapsulation efficiency was determined by Pharmacopoeia methods: pyrazinamide and moxifloxacin on the spectrophotometer (Specord 210, Germany) at 268 nm and 295 nm, isoniazide by a bromatometric method [14].

The coating of capsules by polyelectrolytic multilayers was carried out by LbL-technique, consistently immersing them in water solution of a chitosan and in dextran sulphate solution in sodium chloride. After immersion in each polyelectrolyte capsules twice washed distilled water. This procedure was repeated by 5 or 10 times. Thus, 5 or 10 bilayers of oppositely charged polyelectrolytes have been formed.

Dzeta-potential of each polyelectrolytic layer was measured by dynamic laser light scattering method on the Malvern Zetasizer Nano ZS90 (Great Britain).

The surface morphology of the capsules was studied by scanning electronic microscopy on a low-vacuum raster electronic mi-

электронном микроскопе «JEOL» фирмы «JSM-6390 LV» (Япония).

Тесты *in vitro* на растворение и высвобождение препаратов из микрокапсул при разных значениях pH проводили в соответствии с требованиями [14], используя прибор «Тестер растворимости» (Erweka, Германия) с корзинкой. Объем среды растворения – 600 мл, температура среды растворения – $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – до 12 часов, повторность опытов 3 раза. Тесты проводились в среде желудка (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, pH=1,2) и кишечника (фосфатный буфер, pH=7,4). Концентрации пиразинамида, моксифлоксацина и изониазида определяли методом УФ-видимой спектроскопии при длине волны 268, 295 и 263 нм. Повторность всех количественных определений была трехкратной.

Результаты и обсуждение. Методом ионотропного гелеобразования получены микрокапсулы изониазида, пиразинамида и моксифлоксацина на основе биополимеров: геллана, пектина и альгината натрия. Получаются прозрачные микрокапсулы со средним диаметром 1,5-2,0 мм. Микрокапсулы на основе пектина получают неправильной вытянутой формы, остальные микрокапсулы правильной сферической формы примерно одинакового диаметра. Также установлено, что альгинатные микрокапсулы нужно получать при значении pH=5, при других значениях pH микрокапсулы оказались нестабильными. Визуально наблюдалось, что после покрытия мультислоями прозрачные микрокапсулы покрылись матовой пленкой. Нанесение каждого слоя подтверждалось измерением дзета-потенциала поверхности микрокапсулы. После нанесения хитозана, дзета-потенциал имеет положительный знак, после нанесения декстрансульфата или эудра-

croscope of “JEOL” of JSM-6390 LV (Japan).

In vitro drug release studies carried out according to Pharmacopoeia requirements [13], using the dissolution apparatus (Erweka, Germany) at temperature $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ and the rotation speed 100 rpm. The tests were performed at gastric pH (0.1N HCl, pH=1.2) and intestinal pH (phosphate buffer, pH=7.4). Pyrazinamide, moxifloxacin and isoniazide concentration were determined by UV-Visible spectrophotometric method at 268, 295 and 263 nm. All quantitative analyses were repeated 3 times.

Results and discussion. By the method of ionotropic gelation microcapsules of isoniazid, pyrazinamide, and moxifloxacin on the basis of biopolymers: gellan gum, pectin and sodium alginate were obtained. Transparent microcapsules with an average diameter of 1.5-2.0 mm were obtained. Microcapsules on the basis of pectin obtained irregular elongated shape. The remaining microcapsules are of spherical shape approximately the same diameter. It is found that alginate capsules need to be prepared only at pH =5, at other pH values the prepared capsules were unstable.

It was visually observed that after coating the transparent multilayer microcapsules covered with frosted film. The application of each layer was confirmed by measuring the Zeta potential of the surface of the microcapsules. After application of chitosan, Zeta potential is positive after deposition of

гита S дзета-потенциал имеет отрицательный знак.

На рисунке 1 представлены микрофотографии микрокапсулы, полученные на электронном микроскопе. Справа отчетливо видна граница между гелланом и полиэлектролитными мультислоями.

dextran sulfate or Eudragit's Zeta potential has a negative sign.

The microphotographs of the capsule are presented in the figure 1. On the right, the border between gellan and polyelectrolytic multilayers is clearly visible.

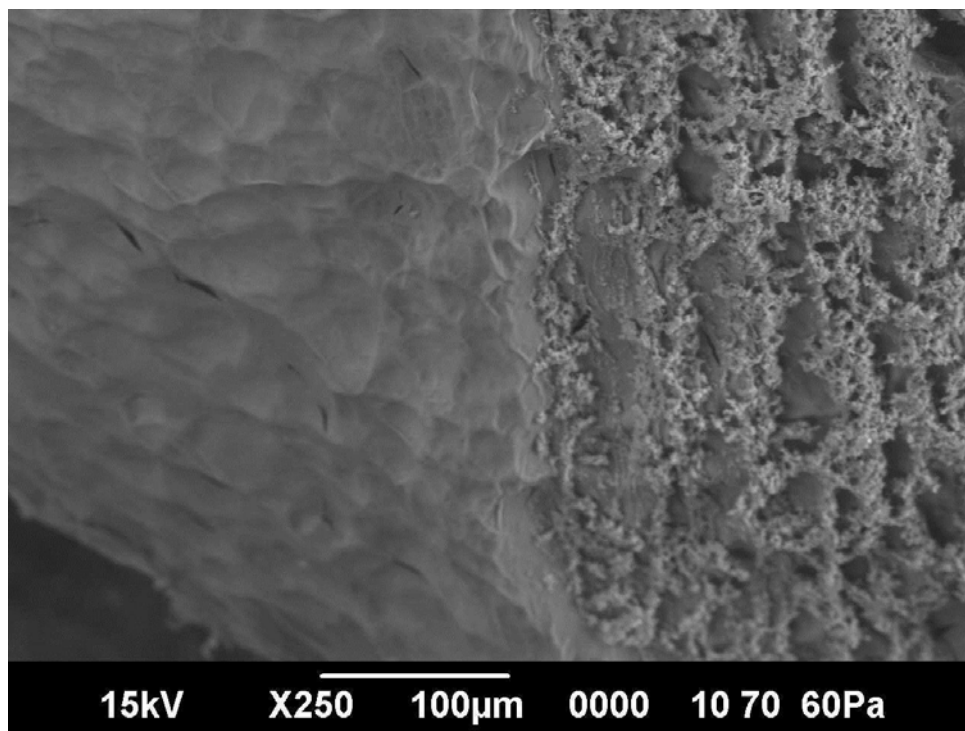


Рисунок 1 – Микрокапсулы геллан-изониазид, покрытые полиэлектролитными мультислоями из хитозана и декстрансульфата

Figure 1 – Gellan-isoniazide capsule is coated by polyelectrolytic multilayers of chitosan and dextran sulfate

Результаты определения эффективности включения препаратов в капсулы, приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, эффективность включения повышается с увеличением концентрации биополимера. Она увеличивается в ряду изониазид<пиразинамид<моксифлоксацин.

Исследования высвобождения препаратов из геллановых микрокапсул комбинации пиразинамида и моксифлоксацина в условиях, моделирующих среды желудочно-кишечного тракта человека показали, что в кислой среде при pH=1,2 (соответствует желудку) микрокапсулы не растворялись в течение суток.

Results of encapsulation efficiency determination are given in tab. 1.

As seen from the table 1, generally encapsulation efficiency increases with the increase of biopolymer concentration. Encapsulation efficiency increases among isoniazide<pyrazinamide<moxifloxacin.

Study of drugs (the combination of pyrazinamide and moxifloxacin) release from gellan microcapsules in conditions simulating the environment of the gastrointestinal tract showed that in acidic medium at pH=1,2 (corresponds to stomach) of the microcapsules did not dissolve during the 24 h.

Таблица 1 – Эффективность включения препаратов в микрокапсулы
Table 1 – The effectiveness of the inclusion of drugs encapsulation

Матрица капсулы / Capsule matrix	Эффективность включения лекарственных препаратов, % / Efficiency of drug encapsulation, %		
	Пиразинамид / Pyrazinamide	Моксифлоксацин / Moxifloxacin	Изониазид / Isoniazide
1% геллан / 1% gellan	22.67 ± 1.44	31.00 ± 2.49	26.33 ± 1.44
3% геллан / 3% gellan	25.00 ± 2.49	49.67 ± 1.44	22.00 ± 2.49
1% пектин / 1% pectin	17.00 ± 3.05	39.00 ± 2.49	35.33 ± 1.44
2% пектин / 2% pectin	46.33 ± 1.44	51.67 ± 1.44	35.67 ± 1.44
2% альгинат / 2% alginate	24.33 ± 4.54	30.07 ± 2.61	13.72 ± 4.41
3% альгинат / 3% alginate	26.53 ± 3.09	50.60 ± 1.64	19.43 ± 2.93

При pH=7,4 степень высвобождения препаратов из микрокапсул, без нанесенных мультислоев, составила за 4 часа около 30% активного ингредиента, за 8 часов около 50%, за 12 часов – более 80%. Пролонгация составила 12 часов, что обеспечивает присутствие терапевтических доз лекарственных препаратов в течение дня. Однако, такая степень пролонгации недостаточна, поскольку препараты токсичны. В случае микрокапсул, покрытых полиэлектролитными мультислоями (5/10 бислоев), при pH=7,4 наблюдалось более пролонгированное высвобождение: за 6 часов 30-34% активного вещества, за 12 часов – 50-55%, за 18 часов – более, чем 80-87%. Таким образом, в этом случае пролонгация составила более 18 часов, т.е. в 1,5 раза больше, чем без мультислоев. Пролонгация выше, чем больше бислоев.

Исходные активные ингредиенты пиразинамид, моксифлоксацин и изониазид быстро растворяются, всасываются в желудочно-кишечном тракте и выводятся из организма, поэтому больные вынуж-

At pH =7.4 extent of drug release (%) without coating polyelectrolytic multilayers has made of capsules in 4 hours about 30% of active agent, in 8 hours – about 50%, for 12 hours – more than 80% (pH =1,2, pH =4,5 and pH =6,8). Prolongation amounted to 12 hours. The drugs stated above are applied daily once a day. The therapeutic dose remains in an organism of patients within 12 hours. Prolongation of 12 hours provides presence of therapeutic doses within a day. However such extent of prolongation is insufficient for anti-tuberculosis drugs as they are very toxic. In case of the capsules coated with polyelectrolytic multilayers (5/10 bilayers of each polyelectrolyte) at pH =7.4 more prolonged release was observed: in 6 hours is released by 34/30% of active agent, in 12 hours – 55/50%, in 18 hours – more than 87/80%. In this case prolongation is over 18 hours, 1,5 times more, than without multilayers. The prolongation is longer if more number of bilayers.

