**Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»**

***На правах рукописи***

**Ш4\* 2 0 0.8 03697 -**

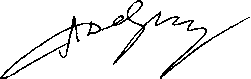
ДЕРХО АЛЕКСАНДР ЭДВИНОВИЧ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГРАНУЛ С ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТОМ (ГИДРОХЛОРИДОМ) И РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЭКСТРАКТАМИ

**15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия**

**Научный руководитель — Компанцева Е.В. доктор фармацевтических наук, профессор**

**Пятигорск-2007**

**ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук**



ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛЮКОЗАМИНА, СУХОГО

ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ И КОРНЕЙ ЛОПУХА

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

1! і t

1. ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ГЛЮКОЗАМИНА
2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ГЛЮКОЗАМИНА

1. МЕТОДЫ АНАЛИЗА ГЛЮКОЗАМИНА
2. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
3. ФИЗИКО - ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ СНИЗИТЬ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЛЕЙ ГЛЮКОЗАМИНА
5. ГРАНУЛЫ, КАК ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
6. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ОБЪЕКТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
7. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
8. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛОПУХА БОЛЬШОГО
9. МЕТОДЫ АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КОРНЯ ЛОПУХА БОЛЬШОГО
10. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ
11. МЕТОДЫ АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ

ВЕЩЕСТВ ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ

1. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ
2. [ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ 35](#bookmark7)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ 37

[ГЛАВА 2. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ГРАНУЛ С СОЛЯМИ ГЛКЖОЗАМИНА 39](#bookmark13)

* 1. ИЗУЧЕНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ СОЛЕЙ ГЛКЖОЗАМИНА

ЧЕРЕЗ ПОЛУПРОНИЦАЕМУЮ МЕМБРАНУ 39

* 1. ИЗУЧЕНИЕ ВЗХЙМОДЕЙСТВИЯ ГЛКЖОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА С ВМС МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ 49
  2. [РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ 52](#bookmark17)
  3. ВЫБОР ВЕЩЕСТВ, КОРРИГИРУЮЩИХ ВКУС 56-
  4. [ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И НОРМ КАЧЕСТВА ПРЕДЛАГАЕМЫХ ГРАНУЛ 62](#bookmark20)
  5. [ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 2 68](#bookmark24)

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА И НОРМ КАЧЕСТВА ГРАНУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ГЛКЖОЗАМИНА СУЛЬФАТ (ГИДРОХЛОРИД) И СУХОЙ ЭКСТРАКТ ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ ИЛИ СУХОЙ ЭКСТРАКТ КОРНЕЙ ЛОПУХА 69

1. [МЕТОДИКИ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗ 69](#bookmark25)
2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ ЛИСТЬЕВ

БЕРЁЗЫ 71

1. [МЕТОДИКИ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ КОРНЕЙ ЛОПУХА у5](#bookmark26)
2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ

КОРНЕЙ ЛОПУХА 78

1. КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ИНГРЕДИЕНТОВ ГРАНУЛ ПРИ

СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ 82

1. КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СОЛЕЙ ГЛЮКОЗАМИНА В ПРИСУТСТВИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ (СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЛОПУХА) И

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ 83

1. КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ БАБ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ С ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ (СУЛЬФАТОМ) И

ВСПОМОГ АТЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ 85

1. КАЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЛОПУХА, ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ СОВМЕСТНОМ

ПРИСУТСТВИИ 88

* 1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ИНГРЕДИЕНТОВ 90
     1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В ПРИСУТСТВИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ (СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЛОПУХА) 90

1. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ В ПРИСУТСТВИИ СОЛЕЙ ГЛЮКОЗАМИНА 100
2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ЛОПУХА В ПРИСУТСТВИИ СОЛЕЙ ГЛЮКОЗАМИНА 107
3. [ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3 114](#bookmark38)

ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГРАНУЛ С ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТОМ (ГИДРОХЛОРИДОМ) И СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ (КОРНЕЙ

ЛОПУХА) 116

[4Л ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СЕРИИ ГРАНУЛ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ 116](#bookmark39)

1. РАЗРАБОТКА НОРМ КАЧЕСТВА НА ГРАНУЛЫ С ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТОМ (ГИДРОХЛОРИДОМ) И СУХИМ ЭКСТРАКТОМ ЛИСТЬЕВ БЕРЁЗЫ (КОРНЕЙ

ЛОПУХА) 128

1. [ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4 135](#bookmark40)

[ОБЩИЕ ВЫВОДЫ 136](#bookmark41)

1

ЛИТЕРАТУРА

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. По данным Всемирной организации здравоохранения остеоартрозом болеет около 80 % населения старше 50 лет, а в 10 *%* случаев он является причиной инвалидности, вызывая ухудшение качества жизни больных и значительные финансовые затраты как со стороны больного, так и общества в целом.

