

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.451.16 : 615.454.142 : 615.454.144
 © Коллектив авторов, 2019

А.А. Чахирова¹, Н.В. Благоразумная¹, Е.А. Масловская¹, К.А. Пупыкина², Е.В. Морозова³

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ФИТОМАЗИ С МАСЛЯНЫМ ЭКСТРАКТОМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
 Минздрава России, г. Пятигорск

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет
 имени Коста Левановича Хетагурова», г. Владикавказ

Трава донника лекарственного имеет богатый набор биологически активных веществ, обладающих разнообразным фармакологическим действием. Донник лекарственный широко используется в народной и официальной медицине только в виде настоев и отваров, а также входит в состав различных сборов. Настоящая работа посвящена изучению травы донника лекарственного, масляного экстракта и мази, полученных на его основе. В ходе экспериментальных исследований методом прессования с предварительной экстракцией соевым маслом получен масляный экстракт донника; разработан оптимальный состав и предложена рациональная технология мягкой лекарственной формы – мази на его основе. Проведена «сквозная» стандартизация в ряду «лекарственное растительное сырье – промежуточный продукт – лекарственная форма». Полученные в результате эксперимента данные свидетельствуют о целесообразности термообработки при получении масляного экстракта донника, повышающей содержание основных действующих веществ в готовом продукте. Содержание каротиноидов в предложенной мази составило 3,88% с относительной погрешностью $\pm 1,87\%$ (спектрофотометрический метод). Доказано, что мазь обладает достаточной осмотической активностью, поглощая почти двукратное количество воды с малозаметным изменением консистенции, удовлетворительной намазывающей способностью, хорошей биоадгезией.

Ключевые слова: донник лекарственный, масляный экстракт, мазь, каротиноиды, спектрофотометрия.

A.A. Chakhirova, N.V. Blagorazumnaya, E.A. Maslovskaya, K.A. Pupykina, E.V. Morozova

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND ANALYSIS OF HERBAL OINTMENT WITH OIL EXTRACT OF MELILOTUS OFFICINALIS

The herb of melilotus officinalis has a rich set of biologically active substances with a variety of pharmacological action. Melilotus officinalis is widely used in folk and official medicine only in the form of infusions and decoctions, and is also a part of various teas. This work is devoted to the study of the melilotus officinalis herb, oil extract and ointment obtained on its basis. In the course of experimental studies by pressing with pre extraction of soybean oil oil extract of melilot was obtained; the optimal composition was developed and the rational technology of semisolid dosage form - ointment based on it was proposed. A «cross – cutting» standardization in the series «medicinal plant raw materials – intermediate product-dosage form» was carried out. The data obtained as a result of the experiment indicate the feasibility of heat treatment in the preparation of oil extract of melilotus officinalis, increasing the content of the main active substances in the finished product. The content of carotenoids in the proposed ointment was 3,88 % with a relative error of $\pm 1,87\%$ (spectrophotometric method). It is proved that the ointment has sufficient osmotic activity, absorbing almost twice the amount of water with little noticeable change in consistency; satisfactory spreading ability; good bioadhesion.

Key words: Melilotus officinalis, oil extract, ointment, carotenoids, spectrophotometry.

В настоящее время лекарственные препараты (ЛП) для наружного применения и косметические средства все чаще готовят с использованием фитокомпозиций. Это обусловлено мягкостью и широким диапазоном действия, наличием соответствующей сырьевой базы и экологически стабильной технологией [1,2].

Лекарственное растительное сырье (ЛРС), содержащее биологически активные вещества (БАВ), проявляющие антиоксидантное, противовоспалительное, регенерирующее действие, представляют особый интерес для лечения кожных заболеваний [3,4,5].

В качестве основных растительных объектов, используемых в наружных лекарственных формах (ЛФ), являются: шалфей, зверобой, донник лекарственный [1].