Initial active ingredients pyrazinamide, moxifloxacin and isoniazide are quickly dissolved and quickly soaked up in gastro-

дены принимать их ежедневно. Разработанная нами пролонгированная форма препаратов может поддерживать терапевтическую концентрацию в организме более длительное время, что позволит уменьшить частоту приема препаратов и снизить их токсическое воздействие.

Заключение. Таким образом, проведено микрокапсулирование противотуберкулезных лекарственных препаратов биополимерами и полиэлектролитами последовательной адсорбцией противоположно заряженных полиэлектролитов из растворов с образованием полиэлектролитных мультислоев (так называемая техника LbL). Показана возможность использования для микрокапсулирования биоразлагаемых и биосовместимых полимеров. Данным методом можно добиться контролируемого высвобождения противотуберкулезных лекарственных препаратов в среде кишечника. Доказано, что полиэлектролитное микрокапсулирование позволяет получать пролонгированные формы противотуберкулезных препаратов для перорального применения.

Благодарности. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан, грант №0794/ГФ4.

Библиографический список

1. WHO Global tuberculosis report 2015: URL: <http://who.int/tb/publications>. (дата обращения: 19. 02. 2016).
2. Pavlukhina S., Sukhishvili S. POLYMER ASSEMBLIES FOR CONTROLLED DELIVERY OF BIOACTIVE MOLECULES FROM SURFACES // *Adv Drug Deliv Rev*. 2011. Vol. 63. P. 822-836. DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.017
3. Kaur Kirtipal, Gupta Anuj, R.K. Narang, R.S.R. Murthy. NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS: DESIRED FEAT FOR TUBERCULOSIS // *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* 2010. Vol. 1. No. 2. P. 145-163.
4. Soike T., Streff A.K., Guan C., Ortega R., Tantawy M., Pino C., Shastri V.P. ENGINEER-

intestinal tract and also quickly removed from an organism. Therefore, patients are forced to accept them daily. The developed prolonged shape will be kept by therapeutic concentration a long time, so it is possible to reduce the frequency of drugs, using that will lead to decrease in toxic effects.

Conclusions. Thus, the microencapsulation of antituberculosis drugs with biopolymers and polyelectrolytes by sequential adsorption of oppositely charged polyelectrolytes from solution with of polyelectrolyte multilayers (the so-called LbL technique) formation was carried out. It is shown that the use of microencapsulation with biodegradable and biocompatible polymers. By this method it is possible to achieve a controlled release of antituberculosis drugs in the environment of the intestine. It is proved that the polyelectrolyte microencapsulation allows to obtain a prolonged form of anti-TB drugs for oral administration.

Acknowledgements. This study was performed with the financial support of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan, grant №0794/GF4.

References

1. WHO Global tuberculosis report 2015: URL: <http://who.int/tb/publications>. (19. 02. 2016)
2. Pavlukhina S., Sukhishvili S. POLYMER ASSEMBLIES FOR CONTROLLED DELIVERY OF BIOACTIVE MOLECULES FROM SURFACES. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011. Vol. 63. P. 822-836. DOI: 10.1016/j.addr.2011.03.017
3. Kaur Kirtipal, Gupta Anuj, R.K. Narang, R.S.R. Murthy. NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS: DESIRED FEAT FOR TUBERCULOSIS. *J. Adv. Pharm. Tech. Res.* 2010. Vol. 1. No. 2. P. 145-163.
4. Soike T., Streff A.K., Guan C., Ortega R., Tantawy M., Pino C., Shastri V.P. ENGINEERING A MATERIAL SURFACE FOR DRUG DELIVERY AND IMAGING USING LAYER-BY-LAYER ASSEMBLY OF FUNCTION-

- ING A MATERIAL SURFACE FOR DRUG DELIVERY AND IMAGING USING LAYER-BY-LAYER ASSEMBLY OF FUNCTIONALIZED NANOPARTICLES // *Advanced Materials*. 2010. Vol. 22. No. 12. P. 1392–1397. DOI:10.1002/adma.200903069
5. Garcia-Contreras L., Sethuraman V., Kazantseva M., Godfrey V., Hickey A.J. EVALUATION OF DOSING REGIMEN OF RESPIRABLE RIFAMPICIN BIODEGRADABLE MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN THE GUINEA PIG // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 58. 2006. P. 980-986. DOI: 10.1093/jac/dkl369
 6. Farnaz E., Mahdi H., Mazda R., Samadi N., Atyabi F., Dinarvand R. PREPARATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY EVALUATION OF RIFAMPICIN-LOADED POLY LACTIDE-CO-GLYCOLIDE NANOPARTICLES // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2007. Vol. 3. No. 2. P. 161-167. DOI: 10.1016/j.nano.2007.03.003
 7. Muthu M., Vetrivelvan S., Narra Kishore Yadav, Raja MD, Senthil Kumar C., Mohamed Raffick M., Vignesh M., Selvakumar K., Joysa Ruby J., Parkavi V. PREPARATION AND EVALUATION OF ALGINATE/CHITOSAN PARTICULATE SYSTEM FOR RIFAMPICIN RELEASE // *International Journal of Pharmacy & Therapeutics*. 2012. V. 3. No. 2. P. 215-220.
 8. Anil Kumar K.N., Basu Ray S., Nagaraja V., Raichur Ashok M. ENCAPSULATION AND RELEASE OF RIFAMPICIN USING POLY(VINYL PYRROLIDONE)-POLY(-METHACRYLIC ACID) POLYELECTROLYTE CAPSULES // *Materials Science and Engineering*. Vol. 29. No. 8. 2009. P. 2508-2513. DOI: 10.1016/j.msec.2009.07.019
 9. Мустафин Р.И., Буховец А.В., Гарипова В.Р., Ситенков А.Ю., Шамсутдинова А.Р., Кеменова В.А., Ромбаут П., Ван ден Моотер Г. СПАВННТЛЬННН ОЦЕНКА НОВЫХ НОСИТЕЛЕЙ ДЛН КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ EUDRAGIT® EPO/L100 ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ // *Хим.-фарм. журнал*. 2012. Т. 46. № 8. Р. 42-46.
 10. Pandey R, Sharma A, Zahoor A, Sharma S, Khuller GK, Prasad B. POLY (D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) NANOPARTICLE-BASED INHALABLE SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEM FOR EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS // *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. Vol. 52. P. 981-986. DOI: 10.1093/jac/dkg477
 - ALIZED NANOPARTICLES. *Advanced Materials*. 2010. Vol. 22. No. 12. P. 1392–1397. DOI:10.1002/adma.200903069
 5. Garcia-Contreras L., Sethuraman V., Kazantseva M., Godfrey V., Hickey A.J. EVALUATION OF DOSING REGIMEN OF RESPIRABLE RIFAMPICIN BIODEGRADABLE MICROSPHERES IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN THE GUINEA PIG. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Vol. 58. 2006. P. 980-986. DOI: 10.1093/jac/dkl369
 6. Farnaz E., Mahdi H., Mazda R., Samadi N., Atyabi F., Dinarvand R. PREPARATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY EVALUATION OF RIFAMPICIN-LOADED POLY LACTIDE-CO-GLYCOLIDE NANOPARTICLES. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2007. Vol. 3. No. 2. P. 161-167. DOI: 10.1016/j.nano.2007.03.003
 7. Muthu M., Vetrivelvan S., Narra Kishore Yadav, Raja MD, Senthil Kumar C., Mohamed Raffick M., Vignesh M., Selvakumar K., Joysa Ruby J., Parkavi V. PREPARATION AND EVALUATION OF ALGINATE/CHITOSAN PARTICULATE SYSTEM FOR RIFAMPICIN RELEASE. *International Journal of Pharmacy & Therapeutics*. 2012. V. 3. No. 2. P. 215-220.
 8. Anil Kumar K.N., Basu Ray S., Nagaraja V., Raichur Ashok M. ENCAPSULATION AND RELEASE OF RIFAMPICIN USING POLY(VINYL PYRROLIDONE)-POLY(-METHACRYLIC ACID) POLYELECTROLYTE CAPSULES. *Materials Science and Engineering*. Vol. 29. No. 8. 2009. P. 2508-2513. DOI:10.1016/j.msec.2009.07.019
 9. Mustafin R. I., Buhovec A. V., Garipova V. R., Sitenkov A.U., Shamsutdinova A.R., Kemenova V.A., Rombaut P., Van den Mooter G. SRAVNITELNAYA OCENKA NOVYH NOSITELEJ DLYA KONTROLIRUEMOJ DOSTAVKI LEKARSTVENNYH VESHCHESTV NA OSNOVE EUDRAGIT EPO/L100 INTERPOLIELEKTROLITNYH KOMPLEKSOV [POTENTIAL CARRIERS FOR CONTROLLED DRUGS DELIVERY BASED ON EUDRAGIT® EPO/L100-55 INTERPOLYELECTROLYTE COMPLEXES]. *Xim.-pharm. Journal [Pharmaceutical Chemistry Journal]*. 2012. Vol. 46. No 8. P. 42-46. (In Russ.)
 10. Pandey R, Sharma A, Zahoor A, Sharma S, Khuller GK, Prasad B. POLY (D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) NANOPARTICLE-BASED INHALABLE SUSTAINED DRUG DELIVERY SYSTEM FOR EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003. Vol. 52. P. 981-986. DOI:10.1093/jac/dkg477
 11. Sabitha P., Vijaya Ratna J. and Ravindra Reddy K. DESIGN AND EVALUATION OF CONTROLLED RELEASE CHITOSAN-CALCI-