Так как остеоартроз является хроническим заболеванием, при лечении которого невозможно полное выздоровление, больные вынуждены на протяжении жизни после развития заболевания принимать лекарственные препараты, направленные на уменьшение болевого синдрома и стимуляцию регенерации хрящевой ткани. Поэтому длительное использование наиболее известного противоартрозного средства, такого как глюкозамин, обуславливает возможность проявления его побочного действия. Появление нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта приводит иногда к отказу от приёма данного лекарственного средства. В тоже время имеются предпосылки для устранения побочных явлений при медицинском применении глюкозамина.

Так, в ПятГФА исследования, проведённые под руководством Компанцева В. А., позволили предложить новую лекарственную форму, в которой предусмотрено снижение побочного действия глюкозамина гидрохлорида за счёт его сочетания с пектином. Другие исследования показывают, что использование высокомолекулярных соединений (ВМС) также в определённой степени способствуют устранению некоторых побочных действий лекарственных средств. Таким образом, перед исследователями стоит задача создания и обоснования состава лекарственных препаратов, максимально сохраняющих терапевтическое действие глюкозамина, при минимальных отрицательных явлениях или побочном действии.

На наш взгляд в состав таких лекарственных препаратов, кроме *j* глюкозамина и ВМС, обеспечивающих постепенное высвобождение, должен быть включен растительный экстракт, который может устранять побочные

эффекты глюкозамина, а также самостоятельно проявлять противоартрозную или противовоспалительную активность, или же усиливать терапевтическое действие глюкозамина. К таким экстрактам следует отнести экстракты ивы, лопуха, берёзы, крапивы, сабельника и др. В последнее время очень часто разработчики лекарственных препаратов и, особенно БАД, включают в состав неоправданно большое число сухих экстрактов, иногда до 10 — 15. Это не только затрудняет анализ таких смесей, но и снижает эффективность действия каждого компонента. По мнению фармакологов в состав лекарственного препарата противоартрозного действия с глюкозамином достаточно включения одного — двух экстрактов. Литературные сведения показывают, что не изучена физико-химическая совместимость солей глюкозамина и используемых сухих экстрактов, состав вспомогательных веществ и возможности анализа таких смесей. Поэтому обоснование состава, разработка методов анализа и стандартизация лекарственного препарата с глюкозамином и выбранными нами в качестве объектов исследования сухим экстрактом листьев берёзы и сухим экстрактом корней лопуха является актуальной проблемой для фармацевтической науки и практики.

**Цель и задачи исследования.** Целью диссертационной работы явилось обоснование возможности создания лекарственных форм глюкозамина с сухим экстрактом листьев берёзы и глюкозамина с сухим экстрактом корней лопуха и разработка методов для их стандартизации.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

о обосновать выбор оптимального состава гранул глюкозамина с сухим экстрактом листьев берёзы и глюкозамина с сухим экстрактом корней лопуха;

о разработать методики качественного и количественного анализа глюкозамина и биологически активных веществ сухих экстрактов листьев берёзы или корней лопуха;

® разработать методики определения продуктов деструкции и изучить стабильность глюкозамина в присутствии сухого экстракта листьев берёзы (или корней лопуха), а также в присутствии вспомогательных веществ;

® обосновать нормы качества и разработать НД на гранулы противоартрозного действия с глюкозамином и сухим экстрактом листьев берёзы (или корней лопуха).

Научная новизна. На основе комплекса физических, физико-химических и биофармацевтических исследований обоснован состав и разработана технология гранул глюкозамина сульфата (гидрохлорида) с сухим экстрактом листьев берёзы (корней лопуха). Методами диализа через целлофановую мембрану и ИК-спектроскопии подтверждено наличие слабого взаимодействия высокомолекулярных соединений, таких как пектин, крахмал, метил целлюлоза (МЦ) с солями глюкозамина, что возможно обуславливает постепенное высвобождение глюкозамина из предлагаемой композиции.

Обоснован выбор методик определения норм качества глюкозамина’ гидрохлорида в присутствии сухого экстракта листьев берёзы (корней лопуха) и вспомогательных веществ, используемых для приготовления гранул, а также сухого экстракта листьев берёзы (корней лопуха) в присутствии глюкозамина сульфата (гидрохлорида) и вспомогательных веществ. Доказана возможность использования спектрофотометрических методик для определения солей глюкозамина (по реакции Эльсона-Моргана), суммы фенольных соединений сухого экстракта листьев берёзы (по реакции алюминия(ІІІ) хлорида с фенольными соединениями сухого экстракта) и суммы фруктозанов и фруктозидов сухого экстракта корней лопуха (по реакции с резорцином в кислой среде). Показана их принципиальная применимость для использования при совместном присутствии исследуемых ингредиентов.

Проведенная валидационная оценка показала, что используемые методики количественного определения всех компонентов линейны в области аналитической концентрации, чувствительны, специфичны и точны.

Обоснованы оптимальные условия ВЭЖХ определения примеси в глюкозамине (5-гидроксиметилфурфурола и родственных ему соединений). Показана возможность установления сроков годности гранул с глюкозамина сульфатом (гидрохлоридом) в присутствии сухого экстракта листьев берёзы (корней лопуха) и вспомогательных веществ по определению изменения сумм площадей пиков анализируемых веществ.

