

Ключевые слова: верблюд (*Camelus dromedarius*), *Trypanosoma evansi*, сурра, антитела, реакция связывания комплемента (РСК), формол-гелевая проба (ФГП), сероэпидемиология.

МРНТИ:76.31.31

DOI: 10.58318/2957-5702-2025-23-28-49

Оригинальная статья

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ МАЗИ НА ОСНОВЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛАБАЗНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*FILIPENDULA VULGARIS* M.)

Назаров С. Г. , Жанабайкызы С. 

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан
*nazarov.s@kaznmu.kz

Аннотация. Проведена фармацевтическая разработка мази на основе густого экстракта лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* M.), полученного методом ультразвуковой экстракции. Использование ультразвукового воздействия позволило повысить эффективность извлечения биологически активных веществ, уменьшить время экстрагирования и сохранить термолабильные компоненты растительного сырья.

Химический состав густого экстракта изучен методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС). В результате анализа установлено наличие комплекса соединений фенольной природы, флавоноидов, органических кислот, эфиров и других вторичных метаболитов, обладающих выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активностью. Полученные данные подтверждают фармакологическую значимость экстракта и целесообразность его применения в качестве действующего ингредиента при создании мягких лекарственных форм.

На основе исследованного экстракта разработано пять модельных составов мази, отличающихся соотношением компонентов основы и концентрацией активного вещества. Для каждой модели проведена оценка физико-химических, органолептических и реологических характеристик. Определены такие показатели, как консистенция, устойчивость к расслаиванию, pH, вязкость, а также равномерность распределения экстракта в мазевой массе. На основании совокупности полученных данных выделен оптимальный состав, обеспечивающий стабильность структуры и фармакотехнологические свойства, соответствующие требованиям к мягким лекарственным формам.

Проведены токсикологические исследования и фармакологические испытания разработанных образцов. Установлено отсутствие признаков острой токсичности и раздражающего действия при наружном применении. Экспериментальная оценка противовоспалительной активности выявила достоверное снижение воспалительных реакций, что свидетельствует о выраженном терапевтическом потенциале разработанной мази.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что густой экстракт *Filipendula vulgaris* M. является перспективным растительным источником биологически активных веществ для создания мягких лекарственных форм с противовоспалительным действием. Разработанная мазевая композиция отличается стабильностью, безопасностью и фармакологической эффективностью, что позволяет рассматривать её как основу для дальнейших доклинических и технологических исследований с целью внедрения в фармацевтическую практику.

Ключевые слова: Лабазник обыкновенный, *Filipendula vulgaris* M., ультразвуковая экстракция, густой экстракт, мазь, фармацевтическая разработка, противовоспалительная активность, токсикологическая оценка.

Введение

Современное развитие фармацевтической науки направлено на поиск и внедрение эффективных, безопасных и доступных лекарственных средств, в частности препаратов растительного происхождения. Это соответствует приоритетам Целей устойчивого развития ООН, в том числе ЦУР 3 «Хорошее здоровье и благополучие» и ЦУР 12 «Ответственное потребление и производство». Одним из приоритетных направлений является создание мягких лекарственных

форм для наружного применения, которые обеспечивают пролонгированное действие, контролируемое высвобождение активных веществ и высокую биодоступность при минимальных побочных эффектах, что в целом повышает качество и безопасность фармакотерапии.

Воспалительные заболевания кожи и мягких тканей занимают одно из ведущих мест в структуре дерматологической и терапевтической патологии, существенно влияя на уровень здоровья населения и качество жизни пациентов. К ним относятся дерматиты, экземы, фурункулы, ожоги, раневые процессы и другие состояния, сопровождающиеся нарушением целостности кожного покрова и воспалительной реакцией. Широко применяемые синтетические противовоспалительные и антисептические средства нередко вызывают аллергические реакции, фотосенсибилизацию и иные нежелательные явления, что ограничивает возможность их длительного применения и противоречит принципам безопасной и устойчивой фармакотерапии.

В связи с этим возрастает интерес к фитопрепаратам, которые обладают мягким действием и комплексной биологической активностью, а также производятся из возобновляемого растительного сырья. Разработка и внедрение подобных лекарственных средств способствуют расширению ассортимента доступных и экологически ориентированных препаратов, рациональному использованию природных ресурсов и решению задач устойчивого развития в сфере здравоохранения и фармацевтики.

Особое внимание исследователей привлекают лекарственные растения, богатые фенольными соединениями, флавоноидами и эфирными компонентами, проявляющими противовоспалительные, антимикробные и репаративные свойства. Среди них выделяется лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris* M.), представитель семейства Rosaceae, обладающий широким спектром биологической активности. Растение содержит флавоноиды (кверцетин, рутин, гиперозид), фенольные кислоты, дубильные вещества, а также эфирные масла, которые обуславливают его антиоксидантное, капилляроукрепляющее, вяжущее и противовоспалительное действие. [1-3].

Несмотря на известную фармакологическую ценность *Filipendula vulgaris* M., отечественные исследования, направленные на получение густых экстрактов и разработку на их основе мягких лекарственных форм, ограничены. Современные технологии, в частности ультразвуковая экстракция, позволяют значительно повысить эффективность извлечения действующих веществ, сократить время экстрагирования и сохранить активные компоненты без их термической деградации [3-6]. Это открывает возможности для создания стабильных, эффективных и стандартизованных фитопрепаратов наружного применения.

Таким образом, разработка мази на основе густого экстракта *Filipendula vulgaris* M., изучение её физико-химических и фармакологических свойств представляют собой актуальную научно-практическую задачу. Полученные результаты могут внести вклад в расширение ассортимента отечественных фитопрепаратов противовоспалительного действия, обладающих высокой эффективностью и безопасностью, а также в развитие фармацевтической технологии лекарственных форм растительного происхождения [7,8,9].

Цель исследования: Разработка мази на основе густого экстракта лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* M.) и изучение её физико-химических, токсикологических и фармакологических характеристик с целью обоснования перспективности применения в качестве мягкой лекарственной формы наружного действия с противовоспалительной активностью.

Задачи исследования:

- Получить густой экстракт *Filipendula vulgaris* M. методом ультразвуковой экстракции с оптимизацией параметров процесса для максимального извлечения биологически активных соединений.
- Исследовать химический состав полученного экстракта методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) с целью идентификации групп соединений, определяющих фармакологическую активность.
- Разработать несколько модельных составов мази, различающихся по соотношению компонентов основы и концентрации экстракта, с последующим выбором оптимального варианта.
- Провести оценку физико-химических, органолептических и реологических свойств модельных образцов мази, определить однородность полученной лекарственной формы.
- Выполнить токсикологическую оценку для установления безопасности при наружном применении.

– Изучить противовоспалительную активность мази в экспериментальных условиях и сопоставить результаты с препаратами сравнения.

Материалы и методы

Объект исследования - надземное сырьё лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* М.) - трава, собранная в фазу цветения на территории Восточно-Казахстанской области.

Спецификация качества густого экстракта и мази на основе лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* М.) разработана и проанализирована в соответствии со стандартными методами, приведёнными в статье Государственной фармакопеи Республики Казахстан «Экстракты», а также с учётом требований приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 20 от 16 февраля 2021 года «Об утверждении правил разработки производителем лекарственных средств и согласования государственной экспертной организацией нормативного документа по качеству лекарственных средств при проведении их экспертизы».

Разработка и валидация методик контроля качества проводились на базе Научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины имени Б. Атчабарова (НИИ ФПМ им. Б. Атчабарова), оснащённого современным аналитическим оборудованием, что обеспечило высокую точность и воспроизводимость полученных данных.

При формировании спецификации особое внимание уделялось комплексной оценке показателей качества, включающих идентификацию, подлинность, содержание влаги, массовую долю сухого остатка, показатель pH, микробиологическую чистоту, а также количественное определение биологически активных веществ. Для мазевой формы дополнительно оценивались однородность консистенции, стабильность при хранении, вязкость и совместимость компонентов основы с экстрактом.

Все испытания проводились с использованием стандартизированных фармакопейных методик, соответствующих современным требованиям к качеству растительного лекарственного сырья и мягких лекарственных форм. Полученные результаты подтвердили соответствие исследуемых образцов установленным нормативным параметрам, что свидетельствует о высоком уровне стандартизации, стабильности и фармацевтической надёжности как густого экстракта, так и разработанной мазевой композиции.

Результаты и обсуждение

Для получения густого экстракта использовалось высушенное и измельчённое растительное сырьё - надземная часть лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* М.), собранного в фазе цветения. Исходное сырьё характеризуется высоким содержанием фенольных соединений, флавоноидов, дубильных веществ и салицилатов, определяющих его фармакологическую активность[9-11].

Методологический подход и статистическая оптимизация.

Для оптимизации параметров ультразвуковой экстракции применялся метод факторного варьирования с последующей статистической обработкой данных по критерию достоверности различий. В качестве оптимизационного показателя использовалось суммарное содержание фенольных соединений, определяемое спектрофотометрически по реакции с реагентом Фолина-Чокальтеу при $\lambda = 760$ нм, в пересчёте на галловую кислоту (мг/г сухого экстракта).

Экспериментальные данные показали, что наибольшее влияние на эффективность извлечения фенольных соединений оказывают: температура процесса, время ультразвукового воздействия, частота ультразвука, соотношение сырья и экстрагента.