11. Sabitha P., Vijaya Ratna J. and Ravindra Reddy K. DESIGN AND EVALUATION OF CONTROLLED RELEASE CHITOSAN-CALCIUM ALGINATE MICROCAPSULES OF ANTI-TUBERCULAR DRUGS FOR ORAL USE // *Int. J. Chem. Technol. Res.* 2010. Vol. 2. No.1. P. 88-98.
12. Devi M. G., Dutta S., Al Hinai A. T., Feroz S. STUDIES ON ENCAPSULATION OF RIFAMPICIN AND ITS RELEASE FROM CHITOSAN-DEXTRAN SULFATE CAPSULES // *Korean Journal of Chemical Engineering.* 2015. Vol. 32. No. 1. P.118-124. DOI: 10.1007/s11814-014-0161-9
13. Балабушевич Н. Г., Изумрудов В.А., Ларионова Н.И. БЕЛКОВЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПОСЛОЙНОЙ АДсорбцией БИОПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ (ОБЗОР) // *Высокомолекулярные соединения. Серия А.* 2012. Т. 54. № 7. С. 1116–1130.
14. Государственная Фармакопея Республики Казахстан: в 2 т. Алматы: «Жибек жолы», 2009. т. 2. 804 с.
- UM ALGINATE MICROCAPSULES OF ANTI-TUBERCULAR DRUGS FOR ORAL USE. *Int. J. Chem. Technol. Res.* 2010. Vol. 2. No.1. P. 88-98.
12. Devi M. G., Dutta S., Al Hinai A. T., Feroz S. STUDIES ON ENCAPSULATION OF RIFAMPICIN AND ITS RELEASE FROM CHITOSAN-DEXTRAN SULFATE CAPSULES. *Korean Journal of Chemical Engineering.* 2015. V. 32. No. 1. P.118-124. DOI: 10.1007/s11814-014-0161-9
13. Balabushevich N. G., Izumrudov V.A., Lari-onova N. I. BELKOVYE MIKROCHASTICY S KONTROLIRUEMOJ STABILNOSTYU POLUCHENNYE POSLOJNOJ ADSORBCIEJ BIOPOLIELEKTROLITOV OBZOR [PROTEIN MICROPARTICLES WITH CONTROLLED STABILITY PREPARED VIA LAYER-BY-LAYER ADSORPTION OF BIOPOLYELECTROLYTES]. *Vysokomolekulyarnye soedineniya. Seriya a [Polymer Science. Series A].* 2012. Vol. 54. No. 7. P. 1116–1130. (In Russ.)
14. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazahstan [State Pharmacopeia of the Republic of Kazakhstan]. V. 2. Almaty: Zhibek zholy. 2009. 804 p. (In Russ.)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

* * *

Мусабаева Бинур Хабасовна – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и химических технологий Государственного университета имени Шакарима, г. Семей, Республика Казахстан. Область научных интересов: полимерные композиты, синтез и стандартизация наночастиц (химический синтез, восстановление солей металлов экстрактами растений – «зеленый синтез»), разработка противотуберкулезных препаратов. E-mail: kaf.him@post.semgu.kz

Мурзагулова Кунназ Баймухановна – доктор химических наук, профессор, вице-президент по науке и новым технологиям фармацевтической компании «Ромат», г. Павлодар, Республика Казахстан. Область научных интересов – органический синтез и поиск новых биологически активных соединений, разработка технологий субстанций и готовых форм лекарственных препаратов, нанотехнологии в фармацевтике, организация и мониторинг доклинических и клинических испытаний. E-mail: vpn@romat.kz и murzagulova@inbox.ru

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

* * *

Mussabayeva Binur Khabasovna – Candidate of Sciences (Chemistry), associate professor, head of Department of chemistry and chemical technology, Department of chemistry and chemical technology Shakarim State University, Semey, Republic of Kazakhstan. Research interests: polymer composites, synthesis and standardization of nanoparticles, development of anti-tuberculosis drugs (chemical synthesis, recovery of salts of metals by plant extracts – the “green synthesis”). E-mail: kaf.him@post.semgu.kz

Murzagulova Kunnaz Baimuhanovna – Doctor of Sciences (Chemistry), professor. Vice-president for science of the company “Romat”, Pavlodar, Republic of Kazakhstan, Research interests: organic synthesis and search of new biologically active compounds, development of technology of active substance and finished pharma product, nanotechnologies in pharmaceutical industry, organization and control of pre-clinical and clinical trials. E-mail: vpn@romat.kz, murzagulova@inbox.ru

Ким Марина Емельяновна – кандидат фармацевтических наук, вице-президент компании «Ромат», Республика Казахстан, г. Павлодар. Область научных интересов – разработка и коммерциализация лекарственных препаратов.

Изумрудов Владимир Алексеевич – доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры высокомолекулярных соединений Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия. Область научных интересов – синтез и свойства полиэлектролитов, структура и свойства полиэлектролитных комплексов и композиций на их основе.

Арипжанова Зухра Жумабековна – магистр химии, научный сотрудник кафедры химии и химических технологий Государственного университета имени Шакарима, г. Семей, Республика Казахстан. Область научных интересов – полимерные композиты, синтез и стандартизация наночастиц.

Для цитирования: Мусабаева Б.Х., Мурзагулова К.Б., Ким М.Е., Изумрудов В.А., Арипжанова З.Ж. ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОКАПСУЛ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ И ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):164-176. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-164-176

Поступила в редакцию: 28.02.2017

Принята к печати: 03.04.2017

Kim Marina Emelyanovna – Candidate of Sciences (Pharmacy), Vice-president of the “Romat” company, Republic of Kazakhstan, Pavlodar. Research interests – development and commercialization of drugs.

Izumrudov Vladimir Alexeevich – Doctor of Science (Chemistry), professor, Leading researcher of the Department of high molecular compounds, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. Research interests – synthesis and properties of polyelectrolytes, structure and properties of polyelectrolyte complexes and compositions on their basis.

Aripzhanova Zuhra Zhumabekovna – Master of Chemistry, Researcher of Department of chemistry and chemical technology of Shakarim State University, Semey, Republic of Kazakhstan. Research interests – polymer composites, synthesis and standardization of nanoparticles.

For citation: Musabayeva B.H., Murzagulova K.B., Kim M.E., Izumrudov V.A., Aripzhanova Z.Zh. ENCAPSULATION OF ANTITUBERCULAR DRUGS BY BIOPOLYMERS AND POLYELECTROLYTE MULTILAYERS. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):164-176. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-164-176

Received: 28.02.2017

Accepted for publication: 03.04.2017

УДК 615.012:543.422.3

**ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ, ВРЕМЕНИ ГОМОГЕНИЗАЦИИ,
ВИДА ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА НА РАЗМЕР И ФОРМУ
НАНОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА
НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА**

**Т.В. Тимченко¹, А.В. Блинов², А.В. Серов², Л.И. Щербакова¹,
В.А. Компанцев¹, О.М. Маркова¹, А.И. Медвецкий¹, А.Ю. Платонова¹**

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ
Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

²Институт электроэнергетики, электроники и нанотехнологий
ФГАОУ ВО СКФУ, 355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1
E-mail: akmivan@mail.ru

**INFLUENCE OF SPEED, TIME OF HOMOGENIZATION,
TYPE OF SURFACE ACTIVE SUBSTANCE ON THE SIZE OF PENTOXYPHILLINE
NANOPARTICLES BASED ON POLY-DL-LAKTIDE-CO-GLICOLIDE**

**T.V. Timchenko¹, A.V. Blinov², A.V. Serov², L.I. Shcherbakova¹,
V.A. Kompantsev¹, O.M. Markova¹, A.I. Medvetskiy¹, A.Y. Platonova¹**

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

²Institute of Electric Power Engineering, Electronics and Nanotechnologies
FGAOU VO SKFU, 1, Pushkina St., Stavropol, 355009, Russia

Нанофармакология – это совокупность методов и приемов, используемых при изучении, создании, использовании и производстве наноструктур (размер около 1–700 нм) с новыми биологическими, физическими, химическими свойствами. Уже давно фармакологи для синтеза новых лекарственных веществ и пояснения их механизма действия, ведут работу на молекулярном, а порой даже на субмолекулярном уровне. Благодаря этому, сегодня интерес фармакологии к нанотехнологиям связан с новыми способами получения и использования лекарственных средств. Одним из способов получения новых форм лекарственных препаратов является синтез наночастиц, поскольку они позволяют действующему веществу преодолевать защитные барьеры организма таких, как, например, иммунная система. За счет того, что поверхность наночастиц (нанокапсул) многослойна, увеличивает их устойчивость к действию защитных механизмов организма, что позволяет лекарственному веществу сохранить активность фармакологического действия, а также свою структуру на долгое время. Возможность проникновения через биологические барьеры, тканеспецифичность, скорость высвобождения лекарственного вещества во многом зависят от размера и поверхностных свойств наночастиц. **Целью** нашей работы явилось исследование влияния таких важных факторов, как

время, скорость гомогенизации и вид поверхностно-активного вещества, на размер получаемых наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида (PLGA). **Материалы и методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковой базы данных (PubMed), а также результатов собственных исследований. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что дисперсионная фаза образца, в котором в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) использовался поливиниловый спирт (ПВС), обладала наименьшим размером наночастиц, а именно, средний гидродинамический радиус частиц был равен 175,4 нм. Экспериментально было доказано влияние скорости и времени гомогенизации на размер и форму наночастиц пентоксифиллина на основе PLGA. В работе также представлены микрофотографии наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. **Заключение.** Проведенные нами исследования доказывают влияние скорости и времени гомогенизации, а также вида ПАВ на размер наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. В результате проведенных исследований была скорректирована методика получения наночастиц пентоксифиллина.

Ключевые слова: нанофармакология, наночастицы, размер наночастиц, пентоксифиллин, поли-DL-лактид-ко-гликоolid, условия получения

Nanopharmacology is a set of methods and techniques used in the creation, study, production and use of nanostructures (size about 1–700 nm) with new chemical, physical, and biological properties. For a long time pharmacologists have been working on molecular, and sometimes even on a submolecular level for synthesizing new drugs and explaining their mechanism of action. Thanks to this, the interest of pharmacology in nanotechnology is connected with new ways of obtaining and using medicines. One way of obtaining new forms of drugs is the synthesis of nanoparticles, since they allow the active substance to overcome the protective barriers of the body such as, for example, the immune system. Due to the fact that the surface of nanoparticles (nanocapsules) is multilayered, their resistance to the action of the protective mechanisms of the body increases, which allows the drug to retain the activity of the pharmacological action, as well as its structure for a longer time. The possibility of penetration through biological barriers, tissue-specificity, rate of drug release depends largely on the size and surface properties of nanoparticles. **The aim** of our study was to study the influence of such important factors as time, homogenization rate and the type of surface active substance, on the size of the obtained nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA). **Materials and methods.** The research was carried out using the information retrieval database (PubMed), as well as the results of our own research. **Results and discussion.** It has been found that the dispersion phase of the sample, in which polyvinyl alcohol was used as the surfactant, had the smallest size, particularly, the average hydrodynamic radius of the particles amounted to 175.4 nm. The influence of the speed and time of homogenization on the size of nano particles of pentoxifylline based on PLGA was experimentally proved. Also, microphotographs of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA) are presented. **Conclusion.** Our studies prove the effect of the speed and time of homogenization, as well as the type of surfactant, on the size of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide. As a result of the studies, the procedure for obtaining nanoparticles of pentoxifylline was adjusted.