**Практическая значимость результатов исследования.** В результате исследования предложен состав и технология нового комбинированного лекарственного препарата - гранул противоартрозного действия: глюкозамина сульфат (гидрохлорид) 0,5 г; сухой экстракт листьев берёзы (корней лопуха) 0,2 г; пектин 2,0 г; аспартам 0,05 г; кислота лимонная 0,02 г. На основании проведенных исследований разработаны методики идентификации и количественного определения глюкозамина сульфата (гидрохлорида) и биологически активных веществ (БАВ) сухого экстракта листьев берёзы (корней лопуха) при совместном присутствии в гранулах. Установлены нормы качества исследуемых гранул и определена их стабильность в процессе хранения в естественных условиях. Первоначальный срок годности составил

1. года. Полученные результаты легли в основу создания «Суставит-актив» (кисель профилактический с экстрактом берёзы) и «Суставит-актив» (кисель профилактический с экстрактом лопуха), которые прошли доклинические исследования, освоены на ООО Hi 11 1 «Демиург» и в настоящее время реализуются населению.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Разработаны проекты ФСП на лекарственные препараты «Глюкозамина сульфат (гидрохлорид) с сухим экстрактом листьев берёзы, гранулы», «Глюкозамина сульфат (гидрохлорид) с сухим экстрактом корней лопуха, гранулы». Разработаны и утверждены ТУ на «Суставит-Актив» (кисель профилактический с экстрактом берёзы) и «Суставит-Актив» (кисель профилактический с экстрактом лопуха) 9195-001-73679658-2005 .

**Апробация и публикация результатов исследования.** Основные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждались на ежегодных научных конференциях Пятигорской государственной фармацевтической академии в 2006-2007 гг.

По теме диссертации опубликовано 8 работ.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических**

**наук.** Работа выполнена в соответствии с планом НИР ГОУ ВПО Пятигорской ГФА Росздрава, номер государственной регистрации 01200101060.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы и 18 рисунков, состоит из «Введения», 4 глав, содержащих «Обзор литературы» и результаты экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, включающего 114 источников, из них 36 на иностранных языках.

**Положения, выдвигаемые на защиту:**

1. Результаты исследования по теоретическому и экспериментальному обоснованию состава гранул с глюкозамина сульфатом (гидрохлоридом) и сухим экстрактом листьев берёзы и гранул с глюкозамина сульфатом (гидрохлоридом) и сухим экстрактом корней лопуха.
2. Выбор, разработка и валидационная оценка методик анализа глюкозамина сульфата (гидрохлорида) и сухого экстракта листьев берёзы (корней лопуха) в предлагаемых лекарственных препаратах.

Результаты изучения стабильности гранул с глюкозамина сульфатом (гидрохлоридом) и сухим экстрактом листьев берёзы (корней лопуха).

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Обоснован состав, предложены технология и методы, использованные для стандартизации гранул с глюкозамина сульфатом (гидрохлоридом) и сухим экстрактом листьев берёзы (корней лопуха).
2. Методом диализа через полупроницаемую мембрану установлено, что максимально замедленное высвобождение глюкозамина достигается при использовании в качестве вспомогательного вещества пектина в количественном соотношении лекарственный препарат-ВМС 1:2.
3. Показано, что глюкозамин вступает в межмолекулярное взаимодействие с ВМС. Это подтверждается смещением характеристических полос в ИК- спектрах соединений в области 3300-3400 см'1 и уменьшением скорости высвобождения глюкозамина из смесей.
4. Показана возможность идентификации солей глюкозамина, БАВ; сухого экстракта листьев берёзы и корней лопуха в лекарственных препаратах «Глюкозамина сульфат (гидрохлорид) с сухим 'экстрактом листьев берёзы, гранулы», «Глюкозамина сульфат (гидрохлорид) с сухим экстрактом корней лопуха, гранулы» методом ТСХ.
5. Проведена валидационная оценка методик количественного анализа солей глюкозамина и БАВ сухих экстрактов листьев берёзы и корней лопуха. Показано, что предлагаемые спектрофотометрические методики специфичны, линейны, чувствительны, не отягощены систематическими ошибками, относительная погрешность определения солей глюкозамина не превышает ±2,05 %, суммы фенольных соединений сухого экстракта листьев березы и суммы фруктозанов и фруктозидов сухого экстракта корней лопуха ±3,61 % и ±2,98 *%* соответственно.
6. Методом добавок установлено, что методики определения суммы фенольных соединений сухого экстракта листьев берёзы и суммы фруктозанов и фруктозидов сухого экстракта корней лопуха не отягощены систематическими ошибками, что позволяет использовать их для

количественной оценки БАВ сухого экстракта листьев берёзы и корней лопуха в предлагаемых гранулах.

