

ГУМИНСОДЕРЖАЩАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: ТЕХНОЛОГИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

М.Н. Глубокова, Н.П. Аввакумова, А.В. Жданова, М.А. Кривопалова, Е.Е. Катунина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
 Российской Федерации, Самара, Россия

Как цитировать: Глубокова М.Н., Аввакумова Н.П., Жданова А.В., Кривопалова М.А., Катунина Е.Е. Гуминсодержащая лекарственная форма: технология, перспективы использования // Аспирантский вестник Поволжья. 2021. № 5–6. С. 118–126. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.118-126>

Поступила: 21.07.2021

Одобрена: 26.08.2021

Принята: 06.09.2021

▪ Данная статья посвящена разработке технологии и способам оценки качества лекарственной формы — суппозитория, содержащих гуминовые кислоты низкоминерализованных иловых сульфидных грязей. Установлены нормы качества исследуемого лекарственного средства и определена его стабильность в процессе хранения. Количественное определение гуминовых кислот в водных растворах определяли спектрофотометрическим методом.

При технологическом исследовании предлагаемых суппозитория использовали показатели: описание, средняя масса, температура плавления и время полной деформации.

Результаты визуального контроля показали, что внешний вид суппозитория в течение одного года хранения не менялся, однако при оценке внешнего вида суппозитория, хранившихся 1,5 года, было отмечено наличие белого налета, неоднородности окраски. Количество действующего вещества в процессе хранения суппозитория изменялось незначительно и не превышало допустимых норм содержания. Значение температуры плавления не превышало 36 °С, также не наблюдалось ее снижения. Время полной деформации суппозитория не превышало 15 мин и составляло в процессе хранения 5–6 мин. Средняя масса суппозитория в процессе хранения оставалась стабильной. На основании проведенных исследований можно сделать заключение: предлагаемые суппозитории стабильны в течение 12 мес., что позволяет установить предварительный срок хранения суппозитория — 1 год.

Проведенные химико-фармацевтические исследования научно обосновывают целесообразность использования в медицинской практике лекарственных препаратов, полученных на основе гуминовых кислот, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, что позволит расширить ассортимент отечественных лекарственных средств с вышеуказанным спектром терапевтического действия.

▪ **Ключевые слова:** гуминовые кислоты; низкоминерализованные иловые сульфидные грязи; суппозитории.

HUMIN-CONTAINING DOSAGE FORM: TECHNOLOGY, APPLICATION PROSPECTS

M.N. Glubokova, N.P. Avvakumova, A.V. Zhdanova, M.A. Krivopalova, E.E. Katunina

Samara State Medical University, Samara, Russia

To cite this article: Glubokova MN, Avvakumova NP, Zhdanova AV, Krivopalova MA, Katunina EE. Humin-containing dosage form: Technology, application prospects. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2021;(5-6):118–126. DOI: <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2021.21.3.118-126>

Received: 21.07.2021

Revised: 26.08.2021

Accepted: 06.09.2021

▪ This article is devoted to the development of technology and methods for assessing the quality of suppositories containing humic acids of low-mineralized silt sulfide mud. The quality standards of the studied medicinal product were established and its stability during storage was determined. The quantitative determination of humic acids in aqueous solutions was determined by the spectrophotometric method.

When studying the technological indicators of the suppositories, the following indicators were taken into account: description, average weight, melting temperature and time of complete deformation.

The results of visual control showed that the appearance of the suppositories did not change during one year of storage. However, some white plaque and color heterogeneity appeared with the increase of the shelf life up to

1.5 years. The amount of the active substance during the storage of suppositories changed slightly and did not exceed the permissible content standards. The melting point value did not exceed 36 °C, and its decrease was not observed. The time of complete deformation of the suppositories did not exceed 15 minutes and was 5-6 minutes during storage. The average weight of suppositories during storage remained stable. The study allows to conclude that the proposed suppositories are stable for 12 months and the preliminary shelf life of suppositories is 1 year.

The conducted chemical and pharmaceutical studies scientifically substantiate the expediency of using medicines with humic acids that demonstrate antioxidant and anti-inflammatory properties. This will expand the range of domestic medicines with the given spectrum of therapeutic action.