Донник лекарственный (*Melilotus officinalis* (L.) Desr.) – широко распространенное лекарственное растение семейства бобовых (Fabaceae), имеющее достаточную сырьевую базу и богатый химический состав. Основными действующими веществами донника лекарственного являются кумарины, флавоноиды и каротиноиды, что позволяет предполагать наличие у них противовоспалительного, ранозаживляющего и противогрибкового действия [6,7].

Широкое применение в медицинской практике находят масляные каротинсодержащие препараты растительного происхождения с указанной активностью. Ассортимент таких препаратов, как масло шиповника, масло облепихи, каротолин, достаточно скучный. Эти препараты удовлетворяют потребность населения лишь на 10-15%, поэтому актуальной задачей

являются поиск и скрининг альтернативных источников сырья для разработки аналогичных растительных препаратов. Особое внимание уделяется использованию отечественного сырья, что делает возможным обеспечение населения недорогими ЛП противовоспалительного и ранозаживляющего действия [8,9]. Перспективным в этом плане является донник лекарственного, который был выбран нами в качестве объекта исследования, тем более что официальных ЛП из него пока не получают.

Целью настоящего исследования являются разработка состава и технологии мази на основе масляного экстракта из травы донника лекарственного, а также выбор норм качества полученного препарата.

Материал и методы

Для идентификации каротиноидов, находящихся в траве донника лекарственного, использовались реакция взаимодействия с хлоридом сурьмы в хлороформе, а также метод тонкослойной хроматографии (ТСХ): измельченное ЛРС экстрагировалось хлороформом в течение 1,5 часа, полученное извлечение фильтровалось и наносилось на пластинку «SilufolUV-254»; в качестве системы растворителей использовалась смесь гексана – эфира (8:2). Хроматографирование осуществлялось в течении 20 минут, далее хроматограмма высушивалась на открытом воздухе и обрабатывалась раствором фосфорно – молибденовой кислоты в спирте при температуре 60°C [10-12].

Масляный экстракт из травы донника получали методом прессования с предварительной экстракцией соевым маслом без термообработки (образец №1) и с термообработкой (образец №2).

Биофармацевтические исследования мази с масляным экстрактом донника лекарственного проводились путем определения высвобождения липофильных веществ из мягких ЛФ в модельных условиях по методике, предложенной Г.Н. Ковальской [16,17]. В качестве модельной среды, характеризующей гидрофильно-липофильный баланс структур организма и оптимально приближающейся по свойствам к живой ткани, использовалась среда, состоящая из равных частей эмульсий прямого и обратного типов. Высвобождение биологически активных веществ (БАВ) из мази регистрировали в течение 72 часов после выдерживания их в термостате при температуре 37°C [18].

Оsmотическая активность мази изучалась методом диализа через полупроницаемую мембрану (целлофан толщиной 45 мкм) по об-

щепринятой методике. Результаты оценивали через каждые 2 часа в течение 10 часов по количеству поглощенной влаги.

Намазываемость ЛФ исследовали путем аппликации образца мази между предметными стеклами под груз. Мазь под действием груза растекалась, образуя пятно определенного диаметра. Определение прилипаемости проводилось по следующей методике: навеску мази 0,5 г помещали на фалангу указательного пальца с помощью шпателя, не втирая в кожу. После этого создавались отпечатки пальцев на целлофане (пока не исчезнут следы отпечатков). Полученные отпечатки проявлялись с помощью цинка оксида и подсчитывались [19].