1. Разработана методика определения стабильности глюкозамина в гранулах с помощью ВЭЖХ и доказана её приемлемость для практических целей. Установлено, что при хранении гранул в течение 18 месяцев все качественные и количественные показатели находятся в допустимых пределах. Предварительно определенный срок хранения гранул с глюкозамина сульфатом (гидрохлоридом) и сухим экстрактом листьев берёзы и глюкозамина сульфатом (гидрохлоридом) и сухим экстрактом корней лопуха составляет 1,5 года.
2. Предложены нормы качества и разработаны проекты ФСП лекарственных препаратов «Глюкозамина сульфат (гидрохлорид) с сухим экстрактом листьев берёзы, гранулы», «Глюкозамина сульфат (гидрохлорид) с сухим экстрактом корней лопуха, гранулы».

Литература

1. Алексеева, Л.И. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии / Л.И. Алексеева, Б.М. Зайцева // Рус. мед. журн. — 2004. - Т. 12, № 20. - С. 1133- 1136.
2. Дзяк, Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые представления о механизме действия и новые возможности / Г.В. Дзяк // Лікування та діагностика. - 1997. - № 3. - С. 1-4.
3. Муравьев, Ю.А. Фармакотерапия: Локальная терапия болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы / Ю.А. Муравьев // Фармац. вестн. - 2002. - № 28(227). - С. 14.
4. Алексеева, Л.И. Фармакотерапия: Современные возможности терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева // Фармац. вестн. - 2002. - № 29 (268). — С.

12.

1. Antireactive properties of glucosamine sulfate / I. Setnikar [et al.]. // Arzneim. -Forsch. Drug Res. - 1991. - Vol. 41, № 2.-P. 32-34.
2. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women / M.T. Hannan [et al.]. // Arthritis Rheum. - 1990. - № 33. - P. 525 — 557.
3. Pharmacokinetics of glucosamine in man / I. Setnikar [et al.]. // Arzneim. Forsch. Drug Res. - 1993. - Vol. 43, № 10. - P. 43-45.
4. Molecular mechanisms implicated in the inhibition of collagenase expression by diacerhein / TF. Cruz [et al.]. // Rev Prat Ed Fr - 1996. - №46. - P.515 - 524.
5. Adebowale, A. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs / A. Adebowale, J. Du, Z. Liangetal // Biopharm. Drug Dispos. - 2002. - Vol. 23, № 6. - P. 217 - 225.
6. Ю.А. Жданов. Практикум по химии углеводов (моносахариды) / Ю. А. Жданов- М: Высш. шк., 1973. - С. 170-171.
7. Effect of pre-loading oral glucosamine HC1 (chondroitin sulfate) manganese ascorbate combination on experimental arthritis in rats / J. Beren [et al.]. // Exp. Bid. Med. (Maywood). — 2001. - Vol. 226, № 2. - P. 144—151.
8. Glucosamine obtained from crustacean shells and its biological and therapeutical importance / S. Oeriu [et al.]. // Ann. Pharm. Franc. - 1962. - Vol. 20, №3.-P. 66-72.
9. Государственный реестр лекарственных средств - М., 2000. - 896 с.
10. Rovatti, L.C. Clinical research in osteoarthritis: design and results of short­term trials with disease - modifying drugs / L.C. Rovatti // Int. J. of Tiss. Reac. - 1992.-Vol. 14, №5.-P. 243-251.
11. Краткое руководство по ревматологии / под ред. В.А. Насоновой [и др.]. - М.: Медицина, 1999. - 319 с.
12. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. - 14-е изд., перераб и доп.- М.: Новая волна, 2001. - Т. 2. — 608 с.