■ **Keywords:** humic acids; low-mineralized silt sulfide mud; suppositories.

Грязелечение — один из старейших и эффективных методов лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, болезней центральной и периферической нервной системы, заболеваний мужских половых органов, гинекологических патологий, органов дыхания, ЛОР-органов, заболеваний органов пищеварения, кожи и др. [1]. Иловые низкоминерализованные сульфидные грязи, ставшие объектом наших исследований, сформированы в анаэробных условиях и представляют собой сложный многокомпонентный комплекс веществ. Биохимические процессы, свойственные образованию иловых сульфидных грязей, в отличие от почв и торфов, проходят при высоких значениях периода биологической активности, наличии легкоусвояемых микроорганизмами органических веществ, растворимых сульфидов и соответствующей микрофлоры. Подобные условия формируются под воздействием климатических, геологических, биологических, физико-химических и биохимических факторов [1, 2, 8].

Санаторно-курортное лечение нативными грязями сталкивается с рядом таких проблем, как истощение запасов кондиционных пелоидов, их загрязненность продуктами антропогенного происхождения. Отсутствие на сегодняшний день адекватной альтернативы государственной системе обеспечения лечения и реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями вне зависимости от материальных возможностей определяет недоступность для большинства санаторно-курортного грязелечения [7, 10]. Вышеназванные проблемы позволят решить использование пелоидов в виде препаратов на основе биологически активных компонентов лечебных грязей, не уступающих в терапевтической эффективности нативной пелоидотерапии. Преимуществом таких препаратов является возможность их применения во внекурортных условиях, что повышает доступность пелоидотерапии для пациентов. Кроме того, использование пелоидопрепаратов снижает расход лечебной грязи, что имеет не только экономическое, но и экологическое значение. Такой подход в использовании

лечебных грязей расширяет возможности классической пелоидотерапии, позволяет уменьшить количество противопоказаний, сделать лечение дозированным и снизить его стоимость, улучшить условия работы медицинского персонала. Пелоидопрепараты легче упаковываются и транспортируются, не требуют специальных сооружений для их хранения [1, 2].

Исследования по созданию новых оригинальных отечественных лекарственных средств приобретают особую важность на фоне сложившейся в последние годы негативной тенденции к увеличению на российском фармацевтическом рынке доли лекарственных средств зарубежных производителей [4, 9].

Значительная часть отрицательных явлений вследствие применения лекарственных веществ связана с неоправданно широким использованием парентеральных путей их введения, при которых практически невозможно избавиться от поступающих в организм гаптенов и даже антигенов. Особенно неблагоприятное влияние оказывают внутриартериальные и внутривенные введения, при которых отсутствует биологическая фильтрация препарата [3, 5, 6].

Введение лекарств *per os* связано с продвижением их через многие органы: прежде чем поступить в системный кровоток, лекарственные вещества должны пройти желудок, тонкий кишечник, печень, в которой они в определенной степени разрушаются и адсорбируются, что может привести к повреждению этого органа. Даже в случае приема натошак лекарства попадают в большой круг кровообращения в среднем не раньше, чем через 30 мин. При пероральном приеме лекарств в виде порошков и особенно таблеток имеется большая вероятность их местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка.

Лекарственные препараты, введенные в прямую кишку, могут быстрее и эффективнее проявить свое действие в результате особо благоприятных условий всасывания. Таким образом, введение лекарственных веществ в виде