Результаты и обсуждение

Трава донника лекарственного имеет богатый набор биологически активных веществ, обладающих разнообразным фармакологическим действием. В связи с тем, что трава донника используется нами для получения масляного экстракта, важное значение имеет изучение липофильных веществ данного растения, которые обусловливают противовоспалительное и ранозаживляющее действие. Такой группой биологически активных веществ являются каротиноиды. Обнаружение их в траве донника осуществлялось с помощью качественной реакции с хлоридом сурьмы в хлороформе с образованием продуктов окрашенных в сине – зелёный цвет. Однако данная методика является не специфичной, поэтому для обнаружения каротиноидов и последующего их разделения нами был использован хроматографический метод: предварительно полученные хлороформные извлечения из анализируемых объектов наносили на пластинку «Silufol UV-254», затем помещали в камеру с системой растворителей «гексан – эфир (8:2)» и хроматографировали 20 минут. После высушивания и обработки хроматограммы раствором фосфорно – молибденовой кислоты в спирте (T = 60°C) на пластинке проявлялись пятна синего цвета на желто-зеленом фоне со значениями Rf 0,61; 0,82, что свидетельствует о наличии α-каротина и β-каротина. Наряду с этим проявились также три неидентифицированных пятна со значениями Rf 0,41; 0,23 и 0,13.

Для получения масляного экстракта из травы донника лекарственного был апробирован способ прессования с предварительной экстракцией соевым маслом, позволяющий получать масляные экстракты, максимально приближенные по содержанию основных действующих веществ к нативному жирному маслу. Готовили 2 образца: в первом случае пор-

ция ЛРС с известным содержанием каротиноидов замачивалась в подогретом до 60-65°C соевом масле в соотношении 1:10 и настаивалась в течение часа при температуре 20-22°C (образец № 1 – масляный экстракт без термообработки); во втором случае настаивание проводилось при нагревании до 60-65°C также в течение часа (образец № 2 – масляный экстракт с термообработкой). Затем замоченный шрот загружался в перфорированный стакан пресса и подвергался прессованию под давлением 100–120 кг/см² на гидравлическом и шнековом прессе [13,14,15]. Полученный масляный экстракт донника лекарственного представлял собой маслянистую жидкость, ярко-желтого цвета с характерным запахом и вкусом.

Для подтверждения присутствия каротиноидов в масляном экстракте донника лекарственного использовали также качественную реакцию, хроматографический метод анализа и дополнительно метод УФ-спектроскопии. При этом масляные извлечения из травы донника растворяли в хлороформе и снимали спектральные характеристики в диапазоне длин волн 400-550 нм на спектрофотометре СФ-2000. В результате было установлено, что спектры поглощения имеют максимумы поглощения при 425±2 нм, 450±2 нм и 475±2 нм, что соответствует данным литературы по поглощению каротиноидов [21].

С целью изучения эффективности экстракции анализу подвергались масляные экстракты без термообработки (образец № 1) и с термообработкой (образец № 2). Точную навеску масляного извлечения около 0,05-0,08 г помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в хлороформе, доводили до метки, перемешивали. Измеряли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 450 нм на спектрофотометре СФ-2000, в качестве раствора сравнения использовали хлороформ. Расчет содержания каротиноидов проводили по удельному показателю светопоглощения по формуле:

$$\frac{X_{\text{МГ}}}{\%} = \frac{A_x \times W_{\text{МК}} \times 1000}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times a}, \text{ где}$$

A_x – оптическая плотность стандартного образца,
 $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель светопоглощения (2500),
 a – навеска масляного извлечения, г.

Результаты количественного определения каротиноидов в масляном извлечении без термообработки приведены в табл.1.

Таблица 1
Результаты количественного определения каротиноидов в масляном извлечении без термообработки

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, мг/%	Метрологические характеристики
0,0601	0,234	38,94	
0,0599	0,228	38,06	
0,0615	0,237	38,53	
0,0586	0,230	39,25	
0,0618	0,240	38,83	
0,0591	0,225	38,07	$\bar{X}=38,61$ $S^2 = 0,23$ $S = 0,48$ $S_x = 0,197$ $\varepsilon = 1,31\%$

Согласно данным, приведенным в табл.1, в масляном извлечении из травы донника без термообработки содержание каротиноидов составляет около 38,61 мг/% при относительной погрешности ±1,31%.

По этой же методике проводили количественное определение в масляном извлечении после термообработки (табл. 2).