13. Федор, К. Глюкозамин и хондроитин - природные вещества с хондропротекторным действием / К. Федор, В. Бодя // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы междунар. съезда 22-25 апр. 2002г. - Спб.,
14. - С. 523 - 528
15. Физиологическое значение глюкозамина / Н.А. Зупанец [и др.]. // Физиол. журн. СССР им. Сеченова. - 1990. - Т. 36, № 2. - С. 115 - 118.
16. Алексеева, JI.A. Новые направления терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева // Фарматека - 2003. - № 5. - С. 20 - 24..
17. Эрдес, Ш.Ф. Проблема ревматических заболеваний в России / Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева // Рус. мед. журн. - 2004. - Т. 12, № 20. - С. 1121 — 1122
18. Права и обязанности биологически активных добавок / В. Некрасова [и др.] // Ремедиум - 2000. - Т. 5. - №4,0.57-59
19. Компанцев, В.А. Аминогликаны. Методы получения, исследование и медицинское применение (Монография) / В.А. Компанцев, И.И. Самокиш // Хим.-фармац. пр-во: обзор, информ. - М.: НИИСЭНТИ, 1994. - Вып. 6. -28 с.
20. Компанцев, В.А. Комплексная переработка панциря ракообразных для получения медицинских препаратов / В.А. Компанцев, И.И. Самокиш, A.JI. Казаков // Химики Северного Кавказа - народному хозяйству. (2; 1989; Грозный): тез. докл. регион, конф... - Грозный, 1989. — С.272.
21. Использование хитина и хитозана в качестве основы для приготовления лекарственных средств / В.А. Компанцев [и др.] // Регион, конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (50; 1995; Пятигорск): материалы ... - Пятигорск, 1995. - С. 70.
22. Purchase, E.R. D-Glucosamine hydrochloride / E.R. Purchase, C.E. Braun // Org. Synth. - 1946. - Vol. 26, №7. - P. 36-37.
23. Пат. 2038095 Российская Федерация, МКИ6 А 61 К 35/60. Способ получения глюкозамина гидрохлорида, обладающего противоартрозной активностью / Казаков A.JI [и др.] (РФ). - №5037787/14; заявл. 05.09.91; опубл. 27.06.95. Бюл. №7. - 6 с.
24. Разработка лечебно-профилактических препаратов на основе пектинов и хитина / В.А. Компанцев [и др.] // Синтетические и биологические полимеры в фармации: науч. тр. ВНИИФ. - М., 1990. - Т. 28. - С. 8-23.
25. Дубинская, А.М. Применение хитина и его производных в фармации (обзор) / А.М. Дубинская, А.Е. Добротворский // Хим.-фармац. журн. - 1989. - Т. 23, №5. - С. 623-628.
26. Марков, С.Ф. Метод за получаване на гликозаминхидрохлорид / С.Ф. Марков // Фармация (Бълг.). - 1964. - Т. 14, № 2. - С. 30-32.
27. Пат. 1363829 СССР, МКИ5 С 07 Н 5/06. Способ получения D-(1-3H)- глюкозамина / Акулов Г.П., Каминский Ю.Л., Снеткова Е.В. (СССР). - №3986820/04; заявл. 03.12.85; опубл. 15.08.94. Бюл. №10 — 6 с
28. Хорлин Л.Я. Методики исследования углеводов / Л.Я. Хорлин - М.: Мир, 1975.-С. 16.
29. Сальникова, С.И. Гепатозащитные свойства D-глюкозамина / С.И. Сальникова, С.М. Дроговоз, И.А. Зупанец, // Фармакология и токсикология - 1990. ~ Т.53, №4. — С. 33 - 35.
30. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология / Серов В.В., Шехтер А.В. — М.: Медицина, 1981. — 320 с:
31. Насонов, Е.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека / E.JI. Насонов, Е.С. Цветкова, Н.Л. Тов. // Терапевт, арх. - 1998. - Т.70, №5. \_ с.8 - 14.
32. Шостак, Н. Остеоартроз / Н. Шостак // Мед. газ. - 2003. — 17 окт. — С. 8 —