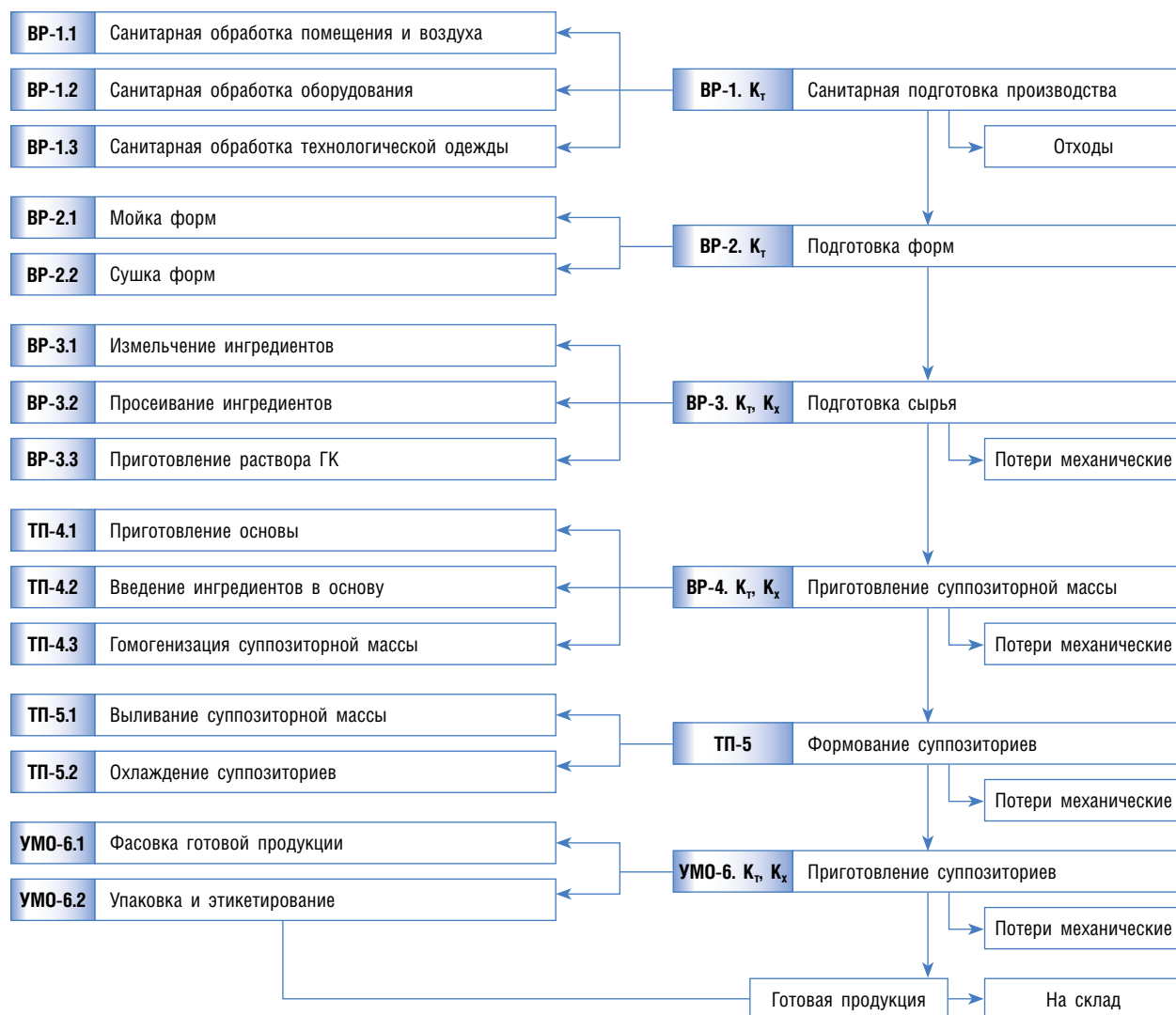


Рис. 1. Технологическая схема производства суппозитриев: BP — вспомогательные материалы; ТП — технологический процесс; УМО — упаковка, маркировка, отпуск; K_т — контроль технологический; K_х — контроль химический; ГК — гуминовые кислоты

Fig. 1. Technological scheme of suppository manufacturing: BP — auxiliary works; ТП — technological process; УМО — packaging, labeling, release; K_т — control technological; K_х — chemical control; ГК — humic acids

суппозитриев позволяет уменьшить риск побочных эффектов и гарантировать поступление полной дозы лекарства вне зависимости от приема пищи и сопутствующей терапии.

При разработке технологии суппозитриев с гуминовыми кислотами (ГК) одним из определяющих факторов, оказывающим значительное влияние на действие лекарственных веществ, является суппозиторная основа. Как носитель лекарственных веществ, основа по-разному воздействует на высвобождение ингредиентов. К ней предъявляли такие требования, как: фармакологическая индифферентность, низкая степень раздражающего действия на слизистую прямой кишки, совместимость с лекарственными веществами, способность наиболее быстро и полно

высвобождать лекарственные вещества, а также стабильность при хранении и доступность. Основа должна также обеспечивать хорошие технологические показатели, то есть в расплавленном состоянии иметь определенную вязкость для обеспечения кинетической и седиментационной устойчивости взвешенных в ней частиц, а приготовленная расплавленная суппозиторная масса должна быстро затвердевать; при этом ее объем должен уменьшаться для более легкого отделения от формы.

