

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЖДАНОВ ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
БРАСЛАВСКИЙ ВАЛЕРИЙ БОРИСОВИЧ
доктор фармацевтических наук, доцент

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1. Использование лекарственного растительного сырья (фитопрепаратов) в медицине и фармации	17
1.2. Современные способы классификации лекарственных растений и лекарственного растительного сырья	20
1.3. Анализ отечественной нормативной документации на лекарственное растительное сырье	28
1.4. Гармонизация фармакопейных требований	30
1.5. Показатели качества и методы испытаний лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов	32
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	45
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Объекты	47
2.2. Оборудование	50
2.3. Методы исследования	52
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУШНО-СУХОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ИНФРАКРАСНЫМ ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИМ СПОСОБОМ	58
3.1. Настройка и особенности использования инфракрасного термогравиметрического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом	61
3.2. Определение параметров подготовки проб исследуемых видов воздушно-сухого лекарственного растительного сырья различных морфологических групп	65
3.3. Метрологическая оценка результатов эксперимента	81
3.4. Отдельные вопросы разработки методик определения влажности с использованием автоматических анализаторов	90
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3	94
ГЛАВА 4. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ	97

4.1. Шиповника плоды (<i>Rosae fructus</i>)	99
4.2. Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanaceti vulgaris flores</i>)	115
4.3. Зверобоя трава (<i>Hyperici herba</i>)	120
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4	124
ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЯ И ДОПОЛНЕНИЯ, ПРЕДЛАГАЕМЫЕ В ОТДЕЛЬНЫЕ ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ	126
5.1. Общие фармакопейные статьи	126
5.2. Частные фармакопейные статьи	142
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	153
ПРИЛОЖЕНИЯ	187
Приложение 1. Метрологическая оценка экспериментальных данных определения влажности, полученных воздушно-тепловым и инфракрасным термогравиметрическим способами	188
Приложение 2. Патент на изобретение «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов расторопши пятнистой»	212
Приложение 3. Патент на изобретение «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов эфиромасличных растений семейства Сельдерейных»	213
Приложение 4. Акты о внедрении результатов диссертационного исследования	214

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Ведущую роль в развитии отечественного фармацевтического рынка, обеспечив стремительное и разностороннее развитие, сыграли Федеральная целевая программа развития фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации и Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года (Куркин В.А. и др. 2014, 2016; Саканян Е.И. и др. 2018).

Кроме того, развитию отечественной фармацевтической промышленности поспособствовали экономические санкции, введенные Евросоюзом, США и их сторонниками в отношении нашей страны в 2014 г. Ограничительные меры привели к более жестким и глобальным требованиям государственной политики в области лекарственного обеспечения и нашли отражение в проекте Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2030 года.

Ключевыми направлениями вышеуказанных документов являются создание отечественных, конкурентоспособных лекарственных препаратов и увеличение их экспорта на зарубежные рынки, обеспечение качества, эффективности и безопасности, что является актуальной проблемой национальной безопасности России, особенно в современных условиях.

Сегодня выпускается и находится на различных этапах разработки огромное количество лекарственных средств (ЛС). Наряду с синтетическими ЛС, значительное место на фармацевтическом рынке занимают изготовленные на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС): лекарственные растительные препараты (ЛРП) и лекарственные средства растительного происхождения (ЛСРП) – фитопрепараты. Это связано с тем, что фитопрепараты сочетают в себе достаточно высокую активность, биологическую доступность, широту терапевтического воздействия с относительной безопасностью и достаточно мягким воздействием на организм пациента. Именно поэтому они показаны к применению при беременности и

лактации, в педиатрии и гериатрии, а также для лечения многих хронических заболеваний, при которых реабилитация больных обычно занимает длительное время (Киселева Т.Л. и др. 2009; Марахова А.И. и др. 2018).

Основным юридическим документом в России, предъявляющим требования к качеству ЛРС и препаратов на его основе, является Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания. Несмотря на достижения современного комплекса наук, лежащих в основе фармакопейных химических, физических и физико-химических методов анализа, позволяющих с высокой специфичностью установить химический состав, в некоторых фармакопейных статьях (ФС) на ЛРС до сих пор используются только общегрупповые реактивы (качественные реакции) для подтверждения наличия основных групп биологически активных веществ (БАВ) (подтверждения подлинности), а количественно определяют сумму экстрактивных веществ.

Начиная с ГФ СССР XI издания, для подтверждения наличия основных групп БАВ в ЛРС, активно используется метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ), что несомненно является рывком в аналитической практике и обладает очевидными преимуществами над пробирочными реакциями, и, в настоящее время, в ГФ РФ XIV издания, практически для каждого вида ЛРС, подтверждение основных групп БАВ проводят методом ТСХ. Однако для этих целей перспективными являются такие методы, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях.

Крайне важным разделом ФС, предъявляющим требования к безопасности и эффективности ЛРС, является раздел «Испытания» с рядом числовых показателей. Первым и одним из наиболее важных показателей данного раздела является «Влажность». Определение влажности ЛРС в фармацевтической практике проводят классическим термогравиметрическим (ТГ) воздушно-тепловым (ВТ) способом высушивания в сушильном шкафу (СШ), но известны и другие весьма перспективные способы определения

влагосодержания, применяющиеся в пищевой, сельскохозяйственной, парфюмерно-косметической промышленности и др.

Таким образом, широкий арсенал современного оборудования и методов анализа позволяют с высокой точностью, специфичностью и скоростью оценить качество ЛРС и препаратов на его основе, что особенно актуально в рутинной аналитической практике. В первую очередь это должно найти отражение в ГФ РФ. В настоящее время крайне актуальным вопросом является использование современных и научно обоснованных подходов к контролю качества и стандартизации ЛРС и препаратов на его основе (Самылина И.А., Куркин В.А. и др. 2016; Баландина И.А., 2004).

Степень разработанности.

Исследования в области стандартизации и контроля качества ЛРС широко представлены в работах современных отечественных учёных (Самылина И.А., Моисеев Д.В. и др. 2020; Самылина И.А. и др. 2017; Саканян Е.И. и др. 2018-2020; Куркин В.А., Браславский В.Б. и др. 2019-2021).

Безопасность ЛРС и ЛРП тесно связана с разделом ФС «Испытания» ГФ РФ XIV издания для каждого вида ЛРС. Не менее важным испытанием, наряду с определением тяжелых металлов и мышьяка, радионуклидов, посторонних примесей и др., является оценка влажности ЛРС и ЛРП. Согласно общей фармакопейной статье (ОФС) – ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV издания, определение влажности проводят классическим способом с использованием СШ. Данная ОФС допускает использование современных автоматических инфракрасных термогравиметрических (ИК ТГ) анализаторов влажности (влагомеров), но при этом выдвигает ряд требований к разработке методик.

Известны методики определения влажности с применением автоматических ИК ТГ влагомеров, использующиеся в различных отраслях промышленности. Недостатком является тот факт, что они не разработаны для оценки качества именно ЛРС, использующегося в фармации и медицине.

Способ ИК ТГ имеет ряд явных преимуществ перед ВТ способом, однако до сих пор не внедрен в мировую фармацевтическую практику.

Целью диссертационного исследования является разработка новых и совершенствование существующих методических подходов и методик анализа отдельных показателей качества некоторых видов лекарственного растительного сырья различных морфологических групп.

Задачи исследования:

Для достижения данной цели решали следующие задачи:

1. Оценка возможности применения ИК ТГ способа в фармакопейном анализе для определения влажности ЛРС различных морфологических групп с использованием автоматических анализаторов.

2. Определение оптимальных параметров подготовки проб отдельных видов воздушно-сухого ЛРС различных морфологических групп (корни, коры, листья, плоды, семена, травы, цветки) и разработка методик определения влажности ИК ТГ способом с использованием автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом.

3. Проведение сравнительной метрологической оценки характеристик фармакопейной методики и разработанных методик определения влажности ИК ТГ способом.

4. Разработка и совершенствование методических подходов к контролю подлинности шиповника плодов методами спектрофотометрии, ТСХ и ВЭЖХ.

5. Научное обоснование методических подходов к контролю качества и стандартизации пижмы обыкновенной цветков.

6. Научное обоснование методических подходов к контролю качества и стандартизации зверобоя травы.

7. Научное обоснование рекомендаций по внесению изменений и дополнений в ОФС по отбору проб и ОФС по определению влажности, а также в частные ФС на изученные виды ЛРС.

Научная новизна.

Впервые изучена сравнительная возможность определения влажности ИК ТГ способом воздушно-сухого ЛРС 23 фармакопейных видов 7 различных морфологических групп: алтея корни (*Althaeae radices*), аниса обыкновенного плоды (*Anisi vulgaris fructus*), берёзы листья (*Betulae folia*), девясила высокого корневища и корни (*Inulae helenii rhizomata et radices*), дуба кора (*Quercus cortex*), душицы обыкновенной трава (*Origani vulgaris herba*), зверобоя трава (*Hyperici herba*), календулы лекарственной цветки (*Calendulae officinalis flores*), кориандра посевного плоды (*Coriandri sativi fructus*), крушины ольховидной кора (*Frangulae alni cortex*), липы цветки (*Tiliae flores*), льна посевного семена (*Lini usitatissimi semina*), мяты перечной листья (*Menthae piperitae folia*), пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetum vulgare flores*), подорожника большого листья (*Plantaginis majoris folia*), расторопши пятнистой плоды (*Silybi mariani fructus*), ромашки аптечной цветки (*Chamomillae recutita flores*), солодки корни (*Glycyrrhizae radices*), тмина обыкновенного плоды (*Cari carvi fructus*), укропа пахучего плоды (*Anethi graveolentis fructus*), фенхеля обыкновенного плоды (*Foeniculi vulgaris fructus*), шиповника плоды (*Rosae fructus*), эхинацеи пурпурной трава (*Echinaceae purpureae herba*).

Впервые определены и научно обоснованы оптимальные параметры подготовки анализируемых проб (степень измельчения и масса навески) для 23 видов воздушно-сухого ЛРС 7 различных морфологических групп и разработаны перспективные для включения в ГФ РФ методики определения влажности ИК ТГ способом с использованием автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом.

Впервые разработана методика качественного анализа аскорбиновой кислоты в водных извлечениях воздушно-сухих плодов шиповника методом спектрофотометрии с предварительной твердофазной экстракцией на полиамиде. Усовершенствована методика определения основных групп БАВ в плодах шиповника методом ТСХ, позволяющая одновременно подтвердить

наличие аскорбиновой кислоты и флавоноидов. Определена возможность использования метода ВЭЖХ для качественного обнаружения аскорбиновой кислоты в водных извлечениях из плодов шиповника.

Научно обоснованы методические подходы к контролю качества и стандартизации пижмы обыкновенной цветков и зверобоя травы. Уточнён нижний предел содержания флавоноидов в цветках пижмы обыкновенной в пересчете на цинарозид (не менее 1,7 %) и предложен нижний предел содержания антраценпроизводных в пересчете на гиперин в траве зверобоя (не менее 0,1 %).

Научная новизна диссертационного исследования подтверждена патентами Российской Федерации на изобретение: № 2695662 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов расторопши пятнистой» (регистрационный № 2019112566, от 24.04.2019 г., решение о выдаче патента 25.07.2019 г.) (приложение № 2) и № 2725133 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов эфиромасличных растений семейства Сельдереиных» (регистрационный № 2019145632, от 30.12.2019 г., решение о выдаче патента 30.06.2020 г.) (приложение № 3).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Для 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС 7 различных морфологических групп (корни (*Radices*), коры (*Cortex*), листья (*Folia*), плоды (*Fructus*), семена (*Semina*), травы (*Herbae*), цветки (*Flores*) определены оптимальные параметры подготовки проб (степень измельчения и масса навески) и разработаны методики определения ведущего числового показателя качества для воздушно-сухого ЛРС – «Влажность» ИК ТГ способом с использованием автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом. Предложены методические подходы к предварительному отбору параметров подготовки пробы ЛРС для определения влажности ИК ТГ способом с целью проведения более детальных серийных экспериментов с последующей математической обработкой

полученных данных и установлением оптимальных значений степени измельчения и массы навески.

Проведена сравнительная оценка способов определения влажности воздушно-сухого ЛРС различных морфологических групп: ВТ (фармакопейным) и ИК ТГ. Показаны достоинства и перспективность ИК ТГ способа для внедрения в фармацевтическую практику.

Показана целесообразность определения аскорбиновой кислоты только для плодов шиповника, использующихся для получения высоковитаминных лекарственных препаратов. Обосновано введение нового числового показателя при определении ведущих групп БАВ – наличие веществ флавоноидной природы. Предложены методические подходы к идентификации аскорбиновой кислоты в водных извлечениях плодов шиповника методами спектрофотометрии и ВЭЖХ.

Доказана объективность оценки количественного содержания флавоноидов в цветках пижмы обыкновенной в пересчете на цинарозид. Предложен числовой показатель минимального содержания флавоноидов в цветках пижмы обыкновенной – не менее 1,7 %.

Научно обоснована целесообразность определения суммы антраценпроизводных в пересчете на гиперин в ЛРС зверобоя наряду с флавоноидами, а также предложен нижний предел их содержания – не менее 0,1 %. Установлено, что ярко-красный цвет водно-спиртовых извлечений зверобоя травы может служить визуальным признаком соответствия данного ЛРС требованиям ФС.

Впервые разработаны методические подходы к пробоподготовке ЛРС и подготовлены предложения по внесению изменений и дополнений в ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», а также отдельные параметры для различных морфологических групп и видов воздушно-сухого ЛРС в ФС ГФ РФ XIV.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в учебном и научном процессах ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедрах: фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, химии Института фармации, фармацевтической технологии с курсом биотехнологий, управления и экономики фармации, в производственных процессах ЗАО «Самаралектравы», ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ООО «Лекарь» и рабочем процессе ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» (акты внедрения, приложение 4).

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и системном обобщении литературных источников в области контроля качества и стандартизации ЛРС, оценки актуальности работы и степени разработанности темы исследования. Учитывая поставленную цель и задачи, разработан план выполнения диссертационного исследования, выбраны объекты и методы исследования. Разработана методология подбора оптимальных параметров подготовки пробы ЛРС для определения влажности ИК ТГ способом с использованием автоматических анализаторов.

Объектами диссертационного исследования служили фармакопейные виды воздушно-сухого ЛРС различных морфологических групп, заготовленные самостоятельно и приобретённые (в виде ЛРП) в аптечных организациях г. Самары в период с 2018 по 2020 гг.

Данное исследование проводили с использованием микроскопии, ТГ, ТСХ, ВЭЖХ, спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях. Математическую обработку экспериментальных данных проводили с применением лицензионного программного обеспечения в соответствии с ГФ РФ XIV издания.

Связь задач исследования с планами научных работ.

Диссертационная работа выполнена согласно тематическому плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России:

«Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ государственной регистрации АААА-А19-119051490148-7); «Комплексные исследования по разработке лекарственных средств природного и синтетического происхождения» (№ государственной регистрации 115042810034).

Положения, выносимые на защиту.

1. Данные по исследованию возможности применения ИК ТГ способа с использованием автоматических анализаторов для определения влажности воздушно-сухого ЛРС различных морфологических групп.

2. Результаты исследований по определению оптимальных параметров подготовки проб и методики определения влажности воздушно-сухого ЛРС способом ИК ТГ с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом.

3. Результаты сравнительной оценки данных определения влажности воздушно-сухого ЛРС способом ИК ТГ с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом и ВТ (фармакопейным) способом с использованием СШ.

4. Результаты исследований по совершенствованию методики подтверждения наличия основных групп БАВ методом ТСХ в водных извлечениях плодов шиповника.

5. Результаты исследований по разработке методики качественного обнаружения аскорбиновой кислоты в водных извлечениях воздушно-сухих плодов шиповника методом спектрофотометрии после твердофазной экстракции на полиамиде.

6. Данные по оценке возможности качественного определения аскорбиновой кислоты методом ВЭЖХ.

7. Результаты исследований по обоснованию числового показателя содержания флавоноидов в цветках пижмы обыкновенной.

8. Результаты исследований по оценке доброкачественности зверобоя травы и обоснованию числового показателя содержания антраценпроизводных в пересчете на гиперацин.

9. Данные по разработке рекомендаций, внесению изменений и дополнений в соответствующие ОФС и ФС.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность диссертационной работы подтверждена экспериментальными данными, полученными с использованием цифровой микроскопии, ТГ, ТСХ, ВЭЖХ, спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих конференциях: Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Аспирантские чтения» (г. Самара, 2018; 2019; 2020 гг.); III, IV, V Межвузовских научно-практических конференциях с международным участием «Современные проблемы фармакогнозии» (г. Самара, 2018; 2019; 2020 гг.); II, III, IV Научно-практических конференция студентов и молодых ученых «Физика и медицина: создавая будущее» (г. Самара, 2018; 2019; 2020 гг.); IV Международной научно-методической конференции «Гаммермановские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2019 г.); V Внутривузовская конференция для аспирантов «The vital problems of medical science and research» (г. Самара, 2019 г.); II Международной научной конференции «Роль метабомики в совершенствовании биотехнологических средств производства» (г. Москва, 2019 г.); Международной научной конференции «От растения до лекарственного препарата» (г. Москва, 2019 г.); Международном конгрессе молодых ученых в фармации Drug Research (г. Казань, 2019 г.); Международной научной конференции молодых учёных «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (г. Москва, 2020 г.); II Научной школе «Кадровый резерв для биофармацевтической и химической промышленности» (г. Москва, 2021 г.).

Публикации. По теме исследования опубликовано 25 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 статьи в международных базах данных, получено 2 патента Российской Федерации на изобретение.

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в научно-педагогическом процессе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедрах: фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, фармацевтической технологии с курсом биотехнологий, управления и экономики фармации, химии Института фармации; в производственных процессах ЗАО «Самаралектравы» и ООО «Самарская фармацевтическая фабрика»; в рабочем процессе ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» (акты внедрения, приложение № 4).

Личный вклад автора. Все описанные в диссертационной работе результаты исследований получены автором лично.

Изучена возможность использования ИК ТГ способа для определения влажности свежего и воздушно-сухого ЛРС различных морфологических групп. Проведены сравнительные исследования по определению влажности ИК ТГ методом с фармакопейным ВТ способом. Проведена математическая обработка полученных экспериментальных данных для каждого вида исследуемого ЛРС. Определены и научно-обоснованы оптимальные параметры подготовки проб ЛРС (степень измельчения и навеска). Разработаны методики определения влажности для 23 видов воздушно-сухого ЛРС 7 морфологических групп ИК ТГ способом с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом.

В процессе исследований по разработке ИК ТГ методик определения влажности автором обнаружены и обсуждены актуальные аспекты контроля качества и стандартизации плодов шиповника, цветков пижмы обыкновенной

и травы зверобоя. Научно обоснованы методические подходы к оценке доброкачественности указанных видов ЛРС и установлены нижние пределы содержания ведущих групп БАС в ЛРС пижмы обыкновенной и зверобоя.

Автором подготовлены предложения по изменению и дополнению ОФС по отбору проб и ОФС по определению влажности ЛРС и ЛРП, ФС на изученные виды.

Объем и структура работы. Диссертационное исследование описано на 224 страницах машинописного текста. Результаты исследования изложены в форме 30 таблиц и 25 рисунков. Работа включает в себя введение, обзор литературы, объекты и методы исследования, 3 главы собственных исследований, выводы и заключение, список литературы, который состоит из 231 источника, из которых 46 – на иностранном языке, а также приложений.

Глава 1 содержит краткий обзор литературных данных в области контроля качества и стандартизации ЛРС, гармонизации фармакопейных требований, а также основных методов и способов определения влажности твердых материалов.

Глава 2 включает в себя описание объектов, методов и методик, использованных при выполнении диссертационного исследования.

В главе 3 представлены данные по работе с автоматическим анализатором влажности с керамическим нагревательным элементом, подобраны и научно обоснованы оптимальные параметры подготовки проб (степень измельчения и навеска) исследуемых фармакопейных видов ЛРС, разработаны методики определения влажности 23 видов воздушно-сухого ЛРС 7 морфологических групп и проведена сравнительная метрологическая оценка. Кроме того, оценена возможность использования автоматических анализаторов с другими нагревательными элементами, а также некоторых видов свежего ЛРС.

В главе 4 изложены актуальные аспекты контроля качества и стандартизации шиповника плодов, зверобоя травы и пижмы обыкновенной цветков. Предложены научно обоснованные пути их решения.

В главе 5 представлена динамика требований по определению влажности ЛРС отечественных и ведущих зарубежных изданиях фармакопей. Представлены проекты изменений и дополнений ОФС.1.1.0005.15 «Отбор

проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» и 23 частных ФС на конкретные виды ЛРС ГФ РФ XIV издания.

Диссертация завершается заключением, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки и списком литературы.

В приложениях к работе представлены метрологическая оценка результатов экспериментальных данных, патенты Российской Федерации на изобретение: № 2695662 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов расторопши пятнистой» (регистрационный № 2019112566, от 24.04.2019 г., решение о выдаче патента 25.07.2019 г.) и № 2725133 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов эфиромасличных растений семейства Сельдерейных» (регистрационный № 2019145632, от 30.12.2019 г., решение о выдаче патента 30.06.2020 г.), акты внедрения.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Использование лекарственного растительного сырья (фитопрепаратов) в медицине и фармации

Под лекарственным растительным сырьем (ЛРС) в фармацевтической практике понимают свежие или высушенные растения либо их части [41, 42, 174], а также свежие или высушенные (в некоторых случаях – замороженные) морские водоросли, грибы и лишайники либо их части, используемые для производства лекарственных средств (ЛС): лекарственных растительных препаратов (ЛРП) и лекарственных средств растительного происхождения (ЛСРП) – фитопрепаратов [37, 79, 90, 194, 201, 203, 218]. Экссудаты (выделения) растений, которые не подвергались обработке, тоже могут быть отнесены к ЛРС [90, 194].

ЛРП – лекарственный растительный препарат, произведенный или изготовленный из одного или нескольких видов ЛРС и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке [41, 42, 84, 174].

Растение – это целая вселенная молекул, метаболом, биогенетический комплекс [81, 84]. В различных частях растения накапливаются миллионы разнообразных по химическому составу и фармакологическому действию биологически активных веществ (БАВ). Кроме того, необходимо учитывать, что состав комплекса БАВ (метаболом) одних и тех же растений, собранных в разное время года и в разных регионах, может сильно отличаться ввиду химических и биохимических процессов на всех этапах сбора, хранения и переработки лекарственных растений (ЛР) [81, 84, 104, 230, 231].

Лечебный эффект ЛРС обусловлен не только группами БАВ или отдельными веществами (вторичные метаболиты), выделяющимися в чистом виде, но и так называемыми «условно балластными» веществами (первичные метаболиты): липиды, углеводы, протеины, протеиды, энзимы и др. [81, 84, 192].

В основном растения и животные близки по своей природе. БАВ растений продуцируются по схожим с животным организмом путям биосинтеза с участием «родственных» ферментативных систем [147], поэтому они легко включаются во все физиологические процессы животного организма [69, 221]. Биологическое сродство между физиологически активными веществами растительных организмов и млекопитающих сложилось эволюционно [147, 205].

Интересно, что во многих растениях содержатся нейротрансмиттерные вещества – биомедиаторы и регуляторы растений: ацетилхолин, адреналин, норадреналин, гистамин, серотонин и др., свойственные человеческому организму [28, 135]. Так, например, ацетилхолин выделен в волосках листьев крапивы фармакологами Эммелином и Фельдбергом (Emmelin и Feldberg) в 1947 году в Великобритании [16, 133] и на сегодняшний день он обнаружен в более, чем 78 видах из 42 семейств растений, некоторых видах грибов и мхов [132, 134, 135, 196, 204, 205, 208, 222, 227].

Фармакогнозия – наука о ЛР, лекарственном сырье растительного, животного и минерального происхождения, о продуктах их переработки, а также методах анализа сырья и фитопрепаратов [84], всегда являлась составной частью медицины, которая издревле опиралась на методы лечения средствами растительного происхождения, то есть фитотерапию [4, 91, 105, 178]. Фитотерапия, то есть лечение с использованием растений известно с древнейших времен и история насчитывает более шести тысяч лет [64, 67, 81, 178, 179]. В современной медицинской практике использование различных фитообъектов не потеряло своей актуальности, а напротив, приобретает все большую популярность с каждым годом, не смотря на колоссальные успехи

химии и фармакологии [4, 67, 116, 161, 170, 178, 179, 192]. Большинство фитопрепаратов хорошо переносятся пациентами с редкими и минимальными проявлениями нежелательных эффектов, а также проще элиминируются из организма, чем аналогичные препараты синтетического происхождения. Действие таких препаратов полифункциональное, более мягкое (умеренное и физиологичное), что обуславливает их применение в лечении и профилактике хронических заболеваний, а также в качестве вспомогательных фармакотерапевтических средств [69, 107, 116, 119, 121, 147, 168, 178, 202, 217, 224, 225]. Кроме того, лечение с использованием ЛРП направлено на стимуляцию естественных защитных и восстановительных процессов организма [81, 119]. Высокая эффективность воздействия комплекса БАВ растений при лечении заболеваний, подтверждается многочисленными исследованиями по всему миру [84, 103, 116, 161, 177, 192, 213, 226].

Таким образом, основными достоинствами современной фитотерапии являются: высокая биологическая доступность и терапевтическая активность, низкий риск развития побочных эффектов (токсичности) или его отсутствие, возможность применения в педиатрии, при беременности и лактации, и, наконец, фитопрепараты не вызывают толерантности, что важно при лечении и профилактике заболеваний с хроническим течением [67, 81, 103, 178, 185, 190, 192, 199, 202, 213, 224]. Однако не следует противопоставлять ЛСРП синтетическим ЛС, поскольку в медицинской практике они также важны.

Необходимо четко понимать, что фитотерапию, как и другие медицинские способы лечения, нужно рассматривать только на профессиональном уровне, то есть фитотерапия должна базироваться на научно-обоснованных подходах с позиций доказательной медицины [81, 84, 102, 150, 178, 190, 195, 199, 202, 209]. Особенно это касается клинических случаев, когда фитопрепараты сочетаются с лекарственными средствами синтетического происхождения, поскольку многокомпонентный состав растений является одним из факторов риска нежелательного взаимодействия [147]. Поэтому сегодня особого внимания требуют вопросы совместного

применения фитопрепаратов и синтетических ЛС. В современной медицине распространенным явлением становится одновременное назначение ряда лекарственных препаратов (полипрагмазия). Такая комбинированная фармакотерапия зачастую обусловлена наличием у пациента нескольких патологий [147]. Бесконтрольное, самостоятельное применение пациентом растительных лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище (с неконтролируемым составом БАВ) также усложняют ситуацию [67, 81, 147, 161, 195].

Учитывая вышесказанное, современные ЛСРП должны быть безопасны и эффективны, а, следовательно, стандартизированы и контролируются по подлинности и качеству, иметь доказанный механизм действия БАВ, подтвержденный экспериментальными и клиническими исследованиями.

1.2. Современные способы классификации лекарственных растений и лекарственного растительного сырья

В настоящее время можно выделить следующие способы классификации ЛР и ЛРС [41, 42, 81, 84, 88, 89, 101, 105, 148, 154, 165, 170, 172]:

- *общепринятая*, ЛР и ЛРС разделяются на официальные и неофициальные, а также фармакопейные и нефармакопейные виды. ЛР, включенные в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) называются официальными, из которых в дальнейшем получают официальное ЛРС. В зависимости от того, существует ли в ГФ нормативный документ (НД) – фармакопейная статья (ФС), определяется статус фармакопейного или нефармакопейного вида. Как правило, фармакопейный статус имеют те виды ЛРС, которые на протяжении длительного времени служат источником эффективных фитопрепаратов и соответствуют

современным требованиям медицинских и фармацевтических наук [39, 41, 42, 84, 89]:

ЛР и ЛРС входящие в фармакопеи других стран, например, Европейскую, но отсутствующие в ГРЛС, не считаются официальными и их реализация через аптечные сети РФ запрещена. К ЛР и сырью народной медицины относятся виды, малоизученные с точки зрения химического состава и фармакологических эффектов, однако активно используемые в народной медицине [41, 42, 84, 89, 172, 177];

- *по ценотической приуроченности*, включающая четыре группы в зависимости от места произрастания растений, которые в дальнейшем будут использованы в качестве сырья. Так, в первую группу входят синантропные растения (сорно-рудеральные); вторая группа объединяет растения, произрастающие в травянистых экосистемах (луга и степи); в третью группу входят растения, произрастающие в лесных зонах; в четвертую объединяют растения, местом произрастания которых являются побережья водоемов и болота [61, 84, 89, 101];

- *ботаническая (таксономическая)* – это филогенетическая классификация ЛР, показывающая принадлежность к семейству, роду, виду. Название вида биномиальное, состоящее из названия рода, к которому принадлежит вид, и видового эпитета, означающего сам вид. В конце латинского названия указывается фамилия учёного, впервые описавшего вид (например, *Aloe arborescens* Mill.). Название ЛРС обычно тоже биномиальное, состоящее из рода или вида производящего растения и названия органа. Но чаще всего используется видовой эпитет (например, *Digitalis lanatae folia*). Используется для сравнительной характеристики признаков ЛР в пределах семейства, рода и вида, то есть свойств растений одной группы; для идентификации производящего ЛР и ЛРС по макроскопическим и микроскопическим признакам [15, 84, 89, 101, 189, 190];

- *морфологическая классификация (по видам ЛРС)* основана на том, какая часть ЛР используется в качестве ЛРС [84, 136, 189]. Поэтому

необходимо учитывать биологические особенности производящих растений, динамику накопления БАВ, так как каждая группа БАВ по-разному накапливается в органах производящих растений [84, 89, 91, 190, 199]. Выделяют следующие группы: травы (*Herbae*), листья (*Folia*), цветки (*Flores*) и соцветия (*Inflorescentia*), бутоны (*Alabastra*), плоды и соплодия (*Fructus*), семена (*Semina*), ягоды (*Baccae*), корни (*Radices*), корневища (*Rhizomata*), клубни (*Tubera*), луковицы (*Bulbi*), клубнелуковицы (*Bulbotera*), почки (*Gemmae*), побеги (*Cormi*), шишки (шишками иногда называют соплодия) (*Strobili*), столбики с рыльцами (*Styli cum stigmatibus*), коры (*Cortices*) [41-46, 48, 81, 84, 88, 89, 91, 105, 154, 165, 170, 172, 194, 203, 207, 218, 219, 230]. Кроме того, существуют особые виды ЛРС: рожки спорыньи (*Cornua Secalis cornute*), чага (черный березовый гриб) (*Inonotus obliquus*) и ламинарии слоевища (*Laminariae thalli*) [41, 42, 81, 84, 88].

Нами проведен анализ отечественных и ведущих зарубежных фармакопей (США, Европейской и Японской) по определению морфологических групп ЛРС (таблица 1) [41, 42, 45, 48, 194, 207, 218, 219]. В таблице из ведущих зарубежных фармакопей представлена только фармакопея США, так как в Европейской фармакопее представлена общая монография 01/2012:1433 «*HERBAL DRUGS (Plantae medicinalis)*» (стр. 746) со следующими разделами: определение (*DEFINITION*), получение (*PRODUCTION*), идентификация (*IDENTIFICATION*) и испытания (*TESTS*) [194], то есть деления на отдельные морфологические группы с описанием характерных диагностических признаков нет. Что касается Японской фармакопеи, то по аналогии с Европейской существует общая монография, в которой перечисляются общие правила в целом для лекарственного сырья (*Crude drugs*) – «*Общие правила для лекарственного сырья*» («*GENERAL RULES FOR CRUDE DRUGS*») (стр. 5) [207]. В монографии под нумерованным списком перечислены конкретные виды сырья (растительного, животного, минерального) и общие требования к его качеству [207]. Сравнительный анализ отечественной и зарубежной нормативной

документации в части обращения ЛРС показал, что можно выделить 7 основных морфологических групп: 1) корни, корневища; 2) коры; 3) листья; 4) плоды; 5) семена; 6) трава; 7) цветки (таблица 1).

Таблица 1 – Общие фармакопейные статьи (монографии) на морфологические группы лекарственного растительного сырья в отечественных и ведущих зарубежных изданиях фармакопеи

Издание фармакопеи	ГФ СССР X (1968 г.)	ГФ СССР XI, выпуск 1 (1987 г.)	ГФ РФ XIII, том 2 (2015 г.)	ГФ РФ XIV, том 2 (2018 г.)	Фармакопея США (USP 41 NF 36, volume 4 (2018 г.))
Морфологическая группа					
Трава	Травы ФС 320 (стр. 342)	Травы (стр. 256)	Травы (ОФС.1.5.1.0002.15, стр. 272)	Травы (ОФС.1.5.1.0002.15) (стр. 2220)	Стебли (Stems)
Листья	Листья ФС 275 (стр. 295)	Листья (стр. 252)	Листья (ОФС.1.5.1.0003.15) (стр. 280)	Листья (ОФС.1.5.1.0003.15) (стр. 2228)	Листья (Leaves)
Цветки	Цветки ФС 269 (стр. 290)	Цветки (стр. 257)	Цветки (ОФС.1.5.1.0004.15) (стр. 290)	Цветки (ОФС.1.5.1.0004.15) (стр. 2238)	Цветки (Flowers)
Кора	Кора ФС 182 (стр. 207)	Кора (стр. 261)	Кора (ОФС.1.5.1.0005.15) (стр. 296)	Кора (ОФС.1.5.1.0005.15) (стр. 2245)	–
Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы	Корни и корневища ФС 570 (стр. 577)	Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы (стр. 263)	Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы (ОФС.1.5.1.0006.15) (стр. 304)	Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы (ОФС.1.5.1.0006.15) (стр. 2252)	Корни (Roots)
Плоды	Плоды ФС 287 (стр. 311)	Плоды (стр. 258)	Плоды (ОФС.1.5.1.0007.15) (стр. 314)	Плоды (ОФС.1.5.1.0007.15) (стр. 2262)	Плоды (Fruits)
Семена	Семена ФС 602 (стр. 614)	Семена (стр. 260)	Семена (ОФС.1.5.1.0008.15) (стр. 322)	Семена (ОФС.1.5.1.0008.15) (стр. 2270)	Семена (Seeds)
Почки	–	–	Почки (ОФС.1.5.1.0009.15) (стр. 330)	Почки (ОФС.1.5.1.0009.15) (стр. 2278)	–

В фармакопее США представлена общая монография, в которой есть разделение на конкретные морфологические группы с описанием характерных диагностических признаков – 561 «Идентификация продуктов ботанического (растительного) происхождения» *стр. 6293* («*IDENTIFICATION OF ARTICLES OF BOTANICAL ORIGIN*») [219]. Также необходимо уточнить, что Фармакопея США относит к надземному стеблю чечевички, почки, шипы или колючки, рубцы листьев, а к подземному стеблю – корневище, потому что у него есть отдельные узлы и междоузлия [219]. Кроме того, Фармакопейная конвенция США (U.S. Pharmacopoeial Convention) публикует отдельный онлайн-ресурс (издание) в свободном доступе – «The Herbal Medicines Compendium» (НМС), где все монографии посвящены исключительно ЛРС и методам его анализа [219].

- *химическая классификация* основана на принципе распределения ЛР и ЛРС в зависимости от ведущей группы БАВ, входящих в состав и накапливающихся в них. Принято разделять на вещества, относящиеся к первичным и вторичным метаболитам. Кроме того, внутри химической классификации существует деление БАВ по токсикологическим свойствам [81, 84, 89].

К первичным метаболитам относятся вещества, участвующие в различных физиологических процессах и обмене веществ [81, 84, 89]:

- Жиры растительные (жирные масла);
- Углеводы, причем полисахариды рассматриваются как самостоятельный класс БАВ;
- Протеины;
- Протеиды;
- Энзимы (ферменты);
- Нуклеиновые кислоты.

Ко вторичным метаболитам относятся вещества, обладающие, как правило, более выраженным фармакологическим эффектом и биологической активностью. Для растений, в первую очередь, они несут адаптивную

(экологическую) функцию, могут быть специфичны для каждого вида и неравномерно распределены в тканях растительного организма [11, 60, 81, 84, 115, 205]. Имеют функциональное значение на уровне целого организма [120].

Согласно современной классификации по данным профессора Куркина В.А. к ним относятся [81, 82, 84]:

1. Терпены, терпеноиды или изопреноиды;
2. Эфирные масла;
3. Витамины;
4. Экдистероиды;
5. Сапонины, сапонозиды;
6. Сердечные гликозиды (кардиотонические гликозиды);
7. Стерины, стеролы;
8. Фенольные соединения:
 - Простые фенолы;
 - Кумарины;
 - Фенилпропаноиды;
 - Флавоноиды;
 - Хиноны;
 - Хромоны;
 - Ксантоны;
 - Дубильные вещества (таниды);
9. Алкалоиды.

Также выделяют минорные классы веществ вторичного синтеза: тиогликозиды, полиацетилены, беталаины, тиофены и др. [115]. Некоторые исследователи ко вторичным метаболитам относят алифатические органические кислоты и фитогормоны [11, 60, 205];

- *фармакологическая (фармакотерапевтическая) классификация* удобна для практикующих врачей и фармацевтических работников при непосредственном обращении ЛРП. Согласно этой классификации, выделяют следующие ЛР, ЛРС и ЛРП, обладающие фармакологическим эффектом и

применяющихся при заболеваниях: сердечно-сосудистой системы, нервной системы, иммунной системы, органов системы пищеварения, почек и мочевыводящих путей, органов дыхания, обмена веществ, кожных, онкологических, репродуктивной системы, офтальмологии, оториноларингологии, педиатрии, стоматологии, гериатрии [75, 77, 78, 80, 81, 84, 89, 101, 170, 122, 178, 189, 199, 206, 215, 217, 220].

- *по источнику получения* ЛРС классифицируют на: 1. заготавливаемое от дикорастущих лекарственных растений; 2. заготавливаемое от культивируемых растений; 3. заготавливаемое как от дикорастущих, так и культивируемых растений; 4. получаемое путем выращивания культуры клеток и тканей лекарственных растений (биотехнология) [51, 84, 89, 165, 172].

- *по степени измельченности*: цельное, измельчённое и порошок. Измельченность служит одним из важных показателей качества ЛРС и ЛРП, оказывая влияние на степень экстракции БАВ при фитохимических исследованиях и использовании в медицинских целях [22, 84]. От измельченности зависит дальнейшее использование ЛРС.

С точки зрения фармацевтического специалиста, современной фармакогнозии и доказательной фитотерапии основной является химическая классификация. Она выступает как методологическая основа стандартизации и наиболее оптимальна для разработки унифицированных методик качественного и количественного анализа ЛРС. В рамках данного диссертационного исследования ведущую роль играет морфологическая классификация ЛРС.

1.3. Анализ отечественной нормативной документации на лекарственное растительное сырье

Сегодня выпускается и находится на различных этапах разработки огромное количество ЛС, наряду с которыми, значительное место на фармацевтическом рынке занимают ЛРП и ЛСРП, источником получения которых служит ЛРС [1, 160, 178]. Интерес к ЛСРП увеличивается с каждым годом, что согласуется с общемировыми тенденциями. Постоянно растущий спрос неизбежно приводит к появлению ЛРП низкого качества, а в отдельных случаях и к полной фальсификации исходного ЛРС и препаратов, получаемых из него [25, 26, 52, 66, 104]. В этой связи, одна из важнейших задач фармации и медицины – обеспечение безопасности и эффективности ЛРС и ЛСРП [2, 20, 25, 66, 149, 159, 160, 163, 178, 183, 188, 190, 191, 209, 214]. Поэтому одной из задач науки о ЛРС – фармакогнозии, является разработка НД, обеспечивающей контроль качества на каждом этапе разработки, производства и потребления [49, 84].

Обеспечение их высокого качества, главным образом, зависит от отлаженных механизмов работы всех органов и подразделений, четкой организации контроля, его эффективности и уровня требований, заложенных в НД [228-231]. Именно благодаря этому обеспечивается фармацевтическая безопасность. В этой связи многое зависит от государственной системы контроля качества и стандартизации [2, 5, 25, 52, 223].

В Российской Федерации основополагающим документом в области обращения ЛС является Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 13.07.2020) «Об обращении лекарственных средств», который определяет основные понятия (56) [174]; полномочия органов исполнительной власти при обращении ЛС; требования к государственному контролю, разработке, клиническим исследованиям, государственной регистрации и др. [174]. Статья 7 «Разработка и издание государственной фармакопеи, размещение данных о ней» ссылается на Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 N 756н

(ред. от 01.06.2017) «Об утверждении порядка разработки общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и включения их в государственную фармакопею, а также размещения на официальном сайте в сети «Интернет» данных о государственной фармакопее», где подробно описана процедура разработки статей и их включения в ГФ [126]. Согласно пункту 3, общие фармакопейные статьи (ОФС) и ФС разрабатываются и пересматриваются с учетом новых достижений в области биологического, биохимического, микробиологического, физико-химического, физического, химического и других методов анализа ЛС для медицинского применения [126].

Все разрешенные к медицинскому применению ЛС, в том числе ЛРС в обязательном порядке включаются в ГРЛС, который ежегодно публикуется Министерством здравоохранения Российской Федерации с 2002 года [39].

Профессиональная деятельность, в первую очередь, фармацевтических специалистов неразрывно связана со стандартизацией и контролем качества ЛС на каждом этапе жизненного цикла. Ведущую роль в этих вопросах играет динамично развивающаяся ГФ РФ с её различными направлениями фармацевтического анализа и позволяет на высоком уровне организовать контроль качества ЛС [40-42].

Фармакопейными стандартами качества ЛРС являются ОФС и ФС, составляющие ГФ РФ XIV издания, которые утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России» [124]. Качество ЛРС оценивается по соответствию требованиям ФС, а в случае их отсутствия – иной НД [174].

До 2015 года действовал отраслевой стандарт (ОСТ) – ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств [84, 136]. Основные положения», который устанавливал порядок разработки,

изложения, оформления, экспертизы, согласования, утверждения и обозначения стандартов качества ЛС.

В настоящее время на территории РФ действуют ГФ РФ XII издания (часть 1) (2007 г.), ГФ РФ XIII издания (2015 г.), а также ГФ РФ XIV издания (2018 г.) [40-42]. Действие ГФ СССР X издания (1968 г.) и ГФ СССР XI издания (1, 2 том) (1987, 1989 гг.) [47,48] будет прекращено с 1 января 2022 года согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2018 г. № 828 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. N 748 «О признании недействующими на территории Российской Федерации приказа Минздрава СССР от 8 апреля 1991 Г. N 99 «О введении в действие фармакопейной статьи «Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов» и Государственных фармакопей СССР X И XI изданий» и приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. N 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России» [125].

Вся современная разработанная НД, регламентирующая качество ЛРС, обязательно проходит экспертизу в ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России (Институт фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств).

1.4. Гармонизация фармакопейных требований

Основные направления отечественного фармакопейного анализа формируются в соответствии с мировой практикой [26, 52, 73, 95, 98, 109, 113, 123, 128, 131, 136, 175, 201-203, 223, 228-231]. Согласно задаче выхода

отечественных ЛС на международный рынок возникла необходимость в гармонизации отечественных фармакопейных требований и стандартов качества с требованиями ведущих зарубежных фармакопей [123, 128].

Для гармонизации требований на мировом уровне существуют правила Надлежащей фармакопейной практики (*Good Pharmacopoeial Practices*), основными задачами которой являются [197, 198]:

- укрепление фармакопейных стандартов качества ЛС;
- упрощение процедуры гармонизации и признания фармакопейных стандартов качества ЛС;
- укрепление сотрудничества между всеми заинтересованными сторонами и сокращении расходов, связанных с разработкой стандартов качества;
- оказание поддержки национальным фармакопеям в их работе по созданию гармонизированных стандартов качества ЛС.