Таблица 2
Результаты количественного определения каротиноидов в масляном извлечении после термообработки

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, мг/%	Метрологические характеристики
0,0608	0,258	42,43	
0,0621	0,264	42,54	
0,0591	0,252	42,67	
0,0605	0,255	42,11	
0,0616	0,261	42,35	
0,0647	0,271	42,01	$\bar{X}=42,35$ $S^2 = 0,064$ $S = 0,25$ $S_x = 0,103$ $\varepsilon = 0,62\%$

В масляном извлечении из травы донника после термообработки содержание каротиноидов составляет 42,35 мг/%, при относительной погрешности ±0,62%.

Полученные в результате эксперимента данные свидетельствуют о целесообразности термообработки при получении масляного экстракта донника, повышающей содержание основных действующих веществ в готовом продукте. При разработке состава и технологии мази на основе масляного экстракта из травы донника лекарственного были проведены исследования по выбору вспомогательных веществ для создания оптимальной композиции мази, содержащей масляный экстракт донника, с хорошими технологическими свойствами.

Были изучены следующие основы: состав № 1 (вазелин), состав № 2 (вазелин, эмульгатор Т-2, вода очищенная) и состав № 3 (Аэросил А-380). Выбор данных композиций основывался на физико-химических свойствах основного действующего вещества – масляного экстракта донника.

Способность к высвобождению БАВ масляного экстракта донника из различных мазевых основ оценивали по величине окрашенной зоны модельной среды. Результаты эксперимента представлены на рисунке.

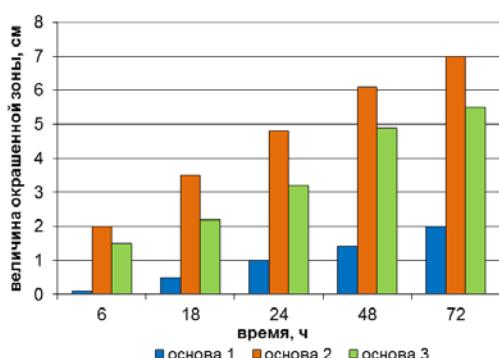


Рис. Результаты высвобождения каротиноидов из мазевых композиций

Из результатов проведенного эксперимента видно, что максимальное высвобождение каротиноидов наблюдается из мази с масляным экстрактом донника лекарственного, приготовленного на эмульсионной основе (состав № 2).

В ходе эксперимента по изучению осмотической активности обнаружено, что все составы поглощают воду, однако динамика этого процесса различна. Уже через 2 часа образец мази состава № 2 поглощал до 75% воды, а максимальное поглощение до 170% от первоначальной массы происходило через 10 часов, при этом наблюдалось сохранение агрегативной устойчивости и способность высвобождать действующие вещества. Это свидетельствует о том, что мазь на эмульсионной основе с масляным экстрактом донника лекарственного обладает достаточной осмотической активностью, поглощая почти двукратное количество воды с мало заметным изменением консистенции.

Одним из показателей реологических характеристик мягких ЛФ является способность мази намазываться и оставаться на поверхности кожных покровов (прилипать) [15,22,23].

Проведённые исследования позволили установить, что мазь обладает удовлетворительной намазывающей способностью (диаметр образовавшегося пятна составляет 3,8 см) и хорошей прилипаемостью (22 отпечатка).

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что наиболее рациональным составом мази, который удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к современных мягким лекарственным формам, является следующий (на 100,0 продукта, г.): масляный экстракт донника лекарственного 9,0; вазелин 55,0; эмульгатор Т-2 9,0 и вода очищенная 27,0.

Готовые образцы мазей с масляным экстрактом донника лекарственного были проанализированы по следующим показателям: опи-

сание, значение pH водного извлечения, подлинность и содержание каротиноидов.

В результате исследования было установлено, что все исследуемые образцы представляли собой мазь жёлтого цвета с характерным запахом и были однородны.