Таблица 1 – Оптимизации параметров ультразвуковой экстракции

№	Температура, °С	Время, мин	Частота, кГц	Соотношение «сырьё:экстрагент»	Содержание фенольных соединений, мг/г
1	25	20	25	1:8	21.2 ± 1.3
2	35	30	30	1:10	38.6 ± 1.1
3	40	30	35	1:10	58.8 ± 1.5
4	50	40	40	1:12	52.7 ± 1.2
5	60	45	40	1:10	39.3 ± 1.6

Как видно из таблицы, наибольшее содержание фенольных соединений наблюдалось при температуре 40 °С, времени ультразвукового воздействия 30 минут, частоте 35 кГц и соотношении «сырьё:экстрагент» 1:10. Эти параметры были приняты в качестве оптимальных условий экстракции (Таблица 1).

При данных параметрах достигается максимальный выход фенольных соединений (58.8 ± 1.5 мг/г), что на 15–20% выше по сравнению с традиционными методами мацерации и перколяции. Повышение эффективности объясняется кавитационным эффектом ультразвуковых волн, способствующим разрушению клеточных стенок и более полному переходу действующих веществ в экстрагент.

Проведённая оптимизация позволила научно обосновать выбор условий ультразвуковой экстракции, обеспечивающих высокий выход фенольных соединений при сохранении их структурной стабильности, что имеет ключевое значение.

На основании статистической оптимизации параметров ультразвуковой экстракции установлено, что максимальное извлечение фенольных соединений достигается при температуре 40 °С, концентрации этанола 70 %, соотношении сырьё - экстрагент 1:10 и времени обработки 30 минут.

Растительное сырьё *Filipendula vulgaris* М. измельчали до размера частиц 1-3 мм и экстрагировали при указанных условиях с использованием ультразвуковой ванны (40 кГц, 150 Вт/л). Полученные экстракты после трёх последовательных циклов экстрагирования объединяли и упаривали на ротационном испарителе при температуре не выше 50 °С до содержания сухого остатка 42 % (Рисунок 1).



а)



в)

Рисунок 1 –Ультразвуковая ванна (а), ротационный испаритель (в)

В результате получен густой экстракт тёмно-коричневого цвета с характерным запахом, без признаков расслоения, со стабильными физико-химическими параметрами и высоким содержанием фенольных соединений (58.8 ± 1.5 мг/г пересчёте на галловую кислоту).

Хромато-масс-спектрометрическое исследование экстракта

Компонентный состав густого экстракта, полученного из растительного сырья *Filipendula vulgaris* М., был исследован методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) на приборе Agilent 7890N/5975N. Метод основан на последовательном разделении летучих компонентов при их прохождении через хроматографическую колонку и последующем определении их масс-спектров с помощью детектора.

Хроматографирование проводилось с использованием капиллярной колонки DB-35MS длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной плёнки 0,25 мкм. Газ-носитель - гелий со скоростью потока 1 мл/мин. Введение пробы осуществлялось в режиме без деления потока, объём инжектируемого образца - 2,0 мкл, температура инжектора - 240 °С.

Температурная программа хроматографа включала нагрев от 40 °С (удержание 0 мин) до 150 °С со скоростью 10 °С/мин (удержание 1 мин), затем до 240 °С со скоростью 5 °С/мин с удержанием 30 мин. Детектирование проводилось в режиме SCAN при диапазоне масс-зарядов m/z 34 - 850.

Для регистрации, обработки и интерпретации хроматографических данных использовалось

программное обеспечение Agilent MSD ChemStation (версия 1701EA). Идентификация соединений осуществлялась путём сопоставления полученных масс-спектров с библиотеками Wiley 7th Edition и NIST'02, содержащими более 550 000 спектров эталонных соединений.

Метод ГХ/МС позволил получить детализированный профиль летучих и полувolatile компонентов экстракта, что обеспечило качественную характеристику химического состава и последующую оценку его фармакологической значимости.

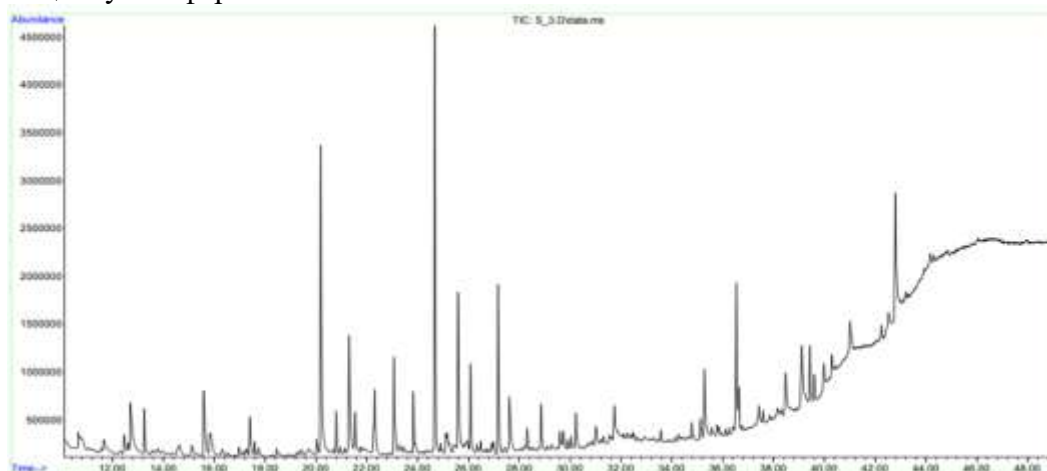


Рисунок 2 – Хроматограмма экстракта *Filipendula vulgaris* М., полученного методом ультразвуковой экстракции (ГХ/МС-анализ, Agilent 7890N/5975N)

Таблица 2 – Результаты анализа компонентного состава густого экстракта *Filipendula vulgaris* М. методом ГХ/МС

№	Время удерживания, мин	Идентифицированное соединение	Вероятность совпадения, %	Содержание, %
1	20,19	Фенол	96	10,65
2	13,25	2-Фуранметанол	93	1,27
3	15,59	1,2-Циклопентандион	92	2,72
4	24,68	2,3-Дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он	91	10,50
5	25,60	Глицерин	91	5,55
6	17,40	2-Метоксифенол	91	1,41
7	28,86	5-Гидроксиметилфурфурол	90	1,39
8	12,46	4-Гидроксипропановая кислота	90	0,79
9	12,70	2-Пропеновая кислота (акриловая)	89	3,63
10	23,84	2-Метокси-4-винилфенол	89	1,29
11	28,31	(S)-(+)-2',3'-Дидезоксирибонолактон	89	0,75
12	23,07	2-Гидрокси-γ-бутиролактон	88	3,10
13	35,28	Гексадекановая кислота	88	2,83
14	36,54	Гидрохинон	87	4,70
15	42,79	Метил-β-D-глюкопиранозид	85	5,31
16	27,17	2,3-Дигидробензофуран	85	4,62
17	20,80	2,5-Диметил-4-гидрокси-3(2Н)-фуранон	85	1,11

Газохроматографический анализ с масс-спектрометрическим детектированием позволил идентифицировать 17 основных компонентов экстракта *Filipendula vulgaris* М. В составе обнаружены преимущественно соединения фенольной, фурановой и органикислотной природы, что согласуется с литературными данными о фитохимическом составе растений рода *Filipendula* (Таблица 2 и рисунок 2).

Наибольшую долю составляют фенол (10,65%) и 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он (10,5%), которые являются мощными антиоксидантами и ингибиторами свободнорадикальных процессов. Эти соединения играют ключевую роль в реализации

противовоспалительных и антисептических свойств растения.

Гидрохинон (4,7%) и 2-метоксифенол (1,41%) также принадлежат к классу фенольных соединений, обладающих выраженной бактерицидной и репаративной активностью, что подтверждает перспективность использования густого экстракта в составе мазей и дерматологических средств.

Присутствие глицерина (5,55%) и метил-β-D-глюкопиранозида (5,31%) указывает на наличие гидрофильных компонентов, способствующих удержанию влаги и смягчению кожи при наружном применении.

Соединения фуранового ряда, такие как 5-гидроксиметилфурфурол (1,39%) и 2,5-диметил-4-гидрокси-3(2H)-фуранон (1,11%), известны своими антиоксидантными и стабилизирующими свойствами, которые могут способствовать увеличению срока хранения и устойчивости лекарственной формы.

Наличие гексадекановой кислоты (2,83%) и 2-пропеновой кислоты (3,63%) подтверждает присутствие жирнокислотных фракций, участвующих в формировании липофильной матрицы экстракта и обеспечивающих его совместимость с мазевой основой.

Полученный экстракт характеризуется богатым набором биологически активных соединений, среди которых преобладают фенольные и кислородсодержащие компоненты, обладающие антиоксидантными, противовоспалительными, бактерицидными и регенеративными свойствами.

Стандартизацию густого экстракта лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris*)

Стандартизацию густого экстракта лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris*) проводили с учетом требований к качеству исходного сырья (ГФ РК) и к готовому препарату в соответствии с Приказом МЗ РК № 20 от 16.02.2021, ГФ РК.

Показатели качества густого экстракта *Filipendula vulgaris* М. представлены в таблицах 3.

Таблица 3 – Показатели качества густого экстракта *Filipendula vulgaris* М.