Keywords: nanopharmacology, nanoparticles, nanoparticle size, pentoxifylline, poly-DL-lactide-co-glycolide, preparation conditions

Введение. Начиная с 70-х гг. XX в., исследуется возможность изобретения систем доставки лекарственных средств напрямую к патологическому очагу методом связывания молекул лекарственного вещества и некоторых других молекул (векторов), имеющих сродство к определенным клеткам (метод «мечения»), а также методом включения молекул лекарственного средства в «биоактивные» капсулы на основе искусственных, полупроницаемых или естественных мембран (метод «упаковки») [1, 2].

Уже давно фармакологи при изобретении новых лекарственных веществ и объяснения их механизма действия, работают на молекулярном, а иногда даже на субмолекулярном уровне, т.е. с размерами молекул менее 1 нм и их электронными облаками [3, 4]. Исходя из этого, интерес к нанотехнологиям в фармакологии связан не столько с геометрическими размерами, сколько с передовыми методами синтеза и использования лекарственных средств, с помощью методов нанотехнологии. Нанолечения работают на уровне отдельных наночастиц, и их возможно направлять целенаправленно к нужному органу, ткани или группе клеток, это позволяет существенно уменьшить дозу лекарственного вещества и при этом миновать его побочных действий. Таким путем, уменьшается его токсичность и одновременно достигается его большая эффективность [5].

Из двух компонентов состоит нанолечение:

- матрицы (на которую наносится активное вещество и с помощью которой оно доставляется к намеченной цели);
- действующего фармакологически активного лекарственного вещества.

Кроме лекарственного вещества, на матрицу можно наносить и другие компоненты, способствующие более точному попаданию лекарственного средства в

Introduction. Since 1970s, the possibility of creating drug delivery systems directly to a pathological focus have been being studied using methods of binding molecules of a drug substance and certain other molecules (vectors) that have tropicity to certain cells (the “tagging” method), as well as by concluding drug molecules in “bioactive” capsules based on semipermeable artificial or natural membranes (the “packing” method) [1, 2].

For a long time pharmacologists have been working on the molecular, and sometimes even on a submolecular level, when inventing new drugs and explaining their mechanism of action. With molecular sizes less than 1 nm and their electron clouds [3, 4]. On this basis, interest in nanotechnology in pharmacology is associated not so much with geometric dimensions as with advanced methods of synthesizing and using drugs, using nanotechnology methods. Nanoparticles work at the level of individual nanoparticles, and they can be directed specifically to the desired organ, tissue or a group of cells, this allows to substantially reduce the dose of the drug substance and at the same time to avoid its side effects. In this way, its toxicity is reduced and at the same time its greater efficiency is achieved [5].

Nano-drug consists of two components:

- matrix (on which the active substance is applied and by means of which it is delivered to the intended purpose);
- active pharmacologically active drug substance.

In addition to the drug substance, other components can also be applied to the matrix to facilitate a more accurate drug delivery to the intended target. It is possible

намеченную цель. Возможно включение биологических индикаторов, которые с легкостью распознаются именно теми клетками организма, на которые направлено действие этих лекарственных веществ. В роли матрицы (носителя) лекарственного вещества можно использовать липосомы – капсулы, размер которых составляет 100–200 нм, внешняя мембрана липосом состоит из фосфолипидов, а действующее вещество растворено в водной фазе внутри липосомы или в ее липидной мембране, или полимерные материалы. Дендромеры – это сверхразветвленные полимеры, благодаря своему строению, они способны осуществлять адресную доставку в организм несколько различных препаратов. Уже сегодня нанолечения позволяют перейти на ориентированную к конкретному человеку систему лечения – «индивидуальной» терапии или «лечения по заказу» (*tailor-made therapy*) [3, 4, 5].

С помощью наночастиц стало возможным преодоление лекарственных веществ защитных барьеров организма, к примеру, таких как иммунная система. За счет того, что поверхность наночастиц (нанокапсул) многослойна, увеличивается их устойчивость к действию защитных механизмов организма, что позволяет лекарственному веществу сохранить активность фармакологического действия, а так же свою структуру на более долгое время. Для синтеза наночастиц наиболее часто используемым полимером является биоразлагаемый полиэфир полилактид гликолида. На основе данного лактида уже существуют такие препараты как: Соматулин, Бусерелин-депо, Сандостатин Лар, Октреотид-депо и т.д. [6, 7].

Биоразлагаемые полиэфиры полилактид гликолида (PGA) являются одними из наиболее часто применяемых полимеров для доставки лекарств и биомолекул. Полилактид гликолиды могут быть получены:

to include biological indicators, which are easily recognized by those cells of the body to which the action of these drugs is directed. In the role of the matrix (carrier) of the drug substance, it is possible to use liposomes - capsules, the size of which is 100–200 nm, the outer membrane of liposomes consists of phospholipids, and the active substance is dissolved in the aqueous phase inside the liposome or in its lipid membrane or polymeric materials. Dendromers are superbranched polymers, due to their structure they are able to carry out targeted delivery of several different drugs into the body. Already today, nano-drugs can move to a person-centered treatment system – “individual” therapy or “treatment by order” (*tailor-made therapy*) [3, 4, 5].

With the help of nanoparticles it became possible to overcome the medicinal substances of the body's protective barriers, for example, such as the immune system. Due to the fact that the surface of nanoparticles (nanocapsules) is multilayered, their resistance to the action of the protective mechanisms of the body increases, which allows the drug to retain the activity of the pharmacological action, as well as its structure for a longer time. For the synthesis of nanoparticles, the most commonly used polymer is the biodegradable polyester polylactide-glycolide. On the basis of this lactide there are already such drugs as: Somatulin, Buserelin Depo, Sandostatin Lar, Octreotide Depot, etc. [6, 7].

Biodegradable polyesters of polylactiglycolide (PLGA) are one of the most commonly used polymers for the delivery of drugs and biomolecules. Polylactide-glicolides can be obtained:

– синтетическим путем, PGA получают из гликолевой и молочной кислот, между которыми образуется сложноэфирная связь;

– путь ферментативного брожения мальтозы или декстрозы, сусле картофеля или зерна, которые являются восполняемым сырьем биологического происхождения [8, 9, 10].

Физико-химические свойства PLGA зависят от расположения молочной и гликолевых кислот, точнее сказать от их последовательности, а также от молярного соотношения. Молочная кислота бывает в двух изомерных формах в L- и D-. Более того, бывает ее и рацемическая форма. Полученный в процессах ферментации продукт, содержит в себе 0,5% D-изомера и до 99,5% L-изомера [8, 10].

Молочная кислота, существует в виде бесцветных кристаллов, достаточно легко образует циклический димер – лактид, гигроскопична.

Полигликолид (polyglycolide – PGA) – это простой полиэфир, в котором из-за близкого расположения сложноэфирных групп хорошо проявлены межмолекулярные взаимодействия. Полигликолид имеет высокую величину точки плавления, примерно 300°C, а также высокую степень кристалличности; характеризуется высокой гидролитической нестабильностью.

Сегодня возможно получение сополимеров данных кислот с разными молекулярными массами и структурой макромолекул, данные факторы позволяют регулировать степень взаимодействия между макромолекулами. На базе молочной и гликолевой кислоты появляется возможность для синтеза целого семейства сополиэфиров, свойства которых будут иметь отличия в пределах названного диапазона [8, 9, 10, 11].

Следовательно, поли-DL-лактид-ко-гликолид можно получить с раз-

– synthetically, PLGA is derived from lactic and glycolic acids, which form an ester bond;

– by enzymatic fermentation of dextrose or maltose, grain or potato wort, which are a renewable raw material of biological origin [8, 9, 10].

Physico-chemical properties of PLGA depend on the location of lactic and glycolic acids, more precisely from their sequence, as well as on the molar ratio. Lactic acid is in two isomeric forms in L- and D. Moreover, there is its racemic form. The product obtained in the fermentation processes contains up to 0,5% D-isomer and 99,5% L-isomer [8, 10].

Lactic acid, exists in the form of colorless crystals, easily enough forms a cyclic dimer - lactide, hygroscopic.

Polyglycolide (PGA) is a polyether in which intermolecular interactions are well developed due to the close arrangement of ester groups. Polyglycolide has a high melting point value of about 300°C, as well as a high degree of crystallinity, is characterized by high hydrolytic instability.

Today, it is possible to obtain copolymers of these acids with different molecular weights and the structure of macromolecules, these factors allow us to regulate the degree of interaction between macromolecules. On the basis of lactic and glycolic acid, it becomes possible to synthesize a whole family of copolyesters whose properties will differ within the prescribed range [8, 9, 10, 11].

Therefore, poly-DL-lactide-co-glycolide can be obtained with different structure and

личной структурой и молекулярными массами, а также возможно включение практически любого размера молекул в данный полимер, что касается растворимости, то данный полимер растворим в различных растворителях, например, в таких как ацетон, этилацетат, тетрагидрофуран. Поли-DL-лактид-ко-гликолид разлагается в воде, вследствие гидролиза эфирных связей. Исходя из этого, в характеристиках, описывающих субстанцию полимера (содержание влаги, молекулярный вес), возможны изменения в течение времени. Влияние данных свойств полимера на скорость высвобождения лекарственного вещества из полимерной матрицы хорошо изучено [8, 9, 10].

Преимуществом пролонгированной лекарственной формы на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида является большая пролонгация пентоксифиллина. В тоже время, сам полимер не влияет на структуру лекарственного препарата, а в организме полимерные фрагменты отделяются и гидролизуются. Молочная кислота деградирует до воды и диоксида углерода, а гликолевая кислота выводится в неизменном виде. Данные продукты метаболизма не оказывают никакого негативного действия на организм, лекарственное вещество высвобождается из полимерной матрицы в неизменном виде и способно оказывать ожидаемый фармакологический и терапевтический эффект. Еще одним плюсом данной формы является то, что в зависимости от степени кристалличности, молекулярной массы, и других факторов, время действия препарата пентоксифиллина может составлять от нескольких суток до нескольких недель [10, 11].

Использование пролонгированных лекарственных форм на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида дает определенные преимущества:

- сокращение общего количества лекарственного вещества, необходимого в

molecular weights, and it is also possible to incorporate almost any molecule size into the polymer, as to solubility, this polymer is soluble in various solvents, for example acetone, ethyl acetate, tetrahydrofuran. Poly-DL-lactide-co-glycolide decomposes in water as a result of hydrolysis of ester bonds. Based on this, in the characteristics describing the polymer's substance (moisture content, molecular weight), changes are possible over time. The effect of these polymer properties on the release rate of the drug substance from the polymer matrix has been well studied. [8, 9, 10].