В этом отношении ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России активно сотрудничает с ведущими зарубежными фармакопеями [26, 52, 136, 176]. Как отмечалось выше, вся разработанная НД, регламентирующая качество ЛРС, проходит испытания в лабораториях, аттестованных по международному стандарту ISO/IEC 17025 и признанные соответствующими Надлежащей практике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для лабораторий по контролю качества ЛС (*WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories*) [229].

Стоит отметить, что стандарты ГФ РФ XIII и XIV изданий максимально приближены к требованиям аналогичных зарубежных, при этом имеются фармакопейные стандарты, не имеющие аналогов [109].

1.5. Показатели качества и методы испытаний лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов

Оценка безопасности ЛСРП должна учитывать все потенциальные факторы риска, специфичные для данной группы. Токсичность ЛРС и препаратов на их основе может быть связана с рядом факторов [26, 81, 84, 95, 98, 136, 138, 160]: возможность загрязнения патогенными микроорганизмами, остаточными органическими растворителями, тяжелыми металлами, пестицидами, радионуклидами. В документах ВОЗ подчеркнута важность разработки научно-обоснованных национальных требований, проведение исследований в области гармонизации по оценке безопасности ЛРП, повышение уровня требований к качеству ЛРП, оценке качества препарата с точки зрения оценки содержания чужеродных токсичных и потенциально опасных веществ (контаминантов и остаточных загрязнителей) [26, 197, 198, 228-231]. В соответствии с европейским подходом, обязательными испытаниями ЛРС и ЛРП с точки зрения безопасности также являются исследования профиля примесей различного происхождения, в том числе примесей, связанных с процессом производства (технологических), примесей потенциально опасных контаминантов [26, 201, 203].

Очевидно, уровень безопасности препаратов напрямую зависит от уровня стандартизации [26, 84, 138, 151, 152, 158, 167, 183]. ЛРС представляет собой полноценное ЛС (препарат) только в том случае, если оно по всем параметрам отвечает требованиям ГФ РФ [84].

Определить соответствие (качество) требованиям ГФ РФ позволяет фармакогностический анализ, предусматривающий комплекс физических, химических, физико-химических, биологических, микробиологических методов анализа. В целом, фармакогностический анализ предусматривает три составляющих: товароведческий анализ, анатомо-морфологический анализ и фитохимический анализ. Разбирая их подробно, имеем следующие методы исследования: макроскопический, микроскопический, гистохимический,

микрoхимический, химический (качественные реакции на определенные классы соединений и т.п.), физико-химические (хроматографические, спектральные и др.), биологические и микробиологические методы [27, 51, 84, 104, 167].

К сожалению, методики анализа, представленные в современной ГФ РФ XIV издания, не всегда объективны, а числовые показатели, в частности раздела «Количественное определение», для некоторых видов ЛРС недостаточно обоснованы и унифицированы с точки зрения сырья-препарат. Поэтому одной из важнейших задач стандартизации являются разработка и внедрение современных методов и научно обоснованных методик анализа основных групп БАВ (витамины, флавоноиды, антраценпроизводные и др.), в том числе совершенствование существующих [5, 21, 59, 65, 73, 74, 78, 83, 113, 142, 153, 162, 164, 173].

Одним из разделов ФС на ЛРС, предъявляющих требования качеству, является раздел «ИСПЫТАНИЯ» с рядом числовых показателей (более 10) [41, 42]. Первоочередным показателем, контролируемым в начале фармакопейного анализа ЛРС, наряду с подлинностью, является «Влажность». Повышенная влажность воздушно-сухого ЛРС приводит к его порче и невозможности использования в фармации и медицине, так как изменяется внешний вид, запах, разрушается ценный комплекс БАВ [84, 136, 137, 139, 140, 167].

Определение влажности

Определение влажности анализируемого образца является важной прикладной задачей как в научных исследованиях, так и в технологическом процессе. Известны различные способы определения влажности (воды), используемые в самых разных отраслях промышленности (фармацевтическая, химическая, нефтехимическая, пищевая, деревообрабатывающая и др.).

В настоящее время существует множество способов определения влажности (воды) твердых и сыпучих материалов [6-10, 12, 13, 14, 17, 29-31, 33-35, 62, 68, 70-72, 87, 92, 93, 97, 99, 100, 117, 118, 144-146, 200, 211, 212]. Однако практическое применение нашли лишь некоторые из них.

Различают качественные и количественные методы определения влажности (воды). Качественные методы позволяют лишь подтвердить наличие или отсутствие воды и используются, например, в нефтехимической промышленности [36, 70, 71, 141, 157]. Количественные методы определения влажности, в свою очередь, делят на прямые (абсолютные) и косвенные (дедуктивные) (рисунок 1) [7, 70].



Рисунок 1 – Классификация методов определения влажности

В *прямых* методах влажность определяется непосредственно, то есть происходит разделение на сухое вещество и влагу [6, 7, 70, 71, 114, 143]:

Термогравиметрический (весовой) является самым популярным способом определения влажности. Способ не специфичен для воды, используется в фармацевтической, химической, пищевой и других отраслях

промышленности [31, 33-35, 41-48, 70, 71, 140, 186, 207, 218, 219]. Суть заключается в обработке анализируемого материала нагретым до определенной температуры (100-105 °С; 130-135 °С) воздухом до достижения равновесия с окружающей средой, которое условно считают равнозначному полному удалению влаги [41, 42]. Так, скорость высушивания постепенно уменьшается и предполагают, что при этом удаляется вся влага, содержащаяся в образце (достижение постоянной массы). Постоянная масса считается достигнутой если два последовательных взвешивания анализируемого образца дают близкие результаты (расхождение не должно превышать 0,5 %) [41, 42].

Очевидно, даже самому распространенному способу присущи следующие погрешности [24, 34, 35, 139, 140]:

1) достижение постоянной массы соответствует не полному удалению влаги, а равновесию между давлением водяных паров в анализируемой пробе и давлением водяных паров в окружающем воздухе;

2) иногда в процессе определения влажности на поверхности образца образуется корка, которая препятствует дальнейшему удалению влаги;

3) результаты высушивания зависят от формы и размеров стаканчиков для взвешивания (бюксов) и сушильного шкафа (СШ), распределения горячих потоков воздуха (температуры) в СШ, скорости движения воздуха и возможности уноса мелких частиц образца.

Можно сделать вывод, что воздушно-тепловой способ – это эмпирический способ, с помощью которого определяется не истинное значение влажности, а условная величина, близкая к ней. Анализ, выполненный данным в неодинаковых условиях, дает плохо сопоставимые результаты.

Кроме того, для материалов, подвергающихся измельчению, что характерно для данного способа, большое значение имеет убыль влаги в образце в процессе измельчения. Эта убыль особенно велика, если при размоле имеет место нагрев образца (например, нагрев стенок камеры лабораторной мельницы).

Дистилляционный (отгонки, азеотропный, Дина-Старка) заключается в нагреве анализируемого образца в сосуде с определенным количеством органического растворителя, не смешивающегося с водой (толуол, бензол, ксилол и др.) [7, 43-46, 194, 218, 219]. Выделяющиеся пары воды вместе с парами растворителя подвергаются отгонке и, проходя через холодильник, конденсируются в измерительном сосуде, в котором измеряется объем или масса воды [70, 71, 157]. Недостатками способа являются: используемые огнеопасные растворители; хрупкие, громоздкие приборы; капли воды, которые остаются на стенках самого прибора и холодильника, что в итоге приводит к большой погрешности измерений.

Воздушно-тепловой и дистилляционный способы являются стандартными (эталонными) для определения влажности растительного материала [43-46, 194, 218, 219].

Экстракционный (денситометрический) основан на извлечении влаги из исследуемого образца водопоглощающей жидкостью (этанол, глицерин и др.) с последующим определением характеристик экстракта, зависящих от его влажности (плотности, коэффициента преломления, температуры замерзания и так далее) [7, 43-46, 70, 71, 157, 194, 218, 219].

Химические, из которых наиболее популярен способ *Карла Фишера*, который может быть реализован в двух вариантах: волюмометрическом и кулонометрическом [43-46, 194, 218, 219]. Сущность состоит в том, что исследуемый образец обрабатывают реагентом, вступающим в реакцию только с водой, содержащейся в образце (реакция Бунзена между серы (II) оксидом, водой и йодом). Количество воды в образце определяется по количеству жидкого или газообразного продукта реакции [7, 70, 71, 157]. Однако титрование по Карлу Фишеру доступно только если вода находится в несвязанном виде. Это условие не выполняется для растений и биологических образцов, где вода находится в капиллярно связанном виде; для фармацевтических препаратов, где вода адсорбирована на поверхности и др.

Для извлечения воды необходимо проводить специальную подготовку проб анализируемых объектов [43-46, 157, 194, 218, 219].

В *косвенных* методах измеряется величина (физическое свойство), связанная с влажностью функциональной зависимостью [6, 7, 70, 71, 114, 144, 157].

В зависимости от измеряемого параметра косвенные методы разделяют на неэлектрические и электрические. В неэлектрических методах определяется физическая характеристика, которая преобразуется в электрический сигнал, а в электрических методах измеряются электрические характеристики проводимости исследуемого материала [8, 13, 14, 70, 71, 87, 144].

К неэлектрическим методам относятся:

Механические способы основаны на измерении механических характеристик материала, изменяющихся с влажностью. Например, сопротивление раздавливанию зерна [7, 70, 71, 143].

Теплофизические способы основаны на зависимости от влажности материала его коэффициента теплопроводности, удельной теплоемкости и коэффициента температуропроводности [7, 70, 71, 94].

Оптические способы основаны на зависимости оптических свойств материалов от их влагосодержания. Для твердых материалов используется инфракрасная и видимая области электромагнитного спектра [7, 8, 70, 71, 87, 94, 157].

Радиометрические (ядерно-физические) способы базируются в основном на современных способах исследования состава, структуры и свойств вещества, использующих взаимодействие различных видов электромагнитных колебаний и ядерных излучений с исследуемым веществом [8, 70, 71, 87, 94]. В радиометрических методах используются различные виды ядерных излучений (γ -лучи, β -частицы, быстрые нейтроны) и взаимодействий (поглощение и рассеяние γ - и β -излучения, упругое рассеяние быстрых нейтронов). Так, например, в основе γ -методов лежит ослабление

интенсивности γ -излучения твердой фазой и влагой зерна в результате рассеяния и поглощения атомами вещества [8, 70, 71, 87, 94]. Например, широко используется способ *ядерного магнитного резонанса (ЯМР)*, основанный на измерении амплитуд сигналов свободной прецессии и спинового эха, времен спин-спиновой релаксации протонов молекул в исследуемой пробе. Способ ЯМР позволяет одновременно определить и влажность, и масличность семян в масложировой промышленности [8, 30, 70, 71, 87, 94].

К электрическим методам относят:

Кондуктометрический способ, основанный на измерении электрического сопротивления анализируемого материала, которое изменяется в зависимости от влажности. Влагосодержащие материалы, в сухом виде являются диэлектриками, а в результате увлажнения – полупроводниками [7, 18, 70, 71, 93, 145]. Удельное сопротивление изменяется в зависимости от влажности в широком диапазоне. Неоднородность диэлектрика и наличие в нем влаги оказывают влияние не только на величину удельной проводимости, но и на качественные особенности электропроводности – зависимость от напряженности электрического поля и температуры [18]. Кондуктометрический способ определения влажности не способен обеспечить удовлетворительную точность результатов измерения из-за влияния мешающих факторов, особенно при определении сорбционной влажности [18, 70, 71, 93, 145].

Диэлькометрический (емкостный), основанный на измерении диэлектрических параметров, зависящих от влажности исследуемых материалов. Чаще всего используются средневолновой и коротковолновой диапазоны частот или сверхвысокие частоты. Поведение диэлектрика в синусоидальном электромагнитном поле характеризуется величинами комплексной диэлектрической и магнитной проницаемостей [7, 8, 29, 70, 71].

Микроволновые (СВЧ, амплитудные), основанные на измерении ослабления прошедшей электромагнитной энергии через влажный материал.

Молекула воды обладает дипольным моментом даже без внешнего электрического поля, обусловленным несимметричным расположением мостиков О–Н, образующих угол 105° . В связи с этим молекула воды, находящаяся в переменном магнитном поле, начинает колебаться, разворачиваясь вдоль силовых линий (дипольная поляризация), что приводит к поглощению электромагнитного импульса [6, 7, 17, 32, 70, 71, 99]. При этом микроволновый способ подразделяется на [70, 71]:

1) способы свободного пространства с использованием проходящей волны и с использованием отраженной волны. В обеих модификациях измеряемой величиной служит затухание (модуль коэффициента передачи или коэффициента отражения), изменение амплитуды или фазы волны;

2) резонаторные;

3) волноводные;

4) зондовые.

Обзор методов определения влажности показал, что в различных отраслях промышленности традиционно используют термогравиметрический метод высушивания в бюксах в СШ. Метод точен, стабилен и надежен, обеспечивает хорошие результаты. Однако требует дополнительного лабораторного оборудования и материалов (СШ, электронные весы, лабораторная посуда, реактивы и пр.), медленный и очень длительный. Большое количество ручных манипуляций требуют от специалиста, проводящего анализ, высокой концентрации внимания на протяжении всего времени анализа.

Намного быстрее анализ влажности может быть осуществлен с помощью современных инфракрасных термогравиметрических (ИК ТГ) автоматических анализаторов влажности (влажномеров), что особенно актуально в рутинном анализе. Тем более, что ГФ РФ, начиная с XIII издания, допускает возможность их использования для определения влажности ЛРС и ЛРП [41, 42].

Инфракрасный термогравиметрический способ определения влажности с использованием автоматических анализаторов влажности

Для многих материалов, в том числе растительного происхождения, метод измерения, допустимые пределы влажности и параметры пробоподготовки диктуются законодательными требованиями и установлены государственными учреждениями (ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»). Поэтому конкретный способ измерения для этих материалов служит эталонным и, как правило, это воздушно-тепловой термогравиметрический метод высушивания в стаканчиках для взвешивания (бюксах) в сушильном шкафу (СШ) [41-47, 207, 218, 219].

Сущность ИК ТГ способа заключается в нагреве образца сырья за счет поглощения им ИК-излучения, нагреве, удалении влаги и физико-химических превращениях внутри облучаемого вещества [24, 139, 140, 169]. Длина волны ИК-излучения (ближнего, теплового диапазона) составляет от 760 нм до, примерно, 1000 мкм [31, 33-35, 139, 140]. Эффективный нагрев анализируемой пробы ИК-излучением достигается при совпадении максимума спектральной плотности падающего излучения с полосой наибольшего поглощения облучаемой пробы [31, 33-35, 169].

Принципиальное отличие данных приборов – ИК-излучатели (источники), которые различаются диапазоном электромагнитного спектра, способами, материалом и формой тела накала, температурой. Источники ИК-излучения делят на светлые с температурой накала выше 1000 °С (лампы накаливания, галогенные, зеркальные и др.) и темные с температурой накала не более 1000 °С (электрические излучатели в керамической или металлической оболочках). ИК-анализаторы влажности комплектуются различными излучателями [24, 31, 33-35, 139, 140, 169]:

- керамический нагревательный элемент, обеспечивающий равномерный и бережный нагрев образца;

- галогенная лампа, обеспечивающая быстрый нагрев;
- кварцевый нагреватель, нагревается быстро, как галогенный источник, имеет равномерное распределение, как у керамического нагревателя;
- закрытый излучатель ТЭН;
- инфракрасный карбоновый конвектор с полимерным напылением.

Более того, использование ИК-излучения при реализации ИК ТГ способа измерения влажности требует оценки его влияния на материал анализируемой пробы [24, 139, 140, 169]. Таким образом, оптимальные параметры режима измерений влажности конкретного сырья следует устанавливать для ИК ТГ влагомера конкретного типа [31, 33-35].

Автоматические анализаторы влажности также работают по принципу термогравиметрии, то есть измеряется масса анализируемого образца до и после его высушивания под действием ИК-излучения. Особенностью определения влажности ЛРС и ЛРП с помощью автоматических ИК-анализаторов является необходимость задания параметров режима измерений, обеспечивающих полное удаление влаги без разложения анализируемой пробы. Так, в зависимости от морфологической группы, степени измельчения, навески, режима и т.д., продолжительность анализа может занимать от 3 минут. Преимуществом является то, что они достаточно просты в эксплуатации, обеспечивают прямое измерение без каких-либо вычислений вручную. Это делает влагомеры хорошо подходящими для проведения надежных измерений в лабораториях и на производстве (рисунок 2).

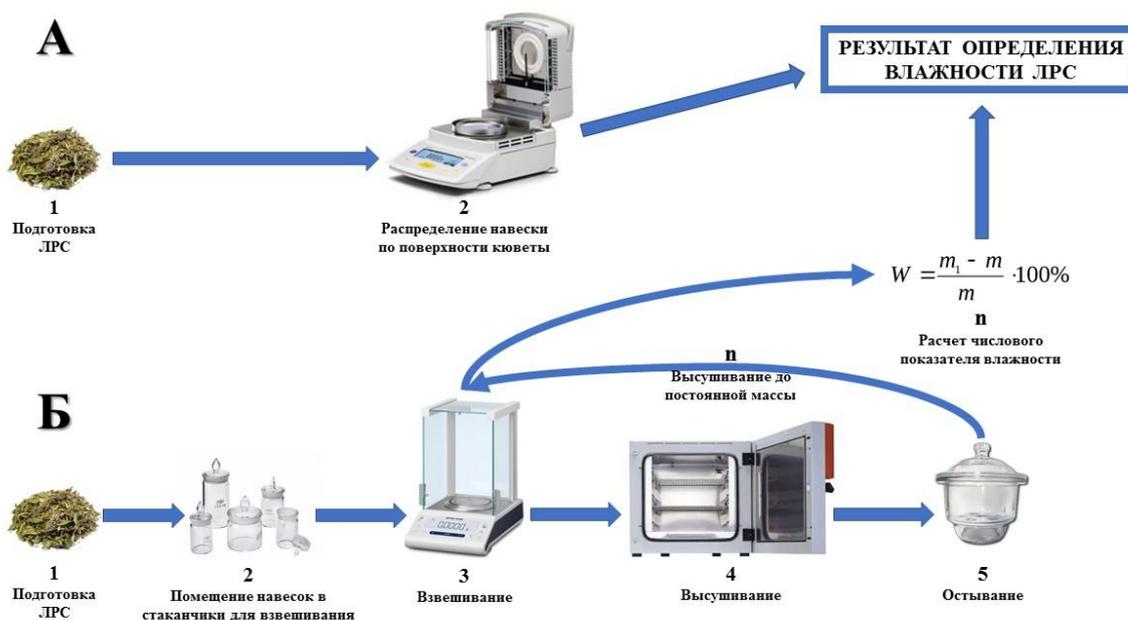


Рисунок 2 – Схематичное изображение этапов определения влажности лекарственного растительного сырья двумя способами

Обозначения: *А* – определение влажности инфракрасным термогравиметрическим способом с использованием автоматического анализатора влажности; *Б* – определение влажности воздушно-тепловым способом с использованием сушильного шкафа

Сравнительная характеристика двух способов определения влажности, их преимущества и недостатки представлены в таблице 2 [24, 140].

Таблица 2 – Сравнительная характеристика способов определения влажности: воздушно-теплого (сушильный шкаф) и инфракрасного термогравиметрического (автоматический анализатор) [24, 140]

	Воздушно-тепловой (сушильный шкаф)	Инфракрасный термогравиметрический (автоматический анализатор)
Принцип	Термогравиметрия	Термогравиметрия
Сущность	Нагрев образца сырья конвекцией. Горячий воздух прогревает частицы образца сырья по принципу: снаружи-внутри. В течение процесса высушивания эффективность нагрева уменьшается из-за испарения влаги, которая приводит к охлаждению наружной поверхности пробы. Образец высушивают в сушильном шкафу в течение определенного времени при постоянной температуре. массу измеряют до и после высушивания. Содержание влаги (%) определяют по разнице в весе до и после высушивания	Нагрев образца сырья за счет поглощения ИК-излучения от источника. ИК-излучение легко и глубоко проникает в частицы пробы, преобразуется в тепловую энергию, которая стимулирует испарение летучих веществ, тем самым высушивая пробу. Определение массы в процессе высушивания идет непрерывно. Содержание влаги (%) рассчитывается в автоматическом режиме, либо самостоятельно по разнице в весе до и после высушивания
Преимущества	+ Фармакопейный и арбитражный (эталонный) способ + Возможность одновременной загрузки нескольких образцов	+ Быстрое измерение + Простое, интуитивное управление, автоматическое взвешивание, высушивание и вычисление результатов, не требующее вмешательства оператора + Компактность и мобильность + Не требуется подготовка вспомогательного оборудования, лабораторной посуды и реактивов
Недостатки	– Анализ занимает длительное время – Трудоемкий процесс, требующий высокой концентрации внимания оператора, все операции, в том числе расчёты выполняются вручную – Требуются сушильный шкаф, электронные весы, лабораторная посуда (в том числе стаканчики для взвешивания и эксикатор), реактивы, занимающие достаточно большую площадь в лаборатории – Возможны ошибки при выполнении анализа и расчетах	– Воспроизводимость только при правильном подборе оптимальных параметров – Одновременная загрузка нескольких образцов невозможна

Анализ моделей влагомеров, выпускаемых отечественными и зарубежными производителями, представлен в работе [29]. Среди ИК-влагомеров наиболее популярны марки Sartorius, A&D, FD, VIBRA.

В отечественной промышленности ИК ТГ способ внедрен уже достаточно давно [31, 33-35].

Что касается зарубежного опыта, то ИК ТГ способ признан Американским обществом испытаний материалов (*American Society for Testing and Materials – ASTM*) в 2012 г. новым стандартным методом испытаний [186].

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

1. Лекарственное растительное сырье (ЛРС), лекарственные растительные препараты (ЛРП) и продукты переработки широко применяются в медицинской практике и их популярность продолжает расти.

2. Обеспечение безопасности и эффективности ЛРС и ЛРП напрямую зависит от уровня развития Государственной фармакопеи Российской Федерации. Анализ литературных данных и нормативной документации, включая международный уровень, позволил выявить основные требования и тенденции развития аналитического контроля ЛРС.

3. Сравнительный анализ отечественной и зарубежной нормативной документации в части обращения ЛРС показал, что можно выделить 7 основных морфологических групп: корни, корневища; коры; листья; плоды; семена; трава; цветки.

4. В результате обзора современных методов и способов определения влажности твердых материалов установлено, что воздушно-тепловой (ВТ) способ является доступным, надежным и самым распространенным. Кроме того, в настоящее время активно внедряется инфракрасный термогравиметрический (ИК ТГ) способ определения влажности с использованием автоматических влагомеров. Показаны достоинства и недостатки двух способов. Отмечено, что ИК ТГ способ определения влажности с использованием автоматических влагомеров до сих пор не внедрен в мировую фармакопейную практику, несмотря на возможность использования и очевидные преимущества перед ВТ способом.

5. Выявлена противоречивость методических подходов к контролю качества и стандартизации некоторых видов ЛРС. В этой связи актуальны исследования по определению основных групп биологически активных веществ (витамины, флавоноиды, антрацепроизводные и др.) с точки зрения объективности, унификации и гармонизации качественного и количественного анализа.

6. В результате анализа отечественной и зарубежной нормативной документации, литературных источников на ЛРС, показана необходимость научного обоснования и перспективы совершенствования числовых показателей, в частности раздела «Количественное определение», для некоторых видов ЛРС, содержащих витамины, флавоноиды, антрацепроизводные и др.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты

В диссертационном исследовании использованы образцы воздушно-сухого ЛРС как культивируемые на территориях Самарской, Оренбургской и Воронежской областей, Краснодарского края, Республики Марий Эл и Чувашской Республики, заготовленные в период с 2017 по 2020 гг., так и коммерческие образцы в виде ЛРП различных производителей и серий, приобретённые в аптечных организациях г. Самары в период с 2018 по 2020 гг.

В ГФ РФ XIII издания из 55 ФС на ЛРС, более 98 % (54 ФС) приходится на воздушно-сухое ЛРС, и только одна – на свежее ЛРС (ФС.2.5.0002.15. «Аронии черноплодной свежие плоды *Aroniae melanocarpae recens fructus*») [41]. В ГФ РФ XIV издания из 107 ФС на ЛРС также подавляющее большинство, а именно более 98 % (105 ФС) приходится на воздушно-сухое ЛРС, и только две ФС – на свежее ЛРС (ФС.2.5.0002.15. «Аронии черноплодной свежие плоды *Aroniae melanocarpae recens fructus*» и ФС.2.5.0076.18. «Калины плоды свежие *Viburni fructus recens*») [42].

Таким образом, в качестве объектов исследования были выбраны 23 фармакопейных вида воздушно-сухого ЛРС 7 морфологических групп (таблица 3). Кроме того, исследованы некоторые виды свежего ЛРС: боярышника плоды (*Crataegi fructus*) и шиповника плоды (*Rosae fructus*).

Таблица 3 – Исследуемые виды лекарственного растительного сырья

№ п/п	Морфологическая группа	№ п/п	Вид	Семейство производящего растения	Номер фармакопейной статьи ГФ РФ XIV издания
1	Кора	1	Дуба кора (<i>Quercus cortex</i>)	Буковые (<i>Fagaceae</i>)	ФС.2.5.0071.18
		2	Крушины ольховидной кора (<i>Frangulae alni cortex</i>)	Крушиновые (<i>Rhamnaceae</i>)	ФС.2.5.0021.18
2	Корни	3	Аллея корни (<i>Althaeae radices</i>)	Мальвовые (<i>Malvaceae</i>)	ФС.2.5.0001.15
		4	Девясила высокого корневища и корни (<i>Inulae helenii rhizomata et radices</i>)	Астровые (<i>Asteraceae</i>)	ФС.2.5.0070.18
		5	Солодки корни (<i>Glycyrrhizae radices</i>)	Бобовые (<i>Fabaceae</i>)	ФС.2.5.0040.15
3	Листья	6	Берёзы листья (<i>Betulae folia</i>)	Березовые (<i>Betulaceae</i>)	ФС.2.5.0005.15
		7	Мяты перечной листья (<i>Menthae piperitae folia</i>)	Яснотковые (<i>Lamiaceae</i>)	ФС.2.5.0029.15
		8	Подорожника большого листья (<i>Plantaginis majoris folia</i>)	Подорожниковые (<i>Plantaginaceae</i>)	ФС.2.5.0032.15
4	Плоды	9	Аниса обыкновенного плоды (<i>Anisi vulgaris fructus</i>)	Сельдерейные (<i>Apiaceae</i>)	ФС.2.5.0057.18
		10	Кориандра посевного плоды (<i>Coriandri sativi fructus</i>)		ФС.2.5.0018.15
		11	Тмина обыкновенного плоды (<i>Cari carvi fructus</i>)		ФС.2.5.0035.15

№ п/п	Морфологическая группа	№ п/п	Вид	Семейство производящего растения	Номер фармакопейной статьи ГФ РФ XIV издания
		12	Укропа пахучего плоды (<i>Anethi graveolentis fructus</i>)		ФС.2.5.0098.18
		13	Фенхеля обыкновенного плоды (<i>Foeniculi vulgaris fructus</i>)		ФС.2.5.0043.15
					ФС.2.5.0102.18
		14	Расторопши пятнистой плоды (<i>Silybi mariani fructus</i>)	Астровые (<i>Asteraceae</i>)	
		15	Шиповника плоды (<i>Rosae fructus</i>)	Розоцветные (<i>Rosaceae</i>)	ФС.2.5.0106.18
5	Семена	16	Льна посевного семена (<i>Lini usitatissimi semina</i>)	Льновые (<i>Linaceae</i>)	ФС.2.5.0026.15
6	Трава	17	Душицы обыкновенной трава (<i>Origanum vulgare herba</i>)	Яснотковые (<i>Lamiaceae</i>)	ФС.2.5.0012.15
		18	Зверобоя трава (<i>Hypericum perforatum herba</i>)	Зверобойные (<i>Hypericaceae</i>)	ФС.2.5.0015.15
		19	Эхинацеи пурпурной трава (<i>Echinacea purpurea herba</i>)	Астровые (<i>Asteraceae</i>)	ФС.2.5.0055.15
7	Цветки	20	Календулы лекарственной цветки (<i>Calendula officinalis flores</i>)	Астровые (<i>Asteraceae</i>)	ФС.2.5.0030.15
		21	Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanacetum vulgare flores</i>)		ФС.2.5.0031.15
		22	Ромашки аптечной цветки (<i>Chamomilla recutita flores</i>)		ФС.2.5.0037.15
		23	Липа цветки (<i>Tilia flores</i>)	Липовые (<i>Tiliaceae</i>)	ФС.2.5.0024.15

Использованы коммерческие образцы следующих Российских производителей:

- АО «Красногорсклексредства» (Московская обл.);
- ПКФ «Фитофарм» (ООО) (Краснодарский край);
- ООО Фирма «Здоровье» (Московская обл.);
- Средне-Волжский филиал ФГБНУ ВИЛАР (Самарская обл.);
- ООО «Целебная Поляна» (Самарская обл.);
- ЗАО «Иван-Чай» (Московская обл.);
- ООО «Лек С+» (Московская обл.);
- АО «Ст.-Медифарм» (Ставропольский край);
- ООО «Лекра-СЭТ» (Алтайский край).

2.2. Оборудование

Исследование проведено в лабораториях ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» с использованием следующих материалов, аттестованных приборов и оборудования, прошедших метрологическую поверку:

- весы аптечные для сыпучих материалов III класса точности нескольких модификаций: ВСМ-1, ВСМ-5, ВСМ-20 (ЗАО «НТМИЗ», Россия);
- весы аналитические II класса точности: ЛВ 210-А (ООО «Сартогосм», Россия), OHAUS AR2140 (Ohaus Corp., Китай) и Citizen CY-224 (Citizen Scale (I) Pvt., Ltd., Индия);
- автоматические анализаторы влажности: Sartorius MA-150 с керамическим нагревательным элементом и Sartorius MA-35 с трубчатым электронагревателем (Sartorius AG, Германия), ViBRA MD-83 с карбоновым конвектором с полимерным напылением (Shinko Denshi Co., Ltd., Япония);

- спектрофотометры: Specord 40 (Analytik Jena AG, Германия) и СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия);
- цифровые микроскопы: Motic DM-39C-N9GO-A и DM-111 (ВВТ Sp. z o.o., Польша);
- жидкостный микроколоночный хроматограф Милихром-6 с УФ-спектрофотометрическим детектором и колонкой аналитической хроматографической КАХ-6-80-4 (обращенно-фазовая, длиной 80 мм и внутренним диаметром 2 мм, сорбент Сепарон-С18, эффективность 4015 теоретических тарелок, фактор асимметрии не более 1,2) (ЗАО «Научприбор», Россия);
- шкафы сушильные: электрический круглый 2В-151 (Одесский экспериментальный завод лабораторной медицинской техники, СССР) и ШС-80-01МК СПУ (ОАО «Смоленское СКТБ СПУ», Россия);
- рН-метр рН-150МИ с электродом стеклянным комбинированным – ЭСК-10603/7 (ООО «Измерительная техника, Россия);
- мельница лабораторная ЛЗМ-1М (ООО ВПК «Сибагроприбор», Россия);
- пластины для тонкослойной хроматографии марки Sorbfil типа ПТСХ-АФ-А-УФ (ООО «ИМИД», Россия);
- лабораторная посуда, в том числе бюксы (стаканчики для взвешивания) по ГОСТ 25336-82 (ПАО «Химлабоприбор», Россия; ООО «МиниМед», Россия и др.);
- фильтры обеззоленные «Красная лента» по ТУ 6-09-1678-95 (АО «Экос-1», Россия);
- сита лабораторные с диаметром отверстий: 0,18 мм; 0,2 мм; 0,25 мм; 0,5 мм; 1 мм; 2 мм; 3 мм; 5 мм; 7 мм; 10 мм (ООО «Новолаб», Россия);
- реактивы отечественных и зарубежных производителей различной квалификации: полиамид For Thin-Layer Chromatography (Woelm Pharma GmbH & Co., Германия), 2,6-дихлорфенолиндофенолят натрия (АО «Вектон»,

Россия), ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ООО «Компонент-Реактив», Россия), набор для приготовления буферных растворов рабочих эталонов рН (АО «Уралхиминвест», Россия), различные органические растворители (АО «Экос-1», АО «База №1 Химреактивов», Россия).

2.3. Методы исследования

В ходе диссертационного исследования использованы современные физические, физико-химические, химические и морфолого-анатомический методы фармакогностического анализа [41, 42, 84].

Морфолого-анатомический анализ

Морфолого-анатомические методы использованы для подтверждения подлинности некоторых видов самостоятельно заготовленного ЛРС.

Сушку самостоятельно заготовленного ЛРС проводили естественным путём [84, 105, 172]. Объекты исследования рассматривали невооруженным глазом и с использованием лупы (x10). Цвет исследуемых объектов оценивали визуально при дневном свете.

Микроскопический анализ проводили в проходящем свете на белом поле с помощью микроскопов Motic DM-39C-N9GO-A и DM-111. Подготовку микропрепаратов и выполнение гистохимических реакций проводили согласно ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [42].

Химические методы анализа

Титриметрия

Для количественного определения кислоты аскорбиновой в водных извлечениях плодов шиповника применяли методы титриметрического анализа, основанные на восстановительных свойствах кислоты аскорбиновой: индофенольный (титрант – раствор натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята 0,001 М) и йодатометрический (титрант – раствор калия йодата 0,001 М). Изготовление реактивов, титрованных растворов с последующей стандартизацией и количественное определение осуществляли по фармакопейным методикам ГФ РФ XIV издания [42].

Физические и физико-химические методы анализа

Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов

Определение влажности ЛРС и ЛРП проводили двумя способами [42]: воздушно-тепловым (фармакопейным) с использованием сушильных шкафов с температурой нагрева 100-105 °С: электрического круглого 2В-15 и ШС-80-01МК СПУ, и инфракрасным термогравиметрическим (ИК ТГ) с использованием автоматических анализаторов влажности с температурой нагрева 103 °С: Sartorius MA-150 с керамическим нагревательным элементом, Sartorius MA-35 с трубчатым электронагревателем (ТЭН) и ViBRA MD-83 с карбоновым конвектором с полимерным напылением.

Сушку собранного ЛРС осуществляли естественным путём. Отбор аналитических проб сырья проводили согласно ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [42]. Пробы измельчали с помощью мельницы лабораторной ЛЗМ-1М и проводили ситовой анализ в соответствии с ОФС.1.5.3.0004.15

«Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [42].

Влажность ЛРС воздушно-тепловым способом определяли в бюксах различного объема (в зависимости от морфологической группы, степени измельчения и навески) по методике ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [42]. Влажность ЛРС методом ИК ТГ определяли по разработанным нами методикам с выбором оптимальных параметров степени измельчения и навески для конкретных морфологических групп и видов ЛРС. Также учитывали методические рекомендации производителей [24, 139, 140, 169].

Хроматография в тонком слое сорбента

Метод ТСХ применяли согласно ОФС.1.2.1.2.003.15 «Тонкослойная хроматография с целью определения основных групп БАВ [42]. Хроматографические пластины предварительно активировали выдерживанием в сушильном шкафу при температуре 105-110 °С в течение 60 минут.

В качестве подвижных фаз использовали: *n*-бутанол-ледяная-уксусная кислота ледяная-вода очищенная (4:1:2) и хлороформ-этанол 96 %-вода очищенная (25:18:2). Стенки хроматографической камеры выстилали фильтровальной бумагой и насыщали парами элюента в течение 24 часов.

Образцы извлечений объемом 20 мкл наносили на линию старта стеклянной микропипеткой и высушивали теплым воздухом. Водные извлечения закрепляли этиловым спиртом 96 %. Пластины с нанесенными образцами погружали в камеру и хроматографировали восходящим способом при комнатной температуре. Когда растворитель достигал линии фронта,

хроматографический анализ считался завершенным. Далее пластины извлекали из камеры и высушивали в сушильном шкафу.

Детектирование полученных хроматограмм проводили:

- при дневном свете и в монохроматическом УФ-свете при длинах волн 254 нм и 365 нм;
- в видимом свете после проявления раствором натрия 2,6-дихлоренолиндофенолята 0,044 % (аскорбиновая кислота);
- в видимом свете после проявления раствором диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе натрия карбоната (флавоноиды и другие фенольные соединения);
- в видимом свете и УФ-свете после проявления спиртовым раствором алюминия (III) хлорида 3 % (флавоноиды).

Высокоэффективная жидкостная хроматография

ВЭЖХ-анализ проводили согласно ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография» [42] с целью качественного анализа аскорбиновой кислоты в водных извлечениях плодов шиповника на жидкостном микроколоночном хроматографе Милихром-6 с УФ-спектрофотометрическим детектором в следующих условиях: обращенная-фаза, изократический режим, колонка КАХ-6-80-4, подвижные фазы – различные соотношения ацетонитрила, воды, калия дигидрофосфата, скорость элюирования – 100 мкл/мин, объем элюента – 1000-2500 мкл, объем пробы 1-5 мкл. Аналитические длины волн – 242, 266, 290, 360 нм. Обработку результатов анализа проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «UniChrom» (версия 5.0.19.1162, ООО «Новые аналитические системы», Беларусь).

*Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях
электромагнитного спектра*

Методы прямой и дифференциальной спектрофотометрии использованы согласно ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» для исследования образцов водных и спиртовых извлечений из шиповника плодов, пижмы обыкновенной цветков и зверобоя травы [42]. Анализ проведен на спектрофотометрах Specord 40 и СФ-2000 в кварцевых кюветах с толщиной светопоглощающего слоя 10 мм в диапазоне длин волн от 190 до 600 нм. Обработку результатов спектрофотометрического определения проводили с помощью программных пакетов производителей «WinASPECT» версии 2.1.1.0 и «Сканирование для СФ-2000» версии 4.06.

Статистическая обработка результатов эксперимента

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с оценкой однородности выборок, расчетом среднего значения (\bar{x}), дисперсии (S^2), стандартного отклонения (S), полуширины доверительного интервала (Δx) и относительной ошибки результата среднего определения ($\bar{\epsilon}$).

Значения определяемых величин (влажности и количественного содержания ведущих групп БАВ) представлены в виде $\bar{x} \pm \Delta x$, где \bar{x} – среднее значение; Δx – полуширина доверительного интервала при доверительной вероятности 95 %.

Сравнение выборочных средних значений проводили с помощью t -критерия Стьюдента с тестом Левина для оценки однородности дисперсий.

Величину уровня значимости (p) для t -критерия Стьюдента и теста Левина устанавливали равной 0,05. Статистический анализ проведен в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка

результатов химического эксперимента» с использованием программ STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc., USA) и ChemMetr 1.0 [23, 42].

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУШНО-СУХОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ИНФРАКРАСНЫМ ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИМ СПОСОБОМ

Возможность использования автоматических ИК ТГ влагомеров при условии наличия указаний по выбору степени измельчения, навески, режима высушивания, нормы влажности и валидации методики отражена в ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIII и XIV изданий [41, 42].

Провизор-аналитик должен иметь возможность выбора способа определения влажности ЛРС/ЛРП исходя из требований НД и оснащения лаборатории. В настоящее время, для фармакопейных видов ЛРС (107) не установлены параметры подготовки проб и отсутствует методика определения влажности ИК ТГ способом [41, 42]. Поэтому исходя из преимуществ ИК ТГ способа, на наш взгляд, его необходимо внедрить в фармакопейную практику в качестве альтернативного (дополнительного), наряду с классическим воздушно-тепловым.

Диссертационное исследование выполнено с использованием автоматического ИК ТГ анализатора влажности марки Sartorius модели MA-150 с керамическим нагревательным элементом (Sartorius AG, Германия) (рисунок 3) [140].

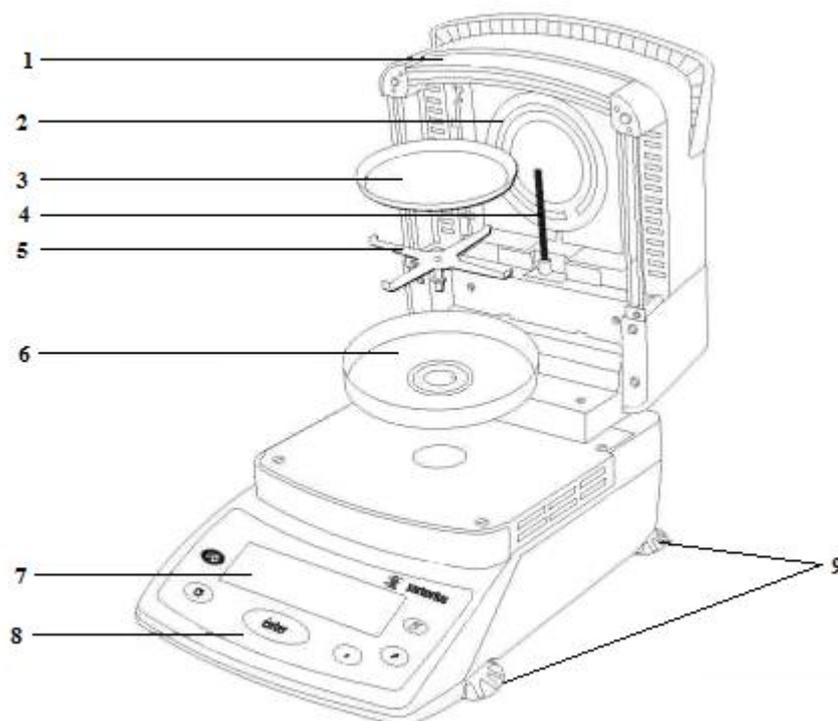


Рисунок 3 – Автоматический инфракрасный термогравиметрический анализатор влажности Sartorius MA-150 с керамическим нагревательным элементом [140].

Обозначения: 1 – откидная крышка; 2 – керамический нагревательный элемент; 3 – съемная алюминиевая кювета для образцов; 4 – цифровой термометр; 5 – держатель кюветы (весоизмерительная система); 6 – защитный металлический кожух; 7 – дисплей; 8 – кнопочная панель управления; 9 – регулируемые ножки [140].

Основные технические характеристики в сравнительном аспекте с сушильным шкафом ШС-80-01МК СПУ представлены в таблице 4. Полную информацию о приборе, режимах работы и дополнительных аксессуарах можно найти в руководстве пользователя и на сайте производителя [140].

Таблица 4 – Некоторые технические характеристики автоматического анализатора влажности и сушильного шкафа [140]

Высушивание	Анализатор	Сушильный шкаф
Температурный диапазон, °С	40-220	50-350
Дискретность установки температуры, °С	1	1 (с отклонением средней температуры любой точки рабочего объема камеры шкафа от заданной не более ± 6 и максимальным отклонением температуры любой точки от средней не более ± 3)
Время анализа, мин	0,1-99,9	-
Взвешивание	Анализатор	Сушильный шкаф
Наибольший предел взвешивания, г	150	Не предусмотрено
Дискретность отсчета	0,001 г / 0,01 %	
Предел допускаемой абсолютной погрешности в диапазонах, г:		
0,02-50 г	± 0,005	
50-150 г	± 0,01	
Воспроизводимость в диапазонах, %		
1-5 г	0,2	
5 г	0,05	
Предел допускаемой абсолютной погрешности измерения влажности, %	0,05	
Диаметр алюминиевой кюветы (чашки) для образцов, см	0,90	
Общие	Анализатор	Сушильный шкаф
Размеры, мм	213 × 320 × 181	680 × 665 × 600
Масса не более, кг,	5,1	44
Напряжение питания (В) и частота (Гц)	230 ^{+10%} _{-15%} , 48-60	220, 50
Максимальная потребляемая мощность не более, кВт	0,7	2,5

На наш взгляд, ключевым преимуществом ИК ТГ анализатора является то, что для определения влажности не требуется использование дополнительного оборудования и материалов: электронных весов, лабораторной посуды (эксикатора, бюксов и т.д.), реактивов (кальция хлорида, фосфора пентаоксида и пр.). Кроме того, операции взвешивания, высушивания до постоянной массы и расчёта показателя влажности проходят в автоматическом режиме на одном приборе без перемещения пробы, то есть провизор-аналитик не вмешивается в процесс анализа. Следовательно, значительно снижаются трудо- и энергозатраты, продолжительность и погрешность определения.