9.

1. Bassleer, С. Effect of glucosamine on efferentiated human chondrocites

cultivated in clusters / C. Basseleer // Rev Esp Rheumatol — 1993.- №20. - P.96 - 97. r

1. Adebowale, A. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs / A. Adebowale, J. Du, Z. Liangetal // Biopharm. Drug Dispos. - 2002. - Vol. 23, № 6. - P. 217 - 225.
2. Glucosamine obtained from crustacean shells and its biological and therapeutical importance / S. Oeriu [et al.]. // Ann. Pharm. Franc. — 1962. - Vol. 20, №3.-P. 66-72.
3. Компанцев, B.A. Разработка лечебных, профилактических средств на основе полифенолов и полисахаридов : дис. ... д-ра фармац. наук / В.А. Компанцев - Пятигорск, 1993. - 473 С
4. Heynsk, К.М. Uder das Verhalten von D-Glucosamin physiologische / K.M. Heynsk, K.L. Koch // Chemie. - 1954. - Bd. 296. - S. 121 - 129.
5. Жегунов, Г.Ф. Действие глюкозамина на транспорт аминокислот и интенсивность синтеза белков в клетках печени при моделировании воспаления / Г.Ф. Жегунов, Г.П. Жегунова // Укр. бохим. журн. - 1999. - Т. 71, №3. - С. 116-118.
6. Deal C.L. Nutraceals as therapeutic agents in osteoarthritis / C.L. Deal, R.W. Moskowitz // Rheum.Dis.Clin.N.Amer. — 1999. - № 25. - P.357 - 361.
7. Взаимосвязь антиальтеративного и антипролиферативного эффектов индометацина, вольтарена, пироксикама и D-глюкозамина / JI.B. Яковлева [и др.]. // Фармакология и токсикология — 1988. — Т.51, №3. - С. 70 - 72.
8. Методики исследования углеводов / под ред. *Л.Я.* Хорлина. - М.: Мир, 1975.-С. 16.
9. Асатиани, B.C. Новые методы биохимической фотометрии / B.C. Асатиани. - М.: Наука, 1965. - 543 с.
10. Вергейчик, Е.Н. Обнаружение продуктов деструкции D-глюкозамина гидрохлорида / Е.Н. Вергейчик, Д.В. Компанцев // Регион, конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (54; 1999; Пятигорск): материалы... - Пятигорск, 1999. - С. 73.
11. Хроматография на бумаге / под ред. И. Хейса. - М.: Иностр. Лит.у 1962. - 851 с.
12. Гаврилин, М.В. Разработка методик определения посторонних примесей в субстанции глюкозамина гидрохлорида / М.В. Гаврилин, В.И. Погорелов, Д.В. Компанцев // Регион, конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (58; 2003; Пятигорск): материалы... - Пятигорск,
13. -С. 193.
14. Анализ лекарственных прописей, содержащих глюкозамина гидрохлорид и полисахариды / Компанцев В.А. [и др.]. // Регион, конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (51; 1996; Пятигорск): материалы... - Пятигорск, 1996. - С.92.
15. Spectrophotometric Determination of Glucosamine and Its Analogous Amino Sugars with o-Hydroxyhydroquinonephthalein and Palladium (II) / T.Yamaguchi [et al.]. // Analytical sciences. - 2004. - Vol. 20. - P. 387.
16. Navratil, J.D. Lygand-exchenge chromatography of aminoshugars / J.D. Navratil, E. Murgia, H.F. Walton // Anal. Chem. — 1975. — Vol. 47. — P. 122 — 125.
17. Ekblad, F. Determination of chitin in fungi and mucorizal roots by an improuved HPLC analysis of glucosamine / F. Ekblad, N. Nasholm // Plant and Soil. - 1996.-Vol. 178, № l.-P. 29-35.
18. Pharmacokinetics of glucosamine in man / I. Setnikar [et al.]. // Arzneim. Forsch. Drug Res. — 1993. - Vol. 43, № 10. - P. 43 - 45.
19. Кузнецов А.П. Определение посторонних примесей в суппозиториях, содержащих глюкозамина гидрохлорид и диклофенак / А. П. Кузнецов, Д. В. Компанцев, Е. В. Компанцева // Вопр. биологич. мед. и фармац. химии. — 2006. - №4. — С. 17 - 20.
20. Миркамилов Ш. М. Получение гидрогелей на основе хлопковой целлюлозы. / ПІ. М. Миркамилов, Б. М. Султанова // Химия природ, соединений - 2000. — №1. - С. 71 -73. 1
21. Изучение реологических параметров гелей на основе полимеров природного происхождения и их полусинтетических модификаций/ А. И. Ершов [и др.] // Здоровье и Образование в XXI веке: материалы... - М.
22. - С. 126-127.
23. Гидрогелевые гранулы из поли-Ы-винилкапролактама: получение,

свойства и применение /И. Ф. Кузькина [и др.] // Хим. фармац. Журн. - 1996.-Т. 30,№1.-С.39-41.

1. Гриценко Е.Н. Растительные полисахариды и биологически активные вещества фенольной, лактонной и пиразолоновой природы в модельных системах и лекарственных средствах: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук.
2. 01 / Гриценко Елена Николаевна-Харьков, 1990. -43 с.
3. Каракал ев Г. Пектиновые вещества / Г. Каракалев, И. Огнянов, М. Маринов — София: Наука и искусство, 1956. — 154с.
4. Растительные лекарственные средства / Н.П. Максютина [и др.] - Киев: Здоровье, 1985.-280с.
5. Влияние лютеолина и лютеолин — 7 — гликозида на липидный обмен при экспериментальном атеросклерозе / Л.И. Лисевицкая [и др.] // Актуальные вопросы фармации: материалы 23-й науч.конф., посвящённой 25-летию Пятигорс. фармац. ин-та— Пятигорск, 1968. - Вып.1. - С. 178-179.
6. Биологическая активность растительных полисахаридов / А.Д. Турова [и

др.] // Фармакология и токсикология. — 1965. — Т.28, №2. — С. 498 — 504.