The advantage of a prolonged drug based on poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA) is a large prolongation of pentoxifylline. At the same time, the polymer itself does not affect the structure of the drug, and in the body the polymer fragments are separated and hydrolyzed. Lactic acid degrades to water and carbon dioxide, and glycolic acid is eliminated unchanged. These metabolic products do not have any negative effect on the body, the drug substance is released from the polymer matrix in unchanged form and is able to exert the expected pharmacological and therapeutic effect. Another advantage of this form is that depending on the degree of crystallinity, molecular weight, and other factors, the time of action of the drug pentoxifilin can range from several days to several weeks [10, 11].

The use of prolonged dosage forms based on poly-DL-lactide-co-glycolide gives certain advantages:

- reduction of a total amount of medicinal substance required as a

качестве терапевтической дозы и уменьшение кратности его приема, увеличение биодоступности лекарственного препарата;

- уменьшение возникновения побочных эффектов, связанных с накоплением его в крови, способность ускоренной доставки к органу мишени лекарственного вещества;

- поддержание постоянной терапевтической концентрации в крови [8, 11, 12, 13].

Одной из приоритетных задач фармацевтической промышленности является разработка и внедрение пролонгированных лекарственных форм на основе биodeградируемых полимеров. На сегодня препараты с улучшенной системой доставки занимают около 25% от мирового объема продаж [14].

На данный момент микро-, нано- и биотехнология дает возможность синтезировать уже с запрограммированными свойствами частицы, такими как: структура её поверхности, зависимый ответ на местные и удалённые воздействия, размер частиц, а также возможность визуализации действия лекарственного вещества и результатов диагностики [6, 15].

Возможность проникновения через биологические барьеры и тканеспецифичность таких препаратов может быть получена за счёт выбора размера частиц, а также их поверхностных свойств. Оптимальный размер частиц находится в интервале 10–300 нм [16, 17]. Размеры частиц могут повлиять не только на специфичность и транспортную функцию, но также и на скорость выделения лекарственного вещества при равных условиях [17].

Целью нашей работы является создание наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, так как применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения. Результатом является разработка новых

therapeutic dose and a decrease in the frequency of its administration, increasing the bioavailability of the drug;

- decrease in the occurrence of side effects associated with the accumulation of it in the blood, the ability to accelerate the delivery of the drug substance to the target organ;

- maintenance of a constant therapeutic concentration in the blood [8, 11, 12, 13].

One of the priorities of the pharmaceutical industry is the development and introduction of extended dosage forms based on biodegradable polymers. For today, preparations with an improved delivery system amount to about 25% of global sales [14].

At the moment, micro-, nano- and biotechnology makes it possible to synthesize already with programmed particle properties, such as: the structure of its surface, the dependent response to local and remote impacts, the particle size, and the ability to visualize drug action and diagnostic results [6, 15].

The possibility of penetration through biological barriers and the tissue-specificity of such preparations can be obtained through the choice of particle size, as well as their surface properties. The optimum particle size is in the range of 10–300 nm [16, 17]. The particle size can affect not only the specificity and transport function, but also the rate of drug release under equal conditions [17].

The particle size can affect not only the specificity and transport function, but also the rate of drug release under equal conditions since the use of pentoxifylline requires a long course of treatment. The

более эффективных пролонгированных лекарственных форм препарата, которые не требуют каждодневного 3-разового применения.

Цель исследования направлена на изучение влияния одних из основных факторов (скорость, время гомогенизации, вид поверхностно-активного вещества (ПАВ)) на размер и форму, получаемых нами, наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, а также достижение оптимального размера наночастиц.

Материалы и методы. В данном исследовании использовалась субстанция пентоксифиллина, PLGA (50:50), ПВС, Твин-80. В качестве ПАВ использовались Твин -80, и поливиниловый спирт (ПВС), так как они соответствуют основным требованиям, которые предъявляются к вспомогательным веществам, а именно:

- должны не мешать проявлению необходимого фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики;

- не вызывать аллергических реакций, не проявлять токсического действия на организм, быть безвредным;

- биосовместимым с тканями организма;

- обеспечивать необходимые параметры лекарственной форме: физико-химические, структурно-механические, как результат - улучшение ее биодоступности;

- на органолептические свойства лекарственных препаратов вспомогательные вещества не должны отрицательно влиять на вкус, запах, цвет и др;

- быть физико-химически совместимыми с укупорочными и упаковочными средствами, с лекарственными веществами, а также с технологическим оборудованием в процессе изготовления лекарственных препаратов и при дальнейшем

result is the development of new, more effective, prolonged dosage forms of the drug, which do not require an everyday 3-time use.

The aim of the study is to study the effect of one of the main factors (speed, time of homogenization, the type of surface active substance (surfactant)) on the size and shape of the pentoxifylline nanoparticles obtained on the basis of poly-DL-lactide-co-glycolide, and also to achieve the optimum nanoparticles.

Materials and methods. In this study, the substance of pentoxifylline, PLGA (50:50), PVA, tween-80 was used. As surfactants, Twin-80, and polyvinyl alcohol (PVA) were used, since they met the basic requirements for auxiliary substances, namely:

- should not interfere with the manifestation of the necessary pharmacological action of the drug taking into account its pharmacokinetics;

- do not cause allergic reactions, do not show a toxic effect on the body to be harmless;

- biocompatible with the tissues of the body;

- provide the necessary parameters for the dosage form: physico-chemical, structural-mechanical, as a result – improve its bioavailability;

- on the organoleptic properties of medicinal products, auxiliary substances should not adversely affect: taste, odor, color, etc.;

- to be physically and chemically compatible with the closures and packaging materials, with medicinal substances, as well as with the technological equipment in the process

их хранении;

– соответствовать степени микробиологической чистоты изготавливаемого препарата по требованиям предельно допустимой микробной контаминации;

– подвергаться стерилизации, так как вспомогательные вещества в некоторых случаях бывают одним из главных источников микробного загрязнения [9].

Исследование проводилось с использованием информационно-поисковой базы данных (PubMed), а также результатов собственных исследований.

Результаты и обсуждение. Первым было изучено влияние ПАВ (поливинилового спирта (ПВС) и Твин-80) на размер полученных микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. Для этого точные навески пентоксифиллина и поли-DL-лактид-ко-гликолида растворялись в небольшом объеме хлороформа, далее полученный раствор капельно вводился в водный раствор ПАВ (Твин-80 – образец №1, ПВС – образец №2), в течение 20–25 мин раствор подвергали гомогенизации при скорости 20000 об/мин гомогенизатором Ultra-Turrax T-18 (IKA, ФРГ). Получение микрочастиц пентоксифиллина проводилось при комнатной температуре. Полученную эмульсию взбалтывали в течение 10–24 часов до полного удаления хлороформа. Далее полученный раствор центрифугировали со скоростью 6000 об/мин в течение 40 мин в центрифуге ОПН-8, после чего надосадочную жидкость сливали методом декантации и отправляли на анализ, осадок микрочастиц промывали водой очищенной и повторно центрифугировали [9].

Дисперсный состав образцов №1 и №2 исследовали с помощью фотонной корреляционной спектроскопии на установке Photocor Complex (производство ООО «Антекс-97», Россия). Компьютерную об-

of manufacturing medicinal preparations and at their further storage;

– correspond to the degree of microbiological purity of the manufactured product according to the requirements of the maximum permissible microbial contamination;

– subject to sterilization, since auxiliary substances in some cases are one of the main sources of microbial contamination [9].

Research was carried out using the information retrieval database (PubMed), as well as the results of our own research.

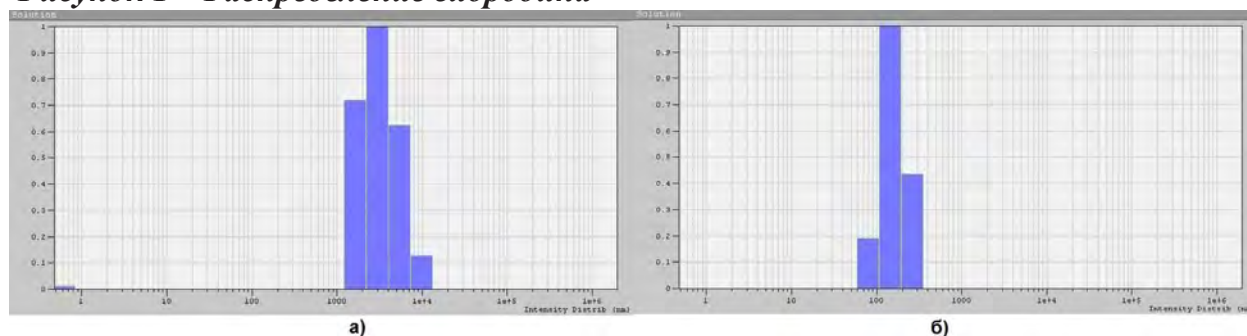
Results and discussion. The first study was the effect of surfactants (polyvinyl alcohol and Tween-80) on the size of the obtained pentoxifylline microparticles based on PLGA. To do this, the exact weights of pentoxifylline and PLGA were dissolved in a small volume of chloroform, then the resulting solution was drip-fed into an aqueous solution of surfactants (tween-80-sample №1, polyvinyl alcohol – sample №2), for 20–25 minutes the solution was homogenized at a speed of 20000 r/min, homogenizer Ultra-Turrax T-18 (IKA, Germany). The preparation of pentoxifylline microparticles was carried out at room temperature. The resulting emulsion was shaken for 10–24 hours until the chloroform was completely removed. The resulting solution was centrifuged at a rate of 6000 r/min for 40 minutes in an OPN-8 centrifuge, after which the supernatant was decanted and sent for analysis, the precipitate of the microparticles was washed with purified water and re-centrifuged [9].

The dispersion composition of samples no.1 and no.2 was investigated by photon-correlation spectroscopy using the Photocor

работку массива данных спектроскопии проводили с применением программного обеспечения DynaLS. Полученные гistogramмы распределения гидродинамического радиуса частиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида с использованием в качестве ПАВ Твин – 80 или ПВС представлены на рис.1.

Complex (produced by Antek-97 LLC, Russia). Computer processing of the array of spectroscopic data was carried out using the DynaLS software. The obtained histograms of the distribution of the hydrodynamic radius of particles of pentoxifylline based on PLGA using as a surfactant: Tween 80 or polyvinyl alcohol are presented in the figure 1.