3.1. Настройка и особенности использования инфракрасного термогравиметрического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом

Автоматический анализатор, как и любую весоизмерительную систему, необходимо установить «по уровню» на ровной, устойчивой поверхности и рабочем месте, исключая влияние воздушных потоков, вибраций и перепадов температуры (окна, двери, вытяжные шкафы).

Не менее важным условием прецизионного анализа является температура окружающей среды, которая должна находиться в пределах 23 ± 3 °С при стандартной влажности воздуха (50-60 %). Экспериментально установлено, что потеря веса, при определении влажности эфиромасличного ЛРС, регистрируется прибором начиная с 27 °С. В это время, над выемками для воздухообмена, находящимися в откидной крышке прибора, видно испаряющуюся влагу. Испарение особенно заметно в течение первой минуты нагрева пробы в интервале температуры от 73 °С до 100 °С [108, 118].

Следующий шаг заключается в выборе режима высушивания и установке параметров программы в соответствии с индивидуальными

требованиями конкретного вида ЛРС. Тем не менее можно выделить общие принципы проведения анализа [24, 139, 140, 169]:

1) все виды имеют разные характеристики поглощения ИК-лучей, которые, в основном, зависят от цвета (светлоокрашенная проба отражает ИК-лучи сильнее, чем темноокрашенная) и прозрачности (если прозрачность мала, то лучи проникают только в верхние слои пробы);

2) степень передачи температуры определяется теплопроводностью частиц пробы. Чем выше теплопроводность, тем быстрее происходит передача высокой температуры нижележащим слоям;

3) анализируемая проба должна быть размещена в кювете тонким и равномерным слоем, при этом полностью покрывать всю площадь кюветы.

В случае большой навески и неравномерного распределения анализ может быть слишком длительным или излишки могут не прогреться равномерно, либо проба может подгореть (обуглиться) [140], что, исходя из нашего опыта, чаще встречается при степенях измельчения менее 1 мм. С другой стороны, из-за неполного покрытия возможно отражение ИК-лучей от алюминиевой кюветы, что также оказывает влияние на распределение температуры. Все вышеперечисленные факторы будут оказывать влияние на полученные результаты, а, следовательно, будут не воспроизводимы и их нельзя использовать ввиду недостоверности.

Значительное влияние на результаты анализа оказывает техническое состояние алюминиевой кюветы для образцов, которая является одноразовой (рисунок 4).



Рисунок 4 – Внешний вид алюминиевых кювет для образцов

Многоразовое использование кювет недопустимо и приводит к ухудшению воспроизводимости результатов анализа, так как под температурным воздействием происходит ее деформация; после чистки могут оставаться продукты физико-химических превращений веществ, частиц пробы и моющих средств, которые могут испаряться при последующих анализах. Кроме того, очень часто появляются царапины и борозды, создающие дополнительные поверхности, на которых проба будет распределена неравномерно и увеличится выталкивающая способность потока разогретого воздуха [140].

Данная модель влагомера позволяет работать в двух режимах: стандартный и щадящий. Использование стандартного режима предусматривает следующие критерии завершения анализа [140]:

- автоматический (анализ завершается, как только за последние 24 с потеря веса будет ниже автоматически определяемого порога) (рисунок 5) [140].



Рисунок 5 – График зависимости длительности анализа от потери веса [140]

- полуавтоматический (абсолютные значения изменения массы (мг) или влажности (%) за определенный период времени);
- таймера (анализ завершается по истечению заданного времени от 0,1 до 99,9 мин);
- ручной (завершение анализа при нажатии клавиши «Enter»).

Щадящий режим позволяет выбрать время (1-20 мин) в течение которого температура достигнет заданного значения.

Кроме того, результат анализа можно получить в различных единицах, которые отображаются на дисплее [140]:

- влажность (массовая доля), % (%L);
- сухой остаток, % (%R);
- отношение массы конечной к начальной, % (LR);
- потеря массы, мг;
- остатки, г, г/кг, г/л.

Нами выбран автоматический режим с единицами массовой доли влаги – %L.

Согласно требованиям ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» для воздушно-сухого ЛРС температура определения должна находиться в интервале 100-105 °С [42]. В нашем случае заданное

температурное значение составило 103 °С. Это связано с тем, что точность поддержания установленной температуры высушивания и фактической температуры внутри камеры, регистрируемой термодатчиком, может отличаться приблизительно на ± 2 °С.

Ежедневно, перед началом рабочего дня, мы проводили калибровку с последующей юстировкой весоизмерительной системы анализатора с помощью внешней калибровочной гири (ООО «Сартогосм», № - Z - 23425777, 100 г класса точности E₂ по ГОСТ 7328-2001). Затем прибор выводили «на режим» путем высушивания отработанной навески ЛРС (холостой пробы). Сразу необходимо отметить, что результат анализа после первого включения или длительного простоя в режиме ожидания всегда завышен, поэтому для прецизионных измерений не следует допускать более длительных временных затрат, чем требуется для остывания нагревательного блока до температуры окружающей среды (23 ± 3 °С).

Несмотря на наличие режима предварительно прогрева с поддержанием постоянной температуры внутри сушильной камеры (минимально задаваемое значение – 40 °С), холостая проба предпочтительнее, так как более высокая температура внутри сушильной камеры будет стимулировать высушивание уже на этапе распределения навески ЛРС, что особенно критично для эфиромасличного сырья.

3.2. Определение параметров подготовки проб исследуемых видов воздушно-сухого лекарственного растительного сырья различных морфологических групп

Отбор проб ЛРС проводили в соответствии с ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [42]. Для определения влажности формировали и герметично

упаковывали в полиэтиленовые пакеты типа «Zip-Lock» аналитические пробы для:

- определения влажности, как товароведческого показателя;
- определения содержания золы и действующих веществ, где отдельно определяли влажность как показатель, учитываемый в расчете количественного содержания БАВ и золы.

Первым этапом на пути к формированию рекомендаций к подготовке проб исследуемых видов ЛРС был предварительный отбор значений степеней измельчения, который основывался, в первую очередь, исходя из требований разделов ФС ГФ РФ: «Определение основных групп биологически активных веществ» и «Количественное определение». Кроме того, в обязательном порядке нами учтены требования ФС в разделе «Измельчённость сырья» [42].

На наш взгляд, такой подход справедлив для показателя, участвующего в расчете количественного содержания БАВ (аналитическая проба для определения содержания золы и действующих веществ). В этом случае контроль качества ЛРС будет проведен в одинаковых условиях в отличие от требований ОФС по определению влажности, где формулировка требования к степени измельчения следующая: «пробу высушенного лекарственного растительного сырья, предназначенную для определения влажности, предварительно измельчают любым подходящим способом до размера частиц не более 10 мм» [42], то есть выбор непосредственного значения степени измельчения менее 10 мм остается за провизором-аналитиком. Однако необходимо учитывать анатомическое строение того или иного вида ЛРС и его особенности. В этом отношении ярким примером служат плоды эфиромасличных растений семейства Сельдерейных: анис обыкновенный, кориандр посевной, тмин обыкновенный, укроп пахучий и фенхель обыкновенный, отличающиеся преимущественно расположением (глубиной залегания) выделительных (секреторных) структур [108, 118]. Так, неверно подобранная степень измельчения плодов будет оказывать существенное

влияние на результаты определения влажности, которые могут быть заниженными, иметь большую погрешность и плохую воспроизводимость в виду того, что не удастся «достать» все структуры эфиромасличного плода (многочисленных эфиромасличных и проводящих канальцев, капель жирного масла и проводящих пучков) [108, 118].

Аналитические пробы измельчали с помощью лабораторной мельницы, проводили ситовой анализ согласно подразделу «Определение измельченности» ОФС.1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [42], с помощью набора металлических лабораторных сит с диаметром отверстий 0,18 мм; 0,2 мм; 0,25 мм; 0,5 мм; 1 мм; 2 мм; 3 мм; 5 мм; 7 мм; 10 мм и герметично упаковывали. Важным условием проведения вышеуказанных операций является скорость их выполнения, то есть обеспечение минимального контакта с окружающей средой и нагревающейся внутренней металлической поверхностью мельницы.

Второй этап заключался в выборе оптимальной навески анализируемой пробы измельченного ЛРС. Критерием выбора минимально допустимого веса служило полное и равномерное покрытие всей площади алюминиевой кюветы. Максимально допустимый вес определяли нахождением баланса между воспроизводимостью и условной достоверностью величины показателя влажности, а также временем, затраченным на анализ.

Рассмотренные этапы могут служить методическими подходами для предварительного отбора значений степеней измельчения и навесок с целью проведения более детальных серийных экспериментов с последующей математической обработкой полученных данных. В целом, это позволяет сократить материальные затраты по поиску оптимальных значений подготовки проб исследуемых видов ЛРС.

Отобранные в результате предварительного анализа степени измельчения и навески исследуемых видов воздушно-сухого ЛРС представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Степени измельчения и навески исследованных видов
лекарственного растительного сырья

№ п/п	Вид лекарственного растительного сырья	Степень измельчения, мм	Навеска, г
1	Алтея корни (<i>Althaeae radices</i>)	2	≈ 2; 2,5; 3
		3	≈ 2,5; 3
2	Аниса обыкновенного плоды (<i>Anisi vulgaris fructus</i>)	1	1-2; 4,5±0,5; 10,0±1,0
3	Берёзы листья (<i>Betulae folia</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
		2	≈ 1; 1,5; 2
4	Девясила высокого корневища и корни (<i>Inulae helenii rhizomata et radices</i>)	0,5	≈ 1,5; 2; 2,5
		1	≈ 2; 2,5; 3
		2	≈ 2; 2,5; 3
5	Дуба кора (<i>Quercus cortex</i>)	1	≈ 1; 1,5; 2
		3	≈ 1; 1,5; 2
6	Душицы обыкновенной трава (<i>Origanum vulgare herba</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
7	Зверобоя трава (<i>Hyperici herba</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
8	Календулы лекарственной цветки (<i>Calendulae officinalis flores</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
9	Кориандра посевного плоды (<i>Coriandri sativi fructus</i>)	1	1-2; 4,5±0,5; 10,0±1,0
10	Крушины ольховидной кора (<i>Frangulae alni cortex</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
11	Липа цветки (<i>Tiliae flores</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
		2	≈ 1; 1,5; 2
12	Льна посевного семена (<i>Lini usitatissimi semina</i>)	1	≈ 5; 6
		2	≈ 5; 6
13	Мяты перечной листья (<i>Menthae piperitae folia</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
		2	≈ 1; 1,5; 2
14	Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanacetum vulgare flores</i>)	0,5	≈ 1,5; 2; 2,5
		1	≈ 1,5; 2; 2,5
15	Подорожника большого листья (<i>Plantaginum majorem folia</i>)	1	≈ 1; 1,5; 2
		2	≈ 1; 1,5; 2

№ п/п	Вид лекарственного растительного сырья	Степень измельчения, мм	Навеска, г
16	Расторопши пятнистой плоды (<i>Silybi mariani fructus</i>)	2-3	≈ 3; 10,0±1,0
		цельное	≈ 3; 12
17	Ромашки аптечной цветки (<i>Chamomillae recutita flores</i>)	0,5	≈ 1,5; 2; 2,5
		1	≈ 1,5; 2; 2,5
		2	≈ 1,5; 2; 2,5
18	Солодки корни (<i>Glycyrrhizae radices</i>)	0,2	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2
		2	≈ 1,5; 2; 2,5
19	Тмина обыкновенного плоды (<i>Cari carvi fructus</i>)	1	1-2; 4,5±0,5; 10,0±1,0
20	Укропа пахучего плоды (<i>Anethi graveolentis fructus</i>)	1	1-2; 4,5±0,5; 10,0±1,0
21	Фенхеля обыкновенного плоды (<i>Foeniculi vulgaris fructus</i>)	1	1-2; 4,5±0,5; 10,0±1,0
22	Шиповника плоды (<i>Rosae fructus</i>)	3	≈ 5; 6; 7
		5	≈ 5; 6; 7
23	Эхинацеи пурпурной трава (<i>Echinaceae purpureae herba</i>)	0,5	≈ 1; 1,5; 2
		1	≈ 1; 1,5; 2

Определение числового показателя влажности проводили в образцах одной серии двумя способами (параллельно): ИК ТГ с использованием автоматического анализатора и воздушно-тепловым (фармакопейным) с использованием СШ.

Определение влажности воздушно-сухого ЛРС воздушно-тепловым способом нами проведено в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [42]. Данную ОФС можно разделить на три части:

1) Высушивание при 100-105 °С измельчённой навески (3-5 г) воздушно-сухого ЛРС с размером частиц не более 10 мм, взвешенной с погрешностью ±0,01 г. Длительность высушивания до первого взвешивания составляет 2 или 3 часа в зависимости от морфологической группы.

2) Высушивание при 130-135 °С измельчённой навески (3-5 г) свежего ЛРС с размером частиц не более 10 мм, взвешенной с погрешностью $\pm 0,01$ г. Первое взвешивание проводят спустя 1 или 2 часа.

В обоих вариантах используют аналитическую пробу, предназначенную для определения влажности как товароведческого показателя. При этом постоянной считается масса с разницей, не превышающей $\pm 0,01$ г между двумя последовательными взвешиваниями.

3) Определение значения абсолютной влажности ЛРС (аналитическая проба для определения золы и действующих веществ), которое используют в расчетной формуле количественного содержания БАВ. Высушивание измельчённой точной навески (1-2 г) при температуре 100-105 °С до постоянной массы, не превышающей $\pm 0,0005$ г между взвешиваниями.

Определение проводят в предварительно высушенных до постоянной массы стаканчиках для взвешивания – бюксах. Расчет числового показателя влажности W , % ведут по формуле [42]:

$$W = \frac{(m - m_1) * 100}{m},$$

где m – масса навески ЛРС до высушивания, г; m_1 – масса навески ЛРС после высушивания, г.

По требованию ОФС допустимое расхождение в результатах параллельных определений не должно превышать 0,5 % [42].

Очевидно, в первую очередь нами был проведен обзор литературных данных и изучены методические рекомендации по влагометрии ИК ТГ способом от производителей приборов [24, 31, 33-35, 41, 42, 139, 140, 207, 218, 219].

Наибольший интерес вызвали государственные стандарты по определению влажности ИК ТГ способом, где указаны условия выполнения измерений: температура нагрева, относительная влажность воздуха, требования к рабочему месту, ИК ТГ влагомеру и вспомогательному оборудованию, подготовке и выполнению измерений, обработке и

оформлению результатов измерений [31, 33-35]. Также присутствует таблица значений температур сушки при измерениях влажности на ИК ТГ влагомерах марки Sartorius с различными источниками ИК-излучения (нагревательными элементами) [31, 33-35].

Переходя непосредственно к экспериментальной части, необходимо продемонстрировать полную цепочку операций по подбору и обоснованию оптимальных значений степени измельчения и навески. С этой целью целесообразно привести конкретные примеры на следующих видах ЛРС: плодах расторопши пятнистой и плодах эфиромасличных растений семейства сельдерейных (анис обыкновенный, кориандр посевной, тмин обыкновенный, укроп пахучий и фенхель обыкновенный). По результатам работы с вышеуказанными объектами нами получены два патента на изобретения (приложения № 2 и № 3) [117, 118].

Первым объектом исследования были промышленные образцы плодов расторопши пятнистой (*Silybi mariani fructus*). Данный объект является одним из нескольких (остальные – плоды семейства Сельдерейных) примеров поиска оптимальных параметров без предварительных этапов, рассмотренных выше. Проведены серии экспериментов с различными комбинациями степеней измельчения (0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 5,0 мм) и навесок (\approx 2,0; 3,0; 5,0; 10,0; 12,0; 15,0 г).

В результате установлены оптимальные значения степени измельчения (2-3 мм) и навески ($10,0 \pm 1,0$ г) для определения влажности плодов расторопши пятнистой ИК ТГ способом. Результаты анализа при данных параметрах представлены в таблице 6. При этом для воздушно-теплового способа навеска составила 3-5 г согласно ГФ [42].

Таблица 6 – Результаты определения влажности плодов расторопши пятнистой при оптимальных параметрах

Способ определения влажности		
Воздушно-тепловой (сушильный шкаф)	ИК ТГ (анализатор)	
Навеска, г		
3-5	10,0±1,0	3-5
Влажность (W, %)		
5,47	5,67	5,32
5,38	5,68	5,25
5,53	5,76	5,41
5,54	5,79	5,38
5,44	5,69	5,53
5,46	5,71	5,44
5,53	5,76	5,46

Сравнительная метрологическая оценка полученных результатов представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Метрологическая оценка результатов определения влажности плодов расторопши пятнистой при оптимальных параметрах

Способ (навеска, г)	n	\bar{X}	S ²	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\varepsilon}$
					-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	5,48	0,0034	0,0587	0,0378	0,1293	0,0222
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	5,72	0,0022	0,0468	0,0302	0,1031	0,0177
ИК ТГ (3-5)	7	5,40	0,0086	0,0926	0,0597	0,2040	0,0350

Из табличных данных видно, что результаты определения влажности, полученные двумя способами при одинаковых параметрах сопоставимы (5,48 % и 5,40 %). Наименьшая ошибка среднего определения составила 0,0177 % для ИК ТГ влагомера с массой навески 10,0±1,0 г и влажностью 5,72 %.

Проведено определение влажности плодов расторопши пятнистой при параметрах, требуемых ГОСТ для семян масличных культур (температура нагрева – 165 °С, степень измельчения – 3 мм, навеска – 5,0±0,2 г) и других

параметрах навески и степени измельчения (таблица 8). Выбор температуры обусловлен требованиями ГОСТ, где для размолотых масличных семян рекомендуемые температуры сушки составляют 135, 165 и 150 °С для ТЭН, керамического и галогенного нагревателей соответственно [35].

Таблица 8 – Результаты определения влажности плодов расторопши пятнистой при параметрах государственного стандарта

№ п/п	Степень измельчения, мм	Навеска (\bar{m} , г)	Влажность (\bar{W} , %)	Длительность, мин
1	3	5,103	6,47	4,6
2	3	10,509	6,99	18,6
3	2-3	5,090	6,39	5,0
4	2-3	10,518	7,13	15,0
Примечание – средние значения трёх последовательных измерений				

Результаты свидетельствуют о завышенных значениях показателя влажности (от 6,39 % до 7,13 %), относительно среднего показателя при оптимальных параметрах (5,72 %) (таблица 7).

Основными недостатками ИК ТГ параметров подготовки пробы, указанных в ГОСТ для определения влажности семян масличных культур, являются:

1) Малая навеска, не обеспечивающая полного покрытия поверхности дна металлической кюветы. Требуемая методикой навеска $5,00 \pm 0,20$ г не оптимальна для анализа воздушно-сухого ЛРС плодов расторопши пятнистой. Необходимо обеспечить полное, равномерное покрытие поверхности дна алюминиевой кюветы. В противном случае возможно отражение ИК лучей от поверхности, неравномерный прогрев пробы, что в итоге приводит к заниженным результатам и плохой воспроизводимости.

2) Высокая температура (165 °С). Температурный режим выходит за рамки требований ГФ РФ. Температура нагрева при определении влажности воздушно-сухого ЛРС не должна превышать 105 °С [42]. В отличие от семян

масличных культур, в ЛРС содержатся БАВ, которые в условиях требуемого температурного режима, как правило, подвергаются разрушению с образованием артефактов, в том числе летучих. Более того, в случае нагрева растительного сырья до 165 °С начинаются процессы органического разложения анализируемой пробы, сопровождающиеся подгоранием (почернением) (рисунок 6), характерным потрескиванием и горелым запахом, что приводит к искажению результатов определения влажности и, как следствие, к получению неправильных (завышенных) результатов количественного определения БАВ. Следовательно, используемый температурный режим неприменим для определения влажности, в том числе в плодах расторопши пятнистой, содержащих термолабильные БАВ (флаволигнаны) [84].



Рисунок 6 – Внешний вид проб лекарственного растительного сырья, высушенных при температуре 165 °С

Сравнительное исследование по определению влажности плодов расторопши пятнистой ИК ТГ методом при температуре 105 °С с задельными параметрами навески и степени измельчения (таблица 9) показало, что результаты определения влажности в цельных плодах явно занижены (2,83 % и 4,83 %) относительно данного показателя при оптимальных параметрах (5,72 %).

Таблица 9 – Результаты определения влажности плодов расторопши пятнистой с запредельными параметрами (цельные плоды)

Способ определения влажности		
Воздушно-тепловой (сушильный шкаф)	ИК ТГ (анализатор)	
Навеска, г		
3-5	3-5	≈12
Влажность (W, %)		
5,08	2,89	4,64
5,08	2,82	4,82
5,10	2,84	4,84
5,11	2,74	4,8
5,13	2,81	4,82
5,07	2,91	4,79
5,07	2,78	4,81

Время высушивания, в среднем, составило около 30 минут. Результаты сравнительной метрологической оценки методики с запредельными параметрами представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Метрологическая оценка результатов определения влажности плодов расторопши пятнистой с запредельными параметрами

<i>Способ (навеска, г)</i>	<i>n</i>	\bar{X}	S^2	S	<i>Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$</i>		$\bar{\varepsilon}$
					<i>-95,00%</i>	<i>+95,00%</i>	
ВТ	7	5,09	0,0005	0,0227	0,0146	0,0499	0,01
ИК ТГ (3-5)	7	2,83	0,0035	0,0594	0,0383	0,1307	0,02
ИК ТГ (≈12)	7	4,79	0,0046	0,0674	0,0435	0,1485	0,03

Из приведённых данных метрологической оценки способа исследования влажности плодов расторопши пятнистой в таблице видно, что наименьшая ошибка среднего определения (0,0177 %) (таблица 7) в случае ИК ТГ метода с оптимальными параметрами. Наибольшая ошибка среднего определения (0,0350 %) в случае ИК ТГ метода с запредельным параметрами (навеска 3-5

г, измельчённое ЛРС) (таблица 7), что объясняется неполным покрытием пробой поверхности дна металлической кюветы.

При использовании сита с диаметром отверстий 5 мм плоды расторопши пятнистой проходят свободно. Степень измельчения, при которой цельных плодов не наблюдается – 3 мм. Фракция с размером частиц 2 мм имеет близкое среднее значение влажности (5,72 %) и относительную ошибку (0,0177 %). В случае измельчения плодов расторопши пятнистой до порошка (частицы менее 1 мм) иногда наблюдается подгорание верхнего слоя пробы, что приводит к снижению воспроизводимости и достоверности результатов.

Таким образом, аналитическую пробу воздушно-сухого лекарственного растительного сырья расторопши пятнистой плодов (*Silybi mariani fructus*), предназначенную для определения влажности, предварительно измельчают до частиц размером 2-3 мм (цельные плоды должны отсутствовать), просеивают сквозь сита с диаметром отверстий 3 мм и 1 мм. При этом используют фракцию, прошедшую сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, но не прошедшую сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм. Тщательно перемешали и отобрали пробу для анализа $10,0 \pm 1,0$ г. Для ИК ТГ влагомера Sartorius MA-150 (Sartorius AG, Германия) выбрали автоматический режим с температурой высушивания 103 °С. Далее навеску измельчённых плодов расторопши пятнистой равномерным слоем распределили по поверхности дна металлической кюветы (диаметром 90 мм), не оставляя непокрытых участков. Затем закрыли откидную крышку прибора и начали определение влажности.

Следующими объектами исследования служили виды воздушно-сухого ЛРС морфологической группы «Плоды» – фармакопейные представители семейства Сельдерейных (*Ariaceae*), содержащие в качестве ведущей группы БАВ эфирное масло: фенхель обыкновенный, кориандр посевной, укроп пахучий, анис обыкновенный, тмин обыкновенный. Все виды ЛРС представлены ЛРП фасовкой 50 г и приобретены в аптечных организациях г. Самары в 2018-2019 годах. Работа по поиску оптимальных параметров и обработке экспериментальных данных заняла около 5 месяцев.

Сразу возникает вопрос о возможности применения тех же параметров и для представителей семейства Сельдерейных. Однако мы не рекомендуем их использовать по нескольким причинам:

1) Большая навеска, многократно увеличивающая время анализа и расход зачастую ограниченного количества образца. Нами определено, что минимальная навеска ЛРС растений семейства Сельдерейных полностью и равномерно покрывающая поверхность дна металлической кюветы диаметром 90 мм \approx 3,9 г. При неполном покрытии дна возможно отражение ИК-лучей, а также неравномерный прогрев частиц пробы, и, вследствие чего, результаты определения имеют низкую воспроизводимость, что подтверждается результатами собственных исследований. Таким образом, рекомендуемая нами, оптимальная и удобная для работы навеска – $4,5 \pm 0,5$ г.

2) Неподходящая степень измельчения. Плоды эфиромасличных ЛР семейства Сельдерейных достаточно малы относительно плодов расторопши пятнистой и часто свободно (без измельчения) проходят сквозь сита с диаметром отверстий 2-3 мм. Степень измельчения, при которой цельных плодов не наблюдается, – 1 мм. Несмотря на то, что отверстия сит закупориваются, создавая тем самым определенные трудности и увеличивая время на подготовку пробы, результаты определения влажности наиболее воспроизводимые и имеют меньшую погрешность. Также стоит отметить, что не следует использовать нижний предел (сито). Это связано с анатомическим строением плодов – преимущественно с расположением выделительных (секреторных) структур. В противном случае не все структуры эфиромасличного плода попадут в анализируемую навеску сырья и, как следствие, результат определения влажности занижен.

Тем не менее проведено исследование по определению влажности ЛРС исследуемых видов с запредельными параметрами, в том числе оптимальными для плодов расторопши пятнистой (степень измельчения – 2-3 мм, навеска – $10,0 \pm 1,0$ г) таблица 11.

Таблица 11 – Результаты определения влажности с запредельными параметрами степени измельчения и навески

№ п/п	Производящее растение	Навеска (\bar{m} , г)	Влажность (\bar{W} , %)	Длительность, мин
1	Фенхель обыкновенный	10,035	8,54	26,2
		4,108	7,35	14,6
		1,548	5,43	5,8
2	Кориандр посевной	10,050	6,67	21,4
		4,102	6,14	9,0
		1,499	5,93	4,2
3	Укроп пахучий	10,055	7,94	25,0
		4,101	7,19	13,8
		1,510	3,24	5,0
4	Анис обыкновенный	10,057	6,91	26,2
		4,156	6,16	13,8
		1,504	4,52	5,8
5	Тмин обыкновенный	10,030	8,74	33,4
		4,108	7,24	10,2
		1,505	5,66	5,0
Примечание – средние значения трёх последовательных измерений				

Из представленных результатов видно, что результаты определения влажности занижены относительно данного показателя при оптимальных параметрах степени измельчения (1,0 мм) и навески (4,5±0,5) (таблица 12).

Таблица 12 – Метрологическая оценка результатов определения влажности плодов семейства Сельдереиных при оптимальных параметрах

n	\bar{X}	S ²	S	Доверительный интервал		$\bar{\epsilon}$
				S \bar{x}		
		-95,00%	+95,00%			
<i>Тмин обыкновенный</i>						
7	7,94	0,0006	0,0244	0,0157	0,0537	0,0092
<i>Укроп пахучий</i>						
7	9,20	0,0025	0,0496	0,0319	0,1092	0,0187
<i>Кориандр посевной</i>						
7	7,24	0,0004	0,0207	0,0133	0,0456	0,0078

n	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
				-95,00%	+95,00%	
<i>Фенхель обыкновенный</i>						
7	10,95	0,0009	0,0297	0,0191	0,0654	0,0112
<i>Анис обыкновенный</i>						
7	7,50	0,0022	0,0467	0,0301	0,1028	0,0177

В ходе проведенных экспериментов с различными видами ЛРС нами установлено, что результаты определения влажности одной и той же пробы, полученные с помощью автоматического ИК ТГ влагомера и сушильного шкафа, практически всегда отличаются. Так, значение влажности, полученное ИК ТГ способом, больше приблизительно на 1,5 %, чем полученное воздушно-тепловым способом. Конечно, необходимо учитывать тот факт, что действие ИК-излучения способствует физико-химическим превращениям внутри облучаемых частиц пробы и в этой связи требуется оценка влияния ИК-излучения на конкретный вид ЛРС (морфологическая группа и химический состав). Однако также обнаружено, что высушивание воздушно-тепловым способом фактически не всегда проходит до постоянной массы. Именно это ключевое обстоятельство подтверждает вывод, сделанный нами в первой главе: воздушно-тепловой способ – это эмпирический способ, с помощью которого определяется не истинное значение влажности, а условная равновесная величина, близкая к ней.

Данный факт подтверждается экспериментально. В таблице 13 представлены результаты определения влажности воздушно-тепловым способом цветков календулы лекарственной со степенью измельчения 1,0 мм (аналитическая проба для определения золы и действующих веществ).

Таблица 13 – Результаты определения влажности календулы лекарственной цветков воздушно-тепловым способом

№ п/п	Масса бюкса с навеской ЛРС до <u>высушивания</u> , г	Масса бюкса с навеской ЛРС <u>после высушивания в течение 2 часов</u> , г	Масса <u>после первого досушивания</u> в течение 30 минут, г	Масса <u>после второго досушивания</u> в течение 30 минут, г
1	2	3	4	5
1	17,1037	17,0449	17,0448	17,0438
2	15,6118	15,5536	15,5535	15,5524
3	16,9985	16,9414	16,9412	16,9402
4	15,9981	15,9411	15,9410	15,9402
5	15,5828	15,5260	15,5257	15,5251
6	15,7767	15,7201	15,7199	15,7191
7	16,3618	16,3055	16,3051	16,3041
8	15,9740	15,9172	15,9169	15,9158
9	15,2401	15,1831	15,1830	15,1821
10	14,9140	14,8574	14,8572	14,8560
11	15,4097	15,3535	15,3531	15,3524

Из представленных данных видно, что массы после основной стадии высушивания в течение 2 часов и массы после дополнительного высушивания в течение 30 минут не превышают $\pm 0,0005$ г (столбцы 3 и 4). Номинально мы делаем вывод о том, что постоянная масса достигнута и используем данные для расчета влажности с последующей подстановкой в формулы количественного определения суммы флавоноидов и экстрактивных веществ. При этом продолжительность высушивания цветков календулы лекарственной воздушно-тепловым способом составила 180 минут со средним значением влажности – $\bar{W} = 9,81$ %, ИК ТГ способом в среднем 4,3 минуты с $\bar{W} = 11,32$ %. Однако если мы поставим бюксы на дополнительные 30 минут высушивания, то увидим, как масса продолжает снижаться (столбец 5) и фактические значения будут совершенно другие. Это напрямую связано с принципами действия сушильного шкафа и влагомера, указанными в главе 1 (таблица 2 – Сравнительная характеристика способов определения влажности:

воздушно-теплого (сушильный шкаф) и инфракрасного термогравиметрического (автоматический анализатор).

3.3. Метрологическая оценка результатов эксперимента

Оценку числового показателя влажности ЛРС проводят по совокупности результатов измерения влажности специально отобранных и подготовленных в лабораторных условиях аналитических проб. Сущность заключается в вычислении среднего по результатам параллельных измерений [42].

Точность результатов определения влажности ограничивается контролем дисперсии результатов измерений, так как оценка точности в полной мере требует достаточно больших материальных и временных затрат. При этом нет данных об истинности показателя влажности (μ). Данные дисперсии (погрешностей подготовки проб и собственно измерения с заданными параметрами) оценивают по системе операций статистического контроля показателей качества продукции, основанных на теории дисперсионного анализа, что позволяет получить оценку дисперсий путем обработки массива полученных экспериментальных данных оценки влажности отдельных навесок [3, 19, 38, 50, 85, 86]. Вместе с тем предполагается неизменность влажности (химического состава) анализируемой пробы, а совокупность результатов измерений рассматривается как случайная выборка, состоящая из независимых величин. Также следует напомнить, что допустимое расхождение между параллельными определениями не должно превышать 0,5 % [42].

Дальнейшая статистическая обработка регламентируется соответствующими стандартами (в зависимости от отрасли промышленности) на методы контроля качества продукции и распространяется на все результаты определения влажности конкретного материала в контрольно-аналитической

лаборатории (КАЛ), а оценку пригодности методики определения влажности для конкретной КАЛ не проводят [3, 19].

Согласно ГОСТ, контроль погрешности результатов измерений возможен двумя способами: с использованием аттестованных проб анализируемого материала и с использованием способа сравнения (эталонного), в качестве которого выбирают воздушно-тепловой [31, 33-35]. Для ЛРС мы выбрали контроль с помощью эталонного способа сравнения ввиду его доступности и отсутствия аттестованных проб. Аналогичным образом поступают в методических рекомендациях производителя [24, 139, 140].

Контроль погрешности результатов измерений с использованием эталонного способа заключается в сравнении результатов измерений одной и той же пробы, полученных двумя способами. Результат контрольной процедуры рассчитывают по формуле [34]:

$$\hat{\delta} = |W - W_c|,$$

где $\hat{\delta}$ – результат контрольной процедуры; W – результаты, полученные ИК ТГ способом; W_c – результаты, полученные воздушно-тепловым (эталонным) способом.

Результат контрольной процедуры считают удовлетворительным, если [34]:

$$\hat{\delta} \leq \sqrt{\Delta^2 - \Delta_c^2},$$

где Δ – табличное значение границ абсолютной погрешности (семена масличных культур – 0,50; жмыхи и шроты – 0,35); Δ_c – табличное значение границ абсолютной погрешности эталонного способа (семена масличных культур – 0,50; жмыхи и шроты – 0,35).

Наряду с этим указано, что табличные данные получены из межлабораторного эксперимента, в котором участвовали 24 лаборатории и пять различных типов ИК ТГ влагомеров [34]. В данном контексте необходимо отметить, что границы абсолютной погрешности вычислены для материалов,

использующихся в пищевой промышленности, и, следовательно, результаты определения влажности нельзя использовать в расчетах количественного содержания БАВ.

Проверка однородности малых выборок ($n = 7$) осуществлена путем расчета контрольного критерия Q , исходя из величины размаха варьирования R , а для выборок большого объема ($n = 11$) по критерию трёх сигм (3σ) с помощью программы ChemMetr 1.0 [23].

В результате измерений одних и тех же величин W , %, при сравнительной метрологической характеристике средних результатов выборок в рамках одного вида ЛРС с определёнными комбинациями, получены 2 выборки объема W_1 и W_2 , причем $\overline{W}_1 \neq \overline{W}_2$. Возникает необходимость проверки достоверности гипотезы $\overline{W}_1 = \overline{W}_2$ – значимости величины разности $(\overline{W}_1 - \overline{W}_2)$. Необходимость обусловлена тем, что величины W , % получены двумя разными способами. В этой связи нужно определить, имеется ли статистически значимое различие между дисперсиями S_1^2 и S_2^2 [3, 19, 42].

Проверка однородности выборочных дисперсий в нашем случае служит предварительным этапом для проверки гипотезы о равенстве средних с помощью t -критерия Стьюдента. Классическим вариантом оценки различий дисперсий является параметрический критерий Фишера (F) [31, 33-35, 42]. Важным требованием, к которому данный критерий очень чувствителен – нормальность распределения данных. В противном случае, даже при небольших отклонениях, статистика критерия не сходится к распределению Фишера, и мы не сможем воспользоваться предельным распределением для вычисления достигнутого уровня значимости.

Однако для оценки однородности дисперсий мы использовали критерий Левина, который является мощной альтернативой критерию Фишера и менее чувствительной к отклонениям от нормальности распределения данных. Если критерий Левина статистически значим ($p < 0,05$), то гипотеза об однородности

дисперсии должна быть отвергнута. Относительно критерия Фишера статистика Левина рассчитывается достаточно сложно. Для начала необходимо рассчитать величины Z , представляющие собой модули отклонения наблюдений от среднего значения по выборкам. Затем усреднив их по выборкам и в целом по общей выборке, полученной из двух. Далее рассчитываем саму статистику.

Следующий этап заключается непосредственно в сравнении выборочных средних с помощью t -критерия Стьюдента.

Логичным продолжением исследований по определению оптимальных параметров подготовки проб воздушно-сухих видов ЛРС эфиромасличных растений семейства Сельдерейных, рассмотренных выше, является установление значимости различий между полученными данными определения влажности двумя способами: воздушно-тепловым и ИК ТГ. На наш взгляд, целесообразно привести оценку на примере одного вида – плодов фенхеля обыкновенного со степенью измельчения 1,0 мм.

В результате проведенных серий экспериментов со степенью измельчения плодов 1,0 мм в различных навесках получены следующие данные (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты определения влажности плодов аниса обыкновенного с различными параметрами степени измельчения и навески

Способ определения влажности			
Воздушно-тепловой (сушильный шкаф)		ИК ТГ (анализатор)	
Навеска, г			
3-5	4,5±0,5	10,0±1,0г	1-2
Влажность, (W, %)			
9,42	10,98	9,95	7,98
9,41	10,90	9,90	7,55
9,49	10,96	10,14	8,55
9,47	10,98	10,19	9,33
9,45	10,95	9,84	8,50
9,42	10,92	10,32	8,26
9,49	10,95	10,46	7,92

Расчёты всех статистических показателей проведены с помощью программы STATISTICA 10.0 (Statsoft Inc., USA). Полученные выборки обработаны методами вариационной статистики и представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Метрологическая оценка полученных результатов

Способ (навеска, г)	n	\bar{X}	S ²	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\varepsilon}$
					-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	9,45	0,0012	0,0342	0,0220	0,0752	0,0129
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	10,95	0,0009	0,0297	0,0191	0,0654	0,0112
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	10,11	0,0527	0,2296	0,1480	0,5057	0,0868
ИК ТГ (1-2)	7	8,30	0,3290	0,5736	0,3696	1,2632	0,2168

Из представленных данных видно, что наименьшая ошибка определения (0,0112 %) наблюдается при навеске 4,5±0,5 г. Показатель влажности в данной подгруппе выше (10,94 %), чем показатель, полученный при навеске 1-2 г воздушно-тепловым способом.

Оценим однородность дисперсий с последующим сравнением выборочных средних (таблица 16):

Таблица 16 – Результаты сравнения выборочных средних по *t*-критерию

Стьюдента с тестом Левина

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (4,5±0,5)	12	-87,6197	0,000000	0,56491	0,466773
ИК ТГ (10,0±1,0)	12	-7,5706	0,000007	14,14205	0,002718
ИК ТГ (1-2)	12	5,3014	0,000188	9,16758	0,010509

В первую очередь следует обратить внимание на тест Левина. Уровень значимости комбинации с навеской $4,5 \pm 0,5$ г составил $0,466773 > 0,05$, а следовательно, дисперсии в данных подгруппах однородны и использование критерия Стьюдента для данных независимых выборок правомерно. В связи с тем, что различие дисперсий не признано статистически значимым мы не можем сделать вывод о различии воспроизводимости способов определения влажности ввиду недостаточного количества данных [3, 19].

В остальных случаях, при навесках $10,0 \pm 1,0$ г и 1-2 г, мы наблюдаем статистическую значимость теста Левина ($p < 0,05$), значит гипотеза об однородности отклоняется. Следовательно, использование критерия Стьюдента невозможно. В этих случаях следует использовать мощную альтернативу критерию Стьюдента – непараметрический критерий Манна-Уитни (U).

Значения критерия Стьюдента составили 87,6197, 7,5706 и 5,3014 для навесок $4,5 \pm 0,5$ г, $10,0 \pm 1,0$ г и 1-2 г соответственно, что намного больше критического значения – 2,18 при доверительной вероятности 95 % и $f=12$. Так как разница между выборками статистически значима, то выборки мы не можем считать принадлежащими одной генеральной совокупности. Уровни значимости критерия Стьюдента для всех навесок составляют $p < 0,05$. Можно сделать вывод, что фактор влияет на отклик, то есть существует существенная разница между средними показателями влажности, определенными двумя способами.

Очевидно, в данном случае оптимальна навеска $4,5 \pm 0,5$ г, так как тест Левина, в отличие от других навесок, не имеет статистическую значимость, а величины дисперсии, стандартного отклонения и относительной погрешности значительно меньше. Поскольку обнаружено влияние факторов, мы можем вычислить различие. Для этого найдем разность средних (таблица 15): $9,45000 - 10,94857 = 1,49857 \approx 1,50$, то есть показатель влажности в случае определения ИК ТГ способом при навеске $4,5 \pm 0,5$ г на 1,5 % выше, чем при определении воздушно-тепловым способом.