Для определения значений pH образцов к навеске мази, массой 5,0 г, прибавляли 20 мл воды и нагревали на водяной бане до расплавления основы, затем охлаждали, фильтровали и измеряли значения pH полученного раствора. Результаты укладывались в интервал от 5,2 до 6,0.

Для определения подлинности каротиноидов в мазях использовали цветную качественную реакцию с хлоридом сурьмы, хроматографический анализ и спектральные исследования, которые позволили подтвердить присутствие данной группы веществ в мази.

Количественное определение каротиноидов в образцах мазей проводили спектрофотометрическим методом: точную навеску мази на эмульсионной основе (около 0,6 г) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в хлороформе, доводили до метки, перемешивали и фильтровали раствор через безводный сульфат натрия. Оптическую плотность полученного извлечения измеряли при длине волн 450 нм, в качестве раствора сравнения использовали хлороформ. Результаты количественного определения каротиноидов в мазе приведены в табл. 3. Относительная погрешность опыта не превышает $\pm 1,87\%$.

Таблица 3
Результаты количественного определения каротиноидов в мази с масляным экстрактом донника

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, мг/%	Метрологические характеристики
0,609	0,237	3,89	$\bar{X} = 3,88$ $S^2 = 0,0048$ $S = 0,69$ $S_x = 0,028$ $\varepsilon = \pm 1,87\%$
0,618	0,238	3,85	
0,600	0,234	3,90	
0,636	0,254	3,99	
0,598	0,231	3,86	
0,582	0,220	3,78	

Таблица 4
Нормы качества мази с масляным экстрактом донника

Показатели качества	Нормы и методы определения
Описание	Однородная мазь жёлтого цвета с характерным запахом входящих в её состав ингредиентов (визуально)
pH	От 5,2 до 6,0
Подлинность, каротиноиды	Максимумы поглощения при длинах волн 422-425 нм, 450-452 нм, 470-475 нм (УФ-спектрофотометрия) Цветная качественная реакция Метод ТСХ
Содержание каротиноидов, мг/%	Не менее 3,88 (метод спектрофотометрии)
Срок годности	12 месяцев при температуре 3-5°C (метод естественного хранения)

Для полученных образцов мазей с масляным экстрактом проведены исследования по установлению срока годности методом естественного хранения при температуре 3–5°C (в холодильнике установлен срок годности. Было установлено, что в течение 12 месяцев все образцы мази соответствовали требованиям и приведённым показателям качества.

Таким образом, оценку качества разработанной мази на основе масляного экстракта

донника лекарственного предложено проводить по следующим показателям (табл. 4).

Заключение

По результатам проведенных исследований нами предложены способ получения масляного экстракта травы донника лекарственного, а также оптимальный состав, рациональная технология получения мази на основе масляного экстракта донника лекарственного и основные показатели качества мягкой ЛФ на его основе

Сведения об авторах статьи:

Чахирова Анна Анатольевна – к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: annachaxirova@icloud.com.

Благоразумная Наталья Васильевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: pharmchemistry@mail.ru.

Масловская Екатерина Александровна – к.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: pharmchemistry@mail.ru.

Пузыкина Кира Александровна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, профессор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: purykinaka@gmail.com.