На первоначальном этапе исследований мы осуществляли отбор суппозиторной основы, для чего была использована липофильная основа — масло какао. Суппозитории готовили методом выливания с содержанием активного вещества (ГК) около 0,1 %. Технологическая

схема производства суппозиториев представлена на рис. 1.

Для изготовления суппозиториев с ГК методом выливания использовали суппозиторную машину, позволяющую получить суппозитории массой 2 г.

0,06 г порошка ГК измельчали, заливали 10 мл 0,05 М натрия гидроксида. Колбу помещали на 4 часа на водяную баню, оставляли на сутки до полного растворения субстанции. Однократно фильтровали через бумажный фильтр, доводили pH до 7,4 на иономере «Анион 4100», разбавляли дистиллированной водой до 10 мл (раствор А).

В ходе эксперимента 60 г основы расплавляли на водяной бане при температуре не выше 36 °С. Часть основы диспергировали раствором А с учетом гомогенизирующей способности по правилу Дерягина и тщательно перемешивали с остальной частью основы при температуре 36 °С. Полученную суппозиторную массу перемешивали до тех пор, пока температура смеси не становилась близка к температуре застывания суппозиториев, после чего быстро разливали в предварительно охлажденные формы. Гнезда формы предварительно смазывали гидрофильной смазкой, чтобы облегчить извлечение готовых суппозиториев. Упаковывали суппозитории в капсулы из воощеной бумаги.

Оценку качества изготовленных суппозиториев осуществляли согласно Государственной фармакопеи Российской Федерации XI издания (ГФ XI) и ОСТ 91500.05.001 от 01.03.2000.

Внешний вид. Суппозитории имеют коричневую окраску, одинаковый размер и торпедообразную форму, гладкую поверхность. На срезе однородные, без механических включений.

Среднюю массу определяли взвешиванием 20 суппозиториев с точностью до 0,01 г. Отклонения в массе суппозиториев на должны превышать $\pm 5\%$, то есть средняя масса должна находиться в пределах от 1,90 до 2,10 г и только два могут иметь отклонения $\pm 7,5\%$ (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что полученные отклонения в массе не превышают допустимых норм $\pm 5\%$.

Температуру плавления и время полной деформации суппозиториев определяли в соответствии с требованиями ГФ XI вып. 1, с. 18. Результаты приведены в табл. 2.

Из данных, приведенных в таблице, следует, что температура плавления суппозиториев находится в пределах 34,7–36,0 °С, что соответствует требованиям ГФ XI.

В ходе определения времени полной деформации установлено, что оно находится

Таблица 1 / Table 1

Результаты определения отклонения средней массы суппозиториев с гуминовыми кислотами

Deviation of the average weight of suppositories with humic acids: results of determination

Средняя масса суппозитория, г	Максимальное отклонение в массе, %	
1,91	+1,7	–2,7
2,06	+2,0	–3,3
1,97	+1,7	–1,0
1,95	+1,0	–2,9
2,07	+1,3	–2,5
2,01	+2,3	–2,5

Таблица 2 / Table 2

Результаты испытания суппозиториев «Температура плавления» и «Время полной деформации»

“Melting point” and “Time of complete deformation” for suppositories: test results

Температура плавления, °С	Время полной деформации, мин
35,1	5,5
35,7	6
36,0	6,1
35,7	6
35,5	5,9
35,9	5,8
$X \pm \Delta X = 35,6 \pm 0,3$ ε, % = 0,9	$X \pm \Delta X = 5,9 \pm 0,2$ ε, % = 3,8

в пределах 5,5–6,1 мин, максимально допустимое время по ГФ — 15 мин.

При исследовании технологических показателей предлагаемых суппозиториев было установлено, что они соответствуют требованиям нормативной документации по всем показателям (описание, средняя масса, температура плавления и время полной деформации).