Метрологическая оценка представлена в приложении 1. Подробный разбор каждой из 139 комбинаций для всех 23 видов ЛРС будет достаточно объемным, поэтому оптимальные значения степеней измельчения и массы навесок фармакопейных представителей воздушно-сухого ЛРС для определения влажности ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Оптимальные значения степеней измельчения и массы навесок воздушно-сухого лекарственного растительного сырья для определения влажности инфракрасным термогравиметрическим способом с использованием анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом

№ п/п	Номер фармакопейной статьи ГФ РФ XIV издания	Вид	Степень измельчения, мм	Навеска, г
1	ФС.2.5.0001.15	Алтея корни (<i>Althaeae radices</i>)	2	≈ 3
2	ФС.2.5.0057.18	Аниса обыкновенного плоды (<i>Anisi vulgaris fructus</i>)	1	4,5±0,5
3	ФС.2.5.0005.15	Берёзы листья (<i>Betulae folia</i>)	2	≈ 2
4	ФС.2.5.0070.18	Девясила высокого корневища и корни (<i>Inulae helenii rhizomata et radices</i>)	1	≈ 2,5
5	ФС.2.5.0071.18	Дуба кора (<i>Quercus cortex</i>)	1	≈ 2
6	ФС.2.5.0012.15	Душицы обыкновенной трава (<i>Origanum vulgare herba</i>)	1	≈ 2
7	ФС.2.5.0015.15	Зверобоя трава (<i>Hyperici herba</i>)	1	≈ 2
8	ФС.2.5.0030.15	Календулы лекарственной цветки (<i>Calendulae officinalis flores</i>)	0,5	≈ 2
9	ФС.2.5.0018.15	Кориандра посевного плоды (<i>Coriandri sativi fructus</i>)	1	4,5±0,5
10	ФС.2.5.0021.18	Крушины ольховидной кора (<i>Frangulae alni cortex</i>)	1	≈ 2
11	ФС.2.5.0024.15	Липы цветки (<i>Tiliae flores</i>)	1	≈ 1

№ п/п	Номер фармакопейной статьи ГФ РФ XIV издания	Вид	Степень измельчения, мм	Навеска, г
12	ФС.2.5.0026.15	Льна посевного семена (<i>Lini usitatissimi semina</i>)	2	≈ 5
13	ФС.2.5.0029.15	Мяты перечной листья (<i>Menthae piperitae folia</i>)	2	≈ 1,5
14	ФС.2.5.0031.15	Пижмы обыкновенной цветки (<i>Tanacetum vulgare flores</i>)	1	≈ 2,5
15	ФС.2.5.0032.15	Подорожника большого листья (<i>Plantaginis majoris folia</i>)	1	≈ 1,5
16	ФС.2.5.0035.15	Расторопши пятнистой плоды (<i>Silybi mariani fructus</i>)	2-3	10,0±1,0
17	ФС.2.5.0037.15	Ромашки аптечной цветки (<i>Chamomillae recutita flores</i>)	2	≈ 1,5
18	ФС.2.5.0040.15	Солодки корни (<i>Glycyrrhizae radices</i>)	0,2	≈ 1
19	ФС.2.5.0098.18	Тмина обыкновенного плоды (<i>Cari carvi fructus</i>)	1	4,5±0,5
20	ФС.2.5.0043.15	Укропа пахучего плоды (<i>Anethi graveolentis fructus</i>)	1	4,5±0,5
21	ФС.2.5.0102.18	Фенхеля обыкновенного плоды (<i>Foeniculi vulgaris fructus</i>)	1	4,5±0,5
22	ФС.2.5.0106.18	Шиповника плоды (<i>Rosae fructus</i>)	5	≈ 5
23	ФС.2.5.0055.15	Эхинацеи пурпурной трава (<i>Echinaceae purpureae herba</i>)	0,5	≈ 1

3.4. Отдельные вопросы разработки методик определения влажности с использованием автоматических анализаторов

В декабре 2019 г. на базе ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» нами проведены сравнительные исследования по определению влажности некоторых видов воздушно-сухого ЛРС с помощью автоматических анализаторов влажности с различными нагревательными элементами: керамическим и трубчатым (ТЭН). Для этого использовали приборы моделей МА-150 и МА-30 (Sartorius AG, Германия) соответственно с одинаковыми настройками режимов высушивания и температуры (103 °С). Одним из анализируемых образцов служили плоды фенхеля обыкновенного со степенью измельчения 1 мм. Результаты определения влажности представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика результатов определения влажности плодов фенхеля обыкновенного, полученных с помощью разных приборов

Показатель	Модель автоматического анализатора влажности	
	МА-150	МА-30
Навеска, \bar{g}	4,501	4,504
Влажность, (\bar{W} , %)	6,77	8,59
Длительность, мин	8,8	12,7
Примечание – средние значения трёх последовательных измерений		

Из представленных данных видно, что значения, полученные с помощью модели МА-30 выше и отличаются в среднем на 1,82 %, а по длительности на 3,9 минут. Однако запах, характерное потрескивание в процессе анализа с помощью модели МА-30 и внешний вид отработанной навески

свидетельствуют об органическом разложении пробы и завышенных результатах определения влажности рисунок 7.



Рисунок 7 – Внешний вид отработанных проб лекарственного растительного сырья, высушенных с использованием автоматических анализаторов влажности с различными нагревательными элементами

Обозначения: А – проба, высушенная с использованием модели МА-150 (керамический); Б – проба, высушенная с использованием модели МА-30 (ТЭН)

Кроме того, использован автоматический анализатор влажности с инфракрасным карбоновым конвектором с полимерным напылением (ViBRA MD-83, Shinko Denshi Co., Ltd., Япония) для анализа цветков пижмы обыкновенной со степенью измельчения 1 мм при тех же настройках режимов высушивания и температуры (103 °С). Результаты сопоставимы и представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика результатов определения влажности цветков пижмы обыкновенной, полученных с помощью разных приборов

Показатель	Модель автоматического анализатора влажности	
	Sartorius MA-150	ViBRA MD-83
Навеска, г	1,502	1,510
Влажность, (\bar{W} , %)	7,84	7,92
Длительность, мин	5,6	7
Примечание – средние значения трёх последовательных измерений		

Внешний вид отработанных проб представлен на рисунке 8.

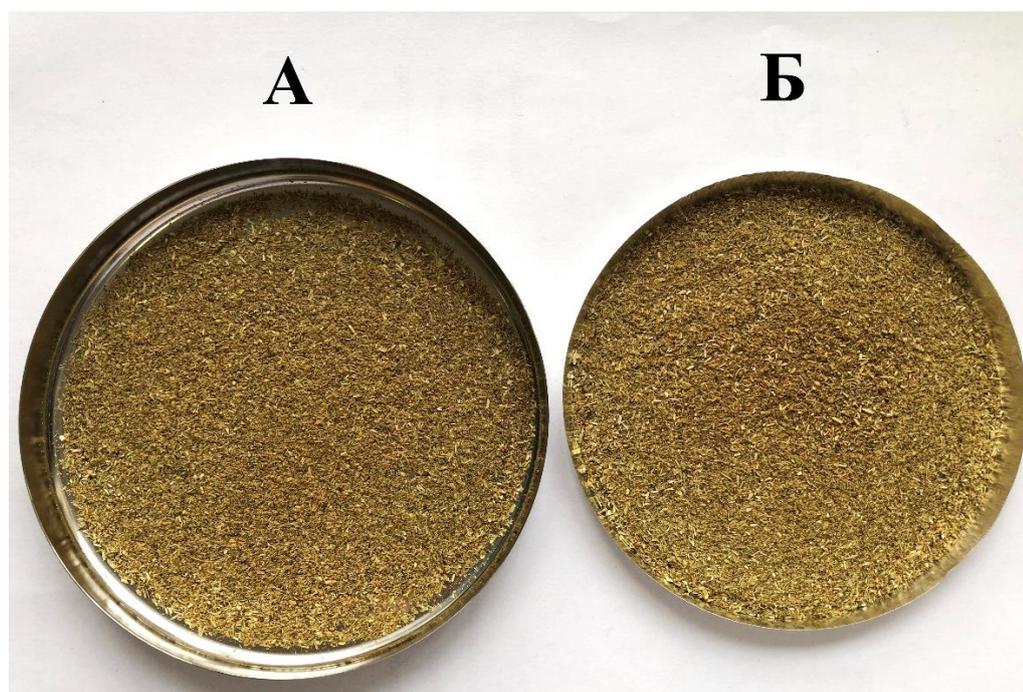


Рисунок 8 – Внешний вид отработанных проб лекарственного растительного сырья, высушенных с использованием автоматических анализаторов влажности с различными нагревательными элементами

Обозначения: А – проба, высушенная с использованием модели MD-83 (инфракрасный карбоновый конвектор с полимерным напылением); Б – проба, высушенная с использованием модели MA-150 (керамический)

По итогам проведенных серий экспериментов по определению влажности с использованием автоматических анализаторов с различными нагревательными элементами установлено, что керамический нагревательный элемент и инфракрасный карбоновый конвектор с полимерным напылением являются предпочтительными для работы с ЛРС и ЛРП, так как высушивание проходит в «щадящем» режиме без разложения анализируемой пробы.

Исследована возможность использования автоматических ИК ТГ влагомеров для определения влажности ЛРС морфологической группы «Почки» и некоторых свежих видов. Очевидно, работа с фармакопейными представителями данной группы (березы почки (*Betulae gemmae*), сосны обыкновенной почки (*Pini silvestris gemmae*) и тополя почки (*Populi gemmae*) вызывает трудности при подготовке пробы и непосредственно определении влажности термogrавиметрическими способами, так как высокое содержание смолистых веществ препятствует испарению влаги.

В ходе работы со свежим ЛРС (боярышника плоды (*Crataegi fructus*), шиповника плоды (*Rosae fructus*) установлена невозможность использования автоматических ИК ТГ влагомеров в виду наличия технического ограничения времени высушивания – максимум 99,9 минут. За это время проба не будет высушена до постоянной массы, а результат получится заниженным.

Таким образом, использование конкретной модели анализатора требует индивидуального подхода с учетом специфики вида анализируемого ЛРС и заключается в особой подготовке проб и настройках анализатора.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

1. Разработаны методические подходы к предварительному отбору степеней измельчения и навесок с целью дальнейших более детальных, серийных экспериментов по определению влажности ЛРС способом ИК ТГ с последующей математической обработкой полученных данных, что, в целом, позволяет сократить материальные затраты по поиску оптимальных значений подготовки проб исследуемых видов ЛРС для определения влажности ИК ТГ способом.

2. Определены и научно обоснованы оптимальные параметры подготовки проб (степень измельчения и масса навески) для 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС 7 различных морфологических групп: алтея корни (*Althaeae radices*) – 2 мм и ≈ 3 г; аниса обыкновенного плоды (*Anisi vulgaris fructus*) – 1 мм и $4,5 \pm 0,5$ г; берёзы листья (*Betulae folia*) – 2 мм и ≈ 2 г; девясила высокого корневища и корни (*Inulae helenii rhizomata et radices*) – 1 мм и $\approx 2,5$ г; дуба кора (*Quercus cortex*) – 1 мм и ≈ 2 г; душицы обыкновенной трава (*Origanum vulgare herba*) – 1 мм и ≈ 2 г; зверобоя трава (*Hyperici herba*) – 1 мм и ≈ 2 ; календулы лекарственной цветки (*Calendulae officinalis flores*) – 0,5 мм и ≈ 2 г; кориандра посевного плоды (*Coriandri sativi fructus*) – 1 мм и $4,5 \pm 0,5$ г; крушины ольховидной кора (*Frangulae alni cortex*) – 1 мм и ≈ 2 г; липы цветки (*Tiliae flores*) – 1 мм и ≈ 1 ; льна посевного семена (*Lini usitatissimi semina*) – 2 мм и ≈ 5 г; мяты перечной листья (*Menthae piperitae folia*) – 2 мм и $\approx 1,5$ г; пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetum vulgare flores*) – 1 мм и $\approx 2,5$ г; подорожника большого листья (*Plantaginis majoris folia*) – 1 мм и $\approx 1,5$ г; расторопши пятнистой плоды (*Silybi mariani fructus*) – 2-3 мм и $10,0 \pm 1,0$ г; ромашки аптечной цветки (*Chamomilla recutita flores*) – 2 мм и $\approx 1,5$ г; солодки корни (*Glycyrrhizae radices*) – 0,2 мм и ≈ 1 г; тмина обыкновенного плоды (*Cari carvi fructus*) – 1 мм и $4,5 \pm 0,5$ г; укропа пахучего плоды (*Anethi graveolentis fructus*) – 1 мм и $4,5 \pm 0,5$ г; фенхеля обыкновенного

плоды (*Foeniculi vulgaris fructus*) – 1 мм и $4,5 \pm 0,5$ г; шиповника плоды (*Rosae fructus*) – 5 мм и ≈ 5 г; эхинацеи пурпурной трава (*Echinaceae purpureae herba*) – 0,5 мм и ≈ 1 г.

3. Разработаны методики определения влажности 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС 7 различных морфологических групп ИК ТГ способом с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом, заключающиеся в указании оптимальных параметров степени измельчения и массы навески, режима анализа: автоматический режим, температура сушильной камеры – 103 °С без предварительного прогрева, ежедневная калибровка с последующей юстировкой весоизмерительной системы, проведение холостой пробы и остывание прибора до температуры 23 ± 3 °С, распределение подготовленной аналитической пробы равномерным слоем по всей поверхности дна металлической кюветы). Внедрение ИК ТГ методик позволит сократить продолжительность анализа с нескольких часов до 5-45 минут; значительно снизить трудоемкость, так как все операции проводятся в автоматическом режиме на одном приборе и без перемещения образца; значительно сократить затраты электроэнергии и вспомогательных материалов.

4. Проведена сравнительная метрологическая оценка методик определения влажности воздушно-тепловым (фармакопейным) способом и ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом. Установлено, что величины дисперсии, стандартного отклонения и относительной погрешности ИК ТГ методик, как правило, не превышают величин, рассчитанных в результате оценки фармакопейной методики.

5. Установлено, что ИК ТГ способ нецелесообразно использовать для определения влажности некоторых видов ЛРС морфологической группы «Почки»: березы почки (*Betulae gemmae*), сосны обыкновенной почки (*Pini silvestris gemmae*) и тополя почки (*Populi gemmae*), так как высокое содержание смолистых веществ препятствует испарению влаги. Определение влажности

некоторых видов свежего ЛРС (боярышника плоды (*Crataegi fructus*), шиповника плоды (*Rosae fructus*) на данный момент невозможно в связи с программным ограничением настроек ИК ТГ анализатора по продолжительности времени анализа.

ГЛАВА 4. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Исследования по определению оптимальных параметров подготовки проб воздушно-сухого ЛРС и разработке методик определения влажности ИК ТГ способом [53-58, 63, 108, 110-112, 117, 118, 129, 130, 166, 180] положили начало новому этапу обсуждения актуальных вопросов контроля качества некоторых видов ЛРС различных морфологических групп, содержащих флавоноиды: шиповника плодов (*Rosae fructus*), пижмы обыкновенной цветков (*Tanacetii vulgaris flores*) и зверобоя травы (*Hyperici herba*). На наш взгляд, методологические и методические подходы достаточно противоречивы и не отвечают современным тенденциям фармацевтического анализа ЛРС, несмотря на глубоко изученный химический профиль вышеуказанных видов.

Общеизвестный факт, что витаминное, желчегонное и ранозаживляющее действие ЛП на основе плодов шиповника обусловлено наличием аскорбиновой кислоты, флавоноидов и каротиноидов [81, 84, 88, 91, 105]. Однако определение основных групп БАВ проводят только лишь по наличию аскорбиновой кислоты [41, 42].

Контроль качества пижмы обыкновенной цветков методами ТСХ и УФ/Вид-спектроскопии проводят, используя в качестве стандартного образца (СО) лютеолин [41, 42]. Однако лютеолин не удается обнаружить уже на этапе подтверждения подлинности ввиду его низкого содержания в цветках растения. При этом нами четко обнаружены два доминирующих флавоноидных гликозида – тилианин и цинарозид, описанные для данного растения [74, 75].

Богатый химический состав зверобоя травы с широким спектром фармакологической активности делает данный вид перспективным

источником ЛП. Одним из наиболее ценных фармакологических эффектов является антидепрессантная активность, однако одна из групп БАВ – антраценпроизводные, обуславливающие данный эффект, не анализируется [41, 42, 78, 81, 84, 88, 91, 105, 206].

В ведущих зарубежных фармакопеях (Европейская, США и Британская), по-нашему мнению, представлены достаточно трудоемкие методики анализа с использованием токсичных растворителей (метанол, тетрагидрофуран и др.) [194, 218, 219]. Плоды шиповника представлены только в Европейской и Британской фармакопеях, где анализ проводят с использованием СО аскорбиновой кислоты методами ТСХ (с дополнительным указанием на зону адсорбции желтого цвета в верхней трети части – каротиноиды) и УФ/Вид-спектроскопии (анализ спиртового извлечения после реакции с дихлорфенолиндофенолом и динитрофенилгидразин-серной кислотой) [194, 218]. В качестве ЛРС пижмы используется трава, причем другого вида – пижмы девичьей (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.), которую анализируют методами ТСХ и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием СО рутина и партенолида – сесквитерпенового лактона, доминирующего в роде Перетрум (*Pyrethrum*). Согласно Европейской и Британской фармакопеям траву зверобоя продырявленного контролируют методами ТСХ и УФ/Вид-спектроскопии, используя в качестве СО рутин и гиперозид, однако количественный расчет БАВ проводят по содержанию гиперацинов в пересчете на гиперацин [194, 218]. В фармакопее США применяются методы высокоэффективной ТСХ и ВЭЖХ с расчетом количественного содержания гиперфорина и суммы гиперацина с псевдогиперацином [219].

Таким образом, отсутствие объективных подходов к контролю качества и стандартизации ЛРС создает препятствие для разработки и производства отечественных, безопасных, эффективных и конкурентноспособных лекарственных средств.

4.1. Шиповника плоды (*Rosae fructus*)

В химическом отношении плоды шиповника изучены достаточно хорошо, их состав разнообразен: в них содержатся водорастворимые витамины, среди которых особую ценность представляет аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины (каротиноиды, К₁, Е), флавоноиды, жиры, органические и фенолкарбоновые кислоты, дубильные вещества, углеводы, аминокислоты и др. [81, 84, 88, 91, 105, 106, 156, 172, 181, 184].

Большой популярностью в медицинской практике пользуются ЛРП в расфасованном виде и в виде фильтр-пакетов, а также сироп, холосас, картолин, масло шиповника и др., оказывающие витаминное, желчегонное и ранозаживляющее действие, обусловленное наличием аскорбиновой кислоты, флавоноидов и каротиноидов [21, 81, 83, 84]. Однако, согласно ГФ РФ XIV издания, определение основных групп БАВ методом ТСХ проводят только лишь по наличию аскорбиновой кислоты, хотя раздел «Количественное определение» предусматривает анализ по трем составляющим: аскорбиновой кислоте, сумме флавоноидов и сумме каротиноидов [42].

Таким образом, фармакопейная статья – ФС.2.5.0106.18 «Шиповника плоды» ГФ РФ XIV издания, на наш взгляд, не позволяет в полной мере объективно оценить качество данного сырья. В литературных источниках имеется информация о том, что аскорбиновую кислоту не удается обнаружить в ЛРС шиповников низковитаминных видов [21]. Более того, в расчетной формуле методики количественного определения каротиноидов указан необоснованный коэффициент, завышающий результаты в десять раз [83].

Для фитохимических исследований использованы 7 образцов шиповника плодов (*Rosae fructus*) как культивируемых на территориях Самарской области и Республики Марий Эл, заготовленных в 2020 г., так и коммерческих образцов различных производителей, приобретенных в аптечных организациях г. Самары в период с 2020 по 2021 гг. (таблица 20).

Таблица 20 – Исследуемые образцы шиповника плодов

Образец	Характеристика
1	Промышленный воздушно-сухой образец (Средне-Волжский филиал ФГБНУ ВИЛАР, Самарская обл., сентябрь 2020 г.)
2	Воздушно-сухие, заготовленные в Республике Марий Эл в сентябре 2020 г.
3	Биологически активная добавка к пище (АО «Ст.-Медифарм», Ставропольский край, дата изготовления 20.11.20 г.)
4	ЛРП (ООО Фирма «Здоровье», Московская обл., серия 040319, годен до 04.21)
5	ЛРП (ПКФ «Фитофарм» ООО, Краснодарский край, серия 041020, годен до 10.2022)
6	ЛРП (АО «Иван-Чай», Московская обл., серия 020420, годен до 052022)
7	Свежие, заготовленные нами в Самарской обл. в сентябре 2020 г.

Определение аскорбиновой кислоты и флавоноидов методом тонкослойной хроматографии

Подготовку водных извлечений из плодов шиповника для определения аскорбиновой кислоты методами ТСХ и ВЭЖХ проводили по фармакопейной методике с настаиванием в течение 2 часов [42]. Для подтверждения наличия веществ флавоноидной природы в плодах шиповника методом ТСХ подготовлены водно-спиртовые извлечения с использованием стандартного образца (СО) рутина (3-О-рутинозид кверцетина) в соответствии с описанной методикой [21]. Водные извлечения закрепляли этиловым спиртом 96 %.

СО рутина, соответствующий ФС 42-2508-87, получен нами из фармацевтической субстанции «Рутин» (Merck) методом колоночной хроматографии с последующей перекристаллизацией из водного спирта. Степень чистоты СО рутина составила 98,1 %. В качестве рабочего

стандартного образца (PCO) аскорбиновой кислоты нами использован лекарственный препарат «Аскорбиновая кислота» в виде порошка фасовкой 2,5 г (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия, серия 10320, годен до 0323).

Полученную хроматограмму просматривали в УФ-свете при длине волны 254 нм (II), где на светлом флуоресцирующем фоне четко обнаруживаются зоны адсорбции доминирующих веществ фиолетового цвета с $R_f \approx 0,5$, соответствующие аскорбиновой кислоте. Затем хроматограмму проявили раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята 0,044 %. В результате аскорбиновая кислота обнаруживается в виде пятен белого цвета на розовом фоне (рисунок 9).

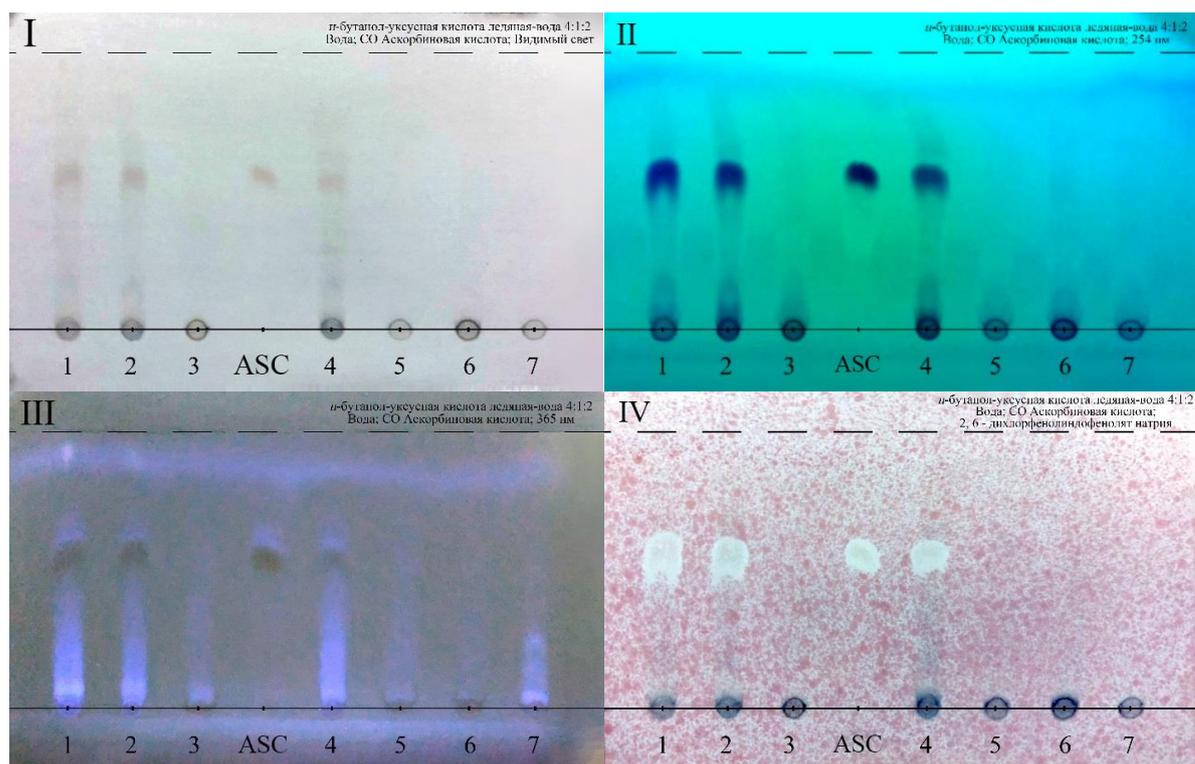


Рисунок 9 – Хроматограмма водных извлечений из плодов шиповника:

I – детекция при дневном свете; II – детекция в УФ-свете при длине волны 254 нм; III – детекция в УФ-свете при длине волны 365 нм; IV – детекция после обработки 0,044 % раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята.

Обозначения: 1-7 – водные извлечения из образцов плодов шиповника; ASC – аскорбиновая кислота

Однако несмотря на то, что образцы 5 и 6 являются ЛРП, наличие аскорбиновой кислоты в них не подтверждено. Следовательно, данные ЛРП не отвечают требованиям ФС.2.5.0106.18 «Шиповника плоды» ГФ РФ XIV издания по наличию основной группы БАВ. Аналогичные результаты получены и в ходе ранее проведенных исследований [21].

Дело в том, что все виды шиповника, для удобства классификации, разделены на две секции: коричные (*Cinnamomeae* DC.) и собачьи (*Caninae* Crep.).

Таблица 21 – Наиболее популярные виды шиповника [84, 88, 89, 105, 154, 156, 181, 184]

Секция	Вид
<i>Cinnamomeae</i> DC.	шиповник майский (коричный) – <i>Rosa majalis</i> Herrm. (<i>R. cinnamomea</i> L.)
	шиповник иглистый – <i>Rosa acicularis</i> Lindl.
	шиповник даурский – <i>Rosa davurica</i> Pall.
	шиповник Беггера – <i>Rosa beggeriana</i> Schrenk.
	шиповник Федченко – <i>Rosa fedtschenkoana</i> Regel
	шиповник мелкоцветковый – <i>Rosa micrantha</i> Smith
	шиповник кокандский – <i>Rosa kokanica</i> (Regel) Regel ex Juz.
	шиповник песколюбивый – <i>Rosa psammophila</i> Chrshan.
	шиповник войлочный – <i>Rosa tomentosa</i> Smith
	шиповник зангезурский – <i>Rosa zangezura</i> P. Jarosch.
	шиповник морщинистый – <i>Rosa rugosa</i> Thunb.
<i>Caninae</i> Crep.	шиповник собачий – <i>Rosa canina</i> L.
	шиповник щитконосный – <i>Rosa corymbifera</i> Borkh.

Секция коричных шиповников наиболее богата витамином С (от 2 до 5,5 %) [84, 88, 89, 105, 106]. Для видов этой секции характерны цельнокрайние и направленные вверх чашелистики. Если чашечку удалить, то в зеве бокала остается характерное круглое отверстие. Форма плода эллиптической или яйцевидной формы; красно-оранжевого цвета. Секция собачьих видов шиповника содержит значительно меньше аскорбиновой кислоты [84, 88, 89, 105, 106]. Узнать виды этой секции легко: для них характерна чашечка с перистонадрезанными чашелистиками вверху. После цветения отгибаются вниз и опадают задолго до созревания, оставляя после себя пятиугольную площадку. Форма плода более округлая, иногда шаровидная; цвет от темно-красного до коричневого.

Рассмотрев исследуемые образцы плодов шиповника невооруженным глазом видно, что по всем характерным признакам образцы, в которых обнаружена аскорбиновая кислота: 1, 2 и 4, являются высоковитаминными видами, а образцы 3, 5, 6 и 7 – низковитаминными (рисунок 10).



Рисунок 10 – Внешний вид исследуемых образцов плодов шиповника.

Обозначения: 1 – Промышленный воздушно-сухой образец (Средне-Волжский филиал ФГБНУ ВИЛАР, Самарская обл., сентябрь 2020 г.); 2 – Воздушно-сухие, заготовленные в Республике Марий Эл в сентябре 2020 г.; 3 – Биологически активная добавка к пище (АО «Ст.-Медифарм», Ставропольский край, дата изготовления 20.11.20 г.); 4 – ЛРП (ООО Фирма «Здоровье», Московская обл., серия 040319, годен до 04.21); 5 – ЛРП (ПКФ «Фитофарм» ООО, Краснодарский край, серия 041020, годен до 10.2022); 6 – ЛРП (АО «Иван-Чай», Московская обл., серия 020420, годен до 05.2022); 7 – Свежие, заготовленные нами в Самарской обл. в сентябре 2020 г.

Результаты количественного анализа методом титриметрии свидетельствуют о доброкачественности анализируемых образцов, за исключением свежесобранных плодов (таблица 22).

Таблица 22 – Содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника, определенное методом титриметрии

Образец	Содержание аскорбиновой кислоты, %	
	Индофенольный метод	Йодатометрия
1	2,69 ± 0,03	2,69 ± 0,01
2	2,11 ± 0,02	2,11 ± 0,02
3	0,24 ± 0,04	0,26 ± 0,03
4	1,96 ± 0,03	1,96 ± 0,04
5	0,42 ± 0,04	0,43 ± 0,02
6	0,38 ± 0,03	0,39 ± 0,03
7	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,01
Примечание – средние значения трёх последовательных измерений		

Необходимо подчеркнуть существенный недостаток использования титриметрии для количественного определения аскорбиновой кислоты в плодах шиповника, заключающийся в трудности визуальной фиксации точки эквивалентности. Несомненно, для фармацевтической субстанции с содержанием основного вещества более 90,0 %, зафиксировать переход окраски вышеуказанными методами не составляет труда. Однако с установленным нижним пределом содержания аскорбиновой кислоты в плодах шиповника высоковитаминных видов (не менее 0,2 %) это достаточно проблематично, тем более в низковитаминных видах. Речь идет об окраске извлечений, которая может быть различна: от желтоватого до красноватого цветов с различными оттенками и интенсивностью. Стоит учесть и разведение исходных извлечений в случае расхода титранта более 2 мл. Разумеется, фиксация точки эквивалентности в индофенольном методе очень сложна и зачастую проба получается перетитрованной. На наш взгляд, йодатометрический метод в этих условиях предпочтительнее в виду достаточно выраженного перехода окраски в голубой цвет.

Кроме того, с титрантом могут взаимодействовать другие вещества с восстановительными свойствами, что приводит к получению завышенных и недостаточно воспроизводимых результатов количественного определения [155, 156]. В этой связи очевидна необходимость использования инструментальных методов анализа как наиболее селективных.

Подводя итоги можно сделать вывод о том, что методика определения аскорбиновой кислоты методом ТСХ, представленная в ГФ РФ, не подходит для определения аскорбиновой кислоты в плодах низковитаминных видов шиповника в виду недостаточной чувствительности метода.

Что касается флавоноидов, то представителями этой группы в плодах шиповника, обуславливающих желчегонное действие, являются: астрагалин, изокверцетрин, тилирозид и рутин [81, 84]. Для подтверждения наличия веществ флавоноидной структуры проведено разделение извлечений, подготовленных по методике [21], однако вместо аскорбиновой кислоты использован СО рутина (3-О-рутинозид кверцетина). Идентификацию веществ на хроматограмме проводили при дневном свете, УФ-свете при длинах волн 254 и 365 нм, а также после обработки щелочным раствором ДСК в видимом свете (рисунок 11).

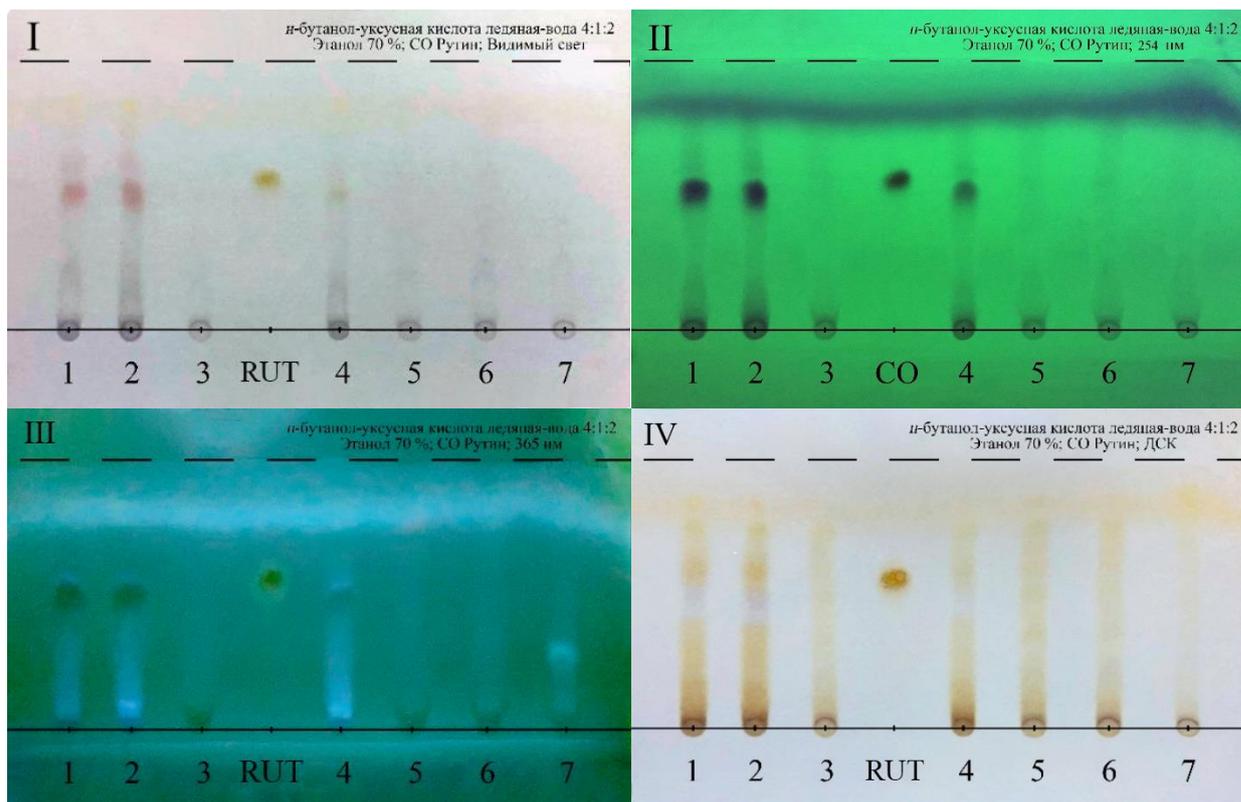


Рисунок 11 – Хроматограмма спиртовых извлечений из плодов шиповника:

I – детекция при дневном свете; II – детекция в УФ-свете при длине волны 254 нм; III – детекция в УФ-свете при длине волны 365 нм; IV – детекция в видимом свете после обработки раствором диазобензолсульфо кислоты в насыщенном растворе натрия карбоната.

Обозначения: 1-7 – спиртовые извлечения из образцов плодов шиповника; RUT – рутин

В результате анализа полученной хроматограммы отмечено, что наиболее информативными вариантами обнаружения флавоноидов является просмотр в видимом свете (I) и обработка щелочным раствором ДСК (IV). Зоны адсорбции флавоноидов находятся на одном уровне с зоной СО рутина, имеющей значение $R_f \approx 0,6$, и, по-прежнему отчетливо видны пятна аскорбиновой кислоты на светлом флуоресцирующем фоне при 254 нм, находящиеся несколько ниже флавоноидов.

С целью оценки возможности совместного определения двух групп БАВ, а также пригодности метода ТСХ для определения аскорбиновой кислоты в образцах низковитаминных видов (*Caninae* Срег.) плодов

шиповника (3, 5, 6 и 7), нами принято решение уменьшить объем экстрагента, тем самым получив извлечения в соотношениях 1:5. Водные и спиртовые извлечения подготовлены по методикам, указанным выше, с нанесением РСО аскорбиновой кислоты и СО рутина.

Результаты хроматографического разделения (рисунок 12) спиртовых извлечений показали возможность совместной идентификации аскорбиновой кислоты и флавоноидов. Однако аскорбиновую кислоту в плодах низковитаминных видов по-прежнему обнаружить не удалось. При этом, на наш взгляд, в случае отсутствия СО рутина целесообразно использовать значение $R_{st} \approx 1,2$.

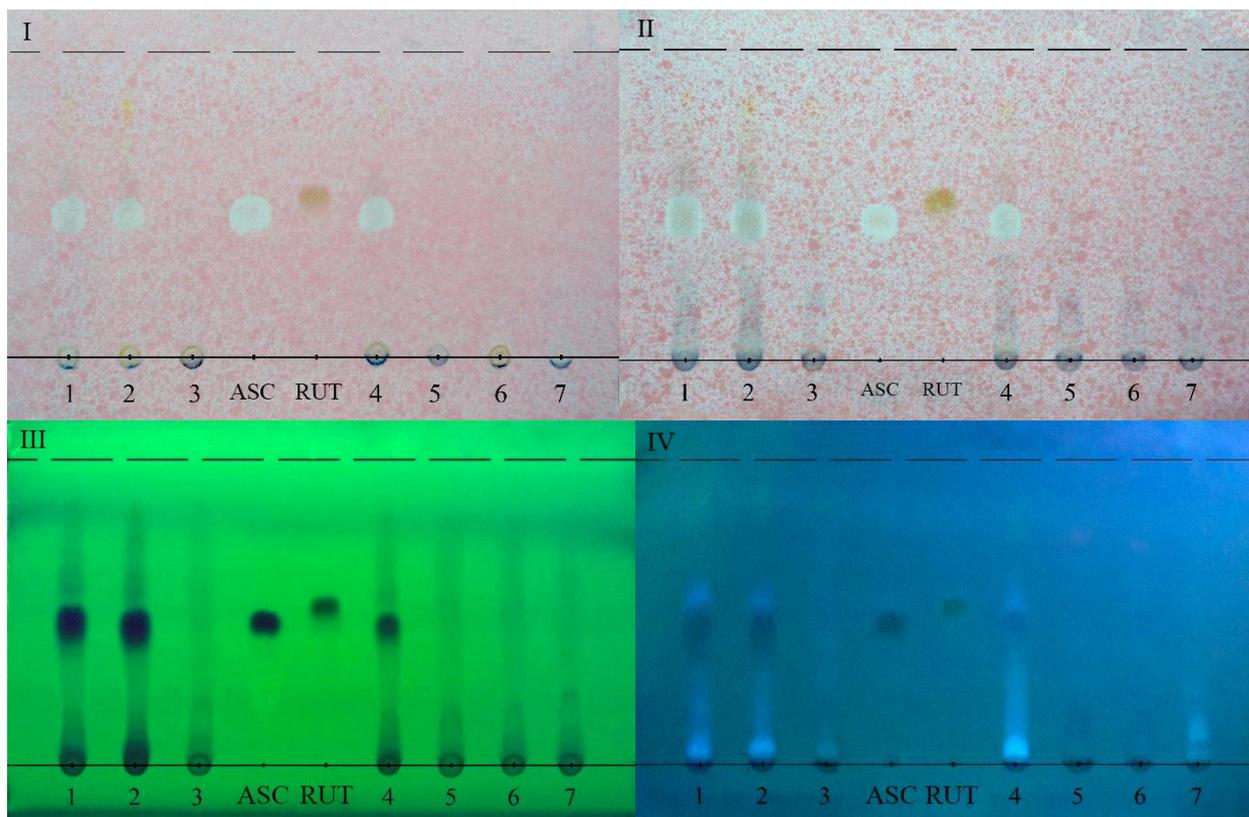


Рисунок 12 – Хроматограмма извлечений из плодов шиповника: I – водное извлечение, детекция после обработки 0,044 % раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята; II – спиртовое извлечение, детекция после обработки 0,044 % раствором натрия 2,6-дихлорфенолиндофенолята; III – спиртовое извлечение, детекция в УФ-свете при длине волны 254 нм;

IV – спиртовое извлечение, детекция в УФ-свете при длине волны 365 нм.

Обозначения: 1-7 – извлечения из образцов плодов шиповника; ASC – аскорбиновая кислота, RUT – рутин

*Разработка методики определения аскорбиновой кислоты в
низковитаминных видах шиповника плодов методом
УФ-спектрофотометрии*

В связи с тем, что чувствительность метода ТСХ не позволяет обнаружить аскорбиновую кислоту в плодах низковитаминных (*Caninae* Среп.) шиповников, очевидна необходимость использования инструментальных методов анализа. К наиболее распространённым, доступным и экспрессным методам относится УФ/Вид-спектроскопия.

Одним из факторов, определяющих устойчивость аскорбиновой кислоты в извлечениях, является рН раствора. В кислой среде (рН=2) преобладает неионизированная форма, а в нейтральной (рН=7) существует анионная форма [171, 187] (рисунок 13)

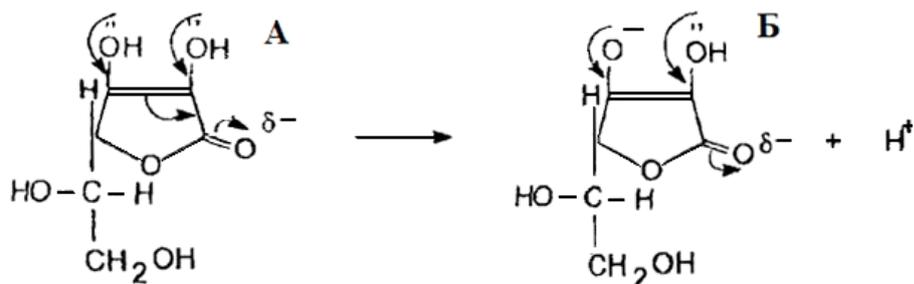


Рисунок 13 – Формы аскорбиновой кислоты в зависимости от рН среды
 Обозначения: А – неионизированная форма в кислой среде; Б – анионная форма в нейтральной среде.

Поглощение УФ-света обусловлено системой сопряжения ендиольная группа-лактонная карбонильная группа. Известно, что величина максимума поглощения в УФ области зависит от рН раствора. В кислой среде максимум поглощения при $\lambda_{max}=242$ нм, а в нейтральной при $\lambda_{max}=264$ нм [96, 171, 187, 210, 216] (рисунок 14).

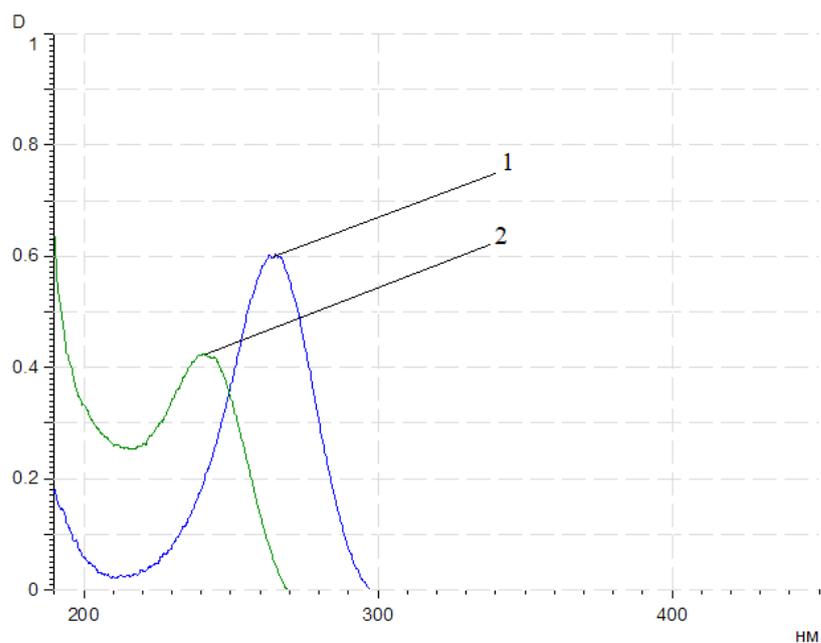


Рисунок 14 – Спектры поглощения водного раствора аскорбиновой кислоты.
 Обозначения: 1 – водный раствор с нейтральной средой; 2 – водный раствор, подкисленный ортофосфорной кислотой.

С помощью рН-метра рН-150МИ с электродом стеклянным комбинированным – ЭСК-10603/7 (ООО «Измерительная техника, Россия») мы измерили значение реакции среды (рН) водного извлечения, которое составило $6,18 \pm 0,02$.

Определению аскорбиновой кислоты в извлечениях мешает оптическая активность фенольных соединений и сопутствующих веществ, присутствующих в них. В связи с этим, мы предлагаем достаточно простой способ идентификации аскорбиновой кислоты плодах низковитаминных видов шиповника. Сущность способа заключается в твердофазной экстракции (ТФЭ) водного извлечения на полиамиде.

Для этих целей мы использовали предварительно подготовленный полиамид марки «For Thin-Layer Chromatography» (Woelm Pharma GmbH & Co., Германия). Подготовка заключается в очистке адсорбента от низкомолекулярных соединений путем последовательной трёхкратной обработки кипящим этанолом 96 % и водой очищенной. Контроль чистоты

полиамида проводили путем снятия спектров промывной жидкости, при этом не должен наблюдаться максимум поглощения при $\lambda_{max}=237$ нм (рисунок 15).