№	Показатель качества	Норма / Требования	Метод испытаний
1	Описание	Цвет темный, зелено-коричневый, запах специфический, напоминающий запах исходного сырья.	ГФ РК, т. 1 (визуально)
2	Идентификация	1. К 20 мг субстанции, растворенной в 2 мл 70% этанола, прибавляют 5-7 капель конц. HCl, 0,01 г Mg или Zn, подогревают на водяной бане. Появляется оранжевое окрашивание. 2. К 20 мг субстанции, растворенной в 2 мл 70% этанола, прибавляют 4 капли раствора железоаммониевых квасцов. Появляется черно-синего окрашивания.	Качественная реакция
3	Растворимость	Легко растворим этаноле, мало растворим воде.	ГФ РК, т. 1, 1.4
4	Тяжелые металлы	Кадмий (Cd) - не более 1.0 мг/кг; Свинец (Pb) - не более 5.0 мг/кг; Ртуть (Hg) - не более 0.1 мг/кг; Мышьяк (As) - не более 1.0 мг/кг.	ГФ РК, т. 3, 2.4.8 и 2.4.2
5	Сухой остаток	Не менее 70 % по массе.	ГФ РК, т. 1, 2.8.16
6	Потеря в массе при высушивании	Не более 25%.	ГФ РК, т. 1, 2.8.17
7	Микробиологическая чистота	Категория 4 В: Общее число аэробных микроорганизмов: $\leq 10^5$ КОЕ/г; Общее число дрожжей и плесневых грибов: $\leq 10^4$ КОЕ/г; Бактерии семейства Enterobacteriaceae и др. грам-отр. бактерии: $\leq 10^3$ КОЕ/г;	ГФ РК, т. 1, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13; Ф ЕАЭС, т.1, ч.1, 2.1.9.10

		Отсутствие <i>Escherichia coli</i> и <i>Salmonella spp.</i> .	
8	Количественное определение	ГХ/МС (таблица 2), 58.8 мг/г в пересчёте на галловую кислоту.	ГФ РК, т. 1, 2.2.29; Ф ЕАЭС, т.1, ч.1, 2.1.2.27
9	Упаковка	По 50 г в контейнеры с винтовой горловиной и завинчивающимися крышками.	ГФ РК, т. 1, 2.2.29; Ф ЕАЭС, т.1, ч.1, 2.1.2.27
10	Маркировка	На этикетке: название и количество вспомогательных веществ, использованное сырье, концентрация этанола в растворителе (% об/об), содержание действующих веществ. Маркировка транспортной тары - по ГОСТ 14192-96.	ГФ РК, т. 1, 3.2.1; ГФ РК, т. 1, 3.2.2
11	Транспортирова ние	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е в транспорте с условиями, соответствующими хранению экстрактов.	ГОСТ 17768-90Е; Приказ МЗ РК № КР ДСМ-19 от 16.02.21
12	Хранение	В контейнерах, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25±2°C.	ГОСТ 17768-90Е; Приказ МЗ РК № КР ДСМ-19 от 16.02.21
13	Срок хранения	24 месяца.	В соответствии с НД
14	Основное фармакологичес кое действие	Антимикробное, антиоксидантное, противовоспалительное.	

Полученные результаты подтверждал, что густой экстракт *Filipendula vulgaris* М. соответствует требованиям по всем основным показателям качества. Препарат обладает стабильными физико-химическими свойствами и микробиологической безопасностью, что позволяет рекомендовать его в качестве стандартизованного сырья для последующего использования в составе лекарственных форм.

Разработка и обоснование составов образцов мази

В рамках разработки лекарственной формы мази для лечения дерматологических заболеваний была изучена влияние типа основы на её свойства. С этой целью были приготовлены пять опытных составов, различающихся по природе основы (гидрофобная или гидрофильная) и компонентному составу вспомогательных веществ. Их общая характеристика приведена в таблице 4.

Разработка эффективной лекарственной формы, обеспечивающей стабильность и контролируемую доставку активных веществ, требует научно обоснованного подхода к выбору основы, который базируется на анализе физико-химических свойств действующего вещества и целевой функции препарата. В случае растительного экстракта *Filipendula vulgaris*, характеризующегося сложным, но преимущественно гидрофильным составом (фенольные гликозиды, салицилаты, гидролизуемые танины), стратегия заключалась в создании серии композиций, охватывающих спектр от классических гидрофильных до сложных эмульсионных систем, что позволяет экспериментально оценить влияние полярности основы на реологию, стабильность и кинетику высвобождения. Так, образец №1 представляет собой модифицированную абсорбционную основу, где гидрофобный вазелиновый каркас (4.0 г) функционализирован введением стеариновой кислоты (5.0 г), выступающей не только как эмульгатор, но и как структурообразователь, формирующий с глицерином (8.5 г) лиотропную жидкокристаллическую фазу, способную иммобилизовать водный раствор экстракта и модулировать его высвобождение за счет изменения проницаемости липидных слоев. Принципиально иной подход реализован в образце №2, являющемся канонической гидрофильной безжировой основой на полиэтиленгликолях (ПЭГ-1500 – 32.0 г, ПЭГ-400 – 42.0 г), выбранной в силу ее идеальной совместимости с полярными компонентами экстракта; оптимальное для достижения пластичной, тиксотропной консистенции соотношение высоко- и низкомолекулярных ПЭГ (~ 43:57) обеспечивает быстрое разрушение структуры при сдвиговой нагрузке и, как следствие, мгновенное высвобождение активных веществ при нанесении на кожу за счет образования водорастворимой пленки. Для достижения пролонгированного действия и усиления смягчающего эффекта разработан образец №3 на основе

эмульсии типа «вода в масле» (В/М), в котором высокая концентрация липофильной дисперсионной среды (вазелин – 26.0 г, жидкий парафин – 5.0 г) в комбинации с цетиловым спиртом (10.0 г) как стабилизатором обратной эмульсии обеспечивает формирование полупроницаемого барьера на коже, замедляющего испарение влаги и контролирующего диффузию гидрофильных веществ из диспергированных в жировой матрице капель водно-глицериновой фазы (20.0 г). Альтернативную стратегию, ориентированную на быстрое проникновение и охлаждающий эффект, воплощает образец №4 – эмульсия «масло в воде» (М/В), где внешняя водная фаза, стабилизированная системой эмульгаторов (моностеарат глицерина – 8.07 г, цетиловый спирт – 6.05 г) в сочетании с ПЭГ-1500 (15.5 г), обеспечивает кинетически выгодное, быстрое высвобождение экстракта при контакте с гидратированным роговым слоем, а умеренное содержание вазелина (8.07 г) в масляной фазе придает составу необходимые смягчающие свойства без формирования выраженной окклюзии. Наиболее сложной с точки зрения коллоидной химии является комбинированная основа образца №5, в которой синергия липофильных (вазелин, подсолнечное масло), гидрофильных (глицерин – 30.0 г) и поверхностно-активных (Твин 80, моностеарат глицерина) компонентов, опосредованная включением структурообразователя Qliyeng 1000 (5 г), позволяет сформировать полифункциональную матрицу с биадгезивными свойствами. Такая основа потенциально способна к селективному солюбилизированию как полярных, так и умеренно липофильных компонентов экстракта, обеспечивая их ступенчатое высвобождение в зависимости от липидного состава и гидрофильности конкретных участков кожи. Таким образом, представленный ряд композиций не является произвольным набором ингредиентов, а отражает целенаправленный дизайн, в котором варьирование природы основы (от чисто липофильной до гидрофильной и биполярной) и тонкий баланс между структурообразующими (твердые ПЭГ, цетиловый спирт, стеариновая кислота), эмульгирующими (Твин 80, моностеарат глицерина) и пластифицирующими (жидкий парафин, ПЭГ-400, глицерин) компонентами позволяют управлять критическими параметрами качества: тиксотропным поведением, температурой плавления, устойчивостью к синерезису и, что наиболее важно, диффузионной подвижностью активных молекул в матрице основы и на границе раздела с кожей (Таблица 4).

Таблица 4 – Образцы мазей на основе экстракта *Filipendula vulgaris* М.

№	Ингредиенты(г)	Образцы					
		Функционал	№1	№2	№3	№4	№5
1	Экстракт <i>Filipendula vulgaris</i> М.	Активное вещество	5	5	5	5	5
2	Вазелин	Основа	4.0	3.0	26.0	8.07	1.5
3	Парафин жидкий		-	-	5.0	-	-
4	PEG-1500		-	32.0	-	15.5	-
5	PEG-400		-	42.0	15.0	-	-
6	Olivem 1000		-	-	-	-	5
7	Масло подсолнечника	Эмомент	-	-	-	-	8
8	Стеариновая кислота	Эмульгатор	5.0	-	-	-	-
9	Цетиловый спирт		-	-	10.0	6.05	1.5
10	Моностеарат глицерина		-	-	-	8.07	1
11	Твин 80		2.0	4.7	-	-	0.5
12	Катон CG	Консервант	0.4	-	-	0.4	-
13	Эуксил PE		-	0.2	0,4	-	1
14	Глицерин	Пластификатор	8.5	3.8	20,0	25.0	30.0
15	Очищенная вода	Растворитель	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

В качестве основ применялись липофильные и гидрофильные вещества, обеспечивающие необходимую консистенцию и стабильность мази. В качестве эмульгаторов использовались стеариновая кислота, цетиловый спирт, твин-80 и глицерин моностеарат, которые способствуют

равномерному распределению компонентов и улучшению текстуры препарата.