1. Шелухина, Н.П. Пектин и параметры его получения / Н.П. Шелухина, Р.Ш. Абаева, Г.Б. Аймухамедова - Фрунзе: Илим, 1987. — 108 с.
2. Алюшин, М.Т. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике / М.Т. Алюшин, А.И. Артемьев, Ю.Г. Тракман - М.: Медицина, 1974. - 116 с.
3. Полимеры в фармации / под ред. А.И. Тенцовой, М.Т. Алюшина. - М.: Медицина, 1985. - 256 с., ил.
4. 3аявка 4374702 США, МКИ А 61 К 32 L 7/36 A. F. Turbak, F. W. Snyder, К. R. Sandberg (США). - № 4374702; заявл. 12.03.82; опубл. 22.02.83, - 2с.// РЖ 22. Химия: свод.т. / ВИНИТИ. - 1983. № 4. - С. 29.
5. Заявка 4481077 США, МКИ А 61 К 42 L 12/41 F. W. Herrisk (США). - № 4481077; заявл. 21.03.83; опубл. 06.11.84, - 2 с.// РЖ 12. свод.т. / ВИНИТИ. - 1984. № 8. - С. 48.
6. Заявка 59-12638 Япония, МКИ А61 К 33 L 14/26 Н. Yokata, Y. Okumura, (Япония). - № 59-12638; заявл.25. 04.83; опубл. 12.07.84, - 3 с. // РЖ 15. свод.т. / ВИНИТИ. - 1984. № 14. - С. 46.
7. Муравьёв, И.А. Технология лекарств / И. А. Муравьёв - 2-е изд. перераб. и доп. - М.: Медицина, 1988 — 751 с.
8. Андреев, П.В. Применение отечественных модифицированных крахмалов в химико-фармацевтической промышленности / П.В. Андреев // Хим- фармац. журн. - 2004. - Т.38, № 8. - С. 37-41.
9. Титова, Е.Ф. Исследование растворов и студней крахмала / Е.Ф Титова,Е.М. Беловцева, В.Б Толстогузов // Хим-фармац. журн. - 1974. - Т.38, №10.-С. 10-16.
10. О новых лекарственных средствах растительного происхождения / В.Л. Багирова [и др.] // Фитофарм — 1999г. - М, 1999. — С.412-413.
11. Государственная фармакопея СССР. - 11-е изд. - Вып.1. Общие методы анализа. М3 СССР.-М.: Медицина, 1987.-336 с.
12. Муравьёв И.А. Технология лекарств: в 2 т / И. А. Муравьёв. — 3-є изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1980. - Т. 1. - 392 с., Т. 2. - 703 с.
13. Кондратьева, Т. С. Технология лекарственных форм: в 2 Т. / под ред. Т.С. Кондратьевой, JI. А. Ивановой. - М.: Медицина, 1991. - Т .1. - 495 с., Т.
14. -435 с.
15. Ковалева, Н. Г. Лечение растениями / Н.Г. Ковалева - М. : Наука, 1972. - С. 162- 164.,
16. Рациональная Фитотерапия . / под. ред., С.Н. Турищева М.: Информпечать, 2000. - 240с.
17. Крылов, П. Н. Флора Западной Сибири / Н. П. Крылов - Томск: изд-во Томск. Гос. ун-та, 1949. - Вып. 2 . -С. 2874 - 2877.
18. Турищев, С. Н.. Фитотерапия: учеб. пособие для студ. мед. учеб. заведений / С. Н. Турищев - М.: Академия, 2003. — 304 с.
19. Лесиовская, Е. Е., Фармакотерапия с основами фитотерапии: учеб. пособие. / Е. Е. Лесиовская, Л. В.Пастушенков - 2-е изд. — М.: ГЭОТАР — Мед., 2003.-592 с.
20. Штэпа, И. С. О естественных границах между родами Causinia и Arctium на основе полинологических данных. / И. С. Штэпа - Л., 1973. - С. 37 - 39.
21. Лопух большой - нетрадиционный источник биологически активных

веществ / Н.П. Максютина [и др.] // Актуальные проблемы инноваций с нетрадиционными растительными ресурсами и создания

функциональных продуктов: материалы докл. 1 Рос. науч. практич. конф: сб. науч, тр.-М., 2004. - Вып.1.-С.86-88.

1. Бубенчикова, В. Н. Разработка методик стандартизации корней лопуха. В. Н. Бубенчикова, И. JI. Дроздова / Хим-фармац. журн. - 2005. - Т.36, №5. \_ С.44-46.
2. Лекарственные растения Сибири / под. ред. Минаева В.Г. — 5-е изд., перераб. и доп. - Новосибирск: Наука. Сиб. Отделение, 1991. - 431 с., [0,5] л. вкл.
3. Лагерь, А. А. Лечение растениями. Фитотерапия. / Ф. Ф. Лагерь - Красноярск: Алис, 1992. -С. 66 - 69.
4. Решетняк, В.В. Травник / В. В. Решетняк, И. В. Цигура. — Харьков: Прапор, 1994.-463 с.,ил.
5. Беляков, К. В. Создание универсальной методики количественного

определения фруктозанов в лекарственном растительном сырье / К. В. Беляков // Здоровье и образование в XXI веке, 21-23 октября-2004 (5; 2004; М.): материалы междунар. научн. практич. конф. ... - М, 2004. — С.165-166. w *>, ■*