Рисунок 1 – Распределение гидродина-



мических радиусов частиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, с использованием в качестве ПАВ: а) Твин – 80; б) ПВС

Figure 1 – Distribution of the hydrodynamic radii of pentoxifylline particles based on poly-DL-lactide-co-glycolide using as surfactants: а) Tween 80; б) PVC

Далее нами было изучено влияние скорости и времени гомогенизации на размер микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида.

Приготовление и изучение дисперсного состава наночастиц пентоксифиллина осталось таким же, как в испытании на влияние ПАВ за некоторым исключением (скорости гомогенизации и времени). В качестве ПАВ использовался только ПВС, т.к. он позволяет получать наночастицы с более оптимальными размерами. С учетом зарубежных исследований, а также результатов, полученных в эксперименте по изучению степени включения пентоксифиллина в поли-DL-лактид-ко-гликоид, нами были рассмотрены 3 образца [8, 15, 16].

Образец №1 – время гомогенизации 40 минут, при скорости 7200 об/мин (рис. 2).

Образец №2 – время гомогенизации

Next, we studied the effect of the speed and time of homogenization on the size of the pentoxifylline microparticles based on PLGA.

Preparation and study of the dispersed composition of pentoxifylline nanoparticles remained the same as in the test on the effect of surface active agents with some exceptions (homogenization and time rates). As a surfactant, only polyvinyl alcohol was used; It allows to obtain nanoparticles of more optimal sizes. Taking into account foreign studies, as well as the results obtained by us in the experiment on the degree of incorporation of pentoxifylline into poly-DL-lactide-co-glycolide, we considered 3 samples [8, 15, 16].

sample no 1 – homogenization time 40 minutes, at a speed of 7200 r/min (fig. 2).

25 минут при скорости 20000 об/мин (рис. 2).

Образец №3 – время гомогенизации 15 минут при скорости 20000 об/мин (рис. 2).

sample no 2 – homogenization time 25 minutes, at a speed of 20000 r/min (fig. 2).

sample no 3 – homogenization time 15 minutes, at a speed of 20000 r/min (fig. 2).

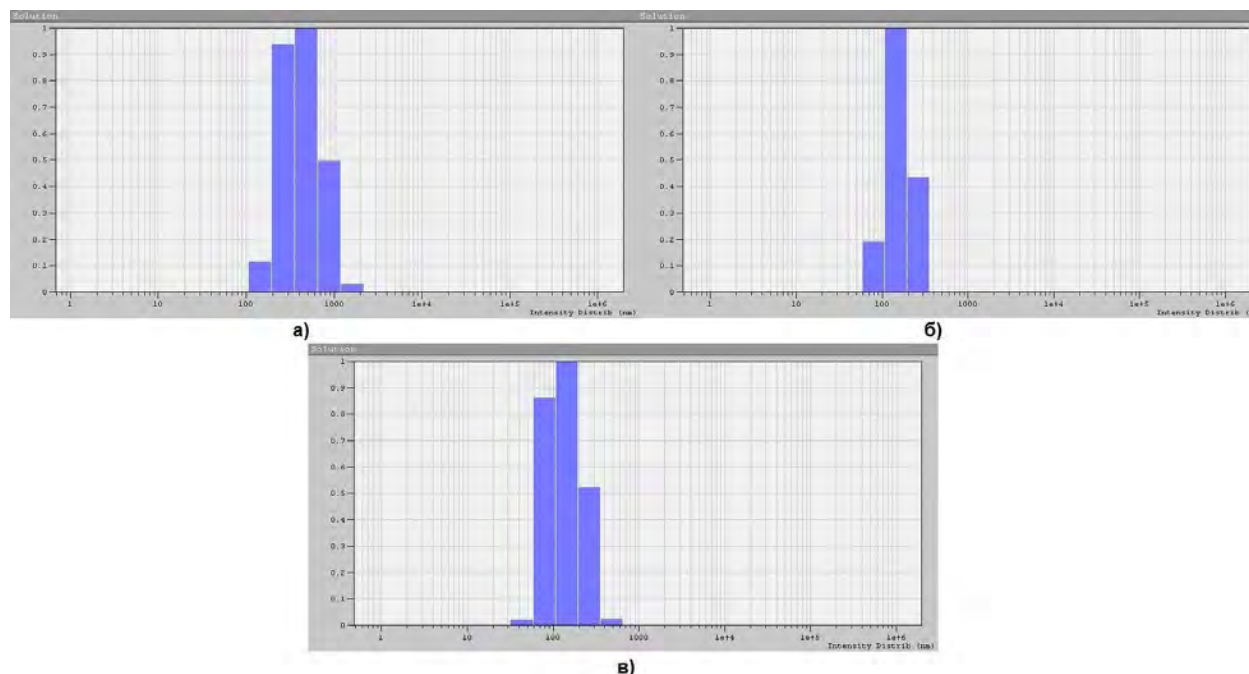


Рисунок 2 – Зависимость распределения гидродинамических радиусов частиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида от времени и скорости гомогенизации а) образец № 1; б) образец № 2; в) образец №3

Figure 2 – Dependence of distribution of the hydrodynamic radii of pentoxifylline particles based on poly-DL-lactide-co-glycolide on time and homogenization rate а) sample number 1; б) sample number 2; в) sample number 3

Полученные данные по эксперименту представлены в виде таблицы (табл. 1).

The obtained data on the experiment are presented in the form of a table (table 1).

Таблица 1 – Результаты исследования влияния скорости и времени гомогенизации на размер микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида

Table 1 – Results of the study of the influence of speed and time of homogenization on the size of pentoxifylline microparticles based on poly-DL-lactide-co-glycolide

№ образца / Sample	Скорость гомогенизации, об/мин / Speed of homogenization, r/min	Время гомогенизации, мин / Homogenization time, min	Гидродинамический радиус, нм / Hydrodynamic radius, nm
1	7200	40	496.8
2	20000	25	175.4
3	20000	15	155.0

Наилучшим гидродинамическим радиусом обладали частицы в образце № 3, поэтому исследования морфологии наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида проводили на данном образце. Данное исследование проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии MIRA-LMH с системой определения элементного состава «AZtecEnergy Standart / X-max 20 (standard)» фирмы «Tescan».

На стандартный приборный столик (12 мм) наносится двухсторонний проводящий углеродный скотч. Из сухого, растертого в ступке, порошка отбирается тщательно перемешанная проба и наносится на всю область скотча. Излишки сдуваются лабораторной грушей. Затем производится напыление углерода слоем порядка 10 нм на напылительной системе QR 150. На следующем этапе в систему микроскопа подается газ (азот). Затем осуществляется вход в программу «Tescan» по логину/паролю пользователя. Производится напуск азота в рабочую камеру микроскопа кнопкой «напуск», устанавливается стандартный столик с образцом в держатель образцов. Производится вакуумирование системы кнопкой «Откачивание». Открывается клапан пушки кнопкой «ВКЛ». Подбор параметров изучения морфологии частиц производился согласно поставленной задачи. При изучении морфологии частиц образца №3 микрофотографии были получены кнопкой «Накопить». Затем производится выгрузка данных и выход из системы «Tescan».

В результате полученные микрофотографии представлены на рис. 3

The best hydrodynamic radius was possessed by particles in sample no 3; therefore, studies of the morphology of pentoxifylline nanoparticles based on PLGA were performed on this sample. This study was carried out using scanning electron microscopy MIRA-LMH with the element determination system «Aztec Energy Standart / X-max 20 (standard)» company «Tescan».

On a standard instrument table (12 mm), double-sided conductive carbon tape is applied. From a dry powdered mortar, a carefully mixed sample is taken and applied to the entire area of the tape. Surplus is blown off by a laboratory pear. Next, the carbon deposition layer of about 10 nm on the sputtering system QR 150. In the next step in the microscope system supplied with gas (nitrogen). Then the user logs in to the «Tescan» program. Nitrogen is introduced into the working chamber of the microscope using the “admission” button, a standard table with a sample is placed in the sample holder. The system is evacuated using the “Pumping” button. The gun valve is opened with the “ON” button. The selection of parameters for studying the morphology of particles was carried out according to the problem posed. When studying the morphology of particles of sample №3, the micrographs were obtained with the “Accumulate” button. Then the data is downloaded and exited from the «Tescan» system.

As a result, the micrographs obtained are shown in the figure 3

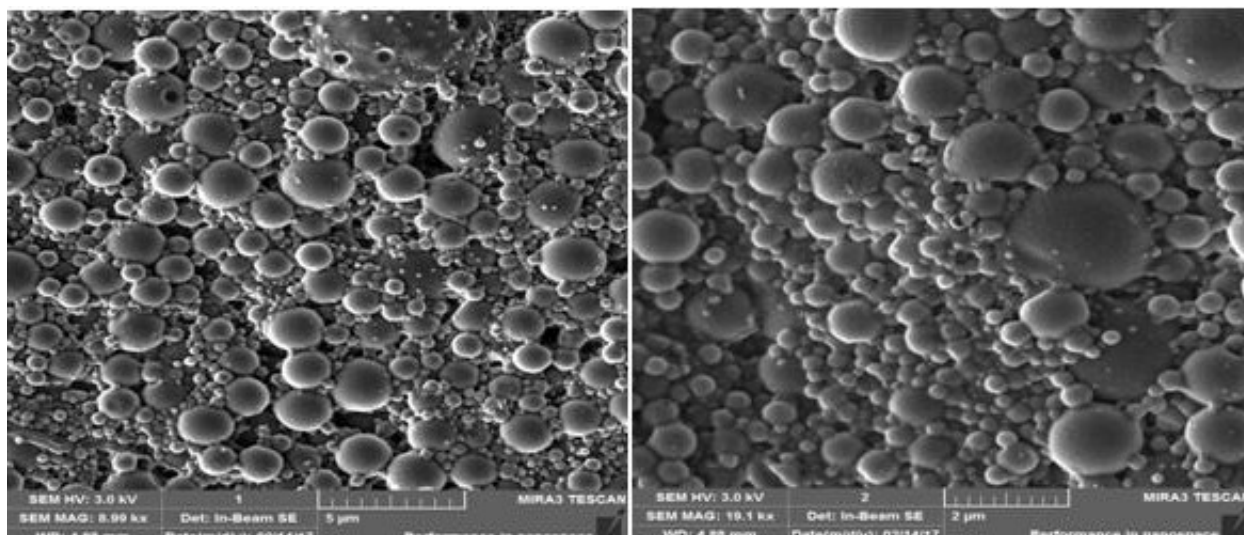


Рисунок 3 – Микрофотографии образца №3
Figure 3 – Micrographs of sample number 3

Было установлено, что дисперсионная фаза образца, в котором в качестве ПАВ был Твин-80, состоит из частиц со средним гидродинамическим радиусом порядка 3680 нм, а дисперсионная фаза образца с ПАВ–ПВС состоит из частиц со средним гидродинамическим радиусом порядка 175,4 нм. Следовательно, наименьшими размерами обладали наночастицы в образце с использованием в качестве ПАВ–ПВС.