Для повышения микробиологической стабильности и увеличения срока хранения в состав включены консерванты «Катон СG» и «Эвксил РЕ» в международно допустимой концентрации, что обеспечивает выраженный антимикробный эффект.

Органолептическая оценка стабильности опытных образцов мази

На первом этапе скрининга была проведена органолептическая оценка пяти полученных образцов мазей на основе экстракта *Filipedula vulgaris* M. Критическими параметрами являлись однородность, цвет, консистенция и отсутствие видимых признаков нестабильности (расслоение, включения).

Первичную оценку физической стабильности и потребительских свойств разработанных составов проводили методом органолептического анализа. Контрольные точки исследования были выбраны для оценки начальных характеристик мази сразу после технологического процесса (через 3 часа после приготовления) и их изменения под воздействием факторов хранения (после 3 суток выдерживания при температуре 25 °C). Это позволяет выявить ранние признаки нестабильности, такие как расслаивание, изменение цвета, консистенции или появление посторонних запахов (Таблица 5).

Таблица 5 – Органолептические свойства и кислотные показатели мазей, органолептическая характеристика мази после хранения 3 суток при 25 °C

№	Наименование	Органолептическая характеристика мази (через 3 ч после приготовления)	Органолептическая характеристика мази (после хранения 3 суток при 25 °C)	Кислотное число
1	Мазь №1	Однородная, вязкая, легко наносится на кожу. Цвет: светло-желтый	Однородная, вязкая, легко наносится на кожу. Цвет: светло-желтый	Ia = 2,75
2	Мазь №2	Однородная, вязкая, легко наносится на кожу. Цвет: белый	Неоднородная, вязкая, растекается по коже. Цвет: белый	—
3	Мазь №3	Однородная, густая, с трудом наносится на кожу. Цвет: прозрачный	Однородная, густая, с трудом наносится на кожу. Цвет: прозрачный	—
4	Мазь №4	Однородная, вязкая, трудно наносится на кожу. Цвет: желтый	Неоднородная, вязкая, трудно наносится на кожу. Цвет: желтый	—
5	Мазь №5	Однородная, вязкая, легко наносится на кожу. Цвет: белый	Однородная, вязкая, легко наносится на кожу. Цвет: белый	Ia = 1,375

Таким образом, по результатам первичного скрининга образцы №1 и №5 могут быть признаны перспективными для дальнейших исследований. Образец №3 требует оптимизации реологии для улучшения потребительских свойств, а составы №2 и №4 - существенной доработки для обеспечения физической стабильности.



Рисунок 3 – Образцы мази на основе экстракта *Filipendula vulgaris* M.

Как видно на Рисунке 3, Образец 1 и Образец 5 визуально демонстрируют сходные и удовлетворительные характеристики. Оба представляют собой однородные, пластичные мази с

гладкой поверхностью, равномерным кремово-бежевым оттенком и без признаков расслоения или посторонних включений. Незначительные различия в оттенке могут быть обусловлены нюансами технологии приготовления или плотности дисперсии экстракта в основе.

Об № 2: При хранении потерял однородность и начал растекаться, что указывает на разрушение структурного каркаса основы. Требуется введение стабилизаторов.

Об № 3: Сохранил стабильность (однородность, цвет), но изначально обладает неприемлемо густой консистенцией, затрудняющей нанесение. Требуется коррекция реологии.

Об № 4: Проявил признаки нестабильности (потеря однородности) в сочетании с исходно плохой наносимостью. Необходима комплексная доработка рецептуры для улучшения.

Несмотря на сопоставимое органолептическое качество, для детального исследования кинетики высвобождения активного вещества был избран образец 1 и 5. Данный выбор был сделан на основании формализованных критериев отбора.

Высвобождение фенольных соединений из мазевых композиций определяли методом «диффузии в агар».

Данный метод широко применяется для сравнительного изучения биофармацевтических характеристик мазевых лекарственных форм, отличается простотой выполнения и воспроизводимостью результатов. Метод основан на диффузии биологически активных веществ из навески мази в агаровый гель с последующей визуализацией зоны их распространения. Сравнительная оценка степени высвобождения активных компонентов осуществляется по диаметру окрашенной зоны, образующейся в результате физико-химического взаимодействия фенольных соединений, диффундирующих из мазевой основы, с соответствующим индикатором.

Для проведения исследования использовали 2% агаровый гель, приготовленный на стандартном растворителе следующего состава (г/л): натрия хлорид - 8,9; калия хлорид - 0,3; кальция хлорид - 0,33; вода очищенная - до 1000 мл. Полученный теплый агаровый раствор в объеме 20 мл разливали в чашки Петри и оставляли для формирования геля при комнатной температуре в течение 24 часов.

Для выявления фенольных соединений в качестве индикатора использовали раствор хлорида железа (III), который вводили в состав агарового геля. Образование окрашенной зоны обусловлено образованием характерных комплексов фенольных соединений с ионами Fe^{3+} .

В каждой из чашек Петри в сформировавшемся геле с помощью металлического цилиндра ($\varnothing = 8$ мм) вырезали по 3 лунок, в которые помещали исследуемые мазевые композиции массой по 0,3 г. Подготовленные системы термостатировали при температуре $37^{\circ}C$ в течение 24 часов. По окончании эксперимента измеряли диаметр окрашенных зон вокруг каждой лунки с использованием миллиметровой бумаги.

На основании средних значений диаметров окрашенных зон строили диаграмму, отражающую степень высвобождения фенольных соединений из исследуемых мазевых композиций. Полученные результаты представлены на рисунке 4.

Анализ данных диаграммы показал, что высвобождение фенольных соединений наблюдалось из всех исследуемых мазевых композиций, но состав № 5 по сравнению с составом №1 показал более высокую биодоступность.

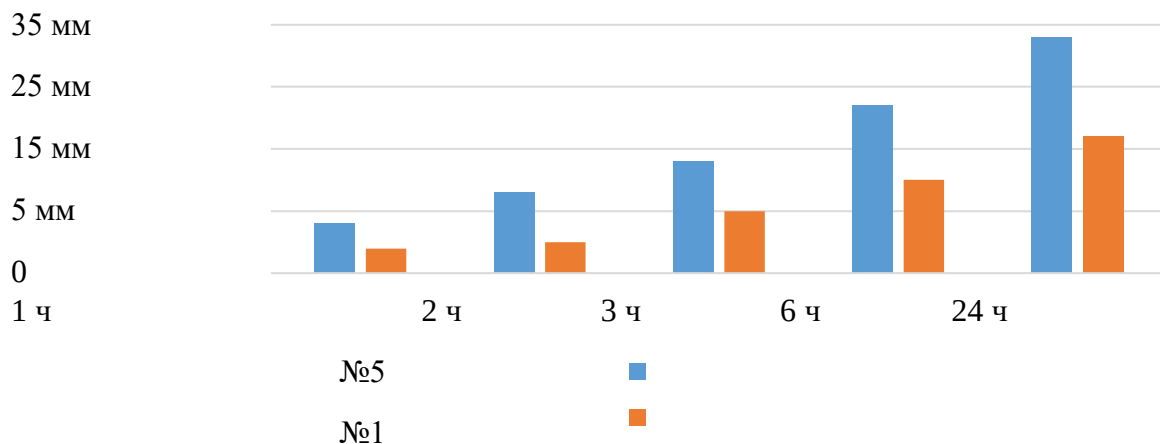


Рисунок 4 – Высвобождения фенольных соединений из исследуемых мазевых композиций

На основании проведенных исследований (органолептическая оценка, анализ стабильности, изучение высвобождения) образец №5 был выделен как оптимальный, сочетающий требуемые потребительские свойства с высокой эффективностью доставки активных веществ (фенольных соединений), что делает его предпочтительным для дальнейшей разработки.

Определение количества фенольных соединений в мази, приготовленной на основе густого экстракта лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris* М.), методом ВЭЖХ.

Приготовление стандартных растворов. Галловую кислоту (5,2 мг), салициловую кислоту (5,2 мг), рутин (5 мг), кверцетин (5 мг) растворяли в 96% этаноле в ультразвуковой бане в течение 20 минут и перенесли в колбу емкостью 50 мл и довели до метки этанолом. Брали по 200 мкл каждого раствора и смешивали, и путем их разбавления готовили в общей сложности 4 различных раствора. Каждый раствор сливали во флакон и использовали для анализа.

Хроматографические условия. Определение фенольных соединений. Были использованы стандартный раствор, Shim Pack GIST C18 (150 × 4,6 мм; 5 мкм, Shimadzu, Япония) колонка с обратной фазой и градиентная подвижная фаза, состоящая из ацетонитрила (А) и 0,5% уксусной кислоты в воде (В) (Таблица 6). Объем инъекции был установлен на уровне 10 мкл, скорость потока - на 0,5 мл/мин, а термостат колонки - на 40 °С. Аналитический сигнал (площадь пика) фенольных соединений регистрировали при 300 нм (рис. 5).