1. Гемостатическоие свойства масляных экстрактов корня лопуха. / М. С. Имамбаев [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. 9 Рос. нац. конгр. 8 — 12 апр. 2002 г. - М, 2002. - С.368.
2. Болеутоляющая активность масляного экстракта из корней лопуха. / И.Т. Андиярова [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. 12 Рос. нац. конгр. 18 - 22 апр. 2005 г. - М, 2005. - С. 462.
3. Шматков, Д.А. Использование физико-химических методов анализа для изучения химического состава, оценки качества и стандартизации корней лопуха: автореф. дис. ... канд. фармац. наук 15.00.02/ Шматков Дмитрий Алексеевич. - М., 2002 - 22с.
4. Определение инулина в корнях лопуха большого / Д. А. Шматков [и др.] // Фармация. - 1998. - Т.40, № 6. - С. 17 - 20.
5. Турищев, С. Н.. Фитотерапия: учеб. пособие для студ. мед. учеб. заведений / С. Н. Турищев - М.: Академия, 2003. - 304 с.
6. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав; использование;. Семейства Magnoliaceae — Limoniaceae. — Л.: Наука, 1984.-460с.
7. Кьосьев П.А. Полный справочник лекарственных растений / П. А. Кьосев. -М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. - 992с.: ил.
8. Березовская, Ю.В. Исследования химического состава и разработка методик анализа растительного сырья и некоторых видов берез: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Березовская Юлия Валерьевна. - Пятигорск, 2002. - 145с
9. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. — М.: Медицина, 1980. - С. 467 с.
10. Agnieszka Szuster-Ciesielska, Martyna Kanderfer-Szerszen. Protective effects of betulin and betulinic acid against ethanol-induced cytotoxicity in HepG2 cells // Pharmacological Reports. - 2005. - Vol. 57. - P. 588-595.
11. Han, S. Antitumor effect of the extract of birch bark and its influence to the immune function / S. Han, Z. Li. // Zhong Yao Cai. - 2000. - Vol. 23, №6 - p. 343-345.
12. Effect of three triterpenoids, lupeol, betulin, and betulinic acid on the stimulus- induced superoxide generation and tyrosyl phosphorylation of proteins in human neutrophils / Yamashita К [et al.] // Clin. Chim. Acta. —- 2002. — № 1-2 . — P. 91.
13. Anti oxidant and anticancer activity of extract Betula platylphtlla var. japonica / Ju EM [et al.] //Life Sci. - 2004. - Vol. 74. №8. -P. 1013-1026.
14. Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumor cell lines, but not on normal cells. Zuco Y. [et al.] // Cancel Lett. - 2002. - № 1. - P. 17-25.
15. De Clercq E. New developments in anti-HIV chemotherapy / De Clercq E. // Cun'. Med. Chem. - 2001. - № 8. - P. 1543 - 1572.
16. Betulinic acid reduces ultraviolet-C-induced DNA breakage in congenital melanocytic naeval cells: evidence for a potential role as a chemopreventive agent / Salti G.I. [et al.] // Melanoma Res. - 2001. - Vol.l 1, №2. - P. 99-104.
17. Amor E. Antimutagens from Plumeria acuminata Ait / E. Amor [et al.] // Mutat. Res., Dec. - 1996. - Vol. 361, №2-3. - P. 67 - 72.
18. Zhanataev, A.K. Effect of Betula bark extract on spontaneous and induced mutagenesis in mice / A.K. Zhanataev [et al.] // Bull. Exp. Boil. Med. - 2004. - Vol. 138, № 5. - P. 475-478.
19. Anisimov, M.M. A comparative study of the cytotoxic effect of dammaran row triterpenoids and betulin on early embryogenesis of the sea urchin / M.M. Anisimov [et al.] //Toxicon, 1978. Vol. 16,- P.31-36.
20. Залялиева, C.B. Жидкостная хроматография полисахаридов / C.B. Залялиева, Б.Д. Кабулов // Химия природ, соединений - 1999. - №1. - С. 3 -5.
21. Разработка и исследование мази цитралгин для лечения заболеваний опроно-двигательного аппарата /А.В. Панченко [и др.] // Человек и лекарство: тез. докл. 11 Рос. нац. конгр. 10-15 апр. 2005г. - М, 2005. - С.120.
22. Validation of analytical procedures: methodology Q2B / Intern, conf. on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. - Geneva: ICH Secretariat, 1996. - 8 p.
23. Дерфель, К. Статистика в аналитической химии / К. Дерфель - М.: Медицина, 1994. -278 с.
24. Компанцев Д.В. Разработка технологии и стандартизация лекарственных препаратов глюкозамина гидрохлорида: дис. ... канд. фармац. наук:
25. 01 / Компанцев Дмитрий Владиславович - Пятигорск, 2003. - 147 с.
26. Количественное определение D-глюкозамина гидрохлорида в гранулах с пектином. Охрана окружающей среды, вопросы экологии и контроль качества продукции / В.А. Компанцев [и др.]. // Науч. - техн. реф. сб. / ВНИИТЭХИМ. - М., 1992 - № 2. - С. 17-19.
27. Терешина, О.И. Исследование продуктов термодеструкции глюкозы в модельных растворах / О.И. Терешина, И.В. Исаева // Фармация. — 1991. - Т. 40, №3.-С. 24-27.
28. Кузнецов А. П. Обоснование состава и стандартизация ректальных лекарственных препаратов, содержащих диклофенак и глюкозамина гидрохлорид: дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02 / Кузнецов Алексей Петрович - Пятигорск, 2005. - 151с