Морозова Елизавета Владимировна – к.ф.н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова. Адрес: 362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46. E-mail: maychelo@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеева, С.Б Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор)/С. Б. Евсеева, Б.Б. Сысуев // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 4-37.
2. Shikov A.N. New effective phytopreparations from herbal oily extracts / A.N. Shikov [et al.] // Proc. Book of XXVI Symposium for medicinal and aromatic plants. – 26-30 September 2004. – Bajina Basta. – P.30-41.
3. Vorobyova, O.A. Analysis of the components of pumpkin seed oil in suppositories and the possibility of its use in pharmaceuticals / O.A.Vorobyova [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. –2014. – №6(5). – P. 1106-1116.
4. Ong, A.S. Natural sources of carotenoids from plants and oils / A.S. Ong, E.S. Tee // Meth. Enzymol. – 1992. – V.213. – P. 142-167.
5. Kiokias S. Antioxidant properties of annatto carotenoids/ S. Kiokias, M. H. Gordon // Food Chemistry. – 2003. – Vol. 83. – P. 523-529.
6. Каромаратов, И.Д. Лекарственное растение донник лекарственный/ И.Д. Каромаратов, С.И. Каххорова // Эл. журнал Биология и интегративная медицина. – 2016. – №6. – С.209-2018.
7. Харлампович, Т.А. Фитохимическое изучение и стандартизация донника лекарственного травы, произрастающего на территории Алтайского края: автореф. дис. канд. фарм. наук. – Пермь, 2014. – 21 с.
8. Пчельникова, А.В. Разработка технологии получения масляных экстрактов из растительного сырья/ А.В. Пчельникова [и др.]// Продукт.ВУ. – 2014. – №6 (133), март. – С. 234.
9. Новокрешенова, И.В. Анализ современных технологий масляных экстрактов/ И.В. Новокрешенова, Ю.Н. Гуляева // Инновации в здоровье нации: сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Город. – 2017. – С. 296-299.
10. Финкельштейн, Е.И. Современные методы анализа каротиноидов (обзор) / Е.И. Финкельштейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 2. – С. 29-40.
11. Курегян, А.Г. Сравнительный анализ каротиноидов облепихового масла методом тонкослойной хроматографии/А.Г. Курегян, С.В. Печинский, Е.А. Карапеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2-2. – С. 507.
12. Курегян, А.Г. Хроматографические методы, используемые в анализе каротиноидов (ОБЗОР)/А.Г. Курегян, С.В. Печинский, И.Н. Зилфикаров // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №11. – С. 3-16.
13. Шиков, А.Н. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства/А.Н. Шиков, В. Г. Макаров, В.Е. Рыженков. – М.: Издат. дом «Русский врач», 2004. – С.100-112.
14. Болтовский, В.С. Получение экстрактов из растительного сырья с использованием метода масляной экстракции / В.С. Болтовский, Р.В. Французов //Иновационные технологии в пищевой промышленности: материалы IX Международной научно-практической конференции. Национальная академия наук Беларусь, РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларусь по продовольствию»; [редкол.: акад., д-р экон. наук, проф. В. Г. Гусаков (пред.) и др.]. – Минск. – 2010. – С. 256-260.
15. Ножко, Е.С. Получение масляных экстрактов пряно-ароматических растений / Е.С. Ножко, Е.Ю. Богодист-Тимофеева// Новая наука: стратегии и векторы развития международное научное периодическое издание по итогам международной научно-практической конференции: сборник. – Уфа. – 2017. – С. 193-196.
16. Дзюба, В.Ф. Биофармацевтические аспекты разработки мази с маслом амаранта для лечения ожоговых инфицированных ран/ В. Ф. Дзюба, Е.Ф. Сафонова, И. М. Коренская, И. А. Свешникова. // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – №1. – С. 142-146.
17. Благоразумная, Н.В. Разработка технологии и определение показателей качества желатиновых капсул с масляными экстрактами/ Н.В. Благоразумная, А. А. Чахирова, В.А. Чахирова, Е.Ю. Благоразумная// Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник. – Ижевск: ООО «Принт-2»,2016. – С. 98-100.
18. Афанасьева, Ю.Г. Разработка состава мазей для применения в дерматологии и их исследование/ Ю.Г. Афанасьева, Т.В. Сысоева, Ф.Х. Кильдияров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 48-51.
19. Фармацевтическая технология: в 2 т. / под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: МТК-Книга, 2002. – Т.2. – 715 с.
20. Тринеева, О.В. Экспресс-анализ в оценке растительных масел и масляных экстрактов./ О.В. Тринеева, Е.Ф. Сафонова, А.И. Сливкин // Здоровье и образование в XXI веке. Научные труды IX международного конгресса. – Москва. – 2008. – С. 199-200.
21. Курегян, А.Г. Спектрофотометрия в анализе каротиноидов/ А.Г. Курегян // Фундаментальные исследования. – 2015. – №2(23). – С. 5166-5172.