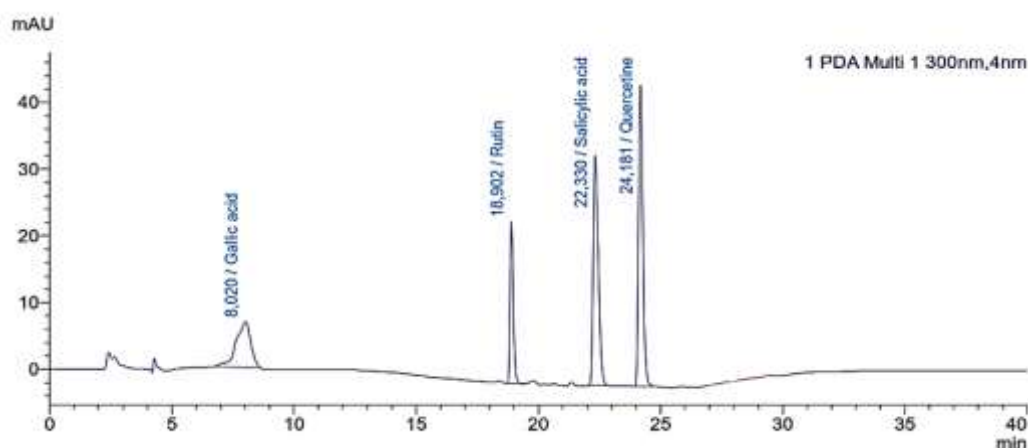


Рисунок 5 – Хроматограмма стандартов при 300 нм

Таблица 6 – Программа для градиента мобильной фазы

Время	Ацетонитрил (А), %	0,5 % уксусная кислота (В), %
0	5	95
5	5	95
17	40	60
22	40	60
22,1	5	95
40	Заканчивание	

Приготовление испытуемого раствора. Навеску мази, приготовленной на основе экстракта, массой (1.00 ± 0.01) г количественно перенесли в коническую колбу. К образцу добавили 25 мл 96% этанола (спирта этилового). Экстракцию проводили в течение 30 минут на ультразвуковой бане при температуре 40 °С. Полученную смесь фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрат (испытуемый раствор) использовали для последующего хроматографического анализа.

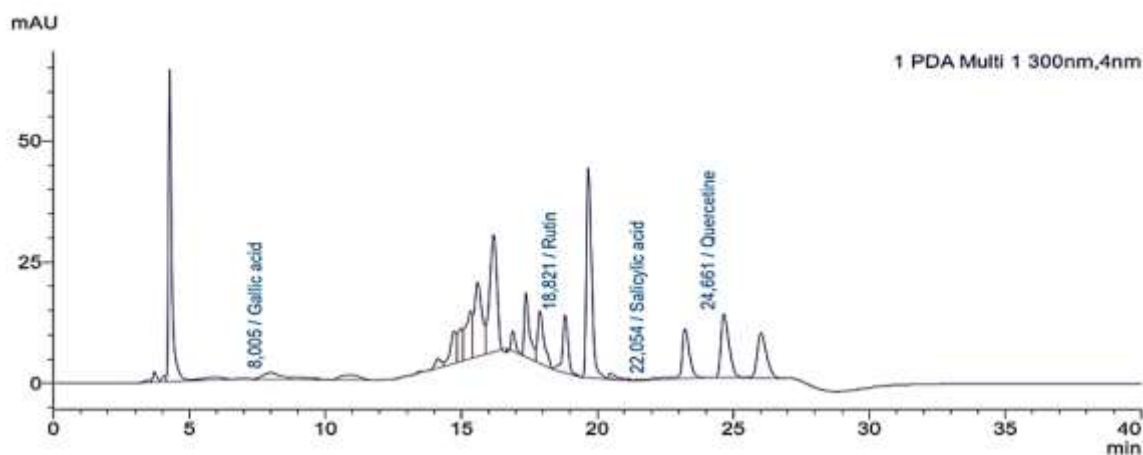


Рисунок 6 – Хроматограмма определения полифенолов в мази на экстрактивной основе.

Таблица 7 – Количество и время удерживания полифенолов

Название фенольного соединения	Время удерживания фенолов в мази, сек	Концентрация мази мг/л	Количество мази в 100 г пробы, мг
Галловая кислота	8,005	6,8975	3,449
Рутин	18,821	31,91	15,955
Салициловая кислота	22,054	0,45	0,225
Кверцетин	24,661	20,4175	10,209

В составе 100 г мази наиболее высокими по содержанию фенольными соединениями в порядке убывания оказались рутин, галловая кислота, салициловая кислота и кверцетин (Таблица 7).

Для оценки структурно-механических свойств мазей было проведено определение их вязкости в зависимости от скорости сдвига (градиента скорости).

Все изученные образцы проявили характерное для мягких лекарственных форм неньютоновское поведение: наблюдалось снижение эффективной вязкости с увеличением скорости вращения шпинделя (градиента сдвига) (Рисунок 5). Эта закономерность является признаком псевдопластичного (сдвигопластичного) течения. Значения эффективной вязкости варьировали в диапазоне от 20 000 до 140 000 сПз в зависимости от состава основы и скорости сдвига. Значение 140 000 сПз, зафиксированное при минимальных скоростях, соответствует определению «густая консистенция», что приемлемо для мазей, предназначенных для формирования окклюзионного или защитного слоя на коже (Рисунок 7).

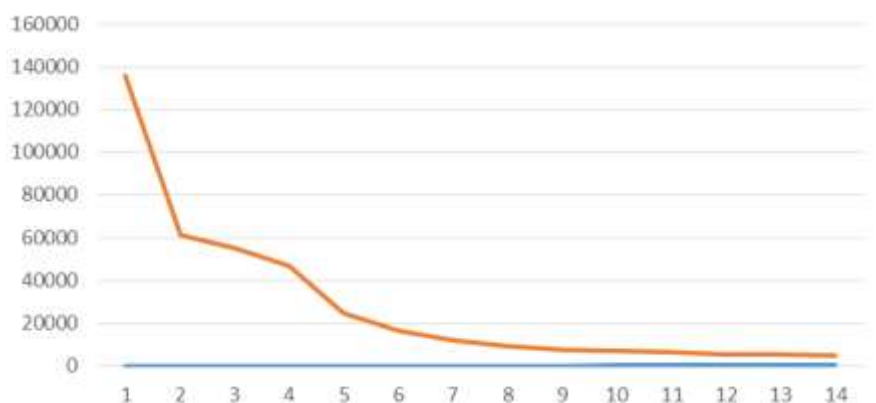


Рисунок 7 – Зависимость вязкости мази от градиента деформации

Для оценки тиксотропии (способности структуры разрушаться под сдвигом и восстанавливаться в покое) был проведен цикл «вверх-вниз» с последовательным увеличением и уменьшением скорости сдвига. Анализ полученных кривых (Рисунок 8) показал близкое совпадение ветвей «вверх» (разрушение) и «вниз» (восстановление). Минимальная площадь образуемой петли гистерезиса свидетельствует о незначительных тиксотропных свойствах и, как следствие, о высокой скорости и полноте восстановления пространственной структуры мази после прекращения механического воздействия. Данный факт указывает на стабильность и однородность внутренней структуры продукта, что является важным критерием его физической стабильности при хранении и транспортировке.

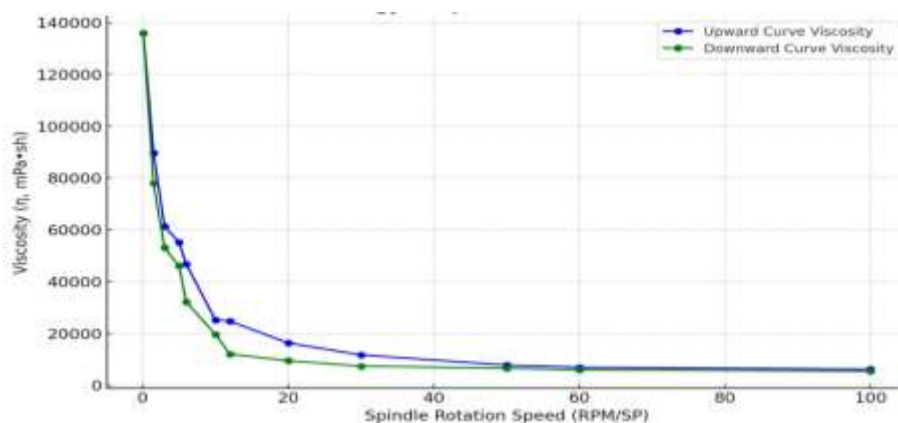


Рисунок 8 – Зависимость касательного напряжения от градиента деформации

Для производства мази по рецептуре образца №5 была разработана технологическая схема, основанная на принципах технологии эмульсионных масел. Рассматриваемый технологический процесс включает несколько ключевых стадий: подготовка сырья, приготовление масляной фазы, приготовление раствора консервантов, приготовление водной фазы, получение мази, а также расфасовка и упаковка готового продукта.

Предварительные условия: Перед началом производственного процесса были выполнены все подготовительные операции: санитарная обработка помещений, валидация оборудования, входной контроль сырья и материалов. Вспомогательные вещества и сырье, необходимые для технологического процесса, были отмерены в соответствии с производственной рецептурой с учетом рассчитанных по материальному балансу расходов.

Детализированное поэтапное описание и обоснование технологического процесса:

Стадия 1: Подготовка сырья.

Все поступающие субстанции подвергались входному контролю на соответствие спецификациям качества: проверялась однородность партии, целостность упаковки, срок годности и др. После приемки твердые компоненты взвешивались на аналитических весах, а жидкие отмерялись с помощью градуированных цилиндров. Данный этап является критической контрольной точкой для обеспечения воспроизводимости состава и безопасности готового продукта.