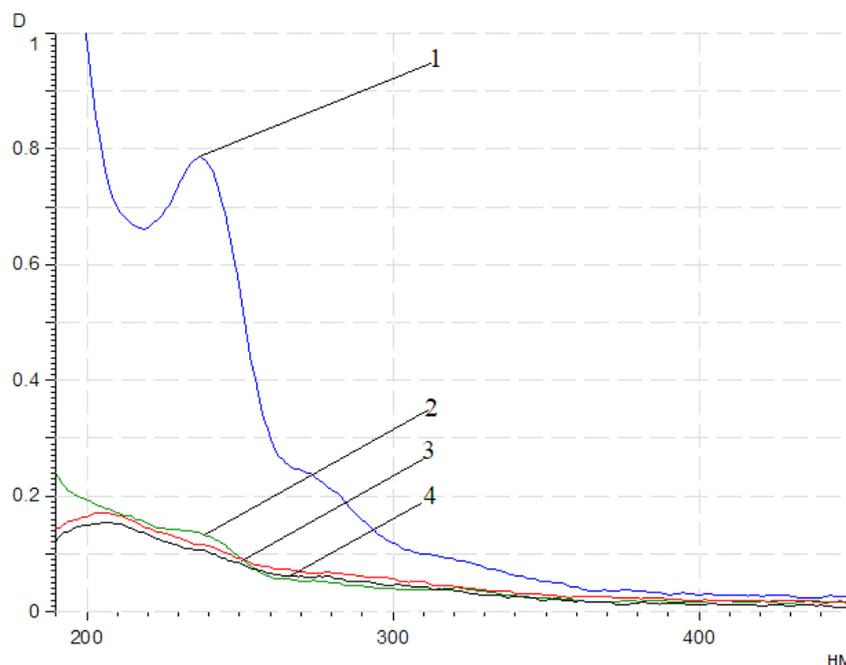


Рисунок 15 – Спектры поглощения промывной жидкости при подготовке полиамида.
 Обозначения: 1 – характерный максимум поглощения при $\lambda=237$ нм после первичной обработки; 2–4 – измерения после последовательной обработки

Оценку подлинности ЛРС проводили следующим образом: около 1,0 г измельченных плодов шиповника, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, помещали в коническую колбу на 100 мл, прибавляли 30 мл воды очищенной и настаивали в течение 15 минут. Извлечение фильтровали во флакон темного стекла через бумажный складчатый фильтр (раствор А).

Твердофазную экстракцию раствора А проводят на полиамиде в стеклянном фильтре, отбрасывая первые порции.

1,0 мл полученного анализа переносят в мерную колбу на 100 мл, доводят до метки водой очищенной и перемешивают.

Оптическую плотность полученного раствора измеряли в диапазоне 190-500 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Примечание: *Подготовка полиамида.* В стеклянную воронку, диаметром 2 см и впаянным фильтром Шотта 3 класса пористости, помещают достаточное количество полиамида для формирования слоя высотой $\approx 1,5$ см (около 1 г). Затем последовательно промывают кипящим этиловым спиртом 96 % и водой очищенной. Процедуру повторяют 3 раза.

При изучении электронных спектров водных извлечений из всех исследуемых образцов плодов шиповника обнаруживается характерный для аскорбиновой кислоты максимум поглощения при длине волны $\lambda_{max}=264\pm 2$ нм (рисунок 16).

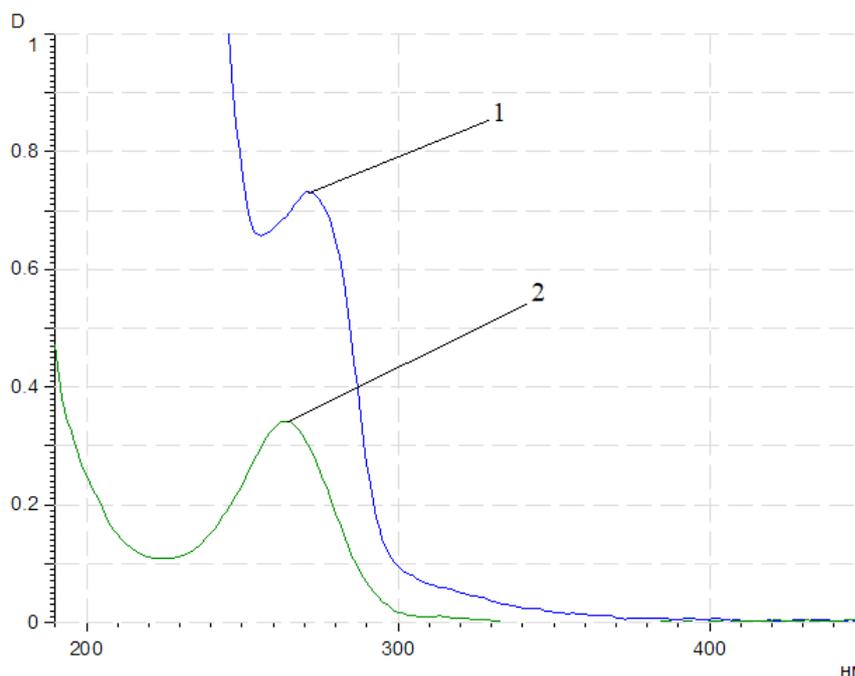


Рисунок 16 – Спектры поглощения водных извлечений плодов шиповника: 1 – раствор до твердофазной экстракции на полиамиде; 2 – раствор после твердофазной экстракции на полиамиде.

*Определение аскорбиновой кислоты в низковитаминных видах шиповника
плодов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии*

Из физико-химических методов анализа перспективным является ВЭЖХ, что связано с его универсальностью, достаточно большой скоростью и эффективностью разделения.

В качестве подвижной фазы для проведения анализа была выбрана система ацетонитрил-вода в соотношении 1:9. Сравнение значений времени удерживания пиков на ВЭЖХ-хроматограмме извлечения плодов шиповника (2,133 мин) и времени удерживания пика РСО (2,016 мин) (рисунок 17) позволило идентифицировать наличие аскорбиновой кислоты.

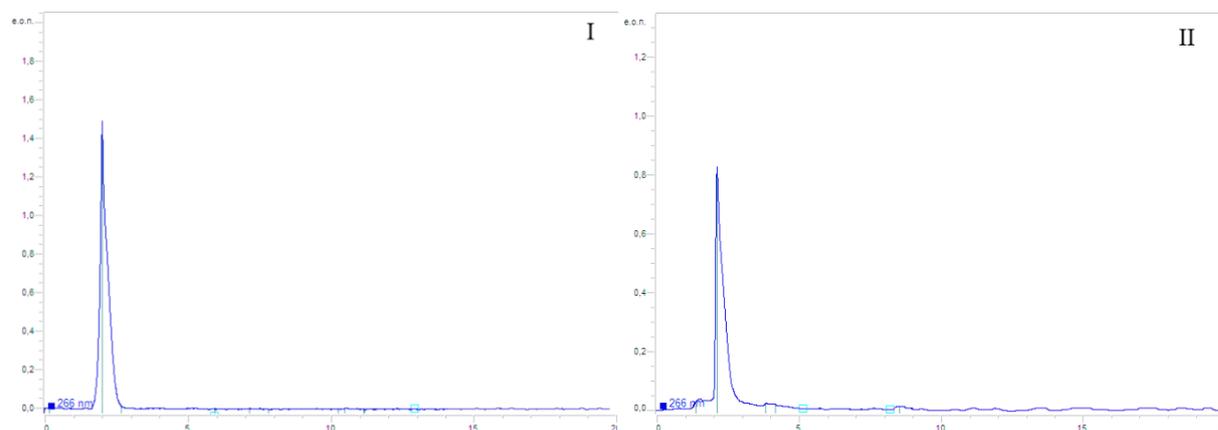


Рисунок 17 – Хроматограмма рабочего стандартного образца аскорбиновой кислоты (I) и извлечения из плодов шиповника (II)

Результаты исследования, полученные с использованием метода ВЭЖХ, позволяют рекомендовать данный метод для подтверждения подлинности как в высоковитаминных, так и в низковитаминных видах плодов шиповника.

4.2. Пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetum vulgare* L.)

Пижмы обыкновенной цветки применяют в медицинской практике в качестве противоглистного и желчегонного средства с гепатопротекторным действием [81, 84, 105]. Фармакологические эффекты, в первую очередь, обусловлены флавоноидами, представленными богатой гаммой веществ: апигенин, цинарозид, лютеолин, акацетин, эупатилин, яцеидин, яцеозидин и др. [74, 75, 81, 84, 182].

В исследовании использованы образцы ЛРС культивируемые как на территориях Самарской, Оренбургской и Воронежской областей, Краснодарского края, заготовленные в период с 2019 по 2020 гг., так и коммерческие (в виде ЛРП) различных производителей, приобретенные в аптечных организациях г. Самары в период с 2019 по 2020 гг. (таблица 23).

Таблица 23 – Исследуемые образцы пижмы обыкновенной цветков

Образец	Характеристика
1	ЛРП (АО «Красногорсклексредства», Московская обл., серия 161119, годен до 12/2022)
2	Воздушно-сухие, заготовленные в Оренбургской обл. в июле 2019 г.
3	Воздушно-сухие, заготовленные Воронежской обл. в июле 2020 г.
4	Воздушно-сухие, заготовленные на фармакопейном участке ботанического сада в г. Самаре в июле 2020 г.
5	Воздушно-сухие, заготовленные в Краснодарском крае в июле 2019 г.

Согласно ФС.2.5.0031.15 «Пижмы обыкновенной цветки», подтверждение наличия и количественное определение ведущей группы БАВ – флавоноидов, проводят, используя в качестве СО лютеолин (5,7,3',4'-

тетрагидроксифлавонон) [42]. Однако на этапе подтверждения подлинности исследуемого сырья методом ТСХ лютеолин нами не обнаружен. Следовательно, объект исследования – ЛРС серийного производства (АО «Красногорсклексредства», Московская обл., серия 161119), в этой части не отвечает требованиям ФС.2.5.0031.15 «Пижмы обыкновенной цветки» ГФ РФ XIV издания.

Вопросы идентификации и количественного анализа подробно обсуждается в работах, посвященных флавоноидам фармакопейных растений, где разработаны современные подходы к контролю качества и стандартизации, позволяющие объективно судить о качестве ЛРС пижмы обыкновенной [59, 74-76, 182]. Авторами из цветков впервые выделены флавоноиды: тилианин и космосиин, причем доминирующим, по их мнению, является тилианин [74, 75-76, 182].

С целью подтверждения нецелесообразности использования лютеолина в качестве СО методом ТСХ нами проанализированы спиртовые извлечения. Однако предложенные в работах варианты детекции веществ на полученной хроматограмме, неудовлетворительны. На наш взгляд, более информативные варианты – просмотр в УФ-свете при длине волны 365 нм и обработка 3 % спиртовым раствором алюминия (III) хлорида с последующим просмотром в УФ-свете при той же длине волны.

СО цинарозида, использованный для количественной оценки, получен на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. СО цинарозида получен экстракцией водным спиртом из листьев ивы остролистной с последующей колоночной хроматографией на полиамиде и отвечающий требованиям (ФС 42-3150-95). Окончательную очистку (степень чистоты 98,8 %) осуществляли методом перекристаллизации из водного спирта.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии лютеолина в ЛРС пижмы обыкновенной и подтверждают тот факт, что доминирующим флавоноидом является тилианин со значением $R_f \approx 0,7$ (рисунок 18). Кроме

того, обнаруживаются цинарозид ($R_f \approx 0,6$), акацетин ($R_f \approx 0,9$) и соединения, по характеру флуоресценции, предположительно фенилпропаноидной структуры со значениями $R_f \approx 0,8$ и $0,15$.

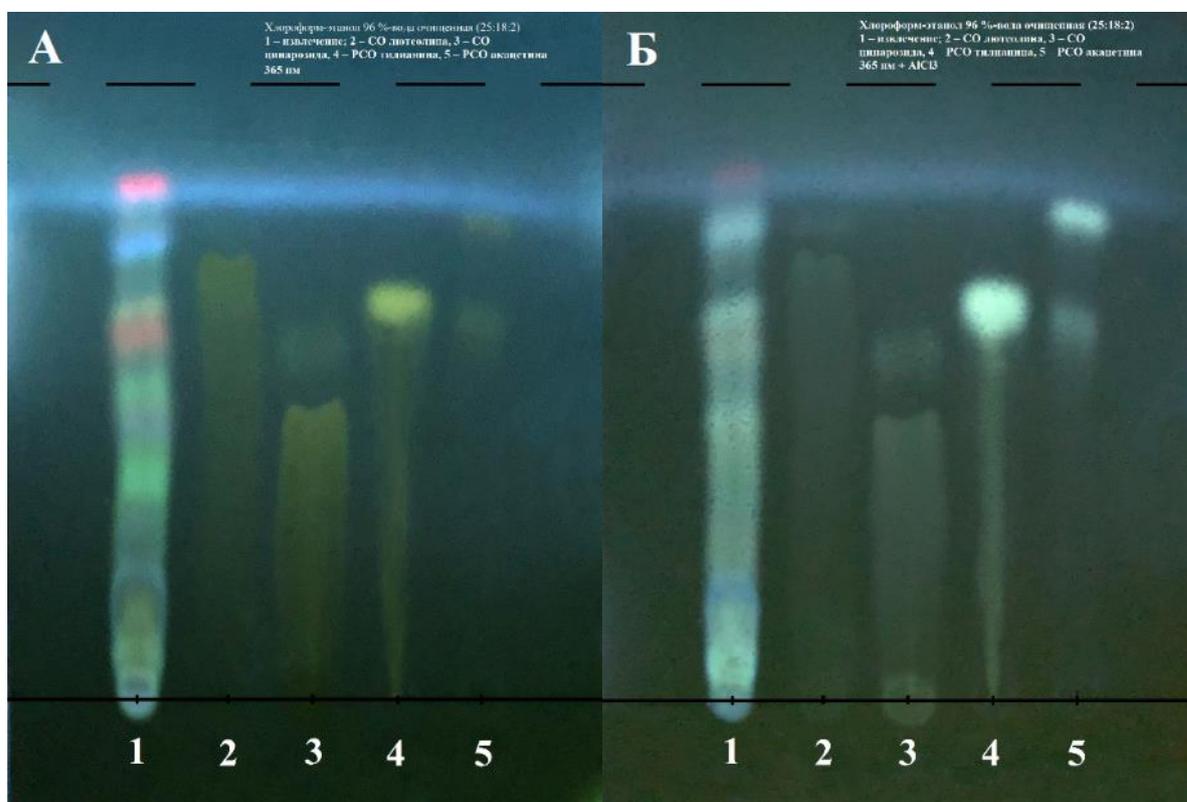


Рисунок 18 – Хроматограмма спиртового извлечения цветков пижмы обыкновенной: А – детекция в УФ-свете при длине волны 365 нм; Б – детекция в УФ-свете при длине волны 365 нм после обработки спиртовым раствором алюминия (III) хлорида 3 %.

Обозначения: 1 – извлечение; 2 – СО лутеолина, 3 – СО цинарозида, 4 – РСО тилианина, 5 – РСО акацетина

Подходы к анализу ЛРС пижмы обыкновенной, предлагаемые авторами [74, 75, 182], на наш взгляд, объективны. Так, в случае отсутствия тилианина возможно использовать СО цинарозида, но с уточнением значения $R_{st} \approx 1,2$ относительно зоны адсорбции тилианина. Более того, цинарозид целесообразно использовать и для оценки количественного содержания суммы флавоноидов.

Анализ раствора цинарозида методом дифференциальной УФ/Вид-спектроскопии с алюминия (III) хлоридом показал, что дифференциальный спектр поглощения имеет тот же характерный максимум поглощения при 400 нм, что и у спиртового извлечения из цветков пижмы обыкновенной (рисунки 19-22).

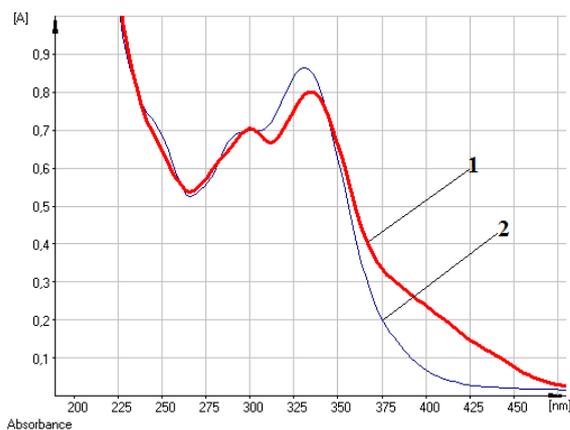


Рисунок 19 – Спектры поглощения спиртового извлечения из пижмы обыкновенной цветков. Обозначения: 1 – раствор извлечения; 2 – раствор извлечения с добавлением алюминия (III) хлорида

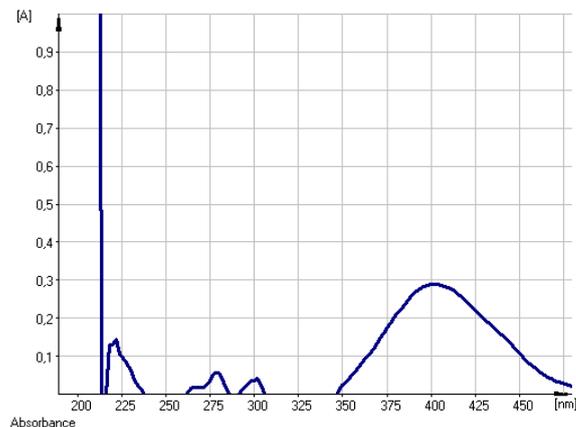


Рисунок 20 – Спектры поглощения спиртового извлечения из пижмы обыкновенной цветков (дифференциальный вариант)

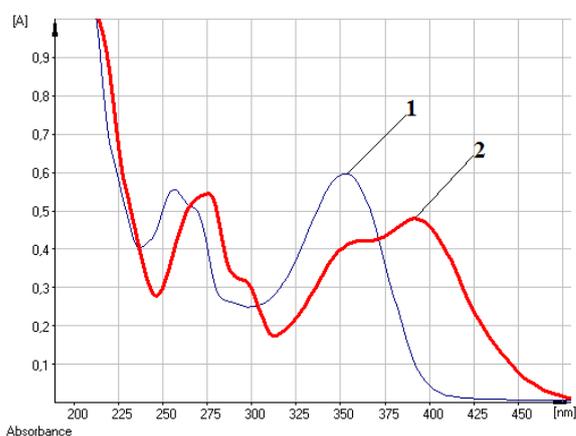


Рисунок 21 – Спектры поглощения спиртового раствора цинарозида. Обозначения: 1 – раствор цинарозида; 2 – раствор цинарозида с добавлением алюминия (III) хлорида

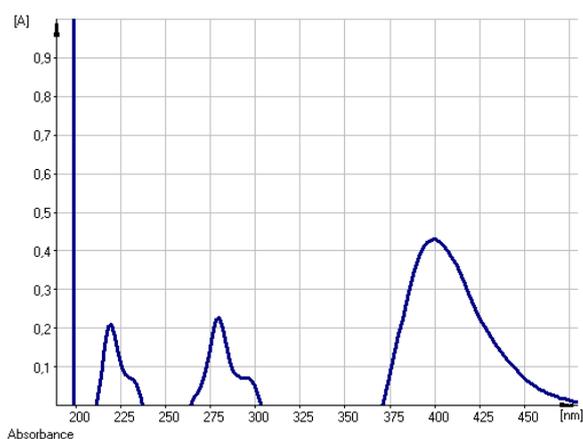


Рисунок 22 – Спектры поглощения спиртового раствора цинарозида (дифференциальный вариант)

Посредством данной методики [74] нами проанализирован ряд образцов (таблица 24). Содержание флавоноидов в пересчете на цинарозид составило в пределах от 1,73 % до 2,44 %, что дает основание предложить числовой показатель нижнего предела содержания флавоноидов – не менее 1,7 %, в отличие от фармакопейного показателя – 2,5 % [42].

Таблица 24 – Содержание флавоноидов в образцах пижмы обыкновенной цветков

Номер образца	Сумма флавоноидов в пересчете на цинарозид в абсолютно сухом сырье, %
1	2,20 ± 0,02
2	1,84 ± 0,03
3	1,73 ± 0,04
4	2,44 ± 0,03
5	2,07 ± 0,04
Примечание – средние значения трёх последовательных измерений	

Таким образом, использование флавоноидного агликона – лютеолина, для целей определения подлинности и количественной оценки содержания флавоноидов в ЛРС пижмы обыкновенной, как это имеет место в случае фармакопейных методик, недопустимо по двум причинам: 1) данное соединение практически не обнаруживается и 2) в цветках пижмы обыкновенной преобладают флавоноидные гликозиды, которые наряду с тилианином обуславливают спектральные характеристики суммарного водно-спиртового извлечения из ЛРС, близкие к характеристикам цинарозида [74, 75, 182].

4.3. Зверобоя трава (*Hyperici herba*)

Богатый химический состав с веществами разнообразной природы, обуславливает широкий спектр фармакологической активности травы зверобоя, обладающей антидепрессивными, антисептическими, спазмолитическими, фотосенсибилизирующими, желчегонными и вяжущими свойствами [78, 84, 88, 105, 122, 206].

В исследовании использованы образцы ЛРС как культивируемые на территориях Самарской и Оренбургской областей, Краснодарского края, Чувашской Республики заготовленные в период с 2019 по 2020 гг., так и коммерческий (в виде ЛРП), приобретённый в аптечной организации г. Самары в 2020 г. (таблица 25).

Таблица 25 – Исследуемые образцы зверобоя травы

Образец	Характеристика
1	Воздушно-сухая, заготовленная в Краснодарском крае в июле 2020 г.
2	Воздушно-сухая, заготовленная в Чувашской Республике в июле 2019 г.
3	Воздушно-сухая, заготовленная в Самарской обл. в июле 2020 г.
4	Воздушно-сухая, заготовленная в Оренбургской обл. в июле 2020 г.
5	ЛРП (ПКФ «Фитофарм» (ООО) (Краснодарский край, серия 020819, годен до 09 22)

Изначально нами проанализированы образцы 3 и 5. При рассмотрении внешнего вида обнаружено, что образец 5 представлен в основном стеблями – более 70 %, при допустимой норме – не более 50 %. Следовательно, ЛРП

(образец 5) не отвечает требованиям ФС.2.5.0015.15 «Зверобоя трава» ГФ РФ XIV издания по показателю «Посторонние примеси» [42].

В ходе подготовки спиртовых извлечений из травы зверобоя наблюдается интересная особенность – цвет. (рисунок 23)

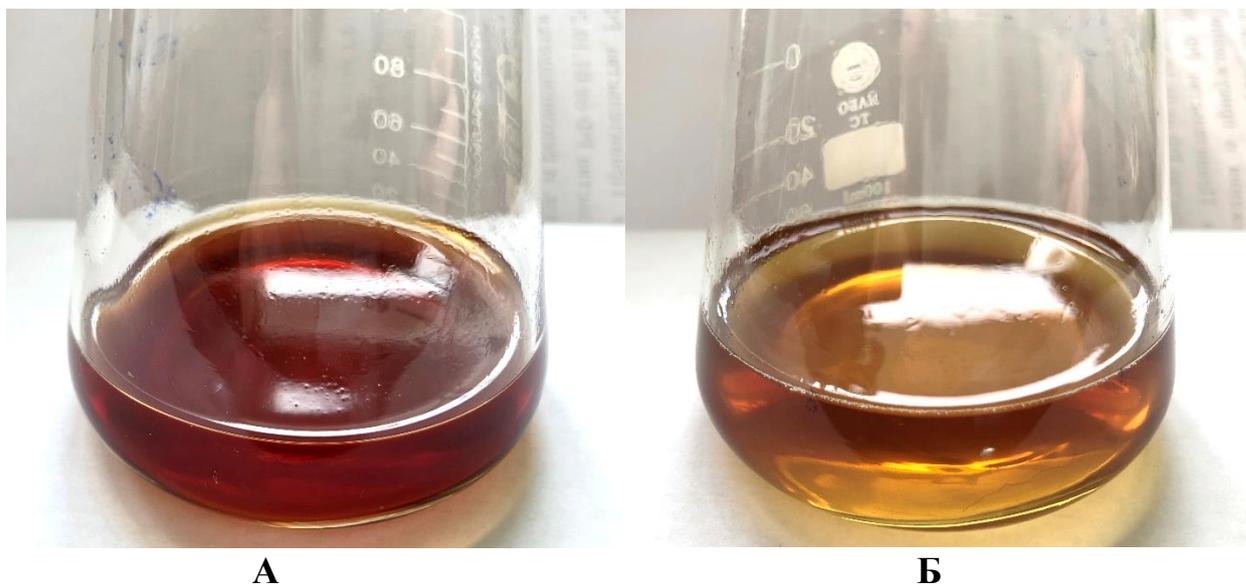


Рисунок 23 – внешний вид спиртовых извлечений исследуемых образцов зверобоя травы. Обозначения: А – спиртовое извлечение из самостоятельно заготовленного образца ЛРС зверобоя (3); Б – спиртовое извлечение из серийного образца (5).

Спиртовое извлечение из образца 3 имеет насыщенный, ярко-красный цвет в отличие от образца 5 желто-зеленого цвета. Результаты количественного анализа суммы флавоноидов в пересчете на рутин свидетельствуют об их доброкачественности, причем содержание в забракованном ЛРП (образец 5) превышает нижний предел содержания (не менее 1,5 %) более, чем в два раза ($3,20 \pm 0,04$ %). Кроме того, анализируя спектры поглощения водно-спиртового извлечения из образца 3 отчетливо виден максимум поглощения при длине волны 591 нм (рисунки 24 и 25).

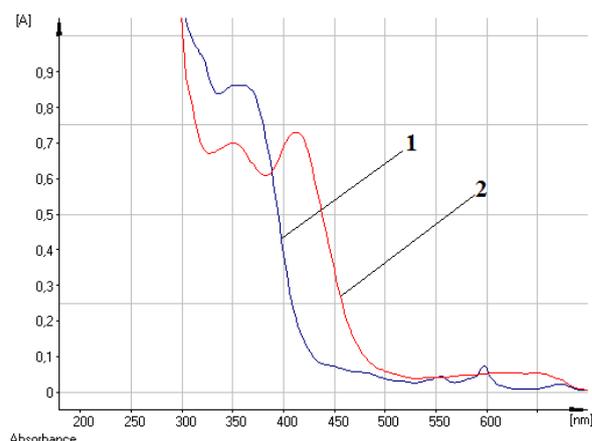


Рисунок 24 – Спектры поглощения спиртового извлечения из зверобоя травы.
 Обозначения: 1 – раствор извлечения из образца 3; 2 – раствор извлечения из образца 3 с добавлением алюминия (III) хлорида

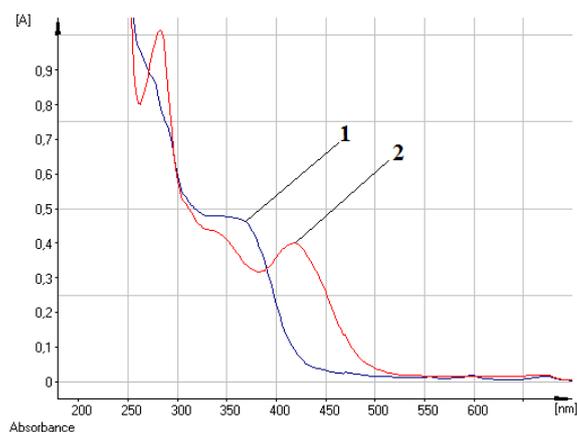


Рисунок 25 – Спектры поглощения спиртового извлечения из зверобоя травы.
 Обозначения: 1 – раствор извлечения из образца 5; 2 – раствор извлечения из образца 5 с добавлением алюминия (III) хлорида

Согласно литературным данным, цвет обусловлен наличием антраценпроизводных (гиперицин и псевдогиперицин), накапливающихся преимущественно в цветках и имеющих максимум поглощения при длине волны равной 590 ± 2 нм [78, 84, 206]. Именно антраценпроизводные отвечают за антидепрессантную активность в ЛП зарубежного производства, популярных в нашей стране: «Негрустин», «Деприм» и др. [78, 81, 84, 206]. В монографии [78] авторами широко освещены актуальные вопросы химического состава, предложены и научно обоснованы новые подходы к стандартизации ЛРС и ЛП на основе зверобоя травы. Одним из аспектов данной диссертационной работы является научное обоснование введения нового числового показателя – суммы антраценпроизводных в пересчете на гиперин, то есть определение наряду с суммой флавоноидов.

По методике [78] нами проанализирована серия образцов (таблица 26). Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на гиперин составило в пределах от 0,04 % до 0,51 %. Оптимальным значением нижнего предела антраценпроизводных, на наш взгляд, будет – не менее 0,1 %, при этом

следует отметить, что образец 3 (0,04 %) не отвечает требованиям ГФ РФ по показателю «Посторонние примеси».

Таблица 26 – Содержание антраценпроизводных в образцах зверобоя травы

Номер образца	Сумма антраценпроизводных в пересчете на гиперин в абсолютно сухом сырье, %
1	0,51 ± 0,01
2	0,19 ± 0,03
3	0,33 ± 0,03
4	0,26 ± 0,02
5	0,04 ± 0,02
Примечание – средние значения трёх последовательных измерений	

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

1. В ходе фитохимического исследования плодов шиповника установлено, что метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) не позволяет обнаружить аскорбиновую кислоту в плодах низковитаминных видов из-за недостаточной чувствительности метода. На наш взгляд, определение аскорбиновой кислоты методом ТСХ целесообразно проводить только для ЛРС, используемого для получения высоковитаминных лекарственных препаратов. С учетом значимости флавоноидов в плане проявления желчегонного эффекта препаратов шиповника обосновано введение нового показателя при определении ведущих групп биологически активных веществ (БАВ) методом ТСХ – наличие веществ флавоноидной природы с использованием стандартного образца (СО) рутина.

2. Разработана методика качественного определения аскорбиновой кислоты в водных извлечениях плодов шиповника методом прямой спектрофотометрии при $\lambda_{max}=264\pm 2$ нм с предварительной твердофазной экстракцией водного извлечения на слое полиамида.

3. Предложены условия разделения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: изократический режим; состав подвижной фазы – смесь ацетонитрила и воды в соотношении 1:9; объем пробы – 3 мкл; сорбент – Сепарон-С18; поток – 100 мкл/мин.

4. Экспериментально доказана нецелесообразность использования СО лютеолина при подтверждении наличия основной группы БАВ (флавоноидов) и их количественной оценке в ЛРС пижмы обыкновенной. Однако для этих целей показана объективность использования СО цинарозида и рабочего стандартного образца тилианина – доминирующего флавоноидного гликозида цветков пижмы обыкновенной. Уточнена величина числового показателя содержания флавоноидов в пересчете на цинарозид в цветках пижмы обыкновенной – не менее 1,7 %.

5. Обосновано введение нового числового показателя в ЛРС зверобоя – суммы антраценпроизводных в пересчете на гиперидин (не менее 0,1 %) в траве зверобоя и показано, что в качестве визуального признака доброкачественности данного вида может служить цвет водно-спиртового извлечения (ярко-красный).

ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЯ И ДОПОЛНЕНИЯ, ПРЕДЛАГАЕМЫЕ В ОТДЕЛЬНЫЕ ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

Анализируя современную ГФ РФ XIV издания, выявлено, что в отдельных ФС на ЛРС, в методиках подтверждения подлинности методом ТСХ отсутствуют основные параметры разделения веществ: величина подвижности – R_f , а также не менее важная характеристика, в меньшей степени чувствительная к внешним влияниям, и поэтому более точная и воспроизводимая величина R_{st} . То есть речь идет только о визуальном обнаружении анализируемых веществ в ФС как на ЛРС, так и на фармацевтические субстанции [42]. Данные обстоятельства, на наш взгляд, демонстрируют в этой части несовершенство отдельных ФС отечественной фармакопеи и некоторое несоответствие современным мировым стандартам фармацевтического анализа, тем самым подчеркивая необходимость обязательного указания данных характеристик для повышения уровня стандартизации и безопасности ЛРС и фармацевтических субстанций.

5.1. Общие фармакопейные статьи

В разделе «ИСПЫТАНИЯ» ФС на виды ЛРС одним из первых показателей качества, контролируемых в начале фармакопейного анализа ЛРС, наряду с подлинностью, является числовой показатель «Влажность» [41, 42, 48] Влага влияет на срок хранения, качество и потребительские свойства многих товаров, но особое место занимают фармацевтические товары. Именно поэтому контроль показателя влажности имеет столь огромное значение и особенно в фармации. Так, повышенное содержание влаги в ЛРС приводит к его порче: изменяется внешний вид, появляется затхлый запах, плесень, гниль, возрастает способность к развитию микроорганизмов, происходит активация

и ускорение ферментативных процессов и химических реакций [11, 62, 84, 127, 137, 167, 169]. В совокупности все перечисленные негативные влияния приводят к разрушению самого ценного – фармакологически активного комплекса БАВ. Кроме того, числовой показатель «Влажность» учитывается в расчете количественного содержания БАВ, определяющих фармакологическую эффективность ЛРП, получаемых из данных видов ЛРС [42].

Под термином «Влажность» обычно понимают наличие молекул воды и ассоциируют с родственным ему показателем «Потеря в массе при высушивании», актуальным для фармацевтических субстанций. Согласно ГФ РФ XIV издания, под влажностью подразумевается потеря в массе при высушивании за счет удаления гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в ЛРС и ЛРП при высушивании до постоянной массы или другим методом, описанным в ФС или иной НД [42]. К летучим веществам относятся: компоненты эфирных масел, спирты и другие летучие органические вещества [24, 140].

Для сравнительного анализа фармакопейных методов и способов определения влажности ЛРС и ЛРП нами проведен обзор отечественных и зарубежных изданий национальных фармакопей.

Отечественные издания государственной фармакопеи

В отечественной фармакопее определение числового показателя влажности введено ещё в ГФ СССР VIII издания (1946 г.), где впервые встречается показатель «*Определение летучих веществ и воды*» (стр. 642) [43]. В статье описаны два метода: высушивания и дистилляции. В методе высушивания точную навеску вещества в бюксе высушивают до постоянной массы в СШ при температуре 100-105 °С. Масса считается постоянной, если разница между двумя последовательными взвешиваниями после 30 минут высушивания и 15 минут остывания в эксикаторе не превышала 0,0005 г.

Также в статье указано, что возможны и другие условия определения, если они приведены в соответствующих статьях [43].

В дальнейшем для определения влажности ЛРС в основном применялся воздушно-тепловой способ, и в последующих изданиях отечественной ГФ суть метода оставалась неизменной, но вносились редакционные изменения [40-48, 136].

В ГФ СССР IX издания (1961 г.) статья *«Определение летучих веществ и воды»* (стр. 683) дополнена методом титрования реактивом К. Фишера и впервые включена статья *«Определение измельчённости, примесей и влаги в растительном сырье»* (стр. 775), где влагу в растительном сырье, указанную в разделе *«Числовые показатели»*, определяют высушиванием навески (1-5 г) с точностью до 0,01 г грубоизмельчённого сырья в бюксе при температуре 105 °С до постоянной массы (два последующих взвешивания после 30-минутного высушивания и 30-минутного охлаждения с разницей, не превышающей 0,01 г) [44]. Однако для пересчета результата химических анализов на абсолютно сухой вес навеска составляет 1-2 г (точная навеска) с разницей между взвешиваниями, не превышающей 0,0005 г [44].

В ГФ СССР X издания (1968 г.) в статье *«Определение летучих веществ и воды»* (стр. 864) уточнены навеска – 3-5 г и температура высушивания – 100-105 °С, а также впервые указано, что первое взвешивание корней, семян, плодов и кор проводят после 3 часов, а листьев, цветков и трав через 2 часа [45].

В ГФ СССР XI издания (выпуск 1, 1987 г.) [47] в статье *«Определение летучих веществ и воды»* (стр. 176) принципиальных изменений нет. В этом издании впервые встречается статья с названием *«Определение влажности лекарственного растительного сырья»* в которой приведено чёткое определение термина «Влажность» – «Под влажностью сырья понимают потерю в массе за счёт гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в сырье при высушивании до постоянной массы». Кроме того,

относительно предыдущих изданий ГФ приведена методика определения и внесены существенные изменения и уточнения, а именно [47]:

- указаны аналитические пробы сырья (для определения влажности, действующих веществ и золы);
- указан конкретный размер частиц – около 10 мм;
- указана подготовка бюксов (предварительно высушенные и взвешенные вместе с крышками);
- указано время начала определения (отсчет времени начинается с момента установления в СШ температуры 100-105 °С);
- указана формула расчета и учет окончательного результата, который принимают как среднеарифметическое двух параллельных определений, вычисленных до десятых долей процента с разницей, не превышающей 0,5 %.

В ГФ РФ XII издания (часть 1, 2007 г.) методы определения влажности (воды), а также ЛСРП и методы их анализа не представлены [40].

В ГФ РФ XIII и XIV изданий (2015 г. и 2018 г.) четко дифференцированы понятия введены следующие ОФС (ГФ РФ XIV) [41, 42]:

1) *ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» (стр. 567)* для ЛС и иммунобиологических ЛП, где описываются три способа определения: а) высушивание в СШ, б) высушивание над фосфора (V) оксидом в различных вариантах, в) высушивание в вакуумном СШ, г) для иммунобиологических ЛП высушивание в вакуумном СШ;

2) *ОФС.1.2.3.0002.15 «Определение воды» (стр. 988)*. Определение воды проводят тремя методами: а) Карла Фишера (полумикрометод), б) кулонометрическим (микрометод) и в) дистилляции;

3) *ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» (стр. 2361)*. В данной ОФС указано, что определение проводят в ЛРС и ЛРП методом высушивания до постоянной массы или другим методом, описанным в ФС или иной НД. Уточнено, что анализируемую пробу измельчают до 10 мм

в зависимости от морфологической группы; бюксы высушивают до постоянной массы [42].

В результате исследований наших коллег [136] в данную ОФС добавлен блок по определению влажности свежего ЛРС и определены параметры: степень измельчения 10 мм; навески 3-5 г, взвешенные с погрешностью $\pm 0,01$ г; температура высушивания 130-135 °С; время первого высушивания для листьев, трав, цветков и плодов – 1 час, для более плотных морфологических структур – 2 часа; постоянная масса по-прежнему считается достигнутой если масса между двумя последовательными взвешиваниями не превышает $\pm 0,01$ г после 30 мин дополнительного высушивания и 30 мин охлаждения в эксикаторе. Более того, для определения влажности ЛРС и ЛРП впервые указана возможность использования современных инфракрасных термогравиметрических (ИК ТГ) автоматических анализаторов влажности (влажномеров). Однако методика должна быть валидирована и в ФС или иной НД должны быть указаны параметры анализа: навеска, степень измельчения, режим высушивания и норма влажности [41, 42].

Ведущие зарубежные фармакопеи

В Европейской фармакопее представлена общая монография «*Методы в фармакогнозии*» (2.8. *METHODS IN PHARMACOGNOSY*) со следующими разделами [194]:

- «*Вода в эфирных маслах*» (2.8.5. *WATER IN ESSENTIAL OILS*) – качественное определение воды смешением 10 капель эфирного масла с 1 мл углерода дисульфида. Раствор должен остаться прозрачным при стоянии;

- «*Сухой остаток экстрактов*» (2.8.16. *DRY RESIDUE OF EXTRACTS*) – 2 г или 2 мл экстракта выпаривают на водяной бане. Высушивают в СШ при 100-105 °С в течение 3 часов и остужают в эксикаторе;

- «*Потеря при высушивании экстрактов*» (2.8.17. *LOSS ON DRYING OF EXTRACTS*) – определение влажности проводят методом высушивания в СШ

при 100-105 °С на протяжении 3 часов с последующим остыванием в эксикаторе над фосфора (V) оксидом или безводным силикагелем.

Однако в данной монографии определения потери при высушивании и воды как методов анализа ЛРС нет, несмотря на ссылки в частных монографиях, посвященных ЛРС. Эти статьи представлены в общей монографии «*Физические и физико-химические методы*» (2.2. *PHYSICAL AND PHYSICOCHEMICAL METHODS*) [194]:

- «*Определение воды методом дистилляции*» (2.2.13. *DETERMINATION OF WATER BY DISTILLATION*);

- «*Потеря при высушивании*» (2.2.32. *LOSS ON DRYING*), где определение (высушивание) возможно несколькими способами:

1) в эксикаторе над фосфора (V) оксидом при атмосферном давлении и комнатной температуре;

2) в вакууме над фосфора (V) оксидом при давлении 1,5-2,5 кПа при комнатной температуре;

3) в вакууме при температуре, указанной в частной монографии, над фосфора (V) оксидом при давлении 1,5-2,5 кПа;

4) в СШ при температуре, указанной в монографии;

5) в вакууме при температуре, указанной в частной монографии, над фосфора (V) оксидом при давлении не более 0,1 кПа; или в иных условиях описанных в монографиях [194].

В фармакопее США в общей монографии «*Продукты растительного происхождения* (561) *ARTICLES OF BOTANICAL ORIGIN*) есть раздел «*Содержание воды*» (*Water content*), где указаны анализируемые пробы ЛРС, степень измельчения, а также дана ссылка на монографию «*Определение воды*» (921) *Water Determination*) с уточнением метода – гравиметрический (*Method III (Gravimetric)*) и раздела – «*Процедура для продуктов растительного происхождения*» (*Procedure for Articles of Botanical Origin*) [219]. Монография допускает определение тремя методами:

1) титриметрический;

- 2) азеотропный (дистилляции с толуолом);
- 3) гравиметрический.

Гравиметрический метод для продуктов растительного происхождения предусматривает высушивание 10 г сырья при 105 °С в течение 5 часов с последующим взвешиванием. Высушивание до постоянной массы с интервалом в 1 час до тех пор, пока разница между двумя последовательными взвешиваниями составит не более 0,25 % [219].

Здесь же есть пояснение о том, что метод определения должен быть указан в частной монографии и в редких случаях допускается выбор между двумя методами. Кроме того, гравиметрический метод (3) используется, когда в частной монографии он указан под заголовком «*Boda*» («*Water*»), но, если заголовок «*Потеря при высушивании*» («*Loss on drying*») – определение проводят по одноименной монографии (731), так как в потере при высушивании входит не только вода. В данной монографии потерю при высушивании определяют в навеске 1-2 г до тех пор, пока разница между двумя последовательными взвешиваниями будет не более 0,50 мг на 1 г взятой на анализ пробы [219].

В фармакопее Японии контроль качества ЛРС регламентирует статья «*Испытания лекарственного сырья*» (5. *Tests for Crude Drugs*) [207]. Влажность ЛРС определяют согласно пункту «*Потеря при высушивании*» (5. *Loss on drying*). Методика предусматривает высушивание 2-6 г при температуре 105 °С в течение 5 часов, остывание в эксикаторе, заполненным силикагелем с последующим взвешиванием на аналитических весах. Высушивание до постоянной массы с интервалом в 1 час до достижения постоянной массы [207].

Кроме того, в разделе «*Другие физические методы*» (*Other Physical Methods*) есть аналогичная статья – «*Потеря при высушивании*» (2.41 *Loss on Drying Test*) в которой указано, что потеря при высушивании – это метод измерения потери массы образца при сушке в условиях, указанных в конкретной монографии [207]. Этот метод применяется для определения воды,

всей или части воды кристаллизационной, или летучих веществ в образце, которые удаляются во время сушки. Методика предусматривает навеску, отобранную с погрешностью $\pm 10\%$, температуру с погрешностью $\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ и время указанные в частной монографии [207].

Согласно общей монографии «Термический анализ» (2.52 *Thermal Analysis*) термогравиметрия может быть использована в качестве альтернативного метода для «Потеря при высушивании» (2.41 *Loss on Drying Test*) или «Определение воды» (2.48 *Water Determination*). Речь идет о различных вариантах термогравиметрического анализа, например, дифференциальной сканирующей калориметрии (*Differential Scanning Calorimetry (DSC)*). Однако необходимо заранее подтвердить, что при использовании термогравиметрии в испытуемом образце не содержится других летучих веществ кроме воды [207].