Для разработки методов качественного анализа гуминовых кислот в лекарственной форме готовили две серии суппозиториев, одна из которых — «плацебо», а другая содержала ГК.

1 суппозиторий из каждой серии помещали в коническую колбу на 25 мл, прибавляли 5 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида и нагревали на водяной бане до расплавления суппозиторной массы, закрывали пробкой, перемешивали и оставляли на 10 мин при комнатной температуре. Колбу с содержимым охлаждали, помещая в морозильную камеру на 10 мин, после застывания массы встряхивали, и извлечение фильтровали в колбу на 15 мл через бумажный фильтр, предварительно смоченный водой. Полученный

раствор выпаривали досуха на водяной бане, сухой осадок растворяли в 2 мл растворителя и измеряли оптическую плотность этих растворов на спектрофотометре при длине волны 350 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряли оптическую плотность 0,001 % раствора стандартного образца (СО) ГК.

Таким образом, для извлечения № 1 наблюдаются характерные максимумы поглощения 350 и 390 нм, что соответствует максимумам поглощения в СО ГК. В извлечении «плацебо» подобных максимумов полос поглощения нет. Вспомогательные вещества (суппозиторная основа) не мешают качественному определению.

Для разработки методов количественного анализа ГК в лекарственной форме готовили две серии суппозиторий, одна из которых содержала ГК пелоидов, а вторая — «плацебо».

Спектрофотометрическое определение гуминовых кислот в суппозиториях

Ранее нами была показана возможность прямого спектрофотометрического определения ГК пелоидов в субстанции.

Проверку правильности методики проводили на трехуровневом эксперименте по 15 последовательным определениям точно известной концентрации ГК в суппозиториях 0,001, 0,002, 0,003 г соответственно.

Методика. 2,0 г (точная навеска) каждой модельной серии суппозиторной массы помещали в коническую колбу на 25 мл, прибавляли 5 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида и нагревали на водяной бане до расплавления суппозиторной массы, закрывали пробкой, перемешивали и оставляли на 10 мин при комнатной температуре. Колбу с содержимым охлаждали, помещая в морозильную камеру на 10 мин, после застывания массы встряхивали и извлечение фильтровали в колбу на 15 мл через бумажный фильтр, предварительно смоченный водой. Полученный раствор выпаривали досуха на водяной бане, полученный сухой осадок растворяли в 2 мл растворителя и измеряли оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 350 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО ГК 0,001 % (табл. 3).

Содержание ГК в граммах (X) в одном суппозитории вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot a_{\text{ст}} \cdot P}{A_{\text{ст}} \cdot a_x \cdot 100},$$

где A_x , $A_{\text{ст}}$ — оптическая плотность анализируемого раствора и раствора СО ГК соответственно; a_x , $a_{\text{ст}}$ — массы модельной смеси и СО ГК соответственно, г; P — масса суппозитория.

Таблица 3 / Table 3

Определение правильности методики определения гуминовых кислот пелоидов ($A_{\text{ст}} = 0,448$, $a_{\text{ст}} = 0,1013$)

The method for revealing humic acids of peloids ($A_{\text{st}} = 0.448$, $a_{\text{st}} = 0.1013$): validity determination

Уровень, %	Взято гуминовых кислот, г на 1 суппозиторий	Оптическая плотность, A	Найдено гуминовых кислот		Метрологические характеристики
			г	%	
50	0,001	0,400	0,00090	90,3	$X \pm \Delta X =$ $= 98,9 \pm 3,387$ $S = 1,80$ $\epsilon, \% = 3,91$
50	0,001	0,404	0,00091	90,9	
50	0,001	0,396	0,00090	89,5	
50	0,001	0,400	0,00090	90,2	
50	0,001	0,424	0,00096	95,8	
100	0,002	0,848	0,00191	95,7	
100	0,002	0,938	0,00212	105,8	
100	0,002	0,944	0,00213	106,3	
100	0,002	0,850	0,00192	95,9	
100	0,002	0,850	0,00192	95,9	
150	0,003	1,420	0,00320	106,7	
150	0,003	1,428	0,00322	107,3	
150	0,003	1,404	0,00317	105,5	
150	0,003	1,374	0,00310	103,3	
150	0,003	1,408	0,00317	105,8	

Результаты определения субстанции ГК пеллоидов позволяют говорить о том, что предлагаемая нами методика не отягощена систематической ошибкой, так как соблюдается неравенство $t_{\text{выч}} < t_{\text{табл}} (P, f)$ (табл. 3). Она позволяет определить содержание ГК в суппозиториях с относительной погрешностью определения $\pm 3,91 \%$.