Стадия 2: Приготовление масляной (липофильной) фазы.

Для обеспечения образования гомогенной липофильной матрицы компоненты вводились в реактор-плавитель в строгой последовательности, определяемой их температурой плавления, по принципу «от высшей к низшей»: Olivem 1000 (эмульгатор) > глицерил моностеарат (со-эмульгатор/загуститель) > вазелин (липофильная основа) > цетиловый спирт (эмульгатор/консистентообразователь) > подсолнечное масло (масляная фаза, пластификатор).

Технологический реактор нагревали до температуры $70 \pm 2^\circ\text{C}$ при постоянном перемешивании. Данная температура является оптимальной, так как превышает температуру плавления всех липофильных компонентов (особенно Olivem 1000 и глицерил моностеарата), но не приводит к их термической деградации. Перемешивание продолжали до образования оптически однородной, прозрачной или полупрозрачной расплавленной массы, что свидетельствует о полном расплавлении и взаимном растворении компонентов. Olivem 1000 был выбран в качестве основного эмульгатора,

так как он образует термостабильные и коллоидно стабильные эмульсии типа "масло в воде" (М/В), что соответствует целевой структуре мази.

Стадия 3: Приготовление раствора консерванта.

Консервант Euxyl® PE растворяли в части очищенной воды, предварительно подогретой до $25\pm 5^{\circ}\text{C}$. Выбор данной температуры обусловлен хорошей растворимостью консерванта в воде без нагрева и его термостабильностью, что исключает необходимость высокотемпературной обработки и минимизирует риски испарения летучих компонентов.

Стадия 4: Приготовление водной (гидрофильной) фазы.

В качестве растворителя для гидрофильного экстракта *Filipendula vulgaris* М., богатого полярными фенольными соединениями, использовали основную часть очищенной воды. Экстракт вводили в воду при умеренном перемешивании до полного растворения. Для предотвращения микробиологической контаминации на данной стадии рекомендовано поддерживать температуру фазы не ниже $60-70^{\circ}\text{C}$ перед смешиванием с масляной фазой или проводить процесс в закрытой системе.

Стадия 5: Получение мази (эмульгирование и гомогенизация).

Это ключевая технологическая стадия, определяющая дисперсность, стабильность и реологию готового продукта. Приготовленную водную фазу (с экстрактом) и раствор консерванта постепенно, тонкой струей при интенсивном перемешивании (около 500-550 об/мин) вводили в подготовленную масляную фазу, поддерживаемую при температуре $65-70^{\circ}\text{C}$. Такая последовательность (добавление водной фазы в масляную) является классической для формирования первичной эмульсии типа М/В при использовании выбранных эмульгаторов.

После полного смешивания фаз проводили гомогенизацию полученной эмульсии в течение 30 минут при поддержании температуры выше температуры плавления жировой фазы. Это необходимо для уменьшения размера глобул дисперсной фазы, обеспечения кинетической и коллоидной стабильности эмульсии и достижения однородной, гладкой консистенции без крупинок. Далее массу охлаждали при непрерывном, но менее интенсивном перемешивании (200-300 об/мин) до комнатной температуры, что способствует структурообразованию и кристаллизации тугоплавких компонентов, формирующих каркас мази.

Стадия 6: Фасовка в тубы.

Охлажденную до комнатной температуры мазь направляли на фасовку. Использовалась автоматическая тубонаполнительная машина, настроенная на номинальный объем заполнения 30 г. Производительность типового оборудования данного класса составляет 40-60 туб/мин. Герметичность запайки шва тубы является критическим параметром для сохранения стабильности и консистенции мази.

Стадия 7: Упаковка (в картонные пачки).

Заполненные тубы вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном (казахском) и русском языках помещались в индивидуальные картонные пачки.

Стадия 8: Групповая упаковка, маркировка и оформление.

Готовый продукт укладывался в групповые транспортные тары (ящики). На каждую первичную и вторичную упаковку наносилась маркировка, содержащая: торговое название лекарственного средства на русском и казахском языках, состав, способ применения, условия хранения и срок годности.

Мазь на основе экстракта *Filipendula vulgaris* М. стандартизована и соответствует требованиям качества в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РК № 20 от 16 февраля 2021 г. «Об утверждении порядка согласования разработчиком лекарственного средства нормативного документа о качестве лекарственных средств при проведении государственной экспертизы» и Фармакопейными требованиями РК, статья «Мягкие лекарственные формы» (Таблица 8).

Таблица 8 – Оценка качества мази, полученной с экстрактом лабазника обыкновенного

Показатели качества	Характеристика и норма	Нормативные документы
Внешний вид	Мазь желтовато-белого цвета	Фармакопейные требования РК, т. I, «Мягкие лекарственные формы для местного применения»
Идентификация – фенолы	1,0 г мази растворяли в 10 мл очищенной воды. К 1 мл приготовленного раствора добавляли 1 мл раствора хлорида железа. Раствор окрашивался в тёмно-синий цвет.	НД
pH	5,67	Фармакопейные требования РК, т. I, 2.2.3
Кислотное число	1,375	Фармакопейные требования РК, т. I, 2.5.1
Вязкость	20 000–140 000 сПз	Фармакопейные требования РК, т. I, 2.2.10.
Микробиологическая чистота	- Общее количество жизнеспособных аэробных микроорганизмов <10 КОЕ/г- Дрожжи и грибы <10 КОЕ/г- E. coli отсутствует	Фармакопейные требования РК, т. I, 5.1.4.
Количественное определение	Не менее 0,1 %	
Маркировка	Информация на государственном и русском языках, включая: производителя, торговую марку, адрес, название продукта, массу, условия хранения, дату изготовления и срок годности	Приказ МЗ РК № 11 от 27.01.2021
Упаковка	Для предотвращения контакта с окружающей средой: воздухонепроницаемая, прочная, лёгкая. 1 тюбик помещается в картонную коробку с инструкцией на государственном и русском языках	Приказ МЗ РК № 11 от 27.01.2021
Хранение	При температуре 15–25 °С	Приказ МЗ РК № 19 от 16.02.2021
Основное фармакологическое действие	Противовоспалительное	

Исследование острой и хронической токсичности мази с экстрактом *Filipendula vulgaris* М.

Исследование острой токсичности образцов проводилось по методике, рекомендованной в предклинических исследованиях (Хабриев Р. У., Миронов А. Н.) [134, с. 45; 136, с. 15].

В эксперименте использовали мази на основе экстракта обыкновенной лабазники концентрации 2,5 % и 5 %.

Острая токсичность оценивалась у бесхвостых белых мышей массой 18–25 г, каждой из которых мазь применялась однократно. Для достижения необходимой дозы мазь наносили на ~70 % поверхности тела животных:

1-я группа – 500 мг/кг;

2-я группа – 1000 мг/кг;

3-я группа – 1500 мг/кг;

4-я группа (контроль) – контрольная (плацебо).

В каждом эксперименте участвовали 6 мышей одновременно.

Наблюдение за интоксикацией проводилось: непрерывно в течение первых 2 часов после применения препарата, повторно примерно через 3 часа, последующие наблюдения проводились на протяжении 14 дней.

В ходе наблюдений оценивались: общее состояние животных, частота и глубина дыхания, скорость движения и координация, наличие цианоза на ушах и слизистых, доступ к воде и пище, динамика массы тела, частота мочеиспускания и характеристики кала (объём и консистенция), реакция на пресную воду и сенсорные раздражители (слух, зрение, внешние стимулы) [12].

Таблица 9 – Острая токсичность мази, полученной из экстракта *Filipendula vulgaris* М

Группа	Количество умерших животных	Доза препарата	Средняя масса мышей до введения, г	Средняя масса через 7 дней, г	Средняя масса через 14 дней, г
1-я группа	0/2	500 мг/кг	28,5 ± 0,1	30 ± 0,3	30 ± 0,3
2-я группа	0/2	1000 мг/кг	26 ± 0,1	26 ± 0,1	28 ± 0,2
3-я группа	0/2	1500 мг/кг	25 ± 0,2	27 ± 0,2	29 ± 0,1
4-я группа (контроль)	0/2	—	27 ± 0,4	28 ± 0,5	31 ± 0,3



Рисунок 7 – Образец мыши, использованный для определения острой токсичности мази

Для оценки острой токсичности мази были использованы 3 контрольные группы, каждая из которых включала 6 мышей.

В ходе исследования животные сохраняли активность, имели хороший аппетит, адекватно реагировали на звуковые и световые раздражители. Процессы мочеиспускания и дефекации проходили нормально, судороги, нарушения дыхания или другие признаки токсического воздействия не наблюдались.

Динамика изменения массы тела животных в эксперименте свидетельствует об отсутствии токсического эффекта препарата.

При оценке острой токсичности мази учитывались:

- общее состояние животных;
- дерматологические особенности обработанной зоны;
- частота мочеиспускания и дефекации;
- масса тела.

По результатам исследования установлено, что мазь не обладает токсическим действием.

Определение местного раздражающего действия мази.