22. Михеева, Н.С. Выбор основы при технологии мазей /Н.С. Михеева, В.Ф. Охотникова, Т.А. Сокольская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 10. – С. 026-028.
23. Шикова, Ю.В. Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основах / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.И. Булгакова и др. // Медицинский альманах. – 2013. – № 2 – С.194-196.

REFERENCES

- Evseeva S.B Ekstrakty rastitel'nogo syr'ya kak komponenty kosmeticheskikh i naruzhnyh lekarstvennyh sredstv: assortiment produkcii, osobennosti polucheniya (obzor)/S. B. Evseeva, B.B. Sysuev // Farmaciya i farmakologiya. - 2016. - T. 4. - № 3. - S. 4-37.(In Russ.).
- Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Tihonov V.P New effective phytopreparations from herbal oily extracts / A.N. Shikov [et al.] // Proc. Book of XXVI Symposium for medicinal and aromatic plants. -26-30 September 2004.- Bajina Basta.- P.30-41.
- Vorobyova, O.A. Analysis of the components of pumpkin seed oil in suppositories and the possibility of its use in pharmaceuticals / O.A. Vorobyova [et all.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.-2014. -№6(5). -P. 1106-1116.
- Ong, ASH Natural sources of carotenoids from plants and oils / ASH Ong, ES Tee // Meth. Enzymol. -1992. -V.213. - P. 142-167.
- Kiokias S., Gordon M. H. Antioxidant properties of annatto carotenoids// Food Chemistry.- 2003.- Vol. 83,- P. 523-529.
- 6.Karomararov I.D. Lekarstvennoe rastenie donnika lekarstvennyj/ I.D. Karomararov, S.I. Kahkorova // El. zhurnal Biologiya i integrativnaya medicina. -2016.- №6. -C.209-2018. (In Russ.).
- Harlampovich T.A. Fitohimicheskoe izuchenie i standartizaciya donnika lekarstvennogo travy, proizrastayushchego na territorii Altajskogo kraja: avtoref.dis..... k-ta farm. nauk.- Perm', 2014. -21s.
- Pchel'nikova A. V. Razrabotka tekhnologii polucheniya maslyanyh ekstraktov iz rastitel'nogosyrya/ A.V. Pchel'nikova [i dr.]// «Produkt.BY».-2014.- N6 (133), mart.- C.234.(In Russ.).
- Novokreshchenova I.V. Analiz sovremennyh tekhnologij maslyanyh ekstraktov/ I.V. Novokreshchenova, YU.N. Gulyaeva // V sbornike: Innovacii v zdorov'e nacii Sbornik materialov V Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem.2017.- S. 296-299. (In Russ.).
- Finkel'shtejn E.I. Sovremennye metody analiza karotinoidov (obzor) / E.I. Finkel'shtejn // Himiko-farmacevticheskij zhurnal. 2016.- T. 50.- № 2. -S. 29-40.(In Russ.).
- Kuregyan A.G. Sravnitel'nyj analiz karotinoidov oblepikhovogo masla metodom tonkoslojnoj hromatografii/A.G. Kuregyan, S.V. Pechinskij, E.A. Karandeeva // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.- 2015.- №2-2. -S. 507.(In Russ.).
- Kuregyan A.G. Hromatograficheskie metody, ispol'zuemye v analize karotinoidov (OBZOR)/A.G. Kuregyan, S.V. Pechinskij, I.N. Zilfikarov // Voprosy biologicheskoy, medicinskoy i farmacevticheskoy himii.- 2015.- №11.- S. 3-16.(In Russ.).