По усредненным полученным данным строили зависимость оптической плотности от концентрации ГК в растворе (рис. 2).

Следующим этапом в наших исследованиях было установление воспроизводимости: согласно материалам ICH — это характеристика случайного рассеяния.

Методика. 1 суппозиторий из каждой серии помещали в коническую колбу на 25 мл, прибавляли 5 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида и нагревали на водяной бане до расплавления суппозиторной массы, закрывали пробкой, перемешивали и оставляли на 10 мин при комнатной температуре. Колбу с содержимым охлаждали, помещая в морозильную камеру на 10 мин, после застывания массы встряхивали, и извлечение фильтровали в колбу на 15 мл через бумажный фильтр, предварительно смоченный водой. Полученный раствор выпаривали досуха на водяной бане, полученный сухой осадок растворяли в 2 мл растворителя и измеряли оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре при длине волны 350 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО ГК 0,001 %.

Содержание вычисляли по формуле, указанной выше.

Результаты шести параллельных определений представлены в табл. 4.

Как следует из представленных результатов, относительная погрешность (ϵ) не превышает 3,5 %.

Таблица 4 / Table 4

Результаты определения относительной погрешности методики количественного определения содержания гуминовых кислот ($A_{\text{ст}} = 0,448$, $a_{\text{ст}} = 0,1013$)

Relative error of the method of quantitative determination of GC ($A_{\text{st}} = 0.448$, $a_{\text{st}} = 0.1013$): results of determination

Масса суппозитория, г	Оптическая плотность, А	Найдено гуминовых кислот, г	Метрологические характеристики
1,9198	0,910	0,00196	$X \pm \Delta X = 0,0020 \pm 0,00007$ $S_{\text{ср}} = 0,000029$ $\epsilon = 3,5 \%$
2,0602	0,906	0,00190	
1,9789	0,838	0,00192	
1,9932	0,884	0,00203	
2,0789	0,974	0,00209	
2,0103	0,806	0,00200	

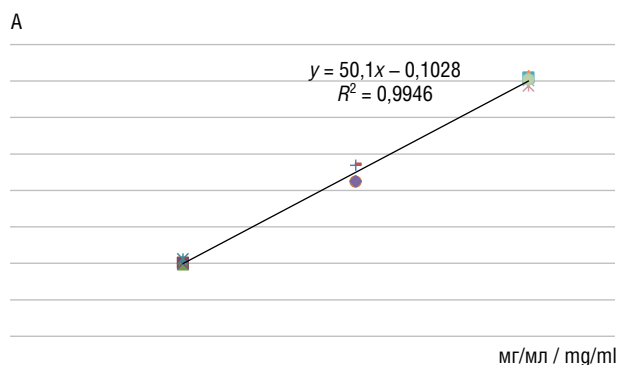


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации гуминовых кислот в растворе

Fig. 2. Dependence of the optical density on the concentration of HA in the solution

Таким образом, в ходе проведенных исследований показана возможность применения прямого спектрофотометрического определения содержания ГК, предлагаемая методика валидирована по таким основным критериям, как правильность, линейность, сходимость.

Содержание ГК в каждом суппозитории удовлетворяет требованиям ГФ XI вып. 2 с. 151. (отклонение должно быть не более 15 %).

Следующий этап — изучение стабильности суппозитория с ГК в процессе хранения. Стабильность — неотъемлемое требование, предъявляемое к лекарственным препаратам с точки зрения сохранения их качества. Поэтому проблема исследования стабильности и создания стабильных лекарственных препаратов является одной из актуальных проблем фармации.