В качестве лабораторных животных использовались морские свинки массой 280–300 г, разделённые на 2 группы по 12 животных. Животные первой группы использовали испытуемую мазь, контрольная группа 2 – очищенную воду. Испытания проводились открытым способом дозой 0,02 г (см²), когда испытуемая зона размером 1 см полностью покрывалась мазью. В «кожное окно» наносилось одинаковое количество очищенной воды. Для изучения раздражающего действия на

кожу животных на боковую поверхность тела ежедневно в течение 0,5 дня наносился тонкий слой мази массой 14 г. Пробы кожи ежедневно оценивались с учётом реакции кожи, времени проявления изменений, характера и скорости изменений.



Рисунок 9 – Морская свинка, на которую нанесена мазь с 2,5% экстрактом.

Мазь наносилась на область бедра морской свинки, куда не доставала голова животного. Оценивалось общее состояние животного.



Рисунок 10 – Морская свинка, на которую нанесена мазь с 5% экстрактом.

Как показано на рисунках, двум группам морских свинок наносились мази с экстрактом в разных концентрациях. В результате исследований изменений в слоях кожи морских свинок не выявлено. Кожный покров был увлажнённым и питанным.

Определение выраженного фармакологического действия, противовоспалительного эффекта.

Девять белых самцов крыс возрастом 200–220 дней были разделены на три группы по три крысы. На задние лапы каждой группы для вызова острого экссудативного воспаления наносили 0,1 мл 2% раствора формалина. Для определения признаков воспаления на задней поверхности измеряли толщину лапы микрометром до введения формалина и через 3, 6 и 24 часа после его введения. На задние лапы крыс наносили мазь с экстрактом в концентрации 500 мг/кг и 1500 мг/кг в формалиновой суспензии.



Рисунок 11 – Опухоль лапы крысы через 2 часа после введения раствора формалина.

Формалиновая суспензия вызвала выраженное воспаление плантарных мышц у крыс, что проявлялось увеличением объёма. Через 24 часа после введения формалина как в опытной, так и в контрольной группах наблюдалось восстановление покоя в плантарной области.



Рисунок 12 – Лапа крысы после 14 дней нанесения мази с 5% экстрактом.

На 14-й день исследования было установлено, что 5% мазь с экстрактом обладает более выраженным противоотёчным действием по сравнению с сравнительным препаратом и мазью с 2,5% экстрактом.

Таблица 10 – Ширина лапы крысы

День	Интakтные крысы			
	Интakтные крысы	Мазь с 5% экстрактом 1500 мг/кг	Мазь с 2,5% экстрактом 1500 мг/кг	Сравнительная мазь
1	65	120	130	120
2	65	100	120	120
3	65	85	105	110
4	65	83	100	105
5	65	83	94	100
6	65	80	90	100
7	65	78	87	97
8	65	75	86	95
9	65	75	85	90
10	65	73	83	86
11	65	70	80	84
12	65	70	79	83
13	65	70	78	82
14	65	70	77	81

Через 14 дней при использовании мази с 5% экстрактом ширина лапы крысы составила 70 мм, при 2,5% экстракте – 77 мм, при сравнительной мази – 81 мм.

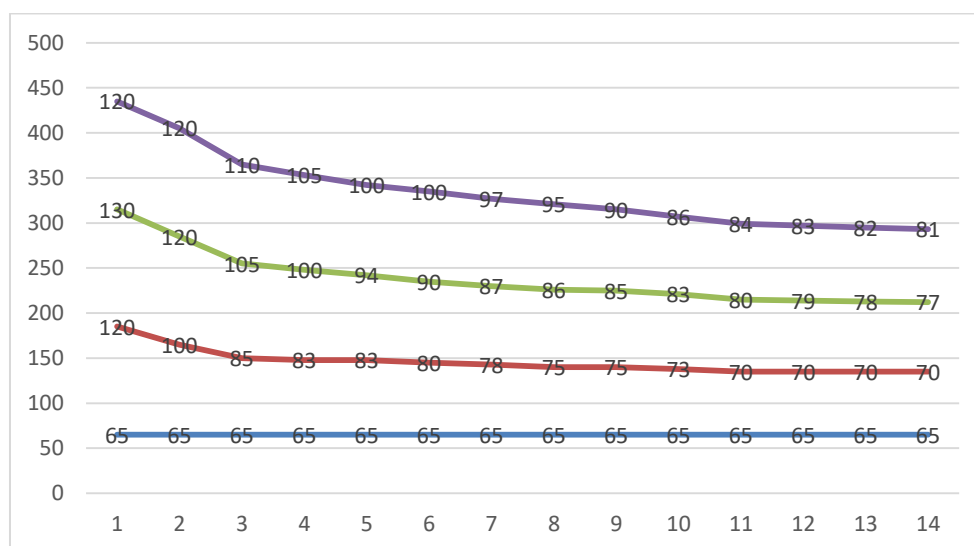


Рисунок 13 – Ширина лапы крысы.

Синий столбцы: Интактные (здоровые) животные. Контрольная группа.

Оранжевые столбцы: Опытная группа, получавшая 5% экстракт в дозе 1500 мг/кг. Серые столбцы: Опытная группа, получавшая 2% экстракт в дозе 1500 мг/кг.

Желтые столбцы: Группа сравнения, получавшая стандартный (эталонный) препарат.

Проведённые исследования показали, что мазь с экстрактом оказывает выраженное противовоспалительное действие на модели острого экссудативного воспаления у крыс.

Местная переносимость: Применение мазей с 2,5% и 5% экстрактом на коже морских свинок не вызвало раздражения, покраснения или иных патологических изменений. Кожный покров оставался увлажнённым и питанным, что подтверждает хорошую местную переносимость препарата.

Противовоспалительное действие: На модели формалин-индуцированного воспаления у крыс отмечено, что мазь с 5% экстрактом более эффективно снижает отёк лапы по сравнению с мазью с 2,5% экстрактом и сравнительной мазью. Так, к 14-му дню ширина лапы у крыс, получавших 5% мазь, составила 70 мм, в то время как при применении 2,5% экстракта – 77 мм, а при сравнительной мази – 81 мм. Мазь с 5% экстрактом обладает выраженным противовоспалительным действием и хорошей местной переносимостью, что делает её перспективной для дальнейшего изучения и возможного применения в терапевтической практике.

Заключение

В рамках проведённого исследования была разработана мазь на основе густого экстракта *Filipendula vulgaris* М., обладающая высокой технологической стабильностью и однородной структурой. Полученный экстракт, выделенный методом ультразвуковой экстракции с оптимизированными параметрами, характеризуется богатым химическим составом биологически активных соединений, подтверждённым методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

Физико-химические, органолептические и реологические характеристики мази соответствуют требованиям лекарственных форм для наружного применения, а токсикологическая оценка показала её высокую местную переносимость. Экспериментальные данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном эффекте препарата, причём максимальная активность отмечена при концентрации экстракта 5%, что превышает эффект сравнительных препаратов.

Таким образом, разработанная мазь является безопасной, фармакологически активной лекарственной формой с перспективой дальнейшего изучения и применения в клинической практике.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. Matic S, Katanic J et al. In vitro and in vivo assessment of the genotoxicity and antigenotoxicity of the *Filipendula hexapetala* and *Filipendula ulmaria* methanol extracts // Journal of ethnopharmacology. V-200, 2017. – P.: 236-236;
2. Samardzic S, Tomic M et al. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation // Journal of ethnopharmacology. V-193, 2016. – P.: 652-656;
3. Cebovic T, Maksimovic Z. Hepatoprotective Effect of *Filipendula hexapetala* Gilib. (Rosaceae) in Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity in Rats // Phytotherapy Research, V-26, №7-2012, – P.: 1088-1091;
4. Gurita VG, Pavel IZ et al. Assessment of the Antioxidant Effect of ethanolic extracts obtained from *Agrimonia eupatoria* L., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench collected from the Eastern part of Romania// Revista de chimie. V-69, – №9, 2018. – P.: 2385-2390;
5. Katanić J, Boroja T. et al. In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. J Ethnopharmacol 2016; – P.: 627-636.
6. Katanić, J., Mihailović, V. et al. Dropwort (*Filipendula hexapetala* Gilib.): Potential role as antioxidant and antimicrobial agent // EXCLI J. 2015.14, – P.: 1–20.
7. Katanić, J., Mihailović, V., Matić, S. et al. The ameliorating effect of *Filipendula hexapetala* extracts on hepatorenal toxicity of cisplatin // J. Funct. Foods. 2015. №18, – P.:198–212
8. Katanić, J., Pferschy-Wenzig, E. et al. Phytochemical analysis and anti-inflammatory effects of *Filipendula vulgaris* moench extracts // Food and Chemical Toxicology (2018), V. 122, – P.: 151-162.
9. Авдеева Е.Ю., Скороходова М.Г. и др. Сравнительная оценка остеогенной активности и влияния на гемопоэтическую функцию красного костного мозга фракций экстрактов *Saussurea controversa* и *Filipendula ulmaria* при экспериментальном остеомиелите // Bulletin of Siberian Medicine. 2019; 18 (3): – P.: 6–14.
10. Nitta Y, Yasukata F et al. Inhibition of *Morganella morganii* Histidine decarboxylase activity and Histamine accumulation in mackerel muscle derived from *Filipendula ulmaria* Extracts // Journal of food protection. V-79, – №3, 2016. – P.: 463-467;
11. Nitta Y, Kikuzaki H et al. Inhibitory activity of *Filipendula ulmaria* constituents on recombinant human histidine decarboxylase// Food Chemistry. V-138, – №2-3, 2013. – P.: 1551-1556;
12. Shilova I.V., Samylina I.A., Suslov N.I. Razrabotka nootropnyh sredstv na osnove rastenij Sibiri. Tomsk: Pechatnaya manufaktura, 2013. – 268 s.
13. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan. T. 1. – Almaty Izdatelskij dom «Zhibek zholy», 2008. - 592 s
14. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan. Tom 3. Almaty: Izdatelskij dom «Zhibek zholy», 2014. – 872 s. ISBN 9965-759-96-0.