Обобщив итоги сравнительного анализа фармакопейных требований видно, что существенных изменений в статьях по определению влажности ЛРС и ЛРП за более, чем полувековой период нет [40-47].

Представленную в ГФ РФ XIV издания ОФС.1.5.3.007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» можно разделить на две части, что согласуется с ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов». Числовой показатель «Влажность» связан с двумя из трёх аналитических проб, выделяемых из средней, для определения [42]:

- влажности;
- золы и действующих веществ.

Обращаясь к данной ОФС, мы видим, что аналитическую пробу для определения влажности отбирают сразу же после отбора средней пробы и герметично упаковывают [42]. Она рассматривается как товароведческий показатель на этапах процесса сушки свежесобранного или фармакопейного

анализа воздушно-сухого ЛРС при приемке. Числовой показатель влажности аналитической пробы для определения золы и действующих веществ учитывается в расчете количественного содержания БАВ, но уточнение по поводу герметичной упаковки пробы отсутствует. Во-первых, это связано с тем, что при хранении в течение некоторого срока ЛРС может терять или абсорбировать влагу и, следовательно, расчетное количественное содержание БАВ будет уменьшаться, либо увеличиваться. Во-вторых, не до конца известно каким образом при хранении влага влияет на физико-химические и ферментативные превращения комплекса различных веществ и как следствие – влияние на количественное содержание БАВ.

Обзор фармакопейных требований к отбору проб ЛРС и ЛРП показал, что требования для отбора проб именно растительного сырья появились в ГФ СССР IX издания (1961 г.) в статье «*Взятие средней пробы*» (стр. 765), где введен подраздел «*Взятие средней пробы для цельного лекарственного сырья (в крупной упаковке)*» (стр. 766) [44].

В ГФ СССР X издания (1968 г.) подразделе «*Взятие среднего образца и средней пробы лекарственного растительного сырья*» (стр. 854) одноименной статьи, требования стали конкретнее [45]. Именно в этом издании впервые упоминается метод квартования, таблица с установленным весом отбираемых проб для каждого вида ЛРС. Впервые появляется схема анализа среднего образца, который делят на 5 средних проб для определения [45]:

- 1) подлинности;
- 2) влаги;
- 3) измельченности, примесей и степени поражения амбарными вредителями;
- 4) золы;
- 5) действующих веществ.

Одиннадцатое издание ГФ СССР уже располагает целым разделом по методам анализа ЛРС, где статья по отбору проб «*Правила приемки*

лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа» (вып. 1, стр. 267) дополнена правилами приемки [47]: осмотр упаковки, оформление документов и др. Введены понятия точечной, объединенной и аналитической пробы, при этом аналитические пробы отбирают для определения [47]:

- 1) подлинности, измельченности и содержания примесей;
- 2) влажности с указанием о герметичной упаковке и очереди её отбора;
- 3) содержания золы и действующих веществ.

ГФ РФ XIII и XIV изданий на сегодняшний день наиболее полно описывают каждую процедуру работы с пробами ЛРС и ЛРП [41, 42], указанные в *ОФС.1.1.0007.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» (т. 1, стр. 153)* [42]. Приведены основные термины и определения; общие положения; правила и схемы по отбору проб ЛРС и ЛРП (серийных); требования к оборудованию, персоналу, маркировке проб и их документальному оформлению. Аналитические пробы отбирают для определения соответствия требованиям ФС по [42]:

- 1) внешним и микроскопическим признакам, качественным реакциям, измельченности и содержанию примесей;
- 2) влажности;
- 3) содержанию золы и действующих веществ.

Сравнительный анализ отечественных изданий ГФ показал, что изменения к требованиям по отбору аналитических проб носят, в основном, редакционный характер [40-47].

При приемке ЛРС провизор-аналитик обязан провести фармакопейный анализ по всем показателям и дать заключение о соответствии требованиям ФС. Вследствие чего возникает вопрос о целесообразности определения одного и того же показателя дважды, а выделение отдельных проб лишь усложняет и увеличивает продолжительность анализа.

С целью оценки различий между подходами и результатами проведен сравнительный анализ результатов определения влажности ЛРС, полученных из двух аналитических проб (таблица 27). Определение выполнено согласно требованиям ОФС [42].

Таблица 27 – Результаты определения влажности ЛРС различных морфологических групп со степенью измельчения 1 мм

№ п/п	Аналитическая проба для определения влажности	Аналитическая проба для определения золы и действующих веществ
Мяты перечной листья		
1	$W = 7,71 \pm 0,05 \%$	$W = 7,78 \pm 0,04 \%$
Зверобоя трава		
2	$W = 6,98 \pm 0,17 \%$	$W = 7,14 \pm 0,05 \%$
Крушины ольховидной кора		
3	$W = 7,45 \pm 0,09 \%$	$W = 7,57 \pm 0,07 \%$
Фенхеля обыкновенного плоды		
4	$W = 6,64 \pm 0,08 \%$	$W = 6,70 \pm 0,06 \%$
Пижмы обыкновенной цветки		
5	$W = 6,99 \pm 0,08 \%$	$W = 7,29 \pm 0,05 \%$
Девясила высокого корневища и корни		
6	$W = 8,62 \pm 0,14 \%$	$W = 8,90 \pm 0,12 \%$
Примечание – средние значения трёх параллельных измерений		

Из полученных данных видно, что результаты сопоставимы и значения, полученные из разных аналитических проб, не отличаются более, чем на 0,5 %, так как с одной стороны, навеска 3-5 г с погрешностью между взвешиваниями $\pm 0,01$ г, а с другой, 1-2 г с погрешностью $\pm 0,0002$ г. Продолжительность определения принципиально не различается. Однако для получения надежных результатов аналитические пробы для определения золы

и действующих веществ, представленные «нежными» морфологическими группами (листья, трава, цветки) досушивали в течение 30 минут, а «грубые» (плоды, кора, корневища и корни) в течение 60 минут [42].

По результатам исследований, представленных в главах 3 и 5 мы предлагаем внести следующие изменения и дополнения в ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV издания [42]:

1) не отбирать отдельную аналитическую пробу для определения влажности как товароведческого показателя, а включить её в пробу для определения содержания золы и действующих веществ, тем самым сократив общее количество отбираемых аналитических проб из средней пробы до двух;

2) название аналитической пробы для определения содержания золы и действующих веществ изменить на «проба для определения влажности, содержания золы и действующих веществ» и добавить примечание: «аналитическую пробу для определения влажности, содержания золы, и действующих веществ отделяют сразу же после отбора средней пробы и упаковывают герметически»;

3) в таблице 4 «Масса аналитических проб ЛРС и ЛРП» [42] массы аналитических проб, выделяемых для определения влажности, суммировать с массами аналитических проб для определения золы и действующих веществ.

Предлагаемые изменения и структура фрагмента ОФС представлены в таблице 28 и выделены полужирным шрифтом.

Таблица 28 – Изменения, предлагаемые в ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV издания

<p><i>Формирование аналитических проб</i></p> <p>Из средней пробы методом квартования выделяют аналитические пробы для определения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – внешних признаков, микроскопии, качественных реакций, измельченности и содержания примесей; – влажности, содержания золы и действующих веществ (аналитическую пробу для определения влажности, содержания золы и действующих веществ отделяют сразу же после отбора средней пробы и упаковывают герметически). <p>Масса аналитических проб должна соответствовать массе, указанной в табл. 4.</p>		
Таблица 4 – Масса аналитических проб ЛРС и ЛРП		
Наименование ЛРС/ЛРП	Масса аналитической пробы, г, для определения	
	Внешних признаков, микроскопии, качественных реакций, измельченности, примесей	Влажности, золы и действующих веществ
Березы почки	50	125
Сосны почки	200	125
Листья цельные, кроме нижеперечисленных:	200	175
сенны листья	100	65
толокнянки листья, брусники листья	50	75
листья резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	50	125
Цветки цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	200	75
полыни цитварной цветки	25	65
ноготков цветки, кукурузы столбики с рыльцами	100	75
бузины черной цветки	20	65
ромашки аптечной цветки	50	125
ромашки далматской цветки	300	75
Трава цельная, побеги, кроме нижеперечисленных:	300	250
анабазиса побеги	50	125
Трава, побеги резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	50	125
Сочные плоды цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	100	100

шиповника плоды, боярышника плоды	200	75
стручкового перца плоды	300	175
Сухие плоды и семена цельные, измельчённые, порошок, кроме нижеперечисленных:	200	75
дурмана индийского, термопсиса, семена льна, хмеля соплодия, фасоли створки плодов	50	125
амми плоды, джута семена	10	125
ольхи соплодия	100	125
Клубни, корни и корневища цельные, кроме нижеперечисленных:	300	250
марены корневища и корни, лапчатки корневища	200	150
салепя клубни	100	75
девясила корневища и корни	600	150
папоротника мужского корневища, ревеня корни	1000	400
туркестанский мыльный корень	10000	200
солодки корни очищенные	2000	300
солодки корни неочищенные, барбариса корни, элеутерококка колючего корневища и корни	5000	600
Корни и корневища резаные, дробленые, измельчённые	100	125
Корни и корневища порошок	50	65
Кора цельная	400	150
Кора резаная, измельченная, порошок	100	75
Прочее растительное сырье:		
ликоподий	50	50
спорыньи рожки	50	125
чага цельная	2000	1000
чага измельченная	200	225
ламинарии слоевища цельные	3000	1500
ламинарии слоевища шинкованные	500	400
ламинарии слоевища порошок	100	250
Сборы измельчённые, порошок	100	125
Сырье животного происхождения:		
бадяга	50	50

Поэтому предлагаем в ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» внести следующие изменения и дополнения [42]:

1) изменить структуру статьи, убрав информацию по подготовке пробы и взятию навески 3-5 г с погрешностью $\pm 0,01$ г. При этом считаем целесообразным величину массы навески свежего ЛРС, взвешенной с погрешностью 0,0005 г изменить на 1-5 г с теми же временными отрезками.

2) наряду с воздушно-тепловым способом определения влажности ЛРС в СШ добавить возможность определения влажности с использованием автоматического ИК ТГ анализатора с керамическим нагревательным элементом. Для этого необходимо указать особенности работы с требованиями к предварительной настройке прибора и подготовке анализируемой пробы, указанными в соответствующих ФС на отдельные виды ЛРС.

Следует подчеркнуть, что диссертационное исследование выполнено с использованием ИК ТГ анализатора модели MA-150 (Sartorius AG, Германия) с керамическим нагревательным элементом.

Предлагаемые изменения и структура фрагмента ОФС представлены в таблице 29 и выделены полужирным шрифтом.

Таблица 29 – изменения и дополнения, предлагаемые в ОФС.1.5.3.0007.15

«Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV издания

Требования настоящей общей фармакопейной статьи распространяются на лекарственное растительное сырье (свежее и высушенное) и лекарственные растительные препараты. Под влажностью понимают потерю в массе при высушивании за счет удаления гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах при высушивании до постоянной массы или другим методом, описанным в фармакопейной статье или нормативной документации.

Определение влажности проводят одним из описанных ниже способов:

1. Воздушно-тепловой с использованием сушильного шкафа

Определении абсолютной влажности, значение которой используется в формулах расчета количества действующих веществ в **воздушно-сухом и свежем** лекарственном растительном сырье/препарате, проводят в навесках 1-2 г и 1-5 г (точная навеска) соответственно, взятых из аналитической пробы, предназначенной для определения **влажности, содержания золы и действующих веществ**.

Три навески лекарственного растительного сырья/препарата помещают в предварительно высушенные до постоянной массы и взвешенные бюксы с крышкой и

ставят в сушильный шкаф, **нагретый для воздушно-сухих образцов до 100-105 °С, для свежих образцов до 130-135 °С.** При этой же температуре осуществляют высушивание взятых навесок.

Высушивание лекарственного растительного сырья/препарата проводят в открытых бюксах вместе со снятыми крышками. При **остывании в эксикаторе и взвешивании** бюксы должны быть закрыты **крышками**. Первое взвешивание охлажденных в эксикаторе анализируемых образцов, представленных листьями, травами, цветками и порошком из лекарственного растительного сырья и препаратов, проводят через **2 ч для воздушно-сухих образцов и через 1 ч для свежих образцов;** анализируемых образцов, представленных корнями, корневищами, корой, плодами, семенами и другими морфологическими группами лекарственного растительного сырья и препаратов, – через **3 ч для воздушно-сухих образцов и через 2 ч для свежих образцов.**

Высушивание лекарственного растительного сырья/лекарственного растительного препарата проводят до постоянной массы. Постоянная масса считается достигнутой, если разница между двумя последовательными взвешиваниями после 30 мин дополнительного высушивания и 30 мин охлаждения в эксикаторе не превышает $\pm 0,0005$ г.

Влажность (W) лекарственного растительного сырья/препарата в процентах вычисляют по формуле:

$$W = \frac{(m - m_1) * 100}{m},$$

где m – масса до высушивания, г;

m_1 – масса после высушивания, г.

За окончательный результат определения принимают среднее арифметическое трёх параллельных определений, вычисленных до десятых долей процента. Допустимое расхождение между результатами трёх параллельных определений не должно превышать 0,5 %.

Для **воздушно-сухого** лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов устанавливают верхний предел содержания влаги: не более...%. Для свежего лекарственного растительного сырья, как правило, нормируется нижний и верхний предел содержания влаги: не менее...% и не более...%.

2. Инфракрасный термогравиметрический с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом

Определении влажности, значение которой используется в формулах расчета количества действующих веществ в воздушно-сухом лекарственном растительном сырье, проводят в навесках, взятых из аналитической пробы, предназначенной для определения влажности, содержания золы и действующих веществ. Навески предварительно подготавливают в соответствии с требованиями фармакопейной статьи на соответствующий вид лекарственного растительного сырья.

В настройках инфракрасного термогравиметрического автоматического анализатора влажности устанавливают автоматический режим анализа при температуре 103 °С без предварительного прогрева сушильной камеры, выполняют калибровку с последующей юстировкой весоизмерительной системы. Далее проводят холостую пробу и открывают откидную крышку для остывания прибора до температуры 23±3 °С.

После остывания прибора предварительно подготовленную пробу (степень измельчения и масса навески указаны в соответствующей ФС) распределяют равномерным слоем полностью покрывая поверхность дна металлической кюветы.

Закрывают откидную крышку влагомера и определяют влажность в автоматическом режиме.

За окончательный результат определения принимают среднее арифметическое трёх последовательных определений. Допустимое расхождение между результатами трёх последовательных определений не должно превышать 0,5 %.

5.2. Частные фармакопейные статьи

В раздел ФС «ИСПЫТАНИЯ» мы предлагаем внести дополнения одного типа для 23 исследованных видов ЛРС с обязательным указанием в примечании оптимальных параметров пробы для способа определения влажности с использованием ИК ТГ анализатора (степень измельчения и массу навески). Рассмотрим на примере ФС.2.5.0057.18 «Аниса обыкновенного плоды (*Anisi vulgaris fructus*)» (таблица 30). Предлагаемые дополнения выделены полужирным шрифтом [42].

Таблица 30 – Типовые дополнения, предлагаемые в соответствующие фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье

Аниса обыкновенного плоды <i>Anisi vulgaris fructus</i>	ФС.2.5.0057.18 Взамен ГФ XI ст. 30
...	
ИСПЫТАНИЯ	
Влажность. Цельное сырье – не более 12 %.	
<i>Примечание – Определение влажности проводят способом 1 или 2. Для определения влажности способом 2 пробу измельчают до частиц размером 1 мм и отбирают навеску массой 4,5±0,5 г.</i>	
...	

По мере подбора оптимальных параметров подготовки проб для других фармакопейных видов ЛРС так же будут сформированы предложения по внесению дополнений.

На основании проведенных нами фитохимических исследований ЛРС, содержащего флавоноиды: шиповника плоды (*Rosae fructus*), пижмы

обыкновенной цветки (*Tanaceti vulgaris flores*), зверобоя трава (*Hyperici herba*), а также с учетом литературных данных целесообразно внести изменения и дополнения в соответствующие ФС на данные виды ЛРС [42].

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 5

1. Проведен сравнительный анализ нормативной документации и показана динамика изменения фармакопейных требований по определению влажности лекарственного растительного сырья (ЛРС) отечественных изданий ГФ (ГФ СССР VII, VIII, IX, X, XI, ГФ РФ XII, XIII, XIV) и ведущих зарубежных: Европейская, США, Британская и Японская фармакопеи.

2. Предложены изменения в ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV издания, а именно сокращение количества отбираемых аналитических проб из средней пробы путем объединения аналитических проб для определения влажности, содержания золы и действующих веществ.

3. Предложены изменения и дополнения в ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV издания, заключающиеся в добавлении инфракрасного термогравиметрического (ИК ТГ) способа определения влажности воздушно-сухого ЛРС различных морфологических групп с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом. Указаны основные требования к рабочему месту, настройке и работе с прибором (автоматический режим, температура сушильной камеры – 103 °С без предварительного прогрева, ежедневная калибровка с последующей юстировкой весоизмерительной системы, проведение холостой пробы и остывание прибора до температуры 23 ± 3 °С, распределение подготовленной аналитической пробы равномерным слоем по всей поверхности дна металлической кюветы), методика определения влажности воздушно-сухого ЛРС.

4. Предложены изменения и дополнения в ФС на исследованные виды воздушно-сухого ЛРС, заключающиеся во включении примечания, где уточняются параметры подготовки пробы по степени измельчения и массе навески для определения влажности ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом: ФС.2.5.0001.15 «Аллея корни (*Althaeae radices*)»; ФС.2.5.0057.18 «Аниса обыкновенного плоды (*Anisi vulgaris fructus*)»; ФС.2.5.0005.15 «Берёзы листья (*Betulae folia*)»; ФС.2.5.0070.18 «Девясилы высокого корневища и корни (*Inulae helenii rhizomata et radices*)»; ФС.2.5.0071.18 «Дуба кора (*Quercus cortex*)»; ФС.2.5.0012.15 «Душицы обыкновенной трава (*Origanum vulgare herba*)»; ФС.2.5.0015.15 «Зверобоя трава (*Hyperici herba*)»; ФС.2.5.0030.15 «Календулы лекарственной цветки (*Calendulae officinalis flores*)»; ФС.2.5.0018.15 «Кориандра посевного плоды (*Coriandri sativi fructus*)»; ФС.2.5.0021.18 «Крушины ольховидной кора (*Frangulae alni cortex*)»; ФС.2.5.0024.15 «Липы цветки (*Tiliae flores*)»; ФС.2.5.0026.15 «Льна посевного семена (*Lini usitatissimi semina*)»; ФС.2.5.0029.15 «Мяты перечной листья (*Menthae piperitae folia*)»; ФС.2.5.0031.15 «Пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetum vulgare flores*)»; ФС.2.5.0032.15 «Подорожника большого листья (*Plantaginis majoris folia*)»; ФС.2.5.0035.15 «Расторопши пятнистой плоды (*Silybi mariani fructus*)»; ФС.2.5.0037.15 «Ромашки аптечной цветки (*Chamomilla recutita flores*)»; ФС.2.5.0040.15 «Солодки корни (*Glycyrrhizae radices*)»; ФС.2.5.0098.18 «Тмина обыкновенного плоды (*Cari carvi fructus*)»; ФС.2.5.0043.15 «Укропа пахучего плоды (*Anethi graveolentis fructus*)»; ФС.2.5.0102.18 «Фенхеля обыкновенного плоды (*Foeniculi vulgaris fructus*)»; ФС.2.5.0106.18 «Шиповника плоды (*Rosae fructus*)»; ФС.2.5.0055.15 «Эхинацеи пурпурной трава (*Echinaceae purpureae herba*)».

5. Предложены изменения и дополнения в ФС на шиповника плоды (*Rosae fructus*), пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetum vulgare flores*), зверобоя трава (*Hyperici herba*):

– в ФС.2.5.0106.18 «Шиповника плоды (*Rosae fructus*)» добавить определение флавоноидов в качестве второй группы биологически активных веществ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), наряду с аскорбиновой кислотой; примечание о том, что качественный анализ методом ТСХ следует проводить с точки зрения сырья-препарат; методики качественного анализа аскорбиновой кислоты методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

– в ФС.2.5.0031.15 «Пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetii vulgaris flores*)» изменить методики качественного и количественного определения флавоноидов, а также уточнить нижний предел их содержания в пересчете на стандартный образец цинарозида – не менее 1,7 %.

– в ФС.2.5.0015.15 «Зверобоя трава (*Hyperici herba*)» добавить методику определения нового числового показателя – суммы антраценпроизводных в пересчете на гиперин с установленным нижним пределом содержания (не менее 0,1 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование отдельных показателей качества ЛРС различных морфологических групп позволило сделать следующие **общие выводы**:

1. Установлено, что инфракрасный термогравиметрический (ИК ТГ) способ может быть использован для определения влажности 7 морфологических групп воздушно-сухого ЛРС: корней, коры, листьев, плодов, семян, травы и цветков. При этом определено, что способ ИК ТГ нецелесообразно использовать для определения влажности некоторых видов ЛРС морфологической группы «Почки», так как высокое содержание смолистых веществ приводит к спеканию частиц аналитической пробы между собой и с поверхностью кюветы, что препятствует испарению влаги. Определение влажности некоторых видов свежего ЛРС, в частности сочных плодов, невозможно в связи с программным ограничением настроек ИК ТГ анализатора.

2. Определены оптимальные параметры подготовки проб (степень измельчения и масса навески) 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС 7 различных морфологических групп: алтея корни (*Althaeae radices*); аниса обыкновенного плоды (*Anisi vulgaris fructus*); берёзы листья (*Betulae folia*); девясила высокого корневища и корни (*Inulae helenii rhizomata et radices*); дуба кора (*Quercus cortex*); душицы обыкновенной трава (*Origani vulgaris herba*); зверобоя трава (*Hyperici herba*); календулы лекарственной цветки (*Calendulae officinalis flores*); кориандра посевного плоды (*Coriandri sativi fructus*); крушины ольховидной кора (*Frangulae alni cortex*); липы цветки (*Tiliae flores*); льна посевного семена (*Lini usitatissimi semina*); мяты перечной листья (*Menthae piperitae folia*); пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetum vulgare flores*); подорожника большого листья (*Plantaginis majoris folia*); расторопши пятнистой плоды (*Silybi mariani fructus*); ромашки аптечной цветки

(*Chamomillae recutita flores*); солодки корни (*Glycyrrhizae radices*); тмина обыкновенного плоды (*Cari carvi fructus*); укропа пахучего плоды (*Anethi graveolentis fructus*); фенхеля обыкновенного плоды (*Foeniculi vulgaris fructus*); шиповника плоды (*Rosae fructus*); эхинацеи пурпурной трава (*Echinaceae purpureae herba*).

3. Разработаны методики определения влажности 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС 7 различных морфологических групп ИК ТГ способом с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом, заключающиеся в указании оптимальных параметров степени измельчения и массы навески, режима анализа: автоматический режим, температура сушильной камеры – 103 °С без предварительного прогрева, ежедневная калибровка с последующей юстировкой весоизмерительной системы, проведение холостой пробы и остывание прибора до температуры 23 ± 3 °С, распределение подготовленной аналитической пробы равномерным слоем по всей поверхности дна металлической кюветы). Внедрение ИК ТГ методик позволит значительно сократить трудо- и энергозатраты, продолжительность и погрешность определения.

4. Проведена сравнительная метрологическая оценка методик определения влажности воздушно-тепловым (фармакопейным) способом и ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом. Установлено, что величины дисперсии, стандартного отклонения и относительной погрешности ИК ТГ методик, как правило, не превышают величин, рассчитанных в результате валидационной оценки фармакопейной методики.

5. Обоснована целесообразность определения аскорбиновой кислоты методом ТСХ только для плодов шиповника, использующихся для получения высоковитаминных лекарственных препаратов. С учетом значимости флавоноидов в плане проявления желчегонного эффекта обосновано введение нового числового показателя при определении ведущих

групп БАВ методом ТСХ – наличие веществ флавоноидной природы с использованием СО рутина.

6. Предложены методические подходы к идентификации аскорбиновой кислоты в водных извлечениях плодов шиповника. Величины максимумов поглощения аскорбиновой кислоты в водном извлечении составили 242 нм и 264 нм для ионизированной и молекулярной форм соответственно. Разработана методика качественного обнаружения аскорбиновой кислоты в водных извлечениях плодов шиповника методом спектрофотометрии при $\lambda_{max}=264\pm 2$ нм с предварительной твердофазной экстракцией водного извлечения на слое полиамида. Предложены условия разделения методом ВЭЖХ: изократический режим; состав подвижной фазы – смесь ацетонитрила и воды в соотношении 1:9; объем пробы – 3 мкл; сорбент – Сепарон-С18; поток – 100 мкл/мин.

7. Показана объективность использования СО цинарозида и рабочего стандартного образца тилианина (доминирующего флавоноидного гликозида цветков пижмы обыкновенной) для подтверждения наличия ведущей группы БАВ – флавоноидов, а также их количественной оценки. Уточнена величина числового показателя содержания флавоноидов в пересчете на цинарозид в цветках пижмы обыкновенной – не менее 1,7 %.

8. Доказана необходимость внедрения нового числового показателя для травы зверобоя – суммы антраценпроизводных в пересчете на гиперин (не менее 0,1 %). Установлено, что в качестве визуального признака доброкачества данного вида может служить цвет водно-спиртового извлечения (ярко-красный).

9. Научно обоснованы изменения в ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», изменения и дополнения в ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ГФ РФ XIV издания: сокращено количество отбираемых аналитических проб путем объединения аналитических проб для

определения влажности и золы и действующих веществ (аналитическая проба для определения влажности, содержания золы и действующих веществ). Наряду с воздушно-тепловым способом определения влажности добавлен ИК ТГ способ определения влажности воздушно-сухого ЛРС с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом. Указаны основные требования к рабочему месту, настройке и работе с автоматическим анализатором, методика определения влажности.

10. Научно обоснованы предложения по внесению в частные фармакопейные статьи (пункт «Влажность» раздела «Испытания») на исследованные виды воздушно-сухого ЛРС, которые заключаются в уточнении параметров подготовки пробы для определения влажности ИК ТГ способом с использованием автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом, а также изменений касающихся фитохимического анализа плодов шиповника, пижмы обыкновенной цветков и зверобоя травы.

Практические рекомендации. Разработанные методики определения влажности ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом и научно обоснованные подходы с установленными числовыми показателями содержания ведущих групп БАВ позволяют объективно оценить качество данных видов ЛРС, а также рекомендуются нами для включения в соответствующие статьи ГФ РФ. Результаты диссертационного исследования целесообразно использовать в учебном процессе, центрах контроля качества ЛС, а также отраслях промышленности, связанных с производством, хранением и переработкой лекарственного растительного сырья.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Продолжение исследований имеет научно-практическое значение, в первую очередь, для фармакогнозии и фармацевтической химии и заключается в экспериментально-аналитической работе по разработке ИК ТГ методик определения влажности для других видов и морфологических групп как воздушно-сухого, так и свежего ЛРС; разработке и совершенствовании

объективных фармакопейных стандартов качества ЛРС и ЛРП, а также их унификация и гармонизации с мировыми фармакопейными стандартами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БАВ – биологически активные вещества
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВТ – воздушно-тепловой
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств
- ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации
- ДСК – диазобензолсульфонокислота
- ИК ТГ – инфракрасный термогравиметрический
- ЛР – лекарственные растения
- ЛРП – лекарственный растительный препарат
- ЛРС – лекарственное растительное сырье
- ЛС – лекарственные средства
- ЛСРП – лекарственные средства растительного происхождения
- НД – нормативная документация
- ОФС – общая фармакопейная статья
- РСО – рабочий стандартный образец
- СО – стандартный образец
- СШ – сушильный шкаф
- ТГ – термогравиметрический
- ТСХ – тонкослойная хроматография
- ФС – фармакопейная статья
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акамова, А. В. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов / А. В. Акамова, О. Д. Немятых, И. А. Наркевич. — Текст : непосредственный // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2017. — № 4. — С. 276-280.
2. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства / А. П. Богоявленский, П. Г. Алексюк, А. С. Турмагамбетова, В. Э. Березин. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 6. — С. 1184-1187.
3. Аладышева, Ж. И. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик / Ж. И. Аладышева, В. В. Беляев, В. В. Береговых. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2008. — № 7. — С. 9-14.
4. Астрологова, Л. Е. Лекарственные растения Севера / Л. Е. Астрологова, П. А. Феклистов. — : АГТУ, 2002. — 156 с. — Текст : непосредственный.
5. Баландина, И. А. Совершенствование принципов и методов фармакопейного анализа в системе стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе : автореф. дис. ... докт. фарм. наук : 15.00.02, 15.00.01 / Баландина Ирина Анатольевна. — М., 2004. — 40 с. — Текст : непосредственный
6. Бензарь, В. К. Техника СВЧ-влажнометрии / В. К. Бензарь. — Минск : Вышэйшая школа, 1974. — 352 с. — Текст : непосредственный.
7. Берлинер, М. А. Измерения влажности / М. А. Берлинер. — М. : Энергия, 1973. — 400 с. — Текст : непосредственный
8. Берлинер, М. А. Электрические методы и приборы для измерения и регулирования влажности / М. А. Берлинер. — М.-Л. : Государственное энергетическое издательство, 1990. — 237 с. — Текст : непосредственный.

9. Берсенеv, А. П. Определение влажности древесины методом ядерного магнитного резонанса / А. П. Берсенеv, Б. В. Васильев, В. Я. Онучин. — Текст : непосредственный // Лесной журнал. — 1963. — № 1. — С. 127-130.
10. Берсенеv, А. П. Опыт использования радиоактивных изотопов для исследования древесины / А. П. Берсенеv, А. Г. Фокина. — Текст : непосредственный // Деревообрабатывающая промышленность. — 1958. — № 8. — С. 14-17.
11. Биохимия растений / Л. А. Красильникова, О. А. Авксентьева, В. В. Жмурко, Ю. А. Садовниченко. — Ростов-на-Дону : Феникс; Харьков : Торсинг, 2004. — 224 с. — Текст : непосредственный.
12. Боровиков, А. М. Влияние плотности и влажности на скорость распространения ультразвуковых колебаний в сосне / А. М. Боровиков, Н. И. Евдокимова, Л. Б. Околыхина. — Текст : непосредственный // Деревообрабатывающая промышленность. — 1968. — № 5. — С. 106-109.
13. Бородин, И. Ф. Выбор электрической схемы моделирования зерновой массы / И. Ф. Бородин. — Текст : непосредственный // Механизация и электрификация сельского хозяйства. — 1971. — № 1. — С. 42-44.
14. Бородин, И. Ф. Связь между электрическими параметрами зерновой массы и влажностью / И. Ф. Бородин, В. Н. Столбов, В. И. Загинайлов. — Текст : непосредственный // сб. науч. тр. — М. : МИИСП, 1977. — Т. 14, вып. 13. — С. 12-14.
15. Ботанико-фармакогностический словарь. / К. Ф. Блинова, Н. А. Борисова, Г. Б. Гортинский [и др.]. — М. : Высшая школа, 1990. — 272 с. — Текст : непосредственный
16. Бузников, Г. А. Нейротрансмиттеры в эмбриогенезе / Г. А. Бузников. — М. : Наука, 1987. — 282 с. — Текст : непосредственный.
17. Буянтуев, В. В. СВЧ влагометрия зерновых культур / В. В. Буянтуев, В. П. Шиян. — Текст : непосредственный // Вестник науки Сибири. — 2012. — № 5 (6). — С. 36-40.

18. Вадюнина, А. Ф. Методы исследования физических свойств почв / А. Ф. Вадюнина, З. А. Корчагина. — М. : Агропромиздат, 1986. — 416 с. : ил. — Текст : непосредственный.
19. Валидация аналитических методик : пер. с англ. яз. 2-го изд. под ред. Г. Р. Нежиховского. Количественное описание неопределенности в аналитических определениях : пер. с англ. яз. 3-го изд. под ред. Р.Л. Кадиса. Руководство для лабораторий. – СПб. : ЦОП «Профессия», 2016. – 312 с. — Текст : непосредственный.
20. Верстакова, О. Л. Фитотерапия: что служит гарантией безопасности / О. Л. Верстакова. — Текст : непосредственный // Российские аптеки. — 2008. — № 20. — С. 40-41.
21. Вершинина, В. В. Определение подлинности плодов и сиропа шиповника с использованием тонкослойной хроматографии / В. В. Вершинина, В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // Медицинский альманах. — 2011. — № 2. — С. 144-146.
22. Влияние измельченности на содержание дубильных веществ в лекарственных растительных препаратах и лекарственном растительном сырье / А. М. Калинин, Н. П. Антонова, С. С. Прохватилова [и др.]. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2018. — Т. 67, № 2. — С. 27-30. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-02-05>
23. Воронин, А. В. Использование компьютерной программы «Chemmetr 1.0» для метрологической оценки методик фармацевтического анализа / А. В. Воронин, И. В. Сынбулатов. — Текст : непосредственный // Национальная ассоциация ученых. — 2020. — Вып. 52, Т. 3. — С. 45-49.
24. Галогенный анализатор влажности вместо сушильного шкафа : практическое руководство по выбору оптимальной методики. — Текст : электронный // Официальный сайт компании «Mettler Toledo» : [сайт]. — URL: https://www.mt.com/ru/ru/home/library/white-papers/laboratory-weighing/Drying_Oven_vs_Halogen_Moisture_Analyzer.html (дата обращения: 25.06.2021).

25. Гармонизация методических подходов к стандартизации фармакопейных видов растительного сырья, содержащего флавоноиды / И. А. Самылина, Д. В. Моисеев, С. И. Марченко [и др.]. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2020. — Т. 69, № 5. — С. 5-11. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-05-01>
26. Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов / О. И. Терёшкина, И. А. Самылина, И. П. Рудакова, И. В. Гравель. — Текст : непосредственный // Биомедицина. — 2011. — № 3. — С. 80-86.
27. Георгиевский, В. П. Физико-химические методы в стандартизации растительного сырья и фитохимических препаратов / В. П. Георгиевский. — Текст : непосредственный // Новые лекарственные препараты из растений Сибири и Дальнего Востока : тез. докл. всесоюзн. конф. . — Томск : ТГУ, 1986. — С. 38-40.
28. Головкин, Б. Н. Параллели фитохимии с химией животных организмов / Б. Н. Головкин. — Текст : непосредственный // Бюл. Гл. ботан. сада РАН. — 2012. — Т. 198, № 1. — С. 69-70.
29. Голуб, Е. Ю. Компенсация «сортовой неопределённости» измерений влажности диэлькометрическими влагомерами. Часть 1. Сравнительный анализ методов определения влажности веществ / Е. Ю. Голуб, А. В. Заболотный. — Текст : непосредственный // Радіоелектронні і комп'ютерні системи. — 2015. — № 2. — С. 28-35.
30. ГОСТ 8.597-2010 Государственная система обеспечения единства измерений. Семена масличных культур и продукты их переработки. Методика измерений масличности и влажности методом импульсного ядерного магнитного резонанса [Текст]. – М. : Стандартинформ, 2010. – 8 с.
31. ГОСТ 8.649-2015 Государственная система обеспечения единства измерений. Угли бурые, каменные и антрацит. Инфракрасный

- термогравиметрический метод определения общей влаги [Текст]. – М. : Стандартиформ, 2019. – 10 с.
32. ГОСТ 13586.3-2015. Зерно. Правила приемки и методы отбора проб [Текст]. – М. : Стандартиформ, 2019. – 17 с. – Текст : непосредственный
33. ГОСТ Р 8.626–2006 Государственная система обеспечения единства измерений. Изделия кондитерские сахаристые. Инфракрасный термогравиметрический метод определения влажности [Текст]. – М. : Стандартиформ, 2012. – 10 с.
34. ГОСТ Р 8.633-2007 Государственная система обеспечения единства измерений. Зерно и зернопродукты. Инфракрасный термогравиметрический метод определения влажности [Текст]. – М. : Стандартиформ, 2007. – 11 с.
35. ГОСТ Р 8.634-2007. Государственная система обеспечения единства измерений. Семена масличных культур и продукты их переработки. Инфракрасный термогравиметрический метод определения влажности [Текст]. – М. : Стандартиформ, 2010. – 10 с.
36. ГОСТ Р 51858-2002. Нефть. Общие технические условия [Текст]. – М. : Госстандарт России, 2002. – 11 с.
37. ГОСТ Р 52249-2009 Правила производства и контроля качества лекарственных средств [Текст]. – М. : Стандартиформ, 2019. – 132 с.
38. ГОСТ Р ИСО 5725-6–2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике [Текст]. – М. : Госстандарт России, 2002. – 42 с.
39. Государственный реестр лекарственных средств. — Текст : электронный // ГРЛС - Министерство здравоохранения Российской Федерации : [сайт]. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 22.06.2021).
40. Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание. — М. : НЦЭСМП, 2008. — 704 с. — Текст : непосредственный.

41. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII издание. — Текст : электронный // Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ) : [сайт]. — URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea13.php> (дата обращения: 26.06.2021).
42. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. — Текст : электронный // Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ) : [сайт]. — URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 26.06.2021).
43. Государственная фармакопея СССР. Восьмое издание. — М. : Медгиз, 1951. — 822 с. — Текст : непосредственный.
44. Государственная фармакопея СССР. Девятое издание. — М. : Медгиз, 1961. — 911 с. — Текст : непосредственный
45. Государственная фармакопея СССР. Десятое издание. — М. : Медицина, 1968. — 1078 с. — Текст : непосредственный.
46. Государственная фармакопея СССР. Седьмое издание. — М.-Л. : Государственное медицинское издательство, 1934. — 540 с. — Текст : непосредственный.
47. Государственная фармакопея СССР. XI издание. В 2 томах. Том 1 Общие методы анализа ; Министерство здравоохранения СССР. — М. : Медицина, 1987. — 156 с. — Текст : непосредственный.
48. Государственная фармакопея СССР. XI издание. В 2 томах. Том 2. Общие методы анализа Лекарственное растительное сырье ; Министерство здравоохранения СССР. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
49. Гравель, И. В. Требования зарубежных фармакопей к качеству лекарственного растительного сырья по содержанию пестицидов / И. В. Гравель, Е. А. Иванова. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2010. — № 7. — С. 50-53.
50. Гризодуб, А. И. Метрологический контроль результатов анализа: требования к максимально допустимой неопределенности для количественного определения и гарантия качества продукции / А. И.

- Гризодуб, Д. А. Леонтьев. — Текст : непосредственный // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — № 8. — С. 116-123.
51. Долгова, А. А. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии / А. А. Долгова, Е. Я. Ладыгина. — М. : Медицина, 1977. — 275 с. — Текст : непосредственный.
52. Евдокимова, О. В. Разработка методологии стандартизации и контроля качества средств растительного происхождения (гармонизация, унификация, валидация) : автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 14.04.02 / Евдокимова Ольга Владимировна. — М., 2012. — 49 с. — Текст : непосредственный
53. Жданов, Д. А. Инфракрасный термогравиметрический метод определения влажности лекарственного растительного сырья крушины ольховидной (*Frangula alnus* Mill.) / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский, В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // «От растения до лекарственного препарата» : сборник Международной научной конференции. — М. : ФГБНУ ВИЛАР, 2020. — С. 227-231.
54. Жданов, Д. А. Инфракрасный термогравиметрический метод определения влажности лекарственного растительного сырья мяты перечной (*Mentha piperita* L.) / Д. А. Жданов / под ред. проф. РАН А. В. Колсанова, академика РАН Г. П. Котельникова и д.м.н., доцента Е. Н. Зайцевой. — Текст : непосредственный // Аспирантские чтения – 2020 : материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации» с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева. — Самара : СамЛюксПринт, 2020. — С. 251-253.
55. Жданов, Д. А. Определение влажности лекарственного растительного сырья девясила высокого (*Inula helenium* L.) инфракрасным термогравиметрическим методом / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский, В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // «Современные тенденции

развития технологий здоровьесбережения» : сборник трудов седьмой научной конференции. — М. : ФГБНУ ВИЛАР, 2020. — С. 211-216. DOI: 10.52101/9785870190921_2021_8_217

56. Жданов, Д. А. Определение влажности лекарственного растительного сырья календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) инфракрасным термогравиметрическим методом / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский, В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» : сборник трудов седьмой научной конференции с международным участием. — М. : ФГБНУ ВИЛАР, 2019. — С. 197-201.
57. Жданов, Д. А. Определение влажности лекарственного растительного сырья пижмы обыкновенной с помощью инфракрасного анализатора / Д. А. Жданов, А. П. Поздеева. — Текст : непосредственный // «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» : материалы 72-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных (12-13 мая 2020, г. Витебск) / под ред. А. Т. Щастного. — Витебск : ВГМУ, 2020. — С. 728-731.
58. Жданов, Д. А. Разработка методик определения влажности лекарственного растительного сырья морфологической группы «Плоды» инфракрасным термогравиметрическим методом / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский. — Текст : непосредственный // Аспирантский вестник Поволжья. — 2019. — № 1-2. — С. 13-18. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.13-18>
59. Жданов, Д. А. Совершенствование отдельных числовых показателей качества некоторых видов лекарственного растительного сырья, содержащих флавоноиды / Д. А. Жданов, В. А. Куркин, В. Б. Браславский. — Текст : непосредственный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2021. — Т. 24, № 5. — С. 22-30. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-05-03>

60. Жеребцов, Н. А. Биохимия : учебник / Н. А. Жеребцов, Т. Н. Попова, В. Г. Артюхов. — Воронеж : Воронежский государственный университет, 2002. — 696 с. — Текст : непосредственный.
61. Иванова, Н. В. Синантропные растения как показатель экологического состояния города Самары / Н. В. Иванова. — Текст : непосредственный // Самарский научный вестник. — 2016. — № 1 (14). — С. 31-34.
62. Ивченко, Ю. А. Чем измерить влажность? / Ю. А. Ивченко, А. А. Федоров. — Текст : непосредственный // Датчики и системы. — 2003. — № 8. — С. 53-54.
63. Инфракрасный термогравиметрический метод определения влажности лекарственного растительного сырья дуба коры (*Quercus cortex*) / Д. А. Жданов, А. П. Поздеева, В. Б. Браславский, В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // «Современные проблемы фармакогнозии» : сборник материалов V Межвузовской научно-практической конференции. — Самара : ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2020. — С. 71-76.
64. Карпеев, А. А. Очерки истории фитотерапии / А. А. Карпеев. — Текст : непосредственный // Традиц. мед.. — 2012. — № 2. — С. 51-58.
65. Кахраманова, С. Д. Совершенствование методов фармакопейного анализа комплексных лекарственных растительных препаратов, содержащих полисахариды, на примере грудного сбора № 1 / С. Д. Кахраманова, Д. О. Боков, И. А. Самылина. — Текст : непосредственный // Фармацевтическое дело и технология лекарств. — 2020. — № 4. — С. 70-78.
66. Киселева, Т. Л. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества / Т. Л. Киселева, Ю. А. Смирнова. — М. : Профессиональная ассоциация натуротерапевтов, 2009. — 295 с. — Текст : непосредственный.
67. Корсун, В. Ф. Фитотерапия. Традиции Российского травничества / В. Ф. Корсун, Е. В. Корсун. — М. : ЭКСМО, 2010. — 880 с. — Текст : непосредственный.