Качество полученных суппозиториях в процессе длительного хранения оценивали с помощью предлагаемых выше химических и физико-химических методов исследования. Для этого 5 серий суппозиториях были заложены на хранение в естественных условиях

Таблица 5 / Table 5

Результаты анализа суппозиторий с гуминовыми кислотами, подвергавшихся хранению в естественных условиях
Analysis of the suppositories with humic acids stored *in vivo*: test findings

Показатели качества по проекту ФСП	Требования проекта ФСП	Срок хранения				
		1 нед.	1 мес.	6 мес.	1 год	1,5 года
Описание	Суппозитории коричневого цвета, торпедообразной формы, без видимых вкраплений на продольном срезе	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Не соотв.
Температура плавления	ГФ XI, вып. 2, с. 151	35,7	35,5	35,6	36,1	37,9
Время полной деформации	ГФ XI, вып. 2, с. 151	6,9	6,8	7,0	6,9	10,6
Средняя масса суппозитория	ГФ XI, вып. 2, с. 151	1,95	2,02	1,96	2,0	2,0
Подлинность Гуминовые кислоты	УФ-спектрофотометрия (наличие максимумов при 350 и 390 нм) ИК-спектроскопия	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение 1. Гуминовые кислоты (спектрофотометрия) 2. Жидкостная хроматография с амперометрическим детектором	От 0,00195 до 0,0021 г	0,00197	0,00199	0,00197	0,00198	0,00198
		0,00201	0,00200	0,00198	0,00199	0,00196

Примечание. ФСП — фармакопейная статья предприятия.

Note. ФСП — manufacture's pharmacopoeial monograph.

в предлагаемой упаковке, после чего проводили долгосрочные наблюдения за этими сериями.

Критериями качества служили показатели, предложенные в проекте «Фармакопейная статья предприятия»: внешний вид (цвет, однородность, твердость), температура плавления, время полной деформации, средняя масса суппозитория, подлинность, количественное содержание действующего вещества.

Результаты контроля предлагаемых суппозиторий приведены в табл. 5.

Результаты визуального контроля показали, что внешний вид суппозиторий в течение одного года хранения не менялся. При оценке внешнего вида суппозиторий, хранившихся 1,5 года, было отмечено наличие белого налета и неоднородности окраски. Данные табл. 5 свидетельствуют о том, что количество действующего вещества в процессе хранения суппозиторий изменялось незначительно и не превышало допустимых норм содержания. Значение температуры плавления не превышало 36 °С; также не наблюдалось ее снижения. Время полной деформации суппозиторий не превышало 15 мин и составляло в процессе хранения 5–6 мин.

Средняя масса суппозиторий в процессе хранения оставалась стабильной. На основа-

нии проведенных исследований можно сделать заключение: предлагаемые суппозитории стабильны в течение 12 мес., что позволяет установить предварительный срок хранения суппозиторий — 1 год.

Проведенные экспериментальные исследования по разработке оптимальной технологии суппозиторий с ГК пелоидов показали, что наиболее приемлемой основой является масло какао. Критерием оценки качества служили такие показатели, как внешний вид (цвет, однородность, твердость), температура плавления, время полной деформации, средняя масса суппозитория, подлинность, количественное содержание действующего вещества. Разработана технологическая схема производства суппозиторий с ГК.

Для определения качества полученных суппозиторий с ГК рекомендуется определять количественное содержание ГК и суммарное содержание антиоксидантов спектрофотометрическим и амперометрическим методами. Установлено, что ошибка определения не превышает 3,5 %. Проведены исследования по изучению стабильности суппозиторий с гуминовыми кислотами и установлено, что суппозитории с ГК стабильны в течение 1 года.