- SHikov A.N. Rastitel'nye masla i maslyanye ekstrakty: tekhnologiya, standartizaciya, svojstva./A.N. SHikov, V. G. Makarov, V.E. Ryzhenkov.M.:Izdat. dom «Russkij vrach»,2004.-s.100-112.(In Russ.).
- Boltovskij V.S. Poluchenie ekstraktov iz rastitel'nogo syr'ya s ispol'zovaniem metoda maslyanoj ekstrakcii / V.S. Boltovskij, R.V. Francuzov //Innovacionnye tekhnologii v pishchevoj promyshlennosti: materialy IX Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Nacional'naya akademiya nauk Belarusi, RUP «Nauchno-prakticheskij centr Nacional'noj akademii nauk Belarusi po prodovol'stviju» ; [redkol.: akad., dr-er ekon. nauk, prof. V. G. Gusakov (pred.) i dr.]- 2010.- S. 256-260.(In Russ.).
- Nozhko E.S. Poluchenie maslyanyh ekstraktov pryano - aromaticheskih rastenij / E.S. Nozhko, E.YU. Bogodist - Timofeeva// V sbornike: Novaya nauka: strategii i vektory razvitiya mezhdunarodnoe nauchnoe periodicheskoe izdanie po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii.- 2017. -S. 193-196. (In Russ.).
- Dzyuba V.F. Biofarmacevticheskie aspekyt razrabotki mazi s maslom amaranta dlya lecheniya ozhogovyh inficirovannyh ran/ V. F. Dzyuba, E F. Safonova, I. M. Korenskaya, I. A. Sveshnikova. // Vestnik VGU, seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.- 2007.- №1. -S. 142-146. (In Russ.).
- Blagorazumnaya N.V. Razrabotka tekhnologii i opredelenie pokazatelej kachestva zhelatinovyh kapsul s maslyanymi ekstraktami/ N.V. Blagorazumnaya, A. A. CHahirova, V.A. CHahirova, E.YU. Blagorazumnaya// stat'ya v sbornike «Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkci» Izhevsk: Izd-vo :OOO «Print-2»,2016. -S. 98-100. (In Russ.).
- Afanas'eva YU.G. Razrabotka sostava mazej dlya primeneniya v dermatologii i ih issledovanie/ YU.G. Afanas'eva, T.V. Sysoeva, F.H. Kil'diyarov // Medicinskij vestnik Bashkortostana. - 2012. - T. 7. № 4. - S. 48-51. (In Russ.).
- Farmacevticheskaya tekhnologiya: v 2 t. / pod red. V.I. CHueshova. - Har'kov: MTK-Kniga,2002.-T.2.-715s. (In Russ.).
- Trineeva O.V. Ekspress-analiz v ocenke rastitel'nyh masel i maslyanyh ekstraktov./ O.V. Trineeva, E.F. Safonova, A.I. Slivkin //V sbornike: Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke Nauchnye trudy IX mezhdunarodnogo kongressa. -2008.- S. 199-200. (In Russ.).
- Kuregyan A.G. Spektrofotometriya v analize karotinoidov/ A.G. Kuregyan // Fundamental'nye issledovaniya.- 2015.- №2(23).- S. 5166-5172. (In Russ.).
- Miheeva N.S. Vybor osnovy pri tekhnologii mazej /N.S. Miheeva, V.F. Ohotnikova, T.A. Sokol'skaya // Voprosy biologicheskoy, medicinskoy i farmacevticheskoy himii. - 2013. - № 10. – S. 026-028. (In Russ.).
- SHikova YU.V. Sravnitel'noe izuchenie reologicheskikh svojstv mazi na emul'sionnoj i gelevoj osnovah / YU.V. SHikova, V.A. Lihoded, A.I. Bulgakova i dr. // Medicinskij al'manah. – 2013. – № 2 –s.194-196. (In Russ.).