68. Коряков, В. И. Приборы в системах контроля влажности твердых веществ и их метрологические характеристики / В. И. Коряков, А. С. Запорожец. — Текст : непосредственный // Практика приборостроения. — 2002. — № 1. — С. 5-11.
69. Кривошеева, Е. М. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов / Е. М. Кривошеева, Е. В. Фефелова, С. Т. Кохан. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 6. — С. 85-88.
70. Кричевский, Е. С. Контроль влажности твердых и сыпучих материалов / Е. С. Кричевский, А. Г. Волченко. — М. : Энергоатомиздат, 1980. — 165 с. — Текст : непосредственный.
71. Кричевский, Е. С. Контроль влажных твердых и сыпучих материалов / Е. С. Кричевский, А. Г. Волченко, С. С. Галушкин / под редакцией Е. С. Кричевского. — М. : Машиностроение, 1986. — 136 с. — Текст : непосредственный.
72. Крушевский, Ю. В. Влияние массообмена воды на точность измерения влажности зерна / Ю. В. Крушевский, Я. А. Бородай. — Текст : непосредственный // Наукові праці ВНТУ. — 2007. — № 1. — С. 20-26.
73. Куркина, А. В. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного сырья, содержащего флавоноиды / А. В. Куркина. — Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины . — 2011. — № 5. — С. 150-154.
74. Куркина, А. В. Методика определения суммы флавоноидов в цветках пижмы / А. В. Куркина, А. И. Хусаинова. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2010. — Т. 58, № 3. — С. 21-24.
75. Куркина, А. В. Флавоноиды фармакопейных растений : монография / А. В. Куркина. — Самара : Офорт, 2012. — 290 с. — Текст : непосредственный.
76. Куркина, А. В. Экспериментально-теоретическое обоснование подходов к стандартизации сырья и препаратов фармакопейных растений,

- содержащих флавоноиды : автореф. дис. ... докт. фарм. наук : 14.04.02 / Куркина Анна Владимировна. — Самара, 2013. — 48 с. — Текст : непосредственный
77. Куркин, В. А. Актуальные аспекты создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов / В. А. Куркин, И. К. Петрухина. — Текст : непосредственный // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — № 11. — С. 366-371.
78. Куркин, В. А. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств : монография / В. А. Куркин, О. Е. Правдивцева. — Самара : Офорт, 2008. — 127 с. — Текст : непосредственный.
79. Куркин, В. А. Иллюстрированный словарь терминов и понятий в фармакогнозии : учебное пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов, врачей и фармацевтических работников / В. А. Куркин, В. Ф. Новодранова, Т. В. Куркина. — Самара : Перспектива, 2002. — 188 с. — Текст : непосредственный.
80. Куркин, В. А. Лекарственные растения как источник импортозамещающих препаратов / В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 8 (часть 1). — С. 139-142.
81. Куркин, В. А. Основы фитотерапии : учебное пособие / В. А. Куркин. — Самара : Офорт, 2009. — 963 с. — Текст : непосредственный.
82. Куркин, В. А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений / В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // *Фармация*. — 2002. — Т. 50, № 2. — С. 8-16.
83. Куркин, В. А. Совершенствование методики количественного определения суммы каротиноидов в сырье «Шиповника плоды» / В. А. Куркин, О. В. Шарова, П. В. Афанасьева. — Текст : непосредственный // *Химия растительного сырья*. — 2020. — № 3. — С. 131–138. DOI: 10.14258/jcprm.2020036093.

84. Куркин, В. А. Фармакогнозия : учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / В. А. Куркин. — Самара : Офорт, 2019. — 1278 с. — Текст : непосредственный.
85. Куцевич, И. В. Специализированное программное обеспечение для автоматизации процедур внутрилабораторного контроля качества результатов количественного химического анализа / И. В. Куцевич. — Текст : непосредственный // Современная лабораторная практика. — 2008. — № 3. — С. 37-46.
86. Куцевич, И. В. Оперативный контроль процедуры анализа. Особенности программной реализации / И. В. Куцевич. — Текст : непосредственный // Современная лабораторная практика. — 2009. — Т. 1, № 5. — С. 22-36.
87. Лапшин, А. А. Электрические влагомеры / А. А. Лапшин. — М.-Л. : Государственное энергетическое издательство, 1960. — 115 с. — Текст : непосредственный
88. Лекарственные растения Государственной фармакопеи. Фармакогнозия / В. А. Ермакова, Е. Б. Зорин, Н. В. Ивашенко [и др.] / под ред. проф. И. А. Самылиной и проф. В. А. Северцева. — М. : Анми, 2003. — 534 с. — Текст : непосредственный.
89. Лекарственные растения (классификация, подходы к оценке ресурсов) : учебно-методическое пособие для вузов / В. А. Агафонов, Л. И. Скользнева, В. В. Негробов, А. И. Кирик. — Воронеж : ФГБОУ ВО ВГУ, 2015. — 99 с. — Текст : непосредственный.
90. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация / И. В. Сакаева, Н. Д. Бунятян, Е. И. Саканян [и др.]. — Текст : непосредственный // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2013. — № 4. — С. 51-58.
91. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия / Г. А. Белодубровская, К. Ф. Блинова, В. В. Вандышев [и др.]

- др.] / под ред. Г. П. Яковлева. — 2. — СПб : СпецЛит, 2010. — 863 с. — Текст : непосредственный.
92. Леонов, Л. В. Анализ современного состояния влагометрии древесины / Л. В. Леонов, Е. П. Чубаров, С. И. Савосин. — Текст : непосредственный // Технология и оборудование для переработки древесины. — М. : МГУЛ, 2000. — С. 34-37.
93. Леонов, Л. В. Комбинирование кондуктометрического и диэлькометрического методов измерения влажности древесных материалов / Л. В. Леонов, Е. П. Чубаров, С. И. Савосин. — Текст : непосредственный // Лесной вестник . — 2000. — № 4. — С. 109-112.
94. Лыков, А. В. Теоретические основы строительной теплофизики / А. В. Лыков. — Минск : АН БССР, 1961. — 519 с. — Текст : непосредственный.
95. Маркарян, А. А. Основные принципы составления и стандартизации комплексных средств растительного происхождения / А. А. Маркарян. — Текст : непосредственный // Проблемы управления здравоохранением. — 2003. — № 6. — С. 78–81.
96. Маркарян, Ш. А. Электронные спектры поглощения аскорбиновой кислоты в водных и водно-диалкилсульфоксидных растворах / Ш. А. Маркарян, А. Р. Саркисян. — Текст : непосредственный // Журнал прикладной спектроскопии. — 2011. — Т. 78, № 1. — С. 11-15. DOI: 10.1007/s10812-011-9418-9
97. Меремьянин, Ю. И. Комбинированный измеритель влажности сыпучих материалов в потоке / Ю. И. Меремьянин, В. С. Петровский. — Текст : непосредственный // Деревообрабатывающая промышленность. — 1990. — № 2. — С. 17-18.
98. Методические подходы к стандартизации сборов лекарственных / Е. И. Саканян, О. В. Евдокимова, М. Н. Лякина [и др.]. — Текст : непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. — 2019. — Т. 53, № 10. — С. 34-41. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-10-34-41

99. Микроволновая термовлагометрия / П. А. Федюнин, Д. А. Дмитриев, А. А. Воробьев, В. Н. Чернышов / под общ. ред. П. А. Федюнина. — Минск : «Издательство Машиностроение-1», 2004. — 208 с. — Текст : непосредственный.
100. Минаев, И. Г. Применение диэлькометрического метода в современных влагомерах зерна / И. Г. Минаев, В. М. Фомин. — Текст : непосредственный // Электрификация и автоматизация сельскохозяйственного производства. — Ставрополь : Ставропольский СХИ, 1980. — Вып. 43. — С. 43-47.
101. Минхайдаров, В. Ю. Лекарственные и пищевые растения Дальнего Востока : учебное пособие для самостоятельного изучения дисциплины для обучающихся направлений подготовки 35.03.01 Лесное дело / В. Ю. Минхайдаров. — 9. — Уссурийск : ФГБОУ ВО Приморская ГСХА, 2015. — 329 с. — Текст : непосредственный.
102. Митрофанова, И. Ю. Методологические основы выбора растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов / И. Ю. Митрофанова, А. В. Яницкая, Д. В. Бутенко. — Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 10. — С. 405-408.
103. Михайлова, Е. Г. Эффективность применения средств на основе природных антисептиков в медицинских учреждениях / Е. Г. Михайлова, И. С. Копецкий, О. И. Чубатова. — Текст : непосредственный // Медицинский вестник МВД. — 2012. — Т. 58, № 3. — С. 51-55.
104. Морозов, С. В. Проблемы комплексного химического профилирования лекарственных растений / С. В. Морозов, Н. И. Ткачева, А. В. Ткачев. — Текст : непосредственный // Химия растительного сырья. — 2018. — № 4. — С. 5-28. DOI: 10.14258/jcprm.2018044003.
105. Муравьева, Д. А. Фармакогнозия / Д. А. Муравьева, И. А. Самылина, Г. П. Яковлев. — М. : Медицина, 2002. — 656 с. — Текст : непосредственный.

106. Новрузов, А. Р. Содержание и динамика накопления аскорбиновой кислоты в плодах *Rosa canina* L. / А. Р. Новрузов. — Текст : непосредственный // Химия растительного сырья. — 2014. — № 3. — С. 221-226. DOI: 10.14258/jcprm.1403221
107. Николаева, И. Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью : автореф. дис. ... докт. фарм. наук : 14.04.02 / Николаева Ирина Геннадьевна. — Улан-Удэ, 2012. — 48 с. — Текст : непосредственный
108. Определение влажности плодов эфиромасличных растений семейства Сельдереиных инфракрасным методом / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский, В. А. Куркин [и др.]. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2020. — Т. 69, № 2. — С. 33-38. DOI: 10/29296/25419218-2020-02-06
109. Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания / В. А. Меркулов, Е. И. Саканян, Т. Б. Шемерянкина [и др.]. — Текст : непосредственный // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2015. — № 2. — С. 54-58.
110. Определение влажности лекарственного растительного сырья некоторых представителей морфологической группы «Плоды» инфракрасным термогравиметрическим методом / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский, В. А. Куркин, А. П. Поздеева. — Текст : электронный // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. — 2019. — № 4. — С. 102-109. — URL: <http://s.siteapi.org/7bd21d3a35e453b.ru/docs/mrai0jor01cs44kgkk4ss0wgok8ogc> (дата обращения: 24.03.2021)
111. Определение влажности лекарственного растительного сырья ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.) / Д. А. Жданов, А. П. Поздеева, В. Б. Браславский, В. А. Куркин. — Текст : непосредственный // «Современные проблемы фармакогнозии» : сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции с международным участием,

посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. — Самара : ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2019. — С. 167-172.

112. Определение влажности лекарственного растительного сырья льна посевного / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский, В. А. Куркин, А. П. Поздеева. — Текст : непосредственный // «Современные достижения фармацевтической науки и практики» : материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (Витебск, 31 окт. 2019 г.) / под ред. А. Т. Щастного. — Витебск : ВГМУ, 2019. — С. 71-72.
113. Оптимизация ВЭЖХ-методики количественного определения глицирризиновой кислоты в корнях солодки / Б. В. Бровченко, В. А. Ермакова, А. Н. Кузьменко [и др.]. — Текст : непосредственный // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2018. — № 3. — С. 162-165.
114. Оптоэлектронный метод определения влажности сыпучих материалов / Н. Р. Рахимов, Е. Ю. Кутенкова, М. П. Исаев, И. М. Болтабоев. — Текст : непосредственный // Интерэкспо Гео-Сибирь. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 246-252.
115. Основы биохимии вторичного обмена растений : учеб.-метод. пособие / Г. Г. Борисова, А. А. Ермошин, М. Г. Малева, Н. В. Чукина / под общ. ред. Г. Г. Борисовой. — Екатеринбург : Уральский федеральный университет, 2014. — 128 с. — Текст : непосредственный.
116. Пастушенкова Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье с противомикробным действием как путь преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов / Пастушенкова, Л. А. — Текст : непосредственный // Клиническая патофизиология. — 2018. — Т. 24, № 1. — С. 20-24.

117. Пат. 2695662 Российская Федерация, МПК G01N 33/15 (2006.01), G01N 25/56 (2006.01). Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов расторопши пятнистой : № 2019112566 : заявл. 24.04.2019 : опубл. 25.07.2019 / Куркин В. А., Браславский В. Б., Жданов Д. А. ; заявитель СамГМУ. – 9 с. : ил. – Текст : непосредственный.
118. Пат. 2725133 Российская Федерация, МПК G01N 33/15 (2006.01), G01N 25/56 (2006.01). Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов эфиромасличных растений семейства Сельдерейных : № 2019145632 : заявл. 30.12.2019 : опубл. 30.06.2020 / Жданов Д. А., Браславский В. Б., Куркин В. А., Поздеева А. П. ; заявитель СамГМУ. – 12 с. : ил. – Текст : непосредственный.
119. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Б. В. Самбукова, Б. В. Овчинников, В. П. Ганапольский [и др.]. — Текст : непосредственный // Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2017. — № 2. — С. 56-63.
120. Племенков, В. В. Введение в химию природных соединений / В. В. Племенков. — Казань, 2001. — 376 с. — Текст : непосредственный.
121. Полная энциклопедия практической фитотерапии / Т. А. Виноградова, Б. Н. Гажев, В. М. Виноградов, В. К. Мартынов / под ред. Б. Н. Гажёва. — СПб. : Нева, 1998. — 640 с. — Текст : непосредственный.
122. Правдивцева, О. Е. Перспективы создания антидепрессантных лекарственных средств на основе сырья зверобоя продырявленного / О. Е. Правдивцева, Л. Н. Зимина. — Текст : непосредственный // Экология и здоровье человека : труды XI Всероссийского конгресса. — Самара : ГОУ ВПО ВолГМУ , 2006. — С. 210-211.
123. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2015 г. № 192а «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 февраля 2013 г. № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения

Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации». — Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации : [сайт]. — URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/028/705/original/%D0%9F%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7_%E2%84%96192%D0%B0_%D0%BE%D1%82_14_%D0%B0%D0%BF%D1%80%D0%B5%D0%BB%D1%8F_2015_%D0%B3..pdf?1449816857 (дата обращения: 27.06.2021).

124. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 года N 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России». — Текст : электронный // Электронный фонд нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциума «Кодекс» : [сайт]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/551589636> (дата обращения: 27.06.2021).
125. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2018 г. № 828 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 748 «О признании недействующим на территории Российской Федерации приказа Минздрава СССР от 8 апреля 1991 г. № 99 «О введении в действие фармакопейной статьи «Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов» и Государственных фармакопей СССР X и XI изданий» и приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России». — Текст : электронный // ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России : [сайт]. — URL:

http://www.regmed.ru/content/News/PR_20181210_Pharmacopoeia (дата обращения: 27.06.2021).

126. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 26 августа 2010 г. N 756н г. Москва «Об утверждении порядка разработки общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и включения их в государственную фармакопею, а также размещения на официальном сайте в сети «Интернет» данных о государственной фармакопее». — Текст : электронный // Российская газета : [сайт]. — URL: <https://rg.ru/2010/09/06/poryadok2-dok.html> (дата обращения: 27.06.2021).
127. Производственная практика по стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов : учеб. пособие для студентов фармацев. вузов / В. А. Куркин, В. Б. Браславский, Е. В. Авдеева [и др.]. — Самара : Офорт, 2007. — 126 с. — Текст : непосредственный.
128. Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. — Текст : электронный // Федеральные целевые программы : [сайт]. — URL: <https://fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2016/350/> (дата обращения: 26.06.2021).
129. Разработка и использование инфракрасного термогравиметрического метода определения влажности лекарственного растительного сырья / В. Б. Браславский, Д. А. Жданов, В. А. Куркин, Д. В. Росихин. — Текст : непосредственный // «Перспективы лекарственного растениеводства» : сборник научных трудов Международной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А. И. Шретера. — М. : ФГБНУ ВИЛАР, 2018. — С. 613-618.
130. Разработка методик определения влажности с использованием инфракрасного термогравиметрического метода на примере плодов расторопши и шиповника / В. Б. Браславский, Д. А. Жданов, В. А. Куркин, А. П. Поздеева. — Текст : непосредственный // «Современные проблемы

фармакогнозии» : сборник материалов III Межвузовской научно-практической конференции с международным участием, посвященная 100-летию Самарского государственного медицинского университета (Самара, 27 октября 2018 г.) / под редакцией академика Европейской Академии естественных наук, заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора В. А. Куркина. — Самара : ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2018. — С. 124-129.

131. Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития / А. Г. Цындимеев, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, Е. И. Саканян. — Текст : непосредственный // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2016. — № 2. — С. 4-7.
132. Рощина, В. В. Ацетилхолин в жизнедеятельности растений / В. В. Рощина, Е. Н. Мухин. — Текст : непосредственный // Успехи современной биологии . — 1986. — Т. 101, № 2. — С. 265-274.
133. Рощина, В. В. Биомедиаторы в растениях. Ацетиилхолин и биогенные амины / В. В. Рощина. — Пущино : Биологический Центр АН СССР, 1991. — 192 с. — Текст : непосредственный.
134. Рощина, В. В. Нейротрансмиттеры катехоламины и серотонин в растениях / В. В. Рощина. — Текст : непосредственный // Успехи современной биологии . — 1991. — № 4. — С. 631-645.
135. Рощина, В. В. Функции нейромедиаторных веществ у растений / В. В. Рощина. — Текст : непосредственный // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86, № 10 б. — С. 1300-1307.
136. Рукавицына, Н. П. Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения : дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.02 – фармацевтическая химия фармакогнозия / Рукавицына Надежда Петровна. – Самара, 2017. – 253 с. — Текст : непосредственный.

137. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии : анализ фасованной продукции : учебное пособие / И. А. Самылина, В. А. Ермакова, Е. Б. Зорин, Н. Н. Сапронова / под ред. И. А. Самылиной. — М. : Медицинское информационное агентство, 2008. — 288 с. — Текст : непосредственный.
138. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева. — 2-изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с. : ил. — Текст : непосредственный.
139. Руководство по эксплуатации анализатора влажности весового инфракрасного MD 83. — Текст : электронный // Русскоязычный сайт компании «ViBRA» : [сайт]. — URL: https://www.vibra.ru/upload/iblock/b2d/rukovodstvo_md_83.pdf (дата обращения: 19.06.2021).
140. Руководство по эксплуатации влагомера термогравиметрического инфракрасного Sartorius MA-150. — Текст : электронный // Сайт компании ООО «САРТОГОСМ» — совместного российско-германского предприятия концерна «Sartorius» : [сайт]. — URL: https://www.sartogosc.ru/vlagomer_termogravimetriceskiy_infrakrasnyy_sartorius_ma_150.html (дата обращения: 19.06.2021).
141. Рыбак, Б. М. Анализ нефти и нефтепродуктов / Б. М. Рыбак. — М. : ГосТехИздат, 1962. — 888 с. — Текст : непосредственный.
142. Рыбалко, М. В. Совершенствование методики количественного определения антраценпроизводных в корневищах и корнях марены красильной / М. В. Рыбалко, А. А. Шмыгарева, А. Н. Саньков. — Текст : непосредственный // Аспирантский вестник Поволжья. — 2019. — № 5-6. — С. 143-147. DOI: 10.17816/2072-2354.2019.19.3.143-147.
143. Савосин, С. И. Автоматизация контроля влажности зерна при его хранении / С. И. Савосин, В. В. Солдатов. — Текст : непосредственный // Вестник ФГОУ ВПО МГАУ. — 2008. — № 3. — С. 28-30.

144. Савосин, С. И. Влияние температуры на удельное сопротивление и диэлектрическую проницаемость зерновой массы / С. И. Савосин, В. В. Солдатов, И. Ф. Бородин. — Текст : непосредственный // сб. науч. тр. — М. : МИИСП, 1969. — Т. 5, вып. 3. — С. 27-33.
145. Савосин, С. И. Новые возможности кондуктометрического метода контроля влажности древесных материалов / С. И. Савосин. — Текст : непосредственный // Датчики и системы. — 2005. — № 10. — С. 44-46.
146. Савосин, С. И. Портативный влагомер шпона / С. И. Савосин. — Текст : непосредственный // Приборы и системы . — 2005. — № 5. — С. 31-34.
147. Сампиев, А. М. Актуальность исследований по созданию лекарственных средств полифункционального действия, сочетающих фармацевтические субстанции природного и синтетического происхождения / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, М. В. Гамагина. — Текст : непосредственный // Пульс. — 2020. — № 1. — С. 80-85. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-80-85>
148. Самылина, И. А. Атлас лекарственных растений и сырья : учебное пособие по фармакогнозии / И. А. Самылина, А. А. Сорокина. — М. : Товарищество научных изданий КМК, 2008. — 318 с. — Текст : непосредственный.
149. Самылина, И. А. Методология исследований по разработке проектов общих фармакопейных статей для Государственной фармакопеи России / И. А. Самылина, И. П. Рудакова. — Текст : непосредственный // Фармация . — 2012. — № 5. — С. 3-5.
150. Самылина, И. А. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств / И. А. Самылина, В. А. Куркин, Г. П. Яковлев. — Текст : непосредственный // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2016. — № 1. — С. 41-44.
151. Самылина, И. А. Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов / И. А. Самылина. —

Текст : непосредственный // «Традиционная медицина и питание. Теоретические и практические аспекты» : материалы Международного конгресса. — М., 1994. — С. 361.

152. Самылина, И. А. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация / И. А. Самылина, И. А. Баландина. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2004. — № 2. — С. 39-41.
153. Самылина, И. А. Совершенствование требований к качеству лекарственного растительного сырья плоды тмина, фенхеля и аниса обыкновенного / И. А. Самылина, В. М. Баева, Р. М. Кузнецов. — Текст : непосредственный // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2017. — № 3. — С. 134-143.
154. Самылина, И.А. Фармакогнозия. Атлас. Учебное пособие. В 3 томах. Том 2. Лекарственное растительное сырьё. Анатомо-диагностические признаки фармакопейного и нефармакопейного лекарственного растительного сырья / И.А. Самылина, О.Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 384.
155. Сергунова, Е. В. Изучение качественного и количественного состава биологически активных веществ в плодах малины различных способов консервации / Е. В. Сергунова, А. И. Марахова. — Текст : непосредственный // Аналитика. — 2018. — № 1. — С. 70-76. DOI: 10.22184/2227-572X.2018.38.1.70.76
156. Сергунова, Е. В. Исследования по стандартизации плодов шиповника и лекарственных форм на его основе : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02 / Сергунова Екатерина Вячеславовна. – М.; 2002. – 149 с. — Текст : непосредственный
157. Сладковский, А. Г. Совершенствование методов и средств воспроизведения и передачи единицы объёмного влагосодержания нефти и нефтепродуктов : дис. ... канд. техн. наук : 05.11.15 – метрология и метрологическое обеспечение / Сладковский Анатолий Геннадьевич. — Казань, 2017. — 178 с. — Текст : непосредственный.

158. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья / А. Н. Миронов, И. В. Сакаева, Е. И. Саканян [и др.]. — Текст : непосредственный // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2013. — № 2. — С. 52-56.
159. Современные подходы к структуре построения фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье / Е. И. Саканян, Н. Д. Бунятян, И. В. Сакаева [и др.]. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2015. — № 4. — С. 9-11.
160. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения / Е. И. Саканян, Е. Л. Ковалева, Л. Н. Фролова, В. В. Шелестова. — Текст : непосредственный // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 170-178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178>
161. Современная фитотерапия как наука и учебная дисциплина в медицинском и фармацевтическом образовании / В. А. Куркин, Е. В. Авдеева, А. В. Куркина [и др.]. — Текст : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. — 2016. — № 5 (65). — С. 149-152.
162. Содержание флавоноидов в витаминных сборах / В. Ю. Жилкина, А. И. Марахова, А. А. Сорокина, Е. В. Сергунова. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2018. — Т. 67, № 1. — С. 14-18. DOI: 10.29296/25419218-2018-01-03
163. Создание фармакопейных стандартов качества для государственной фармакопеи российской федерации / Е. И. Саканян, Т. Б. Шемерянкина, И. Г. Осипова [и др.]. — Текст : непосредственный // Химико-фармацевтический журнал. — 2017. — Т. 51, № 2. — С. 40-45.
164. Сорокина, А. А. Теоретическое и экспериментальное обоснование стандартизации настоев, отваров и сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья : автореф. дис. ... докт. фарм. наук : 15.00.02 /

- Сорокина Алла Анатольевна. – М.; 2002. – 46 с. — Текст : непосредственный
165. Сравнительный анализ номенклатуры лекарственного растительного сырья, используемого в отечественной и мировой фармакопейной практике / Л. Н. Фролова, Е. Л. Ковалева, Е. И. Саканян [и др.]. — Текст : непосредственный // Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения. — 2020. — Т. 10, № 1. — С. 29-40. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-29-40>
166. Стандартизация лекарственного растительного сырья морфологической группы «Плоды» по числовому показателю «Влажность» / Д. А. Жданов, В. Б. Браславский, В. А. Куркин, А. П. Поздеева. — Текст : непосредственный // «Роль метаболомики в совершенствовании биотехнологических средств производства» : сборник трудов II Международной научной конференции. — М. : ФГБНУ ВИЛАР, 2019. — С. 477-483.
167. Стандартизация лекарственного растительного сырья : учебное пособие для студентов фармацевтических факультетов медицинских вузов / В. А. Куркин, Е. В. Авдеева, О. Е. Правдивцева [и др.] / под общ. ред. В. А. Куркина. — Самара : Офорт, 2020. — 122 с. : ил. — Текст : непосредственный.
168. Темиргалиева, Э. М. Некоторые вопросы фармакотерапии и фитотерапии / Э. М. Темиргалиева. — Текст : непосредственный // СМЖ. — 2009. — № 1. — С. 134-135.
169. Теоретические основы и области применения : руководство по измерению влагосодержания. — Текст : электронный // Официальный сайт компании «Mettler Toledo» : [сайт]. — URL: <https://www.mt.com/ru/ru/home/library/guides/laboratory-weighing/guide-to-moisture-analysis.html> (дата обращения: 25.06.2021).
170. Терехин, А. А. Технология возделывания лекарственных растений : учебное пособие / А. А. Терехин, В. В. Вандышев. — М. : РУДН, 2008. —

- 201 с. : ил. Текст : непосредственный. Турищев, С. Н. Современная фитотерапия / С. Н. Турищев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 448 с. — Текст : непосредственный.
171. Устойчивость аскорбиновой кислоты в водных и водно-органических растворах для количественного определения / Г. Б. Голубицкий, Е. В. Будко, Е. М. Басова [и др.]. — Текст : непосредственный // Журнал аналитической химии. — 2007. — Т. 62, № 8. — С. 823-828.
172. Фармакогнозия. Конспект лекций для подготовки к экзамену / О. Н. Кошевой, В. Н. Ковалев, А. М. Ковалева [и др.] / под общ. ред. О. Н. Кошевого. — 9. — Х. : НФаУ, 2015. — 88 с. — Текст : непосредственный.
173. Фармацевтическая разработка – инструмент контроля качества оригинального лекарственного средства с анксиолитическим действием / Д. В. Юдина, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев [и др.]. — Текст : непосредственный // Фармация. — 2018. — Т. 67, № 8. — С. 27-36. DOI: 10.29296/25419218-2018-08-05
174. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». — Текст : электронный // Российская газета : [сайт]. — URL: <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> (дата обращения: 27.06.2021).
175. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». — Текст : электронный // Федеральные целевые программы (официальный сайт Департамента государственных целевых программ и капитальных вложений Минэкономразвития России) : [сайт]. — URL: <https://fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2016/350/> (дата обращения: 27.06.2021).
176. Филиппова, И. Фармакопея – гармонизация без потерь / И. Филиппова. — Текст : непосредственный // Ремедиум. — 2008. — № 12. — С. 8-9.
177. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации / Н. Н. Бойко, А. В. Бондарев, Е. Т. Жилиякова [и др.]. — Текст

- : непосредственный // Научный результат. — 2017. — Т. 3, № 4. — С. 30-38. DOI:10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38
178. Фитотерапия: методические рекомендации МЗ РФ № 2000/63 / А. А. Карпеев, Ю. И. Коршикова, Е. Е. Лесиовская, Е. И. Саканян / под общ. ред. А. А. Карпеева, Т. Л. Киселевой. — Текст : непосредственный // Фитотерапия: нормативные документы. — М. : ФНКЭЦ ТМДЛ Росздрава, 2006. — С. 9-42.
179. Хотим, Е.Н. Некоторые аспекты современной фитотерапии / Е.Н. Хотим, А. М. Жигальцов, Кумара Аппаду. — Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2016. — Т. 55, № 3. — С. 136-140.
180. Храбряя, К. Д. Определение влажности солодки корней инфракрасным термогравиметрическим методом / К. Д. Храбряя, Д. А. Жданов. — Текст : непосредственный // «Физика и медицина: создавая будущее»: сборник материалов IV научно-практической конференции студентов и молодых ученых научно-образовательного медицинского кластера «Нижеволжский» Самарского государственного медицинского университета и 100-летию кафедры медицинской физики. — Самара : НИЦ LJournal, 2020. — С. 194-197.
181. Хржановский, В. Г. Розы. Филогения и систематика. Опыт и перспективы использования / В. Г. Хржановский. — М. : Советская наука, 1958. — 497 с. — Текст : непосредственный.
182. Хусаинова, А. И. Фармакогностическое исследование цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) : дис. ... канд. фарм. наук : 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия / Хусаинова Алия Ильясовна. — Самара, 2015. — 206 с. — Текст : непосредственный
183. Шемерянкина, Т. Б. Требования к стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов на его основе / Т. Б. Шемерянкина, Т. А. Сокольская, Т. Д. Даргаева. — Текст :

- непосредственный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2010. — № 3. — С. 9-12.
184. Юзепчук, С. В. Род 760. Роза (Шиповник) — *Rosa L.* // Флора СССР : в 30 т. / гл. ред. В. Л. Комаров. — М.-Л. : Изд-во АН СССР, 1941. — Т. 10 / ред. тома Б. К. Шишкин, С. В. Юзепчук. — С. 431-506. — 673 с.
185. Яременко, К. В. Адаптогены в фитотерапии / К. В. Яременко. — Текст : непосредственный // I Российский фитотерапевтический съезд : сб. науч. тр. — М. : Федеральный научный клинико-экспериментального центр традиционных методов диагностики и лечения, 2008. — С. 363-364.
186. ASTM D6980-12. Standard Test Method for Determination of Moisture in Plastics by Loss in Weight. — Текст : электронный // ASTM (American Society for Testing and Materials) International : [сайт]. — URL: <https://www.astm.org/DATABASE.CART/HISTORICAL/D6980-12.htm> (дата обращения: 25.06.2021).
187. Bandelin, F. J. The stability of ascorbic acid in various liquid media / F. J. Bandelin, J. V. Tuschhoff. — Текст : непосредственный // Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific edition). — 1955. — Т. 44, № 4. — С. 241-244. DOI: 10.1002/jps.3030440419
188. Bauer, R. Quality criteria and standardization of phytopharmaceuticals: Can acceptable drug standards be achieved? / R. Bauer. — Текст : непосредственный // Drug Inform. J. — 1998. — № 32. — С. 101-110. <https://doi.org/10.1177/009286159803200114>
189. Barnes, J. Herbal medicine / J. Barnes, L. A. Anderson, J. D. Phillipson. — 3. — London : Pharmaceutical Press, 2007. — 720 с. — Текст : непосредственный.
190. Bruneton, J. Pharmacognosy Phytochemistry, Medicinal Plants / J. Bruneton. — 1. — Paris : Lavoisier, 1995. — 934 с. — Текст : непосредственный.
191. Choudhary, N. An overview of advances in the standardization of herbal drugs / N. Choudhary, B. S. Sekhon. — Текст : непосредственный // J Pharm Educ Res . — 2011. — № 2. — С. 55-70.

192. David, B. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends / B. David, JL Wolfender, D. A. Dias. — Текст : непосредственный // *Phytochemistry Reviews*. — 2015. — № 14. — С. 299-315. DOI: 10.1007/s11101-014-9367-z
193. Duke, A. J. Handbook of phytochemical constituent grass, herbs and other economic plants / A. J. Duke. — 2. — Boca Raton : CRC Press, 200. — 680 с. — Текст : непосредственный.
194. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition // EDQM – European Directorate for the Quality of Medicines : [сайт]. — URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition> (дата обращения: 22.06.2021).
195. Ernst, E. Herbal medicines : balancing benefits and risk / E. Ernst. — Текст : непосредственный // *Novartis Foundation symposium* 282. — 2007. — С. 154–218. <https://doi.org/10.1002/9780470319444.ch11>
196. Fluck, R. A. The acetylcholine system in plants / R. A. Fluck, M. J. Jaffe / под ред. Н. Smith. — Текст : непосредственный // *Commentaries in Plant Science*. — Oxford : Pergamon, 1976. — С. 119-136. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-02717-X>
197. Good Pharmacopoeial Practices. — Текст : электронный // (WHO) World Health Organization : [сайт]. — URL: https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex01.pdf?ua=1 (дата обращения: 25.06.2021).
198. Good Pharmacopoeial Practices. Revised draft for comments (Working document QAS/13.526/Rev. 6). — Текст : электронный // (WHO) World Health Organization : [сайт]. — URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GPhP-QAS13-526-Rev6-meeting_24072015.pdf (дата обращения: 26.06.2021).
199. Glombitza, K. W. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientific basis / K. W. Glombitza / под ред. Norman Grainger

- Bisset und Max Wichtl. — Stuttgart : medpharm Scientific Publ., 1994. — 566 с. — Текст : непосредственный.
200. Golub, E. Synthesis of test actions for capacitive moisture meter that is invariant to change of substance type / E. Golub, A. Zabplotny`j. — Текст : непосредственный // ТЕКА. — 2014. — Вып. 14, № 2. — С. 43-52.
201. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products. — Текст : электронный // (EMA) European Medicines Agency : [сайт]. — URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-herbal-substances-herbal-preparations_en.pdf (дата обращения: 25.06.2021).
202. Guideline on Quality of Combination Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products (Doc. Ref. EMEA/HMPC/CHMP/CVMP/214869/2006) — Текст : электронный // (EMA) European Medicines Agency : [сайт]. — URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-combination-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf (дата обращения: 26.06.2021).
203. Guideline on quality of herbal medicinal products / traditional herbal medicinal products. — Текст : электронный // (EMA) European Medicines Agency : [сайт]. — URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-herbal-medicinal-products-traditional-herbal-medicinal-products-revision-2_en.pdf (дата обращения: 25.06.2021).
204. Hartmann, E. Acetylcholine as a signaling systems in plants / E. Hartmann, R. Gupta / под ред. W. F. Boss and D. I. Morve. — Текст : непосредственный // Second Messengers in Plant Growth and Development. — New York : Allan Liss, 1989. — С. 257-287.
205. Heldt, H.-W. Plant Biochemistry / H.-W. Heldt, B. Piechulla. — Saint Louis : Elsevier Academic Press, 2011. — 622 с. — Текст : непосредственный.

206. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans / J. Brockmöller, T. Reum, S. Bauer [и др.]. — Текст : непосредственный // Pharmacopsychiatry. — 1997. — Т. 30, № 2. — С. 94-101. DOI: 10.1055/s-2007-979527. PMID: 9342768.
207. Japanese Pharmacopoeia 17th Edition. — Текст : электронный // (Pmda) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : [сайт]. — URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html> (дата обращения: 26.06.2021).
208. Kulma, A. Catecholamines are active compounds in plant / A. Kulma, J. Szopa. — Текст : непосредственный // Plant Sci. — 2007. — № 172. — С. 433-440.
209. Kunle, O. F. Standardization of herbal medicines – A review / O. F. Kunle, H. O. Egharevba, P. O. Ahmadu. — Текст : непосредственный // Int. J. Biodivers. Conserv. — 2012. — № 4. — С. 101-112. DOI: 10.5897/IJBC11.163
210. Ogata, Y. Ultraviolet spectra of L-ascorbic acid and cupric ascorbate complex / Y. Ogata, Y. Kosugi. — Текст : непосредственный // Tetrahedron. — 1970. — Т. 26, № 20. — С. 4711-4716. DOI: 10.1016/s0040-4020(01)93122-9
211. Patent No.: US 7,310,995 B2 USA, Int. C. G01N 5/02 (2006.01), G01N 17/00 (2006.01). Method and device for determination of moisture content and solid state phase of solids using moisture sorption gravimetry and near infrared or Raman spectroscopy : Appl. No.: 11/510,315 : Aug. 25, 2006 : Date of Patent: Dec. 25, 2007 / Dziki W. – 15 с. : ил. – Текст : непосредственный.
212. Patent No.: US 2011/0169507 A1 USA, Int. C. G01R 27/04 (2006.01). Methods and apparatus for the determination of moisture content : Appl. No.: 12/987,037 : Jan. 7, 2011 : Pub. Date: Jul. 14, 2011 / Mershin A., Karavas S. J., Karavas Y. G., Lagadinos C. J., Moran P. J. – 16 с. : ил. – Текст : непосредственный
213. Pawar, H. A. Recent Investigations in Phytopharmacology: An Overview / H. A. Pawar. — Текст : непосредственный // The Pharma Innovation . — 2013. — № 4. — С. 28-33.

214. Questions & answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/41500/2010 Rev. 5). — Текст : электронный // (EMA) European Medicines Agency : [сайт]. — URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-quality-herbal-medicinal-products/traditional-herbal-medicinal-products_en.pdf (дата обращения: 26.06.2021).
215. Salem, L. M. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed / L. M. Salem. — Текст : непосредственный // International Immunopharmacology. — 2005. — Т. 5, № 13-14. — С. 1749–1770. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.06.008.
216. Shukla, M. K. Electronic structures and spectra of two antioxidants: uric acid and ascorbic acid / M. K. Shukla, P. C. Mishra. — Текст : непосредственный // Journal of Molecular Structure. — 1996. — Т. 377, № 3. — С. 247-259. [https://doi.org/10.1016/0022-2860\(95\)09129-7](https://doi.org/10.1016/0022-2860(95)09129-7)
217. Simaan, J. A. Herbal medicine, what physicians need to know / J. A. Simaan. — Текст : непосредственный // J Med Liban.. — 2009. — № 57. — С. 215-217.
218. The British Pharmacopoeia 2021 // The British Pharmacopoeia official website : [сайт]. — URL: <https://www.pharmacopoeia.com/BP2021> (дата обращения: 26.06.2021).
219. The United States Pharmacopeia Online Edition // The United States Pharmacopeia official website : [сайт]. — URL: <https://login.usp.org/cas/login?service=https%3A%2F%2Fonline.uspnf.com%2Fcas%2Flogin> (дата обращения: 26.06.2021).
220. Thymoquinone exerts potent growth-suppressive activity on leukemia through DNA hypermethylation reversal in leukemia cells / J. Pang, N. Shen, F. Yan [и др.]. — Текст : непосредственный // Oncotarget. — 2017. — Вып. 8, № 21. — С. 34453-34467. DOI: 10.18632/oncotarget.16431

221. Tillotson, Al Constituents and Tissue Affinities in Herbal Medicine / Al Tillotson. — Текст : непосредственный // J Diet Suppl. — 2008. — № 3. — С. 238-247. DOI: 10.1080/19390210802414253.].
222. Tretyn, A. Acetylcholine in plants: presence, metabolism and mechanism of action / A. Tretyn, R. E. Kendrick. — Текст : непосредственный // Botanical Review. — 1991. — Т. 57, № 1. — С. 33-73.
223. Validation of Methods and Procedures in Pharmacopoeial Monographs in the Framework of a Drug Standardization Program / Olefir, V. Y, Sakanyan [и др.]. — Текст : непосредственный // Pharm. Chem. J. — 2019. — № 52. — С. 873–877. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-1919-5>
224. Wagner, H. Natural products chemistry and phytomedicine in the 21st century: New developments and challenges / H. Wagner. — Текст : непосредственный // Pure and Applied Chemistry. — 2005. — Т. 77, № 1. — С. 1-6. <https://doi.org/10.1351/pac200577010001>
225. Wagner, H. New approaches in phytopharmacological research / H. Wagner. — Текст : непосредственный // Pure and Applied Chemistry. — 1999. — Т. 71, № 9. — С. 1649-1654. <https://doi.org/10.1351/pac199971091649>
226. Wagner, H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals / H. Wagner, G. Ulrich-Merzenich. — Текст : непосредственный // Journal of Natural Remedies. — 2009. — № 2-3. — С. 97-110. DOI:10.1016/j.phymed.2008.12.018
227. Wessler, I. The non-neuronal cholinergic system: the biological role of non-neuronal acetylcholine in plants and humans / I. Wessler, H. Kilbinger, F. Kirkpatrick, C. Bittinger. — Текст : непосредственный // Japan J Pharmacology . — 2001. — № 85. — С. 2-10.
228. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. — Текст : электронный // (WHO) World Health Organization : [сайт]. — URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43510/9789241594448_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения: 25.06.2021).

229. WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories. — Текст : электронный // (WHO) World Health Organization : [сайт]. — URL: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodpracticesPharmaceuticalQualityControlLaboratoriesTRS957Annex1.pdf (дата обращения: 25.06.2021).
230. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. — Текст : электронный // (WHO) World Health Organization : [сайт]. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42783> (дата обращения: 26.06.2021).
231. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. — Текст : электронный // (WHO) World Health Organization : [сайт]. — URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43034> (дата обращения: 26.06.2021).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Метрологическая оценка экспериментальных данных определения влажности, полученных воздушно-тепловым и инфракрасным термогравиметрическим способами

Расторопши пятнистой плоды (измельчённые)									
Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\varepsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	5,478571	0,003448	0,058716	0,037836	0,129297	5,424268	5,532875	0,022193
ИК ТГ (10,0)±1,0	7	5,722857	0,002190	0,046803	0,030159	0,103062	5,679572	5,766142	0,017690
ИК ТГ (3,0)	7	5,398571	0,008581	0,092633	0,059692	0,203985	5,312900	5,484243	0,035012

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (10,0)±1,0	12	-8,60758	0,000002	0,256770	0,621530
ИК ТГ (3,0)	12	1,929887	0,077597	1,021805	0,332040

Расторопши пятнистой плоды (цельные)									
Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\varepsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	5,091429	0,000514	0,022678	0,014613	0,049938	5,070455	5,112402	0,008571
ИК ТГ (3,0)	7	2,827143	0,003524	0,059362	0,038252	0,130718	2,772242	2,882043	0,022437
ИК ТГ (12,0)	7	4,788571	0,004548	0,067436	0,043455	0,148499	4,726203	4,850939	0,025488

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (3,0)	7	94,27401	0,00000	3,999053	0,068684
ИК ТГ (12,0)	7	11,26237	0,00000	1,539412	0,238415

Тмина обыкновенного плоды (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	7,51857	0,001848	0,042984	0,027699	0,094653	7,478818	7,55832	0,016246
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	7,93571	0,000595	0,024398	0,015722	0,053725	7,913150	7,95828	0,009221
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	8,75000	2,372167	1,540184	0,992484	3,391587	7,325567	10,17443	0,582135
ИК ТГ (1-2)	7	10,23571	0,151395	0,389095	0,250731	0,856814	9,875861	10,59557	0,147064

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	-22,3298	0,000000	3,242026	0,096940
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	-2,1145	0,056077	11,35906	0,005567
ИК ТГ (1-2)	7	-18,3642	0,000000	14,56524	0,002455

Укропа пахучего плоды (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	8,231429	0,002048	0,045251	0,029159	0,099645	8,189579	8,273278	0,017103
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	9,197143	0,002457	0,049570	0,031942	0,109155	9,151299	9,242987	0,018736
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	9,811429	0,003781	0,061489	0,039623	0,135404	9,754560	9,868297	0,023241
ИК ТГ (1-2)	7	7,918571	0,044948	0,212009	0,136617	0,466857	7,722496	8,114647	0,080132

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	-38,0681	0,000000	0,128906	0,725807
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	-54,7552	0,000000	0,255331	0,622498
ИК ТГ (1-2)	7	3,8183	0,002447	7,247925	0,019590

Кориандра посевного плоды (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	6,851429	0,000814	0,028536	0,018388	0,062837	6,825037	6,877820	0,010785
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	7,235714	0,000429	0,020702	0,013340	0,045587	7,216568	7,254860	0,007825
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	7,597143	0,010090	0,100451	0,064730	0,221201	7,504241	7,690045	0,037967
ИК ТГ (1-2)	7	6,692857	0,033424	0,182822	0,117809	0,402586	6,523775	6,861939	0,069100

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	-28,8398	0,000000	2,009209	0,181786
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	-18,8935	0,000000	3,750105	0,076707
ИК ТГ (1-2)	7	2,2674	0,042641	6,405287	0,026377

Фенхеля обыкновенного плоды (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	9,45000	0,001167	0,034157	0,022010	0,075215	9,41841	9,48159	0,012910
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	10,94857	0,000881	0,029681	0,019126	0,065359	10,92112	10,97602	0,011218
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	10,11429	0,052729	0,229627	0,147970	0,505654	9,90192	10,32666	0,086791
ИК ТГ (1-2)	7	8,29857	0,329048	0,573627	0,369641	1,263164	7,76806	8,82909	0,216811

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	-87,6197	0,000000	0,56491	0,466773
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	-7,5706	0,000007	14,14205	0,002718
ИК ТГ (1-2)	7	5,3014	0,000188	9,16758	0,010509

Аниса обыкновенный (степень измельчения 1 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	6,541429	0,001081	0,032878	0,021186	0,072399	0,021186	0,072399	0,012427
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	7,491429	0,002181	0,046701	0,030094	0,102838	0,030094	0,102838	0,017651
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	8,747143	0,030657	0,175092	0,112828	0,385564	0,112828	0,385564	0,066178
ИК ТГ (1-2)	7	6,867143	0,085257	0,291988	0,188155	0,642977	0,188155	0,642977	0,110361

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (4,5±0,5)	7	-44,0085	0,000000	1,767889	0,208366
ИК ТГ (10,0±1,0)	7	-32,7573	0,000000	5,793448	0,033096
ИК ТГ (1-2)	7	-2,9328	0,012538	5,129997	0,042827

Дуба черешчатого кора (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,900000	0,001740	0,041713	0,029146	0,073204	7,871977	7,928023	0,012577
ИК ТГ (1,0)	11	9,523636	0,009565	0,097803	0,068337	0,171638	9,457931	9,589341	0,029489
ИК ТГ (1,5)	11	9,010909	0,004569	0,067595	0,047230	0,118625	8,965498	9,056320	0,020381
ИК ТГ (2)	11	8,798182	0,002556	0,050560	0,035327	0,088730	8,764215	8,832149	0,015245

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1,0)	20	-50,6455	0,000000	10,46094	0,004157
ИК ТГ (1,5)	20	-46,3865	0,000000	4,15400	0,054980
ИК ТГ (2)	20	-45,4475	0,000000	0,24855	0,623539

Дуба черешчатого кора (степень измельчения 3,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВГ (1-2)	11	7,791818	0,002296	0,047920	0,033483	0,084097	7,759625	7,824012	0,014449
ИК ТГ (1,0)	11	9,122727	0,030622	0,174991	0,122269	0,307097	9,005167	9,240288	0,052762
ИК ТГ (1,5)	11	8,890000	0,014260	0,119415	0,083437	0,209566	8,809776	8,970224	0,036005
ИК ТГ (2)	11	8,618182	0,002676	0,051734	0,036147	0,090789	8,583427	8,652937	0,015598

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1,0)	20	-24,3291	0,000000	11,76883	0,002648
ИК ТГ (1,5)	20	-28,3066	0,000000	6,80380	0,016818
ИК ТГ (2)	20	-38,8660	0,000000	0,22625	0,639470

Крушины обыкновенной кора (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВГ (1-2)	11	7,839091	0,003249	0,057001	0,039827	0,100033	7,800797	7,877385	0,017186
ИК ТГ (1,0)	11	9,352727	0,115142	0,339326	0,237093	0,595494	9,124765	9,580689	0,102310
ИК ТГ (1,5)	11	8,934545	0,023947	0,154749	0,108126	0,271574	8,830584	9,038507	0,046659
ИК ТГ (2)	11	8,946364	0,005225	0,072287	0,050508	0,126859	8,897800	8,994927	0,021795

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1,0)	20	-14,5901	0,000000	6,674056	0,017752
ИК ТГ (1,5)	20	-22,0311	0,000000	6,043576	0,023202
ИК ТГ (2)	20	-39,8926	0,000000	0,792153	0,384031

Крушина обыкновенная (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	8,167273	0,002722	0,052171	0,036453	0,091557	8,132224	8,202322	0,015730
ИК ТГ (1,0)	11	9,695455	0,029627	0,172126	0,120267	0,302069	9,579819	9,811090	0,051898
ИК ТГ (1,5)	11	9,352727	0,006482	0,080510	0,056254	0,141289	9,298640	9,406814	0,024275
ИК ТГ (2)	11	9,166364	0,001025	0,032023	0,022375	0,056198	9,144850	9,187877	0,009655

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1,0)	20	-28,1800	0,000000	9,538130	0,005795
ИК ТГ (1,5)	20	-40,9828	0,000000	1,960374	0,176796
ИК ТГ (2)	20	-54,1307	0,000000	2,428655	0,134819

Шиповника плоды (степень измельчения 3,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	5,120000	0,007760	0,088091	0,061551	0,154594	5,060820	5,179180	0,026560
ИК ТГ (5)	11	4,530000	0,008420	0,091761	0,064115	0,161034	4,468354	4,591646	0,027667
ИК ТГ (6)	11	4,665455	0,006067	0,077893	0,054425	0,136697	4,613126	4,717784	0,023486
ИК ТГ (7)	11	4,900000	0,004180	0,064653	0,045174	0,113462	4,856566	4,943434	0,019494

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (5)	20	15,38364	0,000000	0,128876	0,723362
ИК ТГ (6)	20	12,82051	0,000000	0,016044	0,900470
ИК ТГ (7)	20	6,677546	0,000002	0,947418	0,342004

Шиповника плоды (степень измельчения 5,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	5,004545	0,008547	0,092451	0,064597	0,162246	4,942436	5,066655	0,027875
ИК ТГ (5)	11	4,910909	0,003889	0,062363	0,043574	0,109442	4,869013	4,952805	0,018803
ИК ТГ (6)	11	4,511818	0,005936	0,077048	0,053835	0,135214	4,460057	4,563580	0,023231
ИК ТГ (7)	11	4,240909	0,005429	0,073682	0,051483	0,129308	4,191409	4,290410	0,022216

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (5)	20	2,784801	0,011435	2,664358	0,118265
ИК ТГ (6)	20	13,57889	0,000000	0,250901	0,621909
ИК ТГ (7)	20	21,42327	0,000000	0,829612	0,373232

Аллея корни (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, з)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,080909	6,049765	6,112053	0,002149	0,046358	0,032391	0,081356	0,013978
ИК ТГ (2)	11	7,032727	6,994359	7,071096	0,003262	0,057112	0,039905	0,100228	0,017220
ИК ТГ (2,5)	11	7,603636	7,566199	7,641074	0,003105	0,055727	0,038937	0,097796	0,016802
ИК ТГ (3)	11	7,692727	7,666520	7,718935	0,001522	0,039010	0,027257	0,068461	0,011762

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (2)	20	-42,9156	0,000000	0,746919	0,397701
ИК ТГ (2,5)	20	-69,6708	0,000000	0,373320	0,548082
ИК ТГ (3)	20	-88,2319	0,000000	0,329876	0,572136

Аллея корни (степень измельчения 3,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВГ	11	5,579091	5,549432	5,608750	0,001949	0,044149	0,030847	0,077478	0,013311
ИК ТГ (2,5)	11	7,632727	7,604529	7,660926	0,001762	0,041974	0,029328	0,073662	0,012656
ИК ТГ (3)	11	7,305455	7,281351	7,329558	0,001287	0,035879	0,025069	0,062965	0,010818

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (2,5)	20	-111,810	0,000000	0,002357	0,961764
ИК ТГ (3)	20	-100,647	0,000000	0,365642	0,552189

Льна посевного семени (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВГ	7	5,930000	5,901745	5,958255	0,000933	0,030551	0,019687	0,067274	0,011547
ИК ТГ (5)	7	5,978571	5,911788	6,045355	0,005214	0,072210	0,046532	0,159011	0,027293
ИК ТГ (6)	7	6,025714	5,917351	6,134078	0,013729	0,117169	0,075503	0,258014	0,044286

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (5)	12	-1,63899	0,127149	3,050645	0,106226
ИК ТГ (6)	12	-2,09137	0,058433	16,14644	0,001705

Льна посевного семени (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	7	5,861429	5,839137	5,883720	0,000581	0,024103	0,015532	0,053076	0,009110
ИК ТГ (5)	7	5,932857	5,906855	5,958860	0,000790	0,028115	0,018117	0,061912	0,010627
ИК ТГ (6)	7	5,942857	5,845314	6,040400	0,011124	0,105469	0,067964	0,232251	0,039864

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (5)	12	-5,10310	0,000260	0,253786	0,623542
ИК ТГ (6)	12	-1,99134	0,069706	25,70134	0,000275

Девясила высокого корневища и корни (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	8,727273	8,670817	8,783728	0,007062	0,084035	0,058716	0,147475	0,025337
ИК ТГ (2,5)	11	8,823636	8,624339	9,022933	0,088005	0,296657	0,207279	0,520614	0,089445
ИК ТГ (3)	11	8,543636	8,487648	8,599625	0,006945	0,083339	0,058231	0,146255	0,025128
ИК ТГ (3,5)	11	8,030000	7,983069	8,076931	0,004880	0,069857	0,048810	0,122594	0,021063

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (2,5)	20	-1,03656	0,312312	7,460731	0,012861
ИК ТГ (3)	20	5,146100	0,000049	0,188909	0,668480
ИК ТГ (3,5)	20	21,16235	0,000000	0,011523	0,915585

Девясила высокого корневища и корни (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	8,183636	8,137260	8,230013	0,004765	0,069032	0,048234	0,121147	0,020814
ИК ТГ (2)	11	8,751818	8,685461	8,818176	0,009756	0,098774	0,069015	0,173342	0,029782
ИК ТГ (2,5)	11	9,202727	9,155884	9,249570	0,004862	0,069727	0,048719	0,122366	0,021023
ИК ТГ (3)	11	8,900909	8,822422	8,979396	0,013649	0,116829	0,081631	0,205028	0,035225

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (2)	20	-15,6377	0,000000	3,247658	0,086619
ИК ТГ (2,5)	20	-34,4475	0,000000	0,132074	0,720105
ИК ТГ (3)	20	-17,5307	0,000000	2,537858	0,126828

Девясила высокого корневища и корни (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	8,077273	8,040959	8,113587	0,002922	0,054054	0,037768	0,094861	0,016298
ИК ТГ (1,5)	11	9,236364	9,183102	9,289625	0,006285	0,079281	0,055395	0,139133	0,023904
ИК ТГ (2)	11	9,364545	9,284413	9,444678	0,014227	0,119278	0,083342	0,209325	0,035964
ИК ТГ (2,5)	11	9,132727	9,017611	9,247844	0,029362	0,171353	0,119727	0,300713	0,051665

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1,5)	20	-40,0634	0,000000	2,270503	0,147490
ИК ТГ (2)	20	-32,6022	0,000000	7,242847	0,014044
ИК ТГ (2,5)	20	-19,4825	0,000000	8,094887	0,010004

Солодки корни (степень измельчения 0,2 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,747273	6,690261	6,804285	0,007202	0,084864	0,059296	0,148930	0,025587
ИК ТГ (1)	11	7,821818	7,757183	7,886453	0,009256	0,096210	0,067224	0,168842	0,029008
ИК ТГ (1,5)	11	7,527273	7,462132	7,592413	0,009402	0,096963	0,067750	0,170164	0,029235
ИК ТГ (2)	11	7,326364	7,290152	7,362576	0,002905	0,053902	0,037662	0,094595	0,016252

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1)	20	-27,7799	0,000000	0,062651	0,804908
ИК ТГ (1,5)	20	-20,0766	0,000000	0,285176	0,599214
ИК ТГ (2)	20	-19,1041	0,000000	2,857414	0,106481

Солодки корни (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,260000	6,239623	6,280377	0,000920	0,030332	0,021193	0,053230	0,009145
ИК ТГ (1,5)	11	7,074545	7,038572	7,110519	0,002867	0,053547	0,037414	0,093971	0,016145
ИК ТГ (2)	11	6,826364	6,773956	6,878771	0,006085	0,078009	0,054506	0,136901	0,023521
ИК ТГ (2,5)	11	6,602727	6,558358	6,647096	0,004362	0,066044	0,046146	0,115903	0,019913

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1,5)	20	-43,8984	0,000000	5,316838	0,031959
ИК ТГ (2)	20	-22,4426	0,000000	7,867110	0,010939
ИК ТГ (2,5)	20	-15,6406	0,000000	7,186017	0,014372

Солодки корни (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	Доверительный интервал \bar{X}		S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		$\bar{\epsilon}$
			-95,00%	+95,00%			-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,532727	6,513704	6,551750	0,000802	0,028316	0,019785	0,049693	0,008538
ИК ТГ (1)	11	7,286364	7,242694	7,330034	0,004225	0,065003	0,045419	0,114077	0,019599
ИК ТГ (1,5)	11	7,063636	7,027800	7,099473	0,002845	0,053343	0,037272	0,093613	0,016083
ИК ТГ (2)	11	6,970909	6,921683	7,020135	0,005369	0,073274	0,051198	0,128591	0,022093

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ИК ТГ (1)	20	-35,2527	0,000000	6,203725	0,021658
ИК ТГ (1,5)	20	-29,1563	0,000000	5,155341	0,034379
ИК ТГ (2)	20	-18,5002	0,000000	13,59292	0,001461

Береза бородавчатая (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	6,794545	0,001747	0,041800	0,029207	0,073357	6,766464	6,822627	0,012603
ИК ТГ (1,0)	11	8,017273	0,013742	0,117226	0,081907	0,205723	7,938520	8,096026	0,035345
ИК ТГ (1,5)	11	7,777273	0,019182	0,138498	0,096771	0,243056	7,684228	7,870317	0,041759
ИК ТГ (2,0)	11	7,672727	0,001982	0,044518	0,031105	0,078125	7,642820	7,702635	0,013423

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-32,5846	0,000000	12,97127	0,001782
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-22,5296	0,000000	11,74038	0,002673
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-47,6957	0,000000	0,23436	0,633566

Береза бородавчатая (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	6,728182	0,000616	0,024827	0,017347	0,043569	6,711503	6,744861	0,007486
ИК ТГ (1,0)	11	8,165455	0,028447	0,168663	0,117848	0,295993	8,052145	8,278764	0,050854
ИК ТГ (1,5)	11	7,960000	0,003020	0,054955	0,038398	0,096442	7,923081	7,996919	0,016569
ИК ТГ (2,0)	11	7,751818	0,004976	0,070543	0,049290	0,123799	7,704427	7,799210	0,021270

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-27,9615	0,000000	36,31944	0,000007
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-67,7500	0,000000	8,13699	0,009841
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-45,3973	0,000000	11,91100	0,002524

Береза бородавчатая (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	6,776364	0,002725	0,052206	0,036477	0,091618	6,741291	6,811436	0,015741
ИК ТГ (1,0)	11	8,100000	0,020040	0,141563	0,098912	0,248433	8,004897	8,195103	0,042683
ИК ТГ (1,5)	11	7,740000	0,019360	0,139140	0,097220	0,244182	7,646524	7,833476	0,041952
ИК ТГ (2,0)	11	7,602727	0,004582	0,067689	0,047296	0,118790	7,557253	7,648201	0,020409

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-29,0956	0,000000	9,42564	0,006040
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-21,5058	0,000000	42,90006	0,000002
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-32,0619	0,000000	1,89059	0,184344

Мята перечная (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,784545	0,005827	0,076337	0,053338	0,133966	7,733262	7,835829	0,023016
ИК ТГ (1,0)	11	9,351818	0,003436	0,058621	0,040959	0,102875	9,312436	9,391200	0,017675
ИК ТГ (1,5)	11	9,409091	0,002249	0,047425	0,033136	0,083227	9,377231	9,440951	0,014299
ИК ТГ (2,0)	11	9,190000	0,001640	0,040497	0,028296	0,071069	9,162794	9,217206	0,012210

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-54,0070	0,000000	0,520654	0,478914
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-59,9543	0,000000	2,519851	0,128106
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-53,9426	0,000000	3,667458	0,069897

Мята перечная (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,884545	0,002807	0,052984	0,037021	0,092983	7,848951	7,920140	0,015975
ИК ТГ (1,0)	11	9,548182	0,004916	0,070117	0,048992	0,123050	9,501077	9,595287	0,021141
ИК ТГ (1,5)	11	9,467273	0,004222	0,064976	0,045400	0,114028	9,423622	9,510924	0,019591
ИК ТГ (2,0)	11	9,158182	0,004436	0,066606	0,046539	0,116889	9,113435	9,202928	0,020082

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-62,7833	0,000000	1,145970	0,297144
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-62,6113	0,000000	0,723003	0,405225
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-49,6322	0,000000	0,695874	0,414027

Мята перечная (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,875455	0,002767	0,052605	0,036756	0,092318	7,840114	7,910795	0,015861
ИК ТГ (1,0)	11	9,723636	0,002425	0,049249	0,034411	0,086429	9,690550	9,756722	0,014849
ИК ТГ (1,5)	11	9,401818	0,003156	0,056182	0,039255	0,098595	9,364075	9,439561	0,016939
ИК ТГ (2,0)	11	9,180909	0,001729	0,041582	0,029054	0,072974	9,152974	9,208844	0,012538

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	9,77	0,000000	0,001525	0,969237
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	9,69	0,000000	0,179411	0,676400
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	9,72	0,000000	0,257140	0,617637

Подорожник большой (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,740909	0,011089	0,105305	0,073578	0,184803	7,670164	7,811654	0,031751
ИК ТГ (1,0)	11	9,591818	0,019496	0,139629	0,097561	0,245040	9,498014	9,685622	0,042100
ИК ТГ (1,5)	11	9,141818	0,025816	0,160675	0,112266	0,281973	9,033875	9,249761	0,048445
ИК ТГ (2,0)	11	8,907273	0,005122	0,071567	0,050005	0,125595	8,859193	8,955352	0,021578

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-35,1014	0,000000	1,113663	0,303869
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-24,1858	0,000000	1,862028	0,187549
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-30,3827	0,000000	2,314541	0,143823

Подорожник большой (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,673636	0,002025	0,045005	0,031446	0,078981	7,643402	7,703871	0,013570
ИК ТГ (1,0)	11	9,372727	0,007662	0,087532	0,061160	0,153613	9,313923	9,431532	0,026392
ИК ТГ (1,5)	11	9,167273	0,002302	0,047977	0,033523	0,084197	9,135041	9,199504	0,014466
ИК ТГ (2,0)	11	8,897273	0,012502	0,111812	0,078125	0,196222	8,822157	8,972389	0,033712

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-57,2548	0,000000	4,82156	0,040069
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-75,3068	0,000000	0,04848	0,827965
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-33,6711	0,000000	14,82395	0,000998

Душица обыкновенная (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,794545	0,003407	0,058372	0,040785	0,102439	7,755331	7,833760	0,017600
ИК ТГ (1,0)	11	9,226364	0,002065	0,045447	0,031755	0,079757	9,195832	9,256896	0,013703
ИК ТГ (1,5)	11	9,132727	0,004862	0,069727	0,048719	0,122366	9,085884	9,179570	0,021023
ИК ТГ (2,0)	11	9,008182	0,001896	0,043547	0,030427	0,076423	8,978926	9,037437	0,013130

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-64,1922	0,000000	0,416291	0,526127
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-48,8071	0,000000	0,695470	0,414160
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-55,2711	0,000000	1,019134	0,324783

Душица обыкновенная (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,840909	0,001249	0,035342	0,024694	0,062024	7,817166	7,864652	0,010656
ИК ТГ (1,0)	11	9,278182	0,012696	0,112678	0,078730	0,197743	9,202484	9,353880	0,033974
ИК ТГ (1,5)	11	9,074545	0,005187	0,072023	0,050324	0,126395	9,026160	9,122931	0,021716
ИК ТГ (2,0)	11	8,916364	0,002185	0,046749	0,032664	0,082041	8,884957	8,947770	0,014095

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-40,3663	0,000000	10,69523	0,003828
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-50,9992	0,000000	5,43956	0,030248
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-60,8631	0,000000	1,42781	0,246100

Звербой продырявленный (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,567273	0,001682	0,041010	0,028654	0,071970	7,539722	7,594824	0,012365
ИК ТГ (1,0)	11	9,169091	0,011309	0,106344	0,074305	0,186627	9,097648	9,240534	0,032064
ИК ТГ (1,5)	11	8,900000	0,004860	0,069714	0,048710	0,122343	8,853166	8,946834	0,021019
ИК ТГ (2,0)	11	8,703636	0,002105	0,045885	0,032061	0,080526	8,672810	8,734462	0,013835

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-46,6111	0,000000	8,663922	0,008034
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-54,6498	0,000000	4,175652	0,054407
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-61,2421	0,000000	0,009120	0,924871

Зверобой продырявленный (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	7,366364	0,004185	0,064695	0,045204	0,113536	7,322901	7,409826	0,019506
ИК ТГ (1,0)	11	8,924545	0,025147	0,158579	0,110802	0,278295	8,818011	9,031080	0,047813
ИК ТГ (1,5)	11	8,711818	0,003576	0,059803	0,041785	0,104950	8,671642	8,751994	0,018031
ИК ТГ (2,0)	11	8,613636	0,003165	0,056262	0,039311	0,098737	8,575839	8,651434	0,016964

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-30,1744	0,000000	10,85705	0,003618
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-50,6505	0,000000	0,03226	0,859256
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-48,2489	0,000000	0,07010	0,793908

Эхинаcea пурпурная (степень измельчения 1 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	8,68909	0,003969	0,063001	0,044020	0,110562	8,64677	8,73142	0,018995
ИК ТГ (1,0)	11	10,85818	0,013636	0,116775	0,081593	0,204932	10,77973	10,93663	0,035209
ИК ТГ (1,5)	11	10,43091	0,000949	0,030807	0,021526	0,054065	10,41021	10,45161	0,009289
ИК ТГ (2,0)	11	10,23818	0,001796	0,042384	0,029614	0,074380	10,20971	10,26666	0,012779

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-54,2189	0,000000	8,540501	0,008422
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-82,3753	0,000000	3,520537	0,075283
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-67,6638	0,000000	0,875624	0,360565

Эхинаcea пурпурная (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ (1-2)	11	8,68727	0,001862	0,043149	0,030149	0,075723	8,65828	8,71626	0,013010
ИК ТГ (1,0)	11	10,66000	0,001680	0,040988	0,028639	0,071931	10,63246	10,68754	0,012358
ИК ТГ (1,5)	11	10,26455	0,004707	0,068610	0,047939	0,120405	10,21845	10,31064	0,020687
ИК ТГ (2,0)	11	9,91636	0,005585	0,074736	0,052219	0,131157	9,86616	9,96657	0,022534

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-109,939	0,000000	0,013379	0,909070
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-64,543	0,000000	2,137508	0,159271
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-47,237	0,000000	7,066888	0,015089

Календула лекарственная (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	9,81273	0,002902	0,053869	0,037639	0,094536	9,77654	9,84892	0,016242
ИК ТГ (1,0)	11	10,28909	0,008749	0,093537	0,065356	0,164150	10,22625	10,35193	0,028202
ИК ТГ (1,5)	11	11,32000	0,007580	0,087063	0,060833	0,152790	11,26151	11,37849	0,026251
ИК ТГ (2,0)	11	11,04818	0,020696	0,143862	0,100519	0,252469	10,95153	11,14483	0,043376

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-14,6371	0,000000	4,49667	0,046657
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-48,8281	0,000000	6,18633	0,021820
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-26,6737	0,000000	20,50543	0,000205

Календула лекарственная (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	9,24545	0,005227	0,072300	0,050517	0,126881	9,19688	9,29403	0,021799
ИК ТГ (1,0)	11	11,51364	0,007865	0,088687	0,061967	0,155640	11,45406	11,57322	0,026740
ИК ТГ (1,5)	11	11,04545	0,006227	0,078913	0,055138	0,138487	10,99244	11,09847	0,023793
ИК ТГ (2,0)	11	10,67455	0,001647	0,040587	0,028359	0,071227	10,64728	10,70181	0,012237

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-60,3407	0,000000	0,284427	0,600338
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-51,3143	0,000000	0,116275	0,737058
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-53,5467	0,000000	2,175111	0,157536

Липа сердцевидная (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	7,660000	0,001260	0,035496	0,024802	0,062294	7,636153	7,683847	0,010703
ИК ТГ (1,0)	11	9,168182	0,008716	0,093361	0,065233	0,163843	9,105461	9,230903	0,028150
ИК ТГ (1,5)	11	8,720000	0,010760	0,103730	0,072478	0,182040	8,650313	8,789687	0,031276
ИК ТГ (2,0)	11	8,497273	0,004442	0,066647	0,046567	0,116961	8,452499	8,542047	0,020095

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	9,168182	0,000000	8,46876	0,008656
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	8,720000	0,000000	21,10250	0,000176
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	8,497273	0,000000	7,45204	0,012906

Липа сердцевидная (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	7,836364	0,002165	0,046534	0,032514	0,081665	7,805101	7,867626	0,014031
ИК ТГ (1,0)	11	9,268182	0,001276	0,035726	0,024963	0,062697	9,244181	9,292183	0,010772
ИК ТГ (1,5)	11	8,901818	0,002576	0,050758	0,035465	0,089077	8,867719	8,935918	0,015304
ИК ТГ (2,0)	11	8,664545	0,001347	0,036705	0,025647	0,064415	8,639887	8,689204	0,011067

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-80,9450	0,000000	0,24944	0,622922
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-51,3167	0,000000	0,03926	0,844934
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-46,3447	0,000000	0,18668	0,670313

Липа сердцевидная (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	8,191818	0,000996	0,031565	0,022055	0,055395	8,170612	8,213024	0,009517
ИК ТГ (1,0)	11	9,585455	0,003147	0,056101	0,039198	0,098453	9,547766	9,623143	0,016915
ИК ТГ (1,5)	11	9,240000	0,002100	0,045826	0,032019	0,080421	9,209214	9,270786	0,013817
ИК ТГ (2,0)	11	8,903636	0,002685	0,051821	0,036208	0,090943	8,868822	8,938450	0,015625

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,0)	20	-68,2943	0,000000	5,07784	0,036241
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-59,4189	0,000000	1,36170	0,257680
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-37,0009	0,000000	1,94755	0,178948

Пижма обыкновенная (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,679091	0,001849	0,043001	0,030046	0,075464	6,650202	6,707979	0,012965
ИК ТГ (1,5)	11	7,878182	0,003736	0,061126	0,042710	0,107272	7,837117	7,919247	0,018430
ИК ТГ (2,0)	11	7,812727	0,003822	0,061821	0,043195	0,108491	7,771195	7,854259	0,018640
ИК ТГ (2,5)	11	7,639091	0,001409	0,037538	0,026228	0,065876	7,613873	7,664309	0,011318

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-53,2132	0,000000	2,939130	0,101913
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-49,9280	0,000000	2,061768	0,166492
ВТ и ИК ТГ (2,5)	20	-55,7802	0,000000	0,643944	0,431719

Пижма обыкновенная (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,520909	0,001509	0,038847	0,027143	0,068174	6,494811	6,547007	0,011713
ИК ТГ (1,5)	11	7,910000	0,005820	0,076289	0,053304	0,133882	7,858748	7,961252	0,023002
ИК ТГ (2,0)	11	7,702727	0,004562	0,067541	0,047192	0,118530	7,657352	7,748102	0,020364
ИК ТГ (2,5)	11	7,481818	0,001396	0,037368	0,026110	0,065578	7,456714	7,506922	0,011267

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-53,8148	0,000000	5,201233	0,033671
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-50,3060	0,000000	2,729574	0,114120
ВТ и ИК ТГ (2,5)	20	-59,1251	0,000000	0,005525	0,941486

Ромашка аптечная (степень измельчения 2,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,543636	0,002885	0,053716	0,037533	0,094269	6,507549	6,579724	0,016196
ИК ТГ (1,5)	11	7,970000	0,002560	0,050596	0,035353	0,088793	7,936009	8,003991	0,015255
ИК ТГ (2,0)	11	7,526364	0,006645	0,081520	0,056959	0,143062	7,471598	7,581129	0,024579
ИК ТГ (2,5)	11	7,402727	0,005442	0,073769	0,051543	0,129459	7,353169	7,452286	0,022242

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-64,1076	0,000000	0,123028	0,729441
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-33,3858	0,000000	6,907036	0,016114
ВТ и ИК ТГ (2,5)	20	-31,2237	0,000000	2,486310	0,130527

Ромашка аптечная (степень измельчения 1,0 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,379091	0,003129	0,055938	0,039085	0,098168	6,341511	6,416671	0,016866
ИК ТГ (1,5)	11	7,805455	0,004667	0,068317	0,047735	0,119893	7,759558	7,851351	0,020598
ИК ТГ (2,0)	11	7,495455	0,003387	0,058200	0,040666	0,102138	7,456355	7,534554	0,017548
ИК ТГ (2,5)	11	7,290909	0,003449	0,058729	0,041035	0,103065	7,251454	7,330364	0,017707

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-53,5773	0,000000	1,194235	0,287466
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-45,8669	0,000000	0,000572	0,981159
ВТ и ИК ТГ (2,5)	20	-37,2865	0,000000	0,071932	0,791291

Ромашка аптечная (степень измельчения 0,5 мм)

Способ (навеска, г)	Выборка	\bar{X}	S^2	S	Доверительный интервал $S_{\bar{x}}$		Доверительный интервал \bar{X}		$\bar{\epsilon}$
					-95,00%	+95,00%	-95,00%	+95,00%	
ВТ	11	6,445455	0,003867	0,062187	0,043451	0,109135	6,403676	6,487233	0,018750
ИК ТГ (1,5)	11	7,550909	0,008529	0,092353	0,064529	0,162074	7,488865	7,612953	0,027846
ИК ТГ (2,0)	11	7,352727	0,002682	0,051786	0,036184	0,090881	7,317937	7,387518	0,015614
ИК ТГ (2,5)	11	7,113636	0,003745	0,061200	0,042762	0,107402	7,072522	7,154751	0,018453

Оценка различий – критерий Стьюдента (t)

Сравнение	Число степеней свободы (f)	Критерий Стьюдента (t)	Уровень значимости (p)	Критерий Левина (F)	p-Левина
ВТ и ИК ТГ (1,5)	20	-32,1045	0,000000	1,191008	0,288773
ВТ и ИК ТГ (2,0)	20	-36,9354	0,000000	0,439500	0,515327
ВТ и ИК ТГ (2,5)	20	-25,1620	0,000000	0,076955	0,784463

**Приложение 2. Патент на изобретение «Способ определения влажности
воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов
расторопши пятнистой»**



**Приложение 3. Патент на изобретение «Способ определения влажности
воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов
эфиромасличных растений семейства Сельдерейных»**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2725133

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУШНО-
СУХОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО
СЫРЬЯ ПЛОДОВ ЭФИРОМАСЛИЧНЫХ РАСТЕНИЙ
СЕМЕЙСТВА СЕЛЬДЕРЕЙНЫХ**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Самарский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2019145632

Приоритет изобретения **30 декабря 2019 г.**

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **30 июня 2020 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **30 декабря 2039 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 *Г.П. Ивлиев*



Приложение 4. Акты о внедрении результатов диссертационного исследования

«Утверждаю»

Генеральный директор

ЗАО «Самаралектравы»



Н.Д. ЛУЖНОВ

08 _____ 2019 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» в ЗАО «Самаралектравы»

Комиссия в составе сотрудников ЗАО «Самаралектравы» зав. производством ЗАО «Самаралектравы» А.Н. Загорянского, главного инженера А.В. Никитенкова подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного исследованию отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) в работе предприятия. Разработанные Ждановым Д.А. новые методики определения влажности плодов расторопши пятнистой инфракрасным термогравиметрическим методом апробированы в процессе работы предприятия.

Внедренные результаты способствуют снижению трудоемкости, повышению энергоэффективности и точности стандартизации ЛРС расторопши пятнистой.

Члены комиссии:

Заведующий производством ЗАО «Самаралектравы»  А.Н. ЗАГОРЯНСКИЙ

Главный инженер ЗАО «Самаралектравы»  А.В. НИКИТЕНКОВ

«Утверждаю»

Генеральный директор
ЗАО «Самаралектравы»

Н.Д. ЛУЖНОВ

11 _____ 2019 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» в ЗАО «Самаралектравы»

Комиссия в составе сотрудников ЗАО «Самаралектравы» зав. производством ЗАО «Самаралектравы» А.Н. Загорянского, главного инженера А.В. Никитенкова подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного исследованию отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) в работе предприятия. Разработанные Ждановым Д.А. новые методики определения влажности плодов эфиромасличных растений (аниса обыкновенного, укропа пахучего, тмина обыкновенного, кориандра посевного и фенхеля обыкновенного) инфракрасным термогравиметрическим методом апробированы в процессе работы предприятия.

Внедренные результаты способствуют снижению трудоемкости, повышению точности и энергоэффективности стандартизации эфиромасличного ЛРС.

Члены комиссии:Заведующий производством ЗАО «Самаралектравы»  А.Н. ЗАГОРЯНСКИЙГлавный инженер ЗАО «Самаралектравы»  А.В. НИКИТЕНКОВ

«Утверждаю»

Начальник ГБУЗ

«Центр контроля качества лекарственных
средств Самарской области»

О.В. ОСИПОВА

2019 г.



АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

Комиссия в составе сотрудников ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» заместителя начальника Центра Жнякиной Л.Е., провизора-аналитика Власовой Г.И., провизора-аналитика Мироновой Е.Е. подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного исследованию отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) в работе предприятия. Разработанные Ждановым Д.А. новые методики определения влажности плодов: эфиромасличных растений (аниса обыкновенного, кориандра посевного, тмина обыкновенного, укропа пахучего и фенхеля обыкновенного) и расторопши пятнистой инфракрасным термогравиметрическим методом апробированы в процессе работы Центра.

Таким образом, внедренные результаты диссертационного исследования Жданова Д.А. способствуют снижению трудоемкости, временных затрат и погрешности определения, повышению энергоэффективности стандартизации эфиромасличного ЛРС.

Члены комиссии:

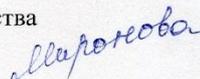
Заместитель начальника ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», кандидат фармацевтических наук

 Л.Е. ЖНЯКИНА

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

 Г.И. ВЛАСОВА

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

 Е.Е. МИРОНОВА

«Утверждаю»

Начальник ГБУЗ

«Центр контроля качества лекарственных
средств Самарской области»

О.В. ОСИПОВА

2020 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

Комиссия в составе сотрудников ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» заместителя начальника Центра Жнякиной Л.Е., провизора-аналитика Власовой Г.И., провизора-аналитика Мироновой Е.Е. подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного исследованию отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) в работе предприятия. Разработанные Ждановым Д.А. новые методики определения влажности цветков (календулы лекарственной, липы, пижмы обыкновенной, ромашки аптечной) инфракрасным термогравиметрическим методом апробированы в процессе работы Центра.

Таким образом, внедренные результаты диссертационного исследования Жданова Д.А. способствуют снижению трудоемкости, временных затрат и погрешности определения, повышению энергоэффективности стандартизации ЛРС.

Члены комиссии:

Заместитель начальника ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», кандидат фармацевтических наук

 Л.Е. ЖНЯКИНА

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

 Г.И. ВЛАСОВА

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

 Е.Е. МИРОНОВА

«Утверждаю»

Генеральный директор
 ЗАО «Самаралектравы»

 Н.Д. ЛУЖНОВ

2020 г.

АКТ

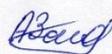
о внедрении результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия» в ЗАО «Самаралектравы»

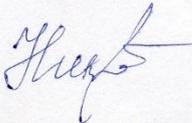
Комиссия в составе сотрудников ЗАО «Самаралектравы» заведующего производством ЗАО «Самаралектравы» А.Н. Загорянского, главного инженера А.В. Никитенкова подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного исследованию отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья в работе предприятия.

Разработанные Ждановым Д.А. методические подходы идентификации аскорбиновой кислоты в водных извлечениях шиповника плодов, а также рассмотренная и научно-обоснованная методология контроля качества пижмы обыкновенной цветков и зверобоя травы апробированы в процессе работы предприятия.

Внедренные результаты способствуют объективности стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов на его основе шиповника плодов, пижмы обыкновенной цветков и зверобоя травы.

Члены комиссии:

Заведующий производством ЗАО «Самаралектравы»  А.Н. ЗАГОРЯНСКИЙ

Главный инженер ЗАО «Самаралектравы»  А.В. НИКИТЕНКОВ

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «Самарская фармацевтическая фабрика»

 М.С. Гасбов
 « 19 » января 2021 г.


АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия» в ООО «Самарская фармацевтическая фабрика»

Результаты диссертационной работы Жданова Д.А., посвященные исследованию числового показателя «Влажность» на примере 23 видов воздушно-сухого лекарственного растительного сырья 7 морфологических групп, разработке новой методики определения влажности инфракрасным термогравиметрическим способом с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом, а также обоснованию подходов к контролю качества и стандартизации лекарственного растительного сырья зверобоя, шиповника и пижмы обыкновенной.

Внедренные результаты используются в рабочем процессе ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» и способствуют автоматизации процесса контроля влажности ЛРС на этапах приемки, производства и хранения; научному обоснованию целесообразности и объективности использования современных подходов контроля качества и стандартизации по показателям наличия основных групп биологически активных веществ (подлинности) и их количественного содержания.

Главный технолог
ООО «Самарская фармацевтическая фабрика»



Д.С. Зув

« 19 » января 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Проректор по научной работе
 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
 лауреат премии Правительства РФ,
 доктор медицинских наук,
 профессор


И.Л. Давыдкин

2021 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки) на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии: заведующего кафедрой, д.фарм.н., профессора В.А. Куркина, профессора кафедры, д.фарм.н., профессора Е.В. Авдеевой, доцента кафедры, д.фарм.н., доцента О.Е. Правдивцевой подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного разработке методики определения влажности для 23 видов воздушно-сухого лекарственного растительного сырья (ЛРС). 7 морфологических групп инфракрасным термогравиметрическим способом, а также актуальным проблемам фармакогнозии в области контроля качества и стандартизации отдельных видов воздушно-сухого ЛРС: шиповника плодов (*Rosae fructus*), пижмы обыкновенной цветков (*Tanacetum vulgare flores*), зверобоя травы (*Hypericum herba*), в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами, ординаторами и аспирантами, а также в научно-исследовательской работе.

Внедренные результаты диссертационного исследования способствуют эффективности контроля качества и стандартизации ЛРС и препаратов на его основе, объективности предложенных подходов с учетом современных данных о химическом составе исследуемых видов ЛРС.

Члены комиссии:

Заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, д.фарм.н., профессор



В.А. КУРКИН

Профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, д.фарм.н., профессор



Е.В. АВДЕЕВА

Доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, д.фарм.н., доцент



О.Е. ПРАВДИВЦЕВА

УТВЕРЖДАЮ
 Генеральный директор ООО «Лекарь»
 Бобров Д.Ю.

«25» _____ 2021 г.

Акт внедрения

Наименование предложения: Методика определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья различных морфологических групп инфракрасным термогравиметрическим способом с использованием автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом. Разработанные методические подходы к контролю качества и стандартизации некоторых видов лекарственного растительного сырья, в том числе нижние пределы содержания ведущих групп биологически активных веществ: шиповника плодов (*Rosae fructus*), пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* flores) и цветков зверобоя травы (*Hypericum perforatum* herba).

Кем предложено, адрес исполнителя: Д.А. Ждановым, очным аспирантом кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, +7 (846) 374-10-01 доб. 4722.

Место внедрения: ООО «Лекарь», 446112, Самарская область, г. Чапаевск, ул. 1-ая Монтажная, 12 б.

Результаты внедрения: Результаты исследования способствуют автоматизации процесса контроля влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья различных морфологических групп на различных этапах работы; научному обоснованию целесообразности и объективности использования современных подходов контроля качества и стандартизации по показателям наличия основных групп биологически активных веществ и их количественного содержания.

Заведующий лабораторией

И.В. Макарчева

Макарчева И.В.

25.01.2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Проректор по научной работе
 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
 лауреат премии Правительства РФ,
 доктор медицинских наук,
 профессор
 _____ **И.Л. Давыдкин**
 « 14 » 03 2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича
 «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья
 различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата
 фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия,
 фармакогнозия» (фармацевтические науки) на кафедре фармацевтической технологии с
 курсом биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий: зав. кафедрой, д. фарм. н., профессора С.В. Первушкина, доцента кафедры, к. фарм. н., доцента Л.Д. Климовой, доцента кафедры, к. фарм. н. О.В. Бер подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного исследованию влажности фармакопейных видов (23) лекарственного растительного сырья (ЛРС) различных морфологических групп (7) в учебном процессе при проведении практических занятий с ординаторами и аспирантами, а также в научно-исследовательской работе.

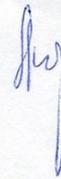
Полученные результаты диссертационного исследования Жданова Д.А. способствуют снижению трудоемкости и длительности анализа, повышению энергоэффективности и автоматизации контроля качества ЛРС по числовому показателю «Влажность».

Члены комиссии:
 Зав. кафедрой фармацевтической
 технологии с курсом биотехнологий,
 д. фарм. н., профессор



С.В. ПЕРВУШКИН

Доцент кафедры фармацевтической
 технологии с курсом биотехнологий,
 к. фарм. н., доцент



Л.Д. КЛИМОВА

Доцент кафедры фармацевтической
 технологии с курсом биотехнологий,
 к. фарм. н.



О.В. БЕР

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, лауреат
премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

И.Л. Давыдкин
И.Л. Давыдкин

«*18*» *09* 2021 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы Жданова Дмитрия Александровича «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки) на кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры управления и экономики фармации: зав. кафедрой управления и экономики фармации, д. фарм. н., доцента И.К. Петрухиной, профессора кафедры, д. фарм. н., доцента Е.П. Гладуновой, доцента кафедры, к. фарм. н., доцента Е.Л. Абдулмановой подтверждает использование материалов диссертационного исследования Жданова Д.А., посвященного изучению отдельных показателей качества воздушно-сухого лекарственного растительного сырья различных морфологических групп, в учебном процессе при проведении практических занятий с ординаторами и аспирантами, а также в научно-исследовательской работе в области фармакоэкономических исследований лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

Внедренные результаты диссертационного исследования способствуют научному обоснованию целесообразности разработки и внедрения современных и научно-обоснованных методик определения качества и стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой управления и экономики фармации,
д. фарм. н., профессор

И.К. Петрухина

И.К. ПЕТРУХИНА

Профессор кафедры управления и экономики фармации,
д. фарм. н., доцент

Е.П. Гладунова

Е.П. ГЛАДУНОВА

Доцент кафедры управления и экономики фармации,
к. фарм. н., доцент

Е.Л. Абдулманова

Е.Л. АБДУЛМАНОВА