По результатам эксперимента, было доказано влияние скорости гомогенизации на размер наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, а также тот факт, что время гомогенизации равное 15 мин, достаточно для получения оптимального размера наночастиц пентоксифиллина, и дальнейшее увеличение времени перемешивания не приводит к уменьшению размера частиц.

Анализ микрофотографий, представленных на рис. 3, показал, что в образце № 3 присутствуют частицы сферической формы, имеющие бимодальное распределение. Средний диаметр частиц меньшей фракции порядка 300 ± 50 нм, большей фракции – более 1 микрометра. Полученные данные по меньшей фракции согла-

It has been found that the dispersion phase of the sample, in which the surface-active substances was Tween-80, consists of particles with an average hydrodynamic radius of about 3680 nm, and the dispersion phase of the sample with surface-active substances - polyvinyl alcohol, consists of particles with an average hydrodynamic radius of the order of 175.4 nm. Therefore, nanoparticles in the sample had the smallest dimensions, using polyvinyl alcohol as surfactants.

Based on the results of the experiment, the effect of the homogenization rate on the size of the nanoparticles of pentoxifylline based on PLGA was proved, and also the fact that the homogenization time of 15 minutes is sufficient to obtain the optimum nanoparticle size of pentoxifylline, and further increase in the mixing time does not lead to a decrease in particle size.

Analysis of the microphotographs presented in Fig. 3 showed that in sample No. 3 there are spherical particles having a bimodal distribution. The average particle diameter of the smaller fraction is of the order of 300 ± 50 nm, the larger fraction is more than 1 micrometer. The obtained

суются с результатами фотонной корреляционной спектроскопии. Фракция частиц с большим размером сформировалась, по-видимому, либо в процессе хранения препарата, либо в процессе подготовки образца для анализа, при высушивании суспензии препарата.

Заключение. По данным, полученным в ходе исследования, было доказано влияние скорости и времени гомогенизации, а также вида ПАВ на размер и форму наночастиц пентоксифиллина на основе PLGA. Учитывая результаты наших исследований, была скорректирована методика получения наночастиц пентоксифиллина: при использовании в качестве поверхностно-активного вещества поливинилового спирта в концентрации 3%, при скорости гомогенизации 20000 об/мин в течение 15 мин образуются наиболее оптимального размера (155 нм) наночастицы сферической формы, имеющие бимодальное распределение.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Всероссийского молодежного научно-инновационного конкурса «УМНИК-2015» №7894ГУ/2015.

Библиографический список

1. Бегдуллаев А.К., Маншарипова А.Т., Джусипов А.К., Абылайулы Ж.А. ПРОБЛЕМА НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ // *Терапевтический вестник*. 2008. № 1. С. 32–36.
2. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И ПЕРСПЕКТИВЫ // *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2012. № 1. С. 46–55.
3. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Торчилин В.П. НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ ЛЕ-

data on the smaller fraction are consistent with the results of photon correlational spectroscopy. The fraction of particles with a large size was formed, apparently, either during the storage of the preparation, or during the preparation of the sample for analysis, when the suspension of the preparation is dried.

Conclusion. According to the data obtained during the study, the influence of the speed and time of homogenization, as well as the type of surface-active substances on the size of pentoxifylline nanoparticles based on PLGA, has been confirmed, taking into account the results obtained in this study, the procedure for obtaining nanoparticles of pentoxifylline has been corrected, when using surfactants-polyvinyl alcohol concentrations of 3%, at a homogenization rate of 20,000 r/min for 15 minutes, the most optimal size spherical bimodal particles (155 nm) are formed.

Acknowledgments. The work was supported by the grant of the All-Russian Youth Scientific and Innovation Contest “UMNIK-2015” №7894GY/2015.

References

1. Begdullaev A.K., Mansharipova A.T., Djusipov A.K., Abilayayli J.A. PROBLEMA NAPRAVLENNOGO TRANSPORTA LEKARSTVENNYH VESHCHESTV V KLINICHESKOJ PRAKTIKE [THE PROBLEM OF DIRECTIONAL TRANSPORT OF DRUGS IN CLINICAL PRACTICE]. *Terapevticheskij vestnik* [Therapeutic Bulletin]. 2008. No. 1. P. 32–36. (In Russ.)
2. Ivonin A.G., Pimenov E.V., Oborin V.A., Devrishov D.A., Kopilov S.N. NAPRAVLENNYJ TRANSPORT LEKARSTVENNYH PREPARATOV SOVREMENNOE SOSTOYANIE VOPROSA I PERSPEKTIVY [DIRECTIONAL TRANSPORT OF DRUGS: THE CURRENT STATE OF THE ISSUE AND PROSPECTS]. *Izvestiya Komi nauchnogo centra UrO RAN* [Proceedings of the Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences]. 2012. No. 1. P. 46–55. (In Russ.)
3. Chazov E.I., Smirnov V.N., Torchilin V.P.

- КАРСТВ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ // *Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева*. 1987. Т. 32. № 5. С. 485–487.
4. Шляхто Е.В. ИННОВАЦИОННЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ // *Инновации*. 2008. № 6. С. 54–59.
 5. Мейдер В.А. НАНОТЕХНОЛОГИЯ КАК НОВАЯ РЕАЛЬНОСТЬ // *Здравый смысл*. 2011. № 3. URL: <http://razumru.ru/humanism/journal/60/authors.htm/> (дата обращения: 22.02.2017).
 6. Ebbesen M., Jensen T.G. NANOMEDICINE: TECHNIQUES, POTENTIALS, AND ETHICAL IMPLICATIONS // *J. Biomed. Biotechnol.* 2006. N. 5. P. 515–516. DOI: 10.1155/JBB/2006/51516
 7. Young M. B., MacConell L., Sarin V., Trautmann M., Herbert P. ENCAPSULATION OF EXENATIDE IN POLY-(D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) MICROSPHERES PRODUCED AN INVESTIGATIONAL LONG-ACTING ONCE-WEEKLY FORMULATION FOR TYPE 2 DIABETES // *Diabetes Technol Ther.* 2011. No. 13. P. 1145–1154. DOI: 10.1089/dia.2011.0050
 8. Минько Н.И., Строкова В.В., Жерновский И.В., Нарцев В.М. Методы получения и свойства нанообъектов. Флинта: Наука, 2009. 168 с.
 9. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. СОВРЕМЕННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2 (1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22742/> (дата обращения: 22.02.2017). DOI: 10.17513/spno.2015.2
 10. Тимченко Т.В., Щербак Л.И., Компанцев В.А. ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИД: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, СВОЙСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СО СРЕДСТВАМИ МИКРО- И НАНОДОСТАВКИ // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. №4. URL: (дата обращения: 17.07.2016).
 - NAPRAVLENNYJ TRANSPORT LEKARSTV PROBLEMY I PERSPEKTIVY [DIRECTIONAL TRANSPORT OF DRUGS: PROBLEMS AND PROSPECTS]. *Hurnal Vsesoyuznogo himicheskogo obshchestva im D I Mendeleeva* [Journal of the All-Union Chemical Society. D.I. Mendeleev University]. 1987. Vol. 32. No. 5. P. 485–487. (In Russ.)
 4. Shlyakhto E.V. INNOVACIONNYYE NANOTEKHNOLOGII V MEDICINE I BIOLOGII [INNOVATIVE NANOTECHNOLOGIES IN MEDICINE AND BIOLOGY]. *Инновации* [Innovations]. 2008. No. 6. P. 54–59. (In Russ.)
 5. Meider V.A. NANOTEKHNOLOGIYA KAK NOVAYA REALNOST [NANOTECHNOLOGY AS A NEW REALITY]. *Zdravyy smysl* [Common sense]. 2011. № 3. URL: <http://razumru.ru/humanism/journal/60/authors.htm/> (date of the application: 22.02.2017). (In Russ.)
 6. Ebbesen M., Jensen T.G. NANOMEDICINE: TECHNIQUES, POTENTIALS, AND ETHICAL IMPLICATIONS. *J. Biomed. Biotechnol.* 2006. N. 5. P. 515–516. DOI: 10.1155/JBB/2006/51516
 7. Young M. B., MacConell L., Sarin V., Trautmann M., Herbert P. ENCAPSULATION OF EXENATIDE IN POLY-(D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) MICROSPHERES PRODUCED AN INVESTIGATIONAL LONG-ACTING ONCE-WEEKLY FORMULATION FOR TYPE 2 DIABETES. *Diabetes Technol Ther.* 2011. No. 13. P. 1145–1154. DOI: 10.1089/dia.2011.0050
 8. Minko N.I., Strokova V.V., Jernovskii I.V., Narcev V.M. Metody polucheniya i svoystva nanoobektov [Methods of obtaining and properties of nanoobjects]. Flinta: Nauka [Flinta: Science], 2009. 168 p. (In Russ.)
 9. Tishkov T.M., Pogrebnyak A.V., Pogrebnyak L.V. SOVREMENNYE VSPOMOGATELNYE VESHCHESTVA [MODERN EXCIPIENTS]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. № 2(1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24996/> (date of the application: 22.02.2017). DOI: 10.17513/spno.2015.2 (In Russ.)
 10. Timchenko T.V., Shcherbakova L.I., Kompantsev V.A. POLI-D L-LAKTID-KO-GLIKOLID METODY POLUCHENIYA SVOJSTVA I ISPOLZOVANIE DLYA RAZRABOTKI LEKARSTVENNYH PREPARATOV SO SREDSTVAMI MIKRO- I NANODOSTAVKI [POLY-D, L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE: METHODS OF PREPARATION, PROPERTIES AND USE FOR THE DEVELOPMENT OF DRUGS WITH MICRO- AND NANOSCALE SUPPLIES]. *Sovremennyye problemy nauki i*