Внедрение полученных результатов в медицинскую и фармацевтическую практику позволит создать новый для России класс лекарственных средств на основе экологически чистых природных веществ с доступной сырьевой базой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Аввакумова Н.П. Биохимические аспекты терапевтической эффективности гумусовых кислот лечебных грязей. Самара, 2002.
2. Аввакумова Н.П., Герчиков А.Я., Хайруллина В.Р., Жданова А.В. Антиоксидантные свойства гуминовых веществ пеллоидов // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45, № 3. С. 50–51.
3. Зыкова М.В., Белоусов М.В., Гурьев А.М. и др. Стандартизация гуминовых кислот низинного древесно-травяного вида торфа Томской области // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47, № 12. С. 53–56.
4. Перминова И.В., Жилин Д.М. Гуминовые вещества в контексте зеленой химии // Зеленая химия в России. М., 2004. С. 146–162.
5. Савченко И.А., Корнеева И.Н., Плаксин Г.В. и др. Новый подход к решению проблемы стандартизации гуминовых кислот // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 3. С. 360.
6. Holland A., Duivenvoorden L.J., Kinnear S.H. Humic substances of varying types increase survivorship of the freshwater shrimp *Caridina* sp. D to acid mine drainage // *Ecotoxicology*. 2014. Vol. 23, No. 5. P. 939–945. DOI: 10.1007/s10646-014-1237-3
7. Keny R.V., Lourenco C.F. Formulation and evaluation of thermo-reversible in situ gelling and mucoadhesive Diltiazem hydrochloride liquid suppository // *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2010. Vol. 1, No. 1.
8. Phaechamud T., Muennoom W. Effect of xanthan gum and HPMC on drug liberation from hollow-type fast and sustained release suppositories // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015. No. 4. P. 1034–1044.

■ Информация об авторах

Мария Николаевна Глубокова — кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: m.n.glubokova@samsmu.ru

Надежда Петровна Аввакумова — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: n.p.avvakumova@samsmu.ru

9. Yousfan J. Preparation and evaluation of Levodropropizine suppositories // *J. Chem. Pharm. Res.* 2015. Vol. 7, No. 7. P. 274–282.
10. Van Rensburg C.E. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review // *Phytother. Res.* 2015. Vol. 29, No. 6. P. 791–795. DOI: 10.1002/ptr.5319

References

1. Avvakumova NP. Biohimicheskie aspekty terapevticheskoy jeffektivnosti gumusovykh kislot lechebnykh grjazej. Samara; 2002. (In Russ.)
2. Avvakumova NP, Gerchikov AY, Khajrullina VR, Zhdanova AV. Antioxidant properties of humic substances isolated from peloids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2011;45(3):50–51. (In Russ.)
3. Zykova MV, Belousov MV, Gur'ev AM, et al. Standardization of humic acids of lowland wood-grass peat from Tomsk Region. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2013;47(12):53–56. (In Russ.)
4. Perminova IV, Zhilin DM. Guminovye veshchestva v kontekste zelenoj himii. *Zelenaja himija v Rossii*. Moscow; 2004. P. 146–162. (In Russ.)
5. Savchenko IA, Korneeva IN, Plaksin GV, et al. A new approach to standardization of humic acids. *Modern problems of science and education*. 2013;(3):360. (In Russ.)
6. Holland A, Duivenvoorden LJ, Kinnear SH. Humic substances of varying types increase survivorship of the freshwater shrimp *Caridina* sp. D to acid mine drainage. *Ecotoxicology*. 2014;23(5):939–945. DOI: 10.1007/s10646-014-1237-3
7. Keny RV, Lourenco CF. Formulation and evaluation of thermo-reversible in situ gelling and mucoadhesive Diltiazem hydrochloride liquid suppository. *Int J Pharm Bio Sci*. 2010;1(1).
8. Phaechamud T, Muennoom W. Effect of xanthan gum and HPMC on drug liberation from hollow-type fast and sustained release suppositories. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015;(4):1034–1044.
9. Yousfan J. Preparation and evaluation of Levodropropizine suppositories. *J Chem Pharm Res*. 2015;7(7):274–282.
10. Van Rensburg CE. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review. *Phytother Res*. 2015;29(6):791–795. DOI: 10.1002/ptr.5319

■ Information about the authors

Maria N. Glubokova — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: m.n.glubokova@samsmu.ru

Nadezhda P. Avvakumova — Doctor of Biological Sciences, Head of Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: n.p.avvakumova@samsmu.ru

■ Информация об авторах

Алина Валитовна Жданова — кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: a.v.zhdanova@samsmu.ru

Мария Ариевна Кривопалова — кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: m.a.krivopalova@samsmu.ru

Елена Евгеньевна Катунина — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской химии. ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия. E-mail: e.e.katunina@samsmu.ru

■ Information about the authors

Alina V. Zhdanova — Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: a.v.zhdanova@samsmu.ru

Maria A. Krivopalova — Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: m.a.krivopalova@samsmu.ru

Elena E. Katunina — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Medical Chemistry Department. Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: e.e.katunina@samsmu.ru