References

1. Matic S, Katanic J, et al. In vitro and in vivo assessment of the genotoxicity and antigenotoxicity of the *Filipendula hexapetala* and *Filipendula ulmaria* methanol extracts. Journal of Ethnopharmacology. V-200, 2017, p. 236-236.
2. Samardzic S, Tomic M, et al. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation. Journal of Ethnopharmacology. V-193, 2016, p. 652-656.
3. Cebovic T, Maksimovic Z. Hepatoprotective Effect of *Filipendula hexapetala* Gilib. (Rosaceae) in Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity in Rats. Phytotherapy Research, V-26, №7, 2012, p. 1088-1091.
4. Gurita VG, Pavel IZ, et al. Assessment of the Antioxidant Effect of ethanolic extracts obtained from *Agrimonia eupatoria* L., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench collected from the Eastern part of Romania. Revista de Chimie. V-69, №9, 2018, p. 2385-2390.
5. Katanic J, Boroja T, et al. In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. J Ethnopharmacol, 2016, p. 627-636.
6. Katanic J, Mihailovic V, et al. Dropwort (*Filipendula hexapetala* Gilib.): Potential role as anti-oxidant and antimicrobial agent. EXCLI J. 2015;14, p. 1-20.

7. Katanic J, Mihailovic V, Matic S, et al. The ameliorating effect of *Filipendula hexapetala* extracts on hepatorenal toxicity of cisplatin. J. Funct. Foods. 2015; №18, p. 198-212.
8. Katanic J, Pferschy-Wenzig E, et al. Phytochemical analysis and anti-inflammatory effects of *Filipendula vulgaris* Moench extracts. Food and Chemical Toxicology. 2018; V.122, p. 151-162.
9. Avdeeva EY, Skorokhodova MG, et al. Comparative assessment of osteogenic activity and influence on hematopoietic function of red bone marrow of *Saussurea controversa* and *Filipendula ulmaria* extract fractions in experimental osteomyelitis. Bulletin of Siberian Medicine. 2019; 18(3): 6-14.
10. Nitta Y, Yasukata F, et al. Inhibition of *Morganella morganii* Histidine decarboxylase activity and Histamine accumulation in mackerel muscle derived from *Filipendula ulmaria* Extracts. Journal of Food Protection. V-79, №3, 2016, p. 463-467.
11. Nitta Y, Kikuzaki H, et al. Inhibitory activity of *Filipendula ulmaria* constituents on recombinant human histidine decarboxylase. Food Chemistry. V-138, №2-3, 2013, p. 1551-1556.
12. Shilova IV, Samylina IA, Suslov NI. Razrabotka nootropnykh sredstv na osnove rastenij Sibiri. Tomsk: Pechatnaya Manufaktura, 2013, 268 p.
13. Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Kazakhstan. T. 1. Almaty: Izdatelsky Dom «Zhibek Zholy», 2008, 592 p.
14. Gosudarstvennaya Farmakopeya Respubliki Kazakhstan. Tom 3. Almaty: Izdatelsky Dom «Zhibek Zholy», 2014, 872 p. ISBN 9965-759-96-0.

КӘДІМГІ ҮРКЕГҮЛДІҢ (*FILIPENDULA VULGARIS* M.) ҚОЮ ЭКСТРАКТЫ НЕГІЗІНДЕ ЖАҚПА МАЙ ӘЗІРЛЕУ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ

Назаров С. Ғ. , Жаңабайқызы С. 

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

*nazarov.s@kaznmu.kz

Аннотация. Ультрадыбыстық экстракция әдісімен алынған кәдімгі үркегүл (*Filipendula vulgaris* M.) қою экстракты негізінде жақпа майды фармацевтикалық әзірлеу жүргізілді. Ультрадыбыстық әсерді қолдану биологиялық белсенді заттарды бөліп алудың тиімділігін арттыруға, экстракция уақытын қысқартуға және өсімдік шикізатының термоллабильді компоненттерін сақтауға мүмкіндік берді.

Қою экстракттың химиялық құрамы газды хромато-масс-спектрометрия (ГХ/МС) әдісімен зерттелді. Талдау нәтижесінде фенолдық табиғатты қосылыстардың, флавоноидтардың, органикалық қышқылдардың, эфирлердің және айқын антиоксиданттық әрі қабынуға қарсы белсенділікке ие басқа да екіншілік метаболиттердің кешені анықталды. Алынған деректер экстракттың фармакологиялық маңыздылығын және оны жұмсақ дәрілік қалыптарды әзірлеуде белсенді ингредиент ретінде қолданудың мақсатқа сай екенін дәлелдейді.

Зерттелген экстракт негізінде жақпа майдың бес модельдік құрамы әзірленді, олар негіз компоненттерінің арақатынасы мен белсенді заттың шоғырлануы бойынша ерекшеленеді. Әрбір модель үшін физика-химиялық, органолептикалық және реологиялық сипаттамаларға бағалау жүргізілді. Жақпа майдың қоймалылығы, қабаттануға тұрақтылығы, рН көрсеткіші, тұтқырлығы, сондай-ақ экстракттың жақпа май массасында біркелкі таралуы анықталды. Алынған деректердің жиынтығы негізінде құрылымдық тұрақтылықты және жұмсақ дәрілік қалыптарға қойылатын талаптарға сай фармакотехнологиялық қасиеттерді қамтамасыз ететін оңтайлы құрам таңдап алынды.

Әзірленген үлгілерге токсикологиялық зерттеулер мен фармакологиялық сынақтар жүргізілді. Сыртқа қолдану кезінде жедел уыттылық белгілері мен тітіркендіргіш әсердің жоқтығы анықталды. Қабынуға қарсы белсенділікті эксперименттік бағалау қабыну реакцияларының сенімді төмендеуін көрсетті, бұл әзірленген жақпа майдың айқын терапиялық әлеуетін дәлелдейді.

Осылайша, зерттеу нәтижелері *Filipendula vulgaris* M. қою экстрактының қабынуға қарсы әсері бар жұмсақ дәрілік қалыптарды жасау үшін биологиялық белсенді заттардың перспективалы өсімдік көзі екенін растайды. Әзірленген жақпа май композициясы тұрақтылығымен, қауіпсіздігімен және фармакологиялық тиімділігімен ерекшеленеді, бұл оны фармацевтикалық

практикаға енгізу мақсатында әрі қарай клиникаға дейінгі және технологиялық зерттеулер жүргізуге негіз ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: кәдімгі үркегүл, *Filipendula vulgaris* M., ультрадыбыстық экстракция, қою экстракт, жақпа май, фармацевтикалық әзірлеу, қабынуға қарсы белсенділік, токсикологиялық бағалау.

DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF AN OINTMENT BASED ON A THICK EXTRACT OF MEADOWSWEET (*FILIPENDULA VULGARIS* M.)

Nazarov S.G. , Zhanabaikyzy S. 

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

*nazarov.s@kaznmu.kz

Abstract. A pharmaceutical development of an ointment based on a thick extract of *Filipendula vulgaris* M. obtained by ultrasonic extraction has been carried out. The use of ultrasonic treatment made it possible to increase the efficiency of extracting biologically active substances, reduce extraction time, and preserve thermolabile components of the plant material.

The chemical composition of the thick extract was studied using gas chromatography–mass spectrometry (GC/MS). The analysis revealed the presence of a complex of phenolic compounds, flavonoids, organic acids, esters, and other secondary metabolites with pronounced antioxidant and anti-inflammatory activity. The obtained data confirm the pharmacological significance of the extract and the feasibility of its use as an active ingredient in the development of soft dosage forms.

Based on the studied extract, five model compositions of the ointment were developed, differing in the ratio of base components and the concentration of the active substance. Each model was evaluated for physicochemical, organoleptic, and rheological characteristics. Parameters such as consistency, resistance to delamination, pH, viscosity, and uniformity of extract distribution in the ointment mass were determined. According to the totality of the obtained data, the optimal composition was identified, providing structural stability and pharmaco-technological properties that meet the requirements for soft dosage forms.

Toxicological studies and pharmacological tests of the developed samples were carried out. No signs of acute toxicity or irritating effects were observed during topical application. Experimental evaluation of anti-inflammatory activity demonstrated a significant reduction of inflammatory reactions, indicating a pronounced therapeutic potential of the developed ointment.

Thus, the study results confirm that the thick extract of *Filipendula vulgaris* M. is a promising herbal source of biologically active substances for the development of soft dosage forms with anti-inflammatory properties. The developed ointment composition is characterized by stability, safety, and pharmacological efficacy, making it a potential basis for further preclinical and technological studies aimed at pharmaceutical implementation.

Key words: *Filipendula vulgaris* M., meadowsweet, ultrasonic extraction, thick extract, ointment, pharmaceutical development, anti-inflammatory activity, toxicological evaluation.