11. Кузнецова И.Г., Северин С.Е. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОПОЛИМЕРА МОЛОЧНОЙ И ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013. №5. С. 30–38.
12. Квинх Буй Тхи Зыонг, Блынская Е.В., Аляутдин Р.Н., Раменская Г.В., Балабаньян В.Ю. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НАНОСОМАЛЬНОЙ И СВОБОДНОЙ ФОРМ СПАРФЛОКСАЦИНА // *Фармация*. 2010. № 2. С. 42–44.
13. Климова О. В., Годованный А.В., Рябцева М.С., Воронцов Е. А., Северин Е.С. ИЗУЧЕНИЕ НАНОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ЛОМЕФЛОКСАЦИНА, ПОЛУЧЕННОЙ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ МОЛОЧНОЙ И ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТ НА НАЛИЧИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ЭФФЕКТА // *Молекулярная медицина*. 2010. № 5.
14. Dutta R.C. DRUG CARRIERS IN PHARMACEUTICAL DESIGN: PROMISES AND PROGRESS // *Curr. Pharm.* 2007. No. 7. P. 761–769.
15. Euliss L.E. IMPARTING SIZE, SHAPE, AND COMPOSITION CONTROL OF MATERIALS FOR NANOMEDICINE // *Chem. Soc. Rev.* 2006. N 35 (11). P. 1095-104. DOI: 10.1039/b600913c
16. Medvedeva N.V., Ipatova O.M., Ivanov Iu.D., Drozhzhin A.I., Archakov A.I. NANOBIO-TECHNOLOGY AND NANOMEDICINE // *Biomed Khim.* 2006. No. 52 (6). P. 529–546.
17. Cai Q., Wang L., Deng G., Liu J., Chen Q., Chen Z. SYSTEMIC DELIVERY TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM BY ENGINEERED PLGA NANOPARTICLES // *Am J Transl Res.* 2016. No. 8(2). P. 749–764.
11. obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2015. №4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20840> (date of the application: 17.07.2016). (In Russ.)
11. Kuznetsova I.G., Severin S.E. ISPOLZOVANIE SOPOLIMERA MOLOCHNOJ I GLIKOLEVOJ KISLOT DLYA POLUCHENIYA NANORAZMERNYH LEKARSTVENNYH FORM [USE OF A COPOLYMER OF LACTIC AND GLYCOLIC ACIDS FOR THE PREPARATION OF NANOSIZED DOSAGE FORMS]. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv* [Development and registration of drugs]. 2013. №5. P. 30–38. (In Russ.)
12. Quinh Bui Thi Zuong., Blinskaya E.V., Alyautdin R.N., Ramenskaya G.V., Balabaniyan V.U. FARMAKOKINETICHESKOE IZUCHENIE NANOSOMALNOJ I SVOBODNOJ FORM SPARFLOKSACINA [PHARMACOKINETIC STUDY NANOSOMAL AND FREE FORMS OF SPARFLOXACIN]. *Farmaciya* [Pharmacy]. 2010. № 2. P. 42–44. (In Russ.)
13. Klimova O.V., Godovanniy A.V., Ryabceva M.C., Voroncov E.A., Severin E.S. IZUCHE-NIE NANOSOMALNOJ LEKARSTVENNOJ FORMY LOMEFLOKSACINA POLUCHEN-NOJ NA OSNOVE SOPOLIMEROV MO-LOCHNOJ I GLIKOLEVOJ KISLOT NA NA-LICHIE SPECIFICHESKOJ AKTIVNOSTI I PROLONGIROVANNOGO EFFEKTA [THE STUDY NANOSOMAL DOSAGE FORMS OF LOMEFLOXACIN DERIVED FROM CO-POLYMERS OF LACTIC AND GLYCOLIC ACIDS IN THE PRESENCE OF SPECIFIC ACTIVITY AND PROLONGED EFFECT]. *Molekulyarnaya medicina* [Molecular medicine]. 2010. No. 5 (In Russ.)
14. Dutta R.C. DRUG CARRIERS IN PHARMA-CEUTICAL DESIGN: PROMISES AND PROG-RESS. *Curr. Pharm.* 2007. No. 7. P. 761–769.
15. Euliss L.E. IMPARTING SIZE, SHAPE, AND COMPOSITION CONTROL OF MATERI-ALS FOR NANOMEDICINE. *Chem. Soc. Rev.* 2006. N 35 (11). P. 1095-104. DOI: 10.1039/b600913c
16. Medvedeva N.V., Ipatova O.M., Ivanov Iu.D., Drozhzhin A.I., Archakov A.I. NANOBIO-TECHNOLOGY AND NANOMEDICINE. *Biomed Khim.* 2006. No. 52 (6). P. 529–546.
17. Cai Q., Wang L., Deng G., Liu J., Chen Q., Chen Z. SYSTEMIC DELIVERY TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM BY ENGINEERED PLGA NANOPARTICLES. *Am J Transl Res.* 2016. No. 8(2). P. 749–764.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии кон-
фликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of inte-
rest.

* * *

Тимченко Татьяна Викторовна – аспирант кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида. E-mail: akmivan@mail.ru

Блинов Андрей Владимирович – ассистент кафедры технологии наноматериалов, института электроэнергетики, электроники и нанотехнологий ФГАОУ ВО СКФУ, г. Ставрополь, Россия. Область научных интересов: синтез наноразмерных материалов, изучение физико-химических и медико-биологических свойств наноматериалов.

Серов Александр Владимирович – доктор технических наук, заведующий кафедрой технологии наноматериалов, профессор, института электроэнергетики, электроники и нанотехнологий ФГАОУ ВО СКФУ, г. Ставрополь, Россия. Область научных интересов: синтез наноразмерных материалов, изучение физико-химических и медико-биологических свойств наноматериалов.

Щербакowa Лариса Ивановна – заведующий кафедрой неорганической, физической и коллоидной химии, кандидат фармацевтических наук Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Маркова Ольга Михайловна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: исследование и анализ наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Медвецкий Александр Игоревич – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры неорганической, физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО

* * *

Timchenko Tatiana Viktorovna – postgraduate student of the Department of Inorganic, Physical and Colloid Chemistry Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and research of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide. E-mail: akmivan@mail.ru

Blinov Andrey Vladimirovich – Assistant of the Department of Nanomaterials Technology, Institute of Electric Power Engineering, Electronics and Nanotechnologies, FGAOU VO SKFU, Stavropol, Russia. Research interests: synthesis of nanoscale materials, study of physico-chemical and medical-biological properties of nanomaterials.

Serov Alexander Vladimirovich – Head of the Department of Nanomaterials Technology, department of nanomaterials technology, Doctor of Sciences (Technique), Professor, Institute of Electric Power Engineering, Electronics and Nanotechnologies of the Federal State Optical University of Russia, SKFU, Stavropol, Russia. Research interests: synthesis of nanoscale materials, study of physico-chemical and medical-biological properties of nanomaterials.

Shcherbakova Larisa Ivanovna – head. chair, Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and investigation of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Kompantsev Vladislav Alekseevich – Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of the Department of Inorganic, Physical and Colloid Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and investigation of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Markova Olga Mikhailovna – Candidate of Sciences (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: research and analysis of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Medvetsky Alexander Igorevich – Candidate of Sciences (Pharmacy), Senior Lecturer in the Department of Inorganic, Physical and Colloid Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical

ВолГМУ, г. Пятигорск, Россия. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц лекарственных препаратов на основе различных полимеров.

Платонова Анна Юрьевна – студентка 3 курса Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ, г. Пятигорск. Область научных интересов: разработка и исследование наночастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида.

Для цитирования: Тимченко Т.В., Блинов А.В., Серов А.В., Щербаклова Л.И., Компанцев В.А., Маркова О.М., Медвецкий А.И., Платонова А.Ю. ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ, ВРЕМЕНИ ГОМОГЕНИЗАЦИИ, ВИДА ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА НА РАЗМЕР И ФОРМУ НАНОЧАСТИЦ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ОСНОВЕ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА. *Фармация и фармакология*. 2017;5(2):177-194. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-177-194

Поступила в редакцию: 01.02.2017

Принята к печати: 10.04.2017

University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and investigation of nanoparticles of drugs based on various polymers.

Platonova Anna Yurievna – 3-year student of the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia. Research interests: development and research of nanoparticles of pentoxifylline based on poly-DL-lactide-co-glycolide.

For citation: Timchenko T.V., Blinov A.V., Serov A.V., Shcherbakova L.I., Kompantsev V.A., Medvetskiy A.I., Platonova A.Y. INFLUENCE OF SPEED, TIME OF HOMOGENIZATION, TYPE OF SURFACE ACTIVE SUBSTANCE ON THE SIZE OF PENTOXYPHILLINE NANOPARTICLES BASED ON POLY-DL-LAKTIDE-CO-GLICOLIDE. *Pharmacy & Pharmacology*. 2017;5(2):177-194. (In Russ.) DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-2-177-194

Received: 01.02.2017

Accepted for publication: 10.04.2017



Scopus



Elsevier, The Netherlands
Scopus Content Selection Advisory Board (CSAB)
Association of Science Editors and Publishers, Russia
Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

GIVEN OUT TO SCIENTIFIC PERIODICAL

Фармация и Фармакология

to confirm the attendance and presentation to the joint Scopus CSAB
and Russian RCAB meeting.

At this meeting, compliance with international standards and selection criteria
of the Scopus database, were discussed by experts of Scopus CSAB and
Russian RCAB. This meeting took place during the 5th International Scientific
and Practical Conference «World-Class Scientific Publication - 2016:
Publishing Ethics, Peer-Review and Content Preparation»
(May 17, 2016 – May 20, 2016)



May 17-20, 2016



RANEPA
Moscow, Russia

K. Holland

Karen Holland
Scopus CSAB Subject Chair



Olga V. Kirillova

Olga V. Kirillova
Russian CSAB Chair, president ASEP



Ассоциация научных редакторов и издателей, Россия
Российский экспертный совет по оценке и продвижению российских
научных журналов в международные информационные системы (РЭС) /
Russian Content Selection Advisory Board (RCSAB)

СЕРТИФИКАТ КАЧЕСТВА

ВЫДАН НАУЧНОМУ ПЕРИОДИЧЕСКОМУ ИЗДАНИЮ

*Фармация
и Фармакология*

в подтверждение соответствия международным стандартам и критериям
информационной системы Scopus. Оценка журнала проведена эксперта-
ми Russian CSAB в период работы Выставки научных журналов участни-
ков 5-ой Международной научно-практической конференции "Научное
издание международного уровня - 2016: решение проблем издательской
этики, рецензирования и подготовки публикаций"

(17-20 мая 2016 г., РАНХиГС, г. Москва)

Сертификат является рекомендацией к подаче заявки
в базу данных Scopus

🕒 17-20 мая 2016 г

📍 РАНХиГС
Россия, г. Москва

Ольга В. Кириллова
Председатель РЭС / Russian CSAB,
президент АНРИ



А.Ю. Гаснорен

Член РЭС / Russian CSAB

