

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.26>

СОРБИТОЛ: ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Обзор

Понамарёв В.С.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-6852-3110;

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (pseudopyos[at]mail.ru)

Аннотация

Сорбитол – шестиатомный спирт, в настоящее время активно используемый не только на рынке пищевой продукции как популярный подсластитель, но и в фармацевтическом производстве как соединение, обладающее рядом ценных свойств. В качестве вспомогательного вещества в лекарственном препарате сорбитол обеспечивает стабильность фармакологического средства благодаря влагоудерживающему и эмульгирующему свойствам, а при применении в качестве самостоятельного препарата оказывает осморегулирующий, диуретический, слабительный и желчегонный эффекты. Ключевые этапы регистрации, лицензирования, выпуска и реализации на оптовом и розничном рынках лекарственных средств, содержащих сорбитол, регламентируются общими нормативно-правовыми актами в сфере фармацевтической деятельности. В данной работе освещены наиболее популярные и перспективные направления использования сорбитола в настоящее время в области ветеринарной фармакологии, а также проведен анализ существующей документации, регулирующей оборот лекарственных средств для ветеринарного применения в Российской Федерации.

Ключевые слова: сорбитол, сорбит, сорбат, E420, клиренс экзогенных веществ, полиольный путь окисления глюкозы, полиолы.

SORBITOL: APPLICATION IN VETERINARY PHARMACOLOGY

Review article

Ponamarev V.S.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0002-6852-3110;

¹ St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (pseudopyos[at]mail.ru)

Abstract

Sorbitol is a six-atom alcohol, currently actively used not only in the food market as a popular sweetener, but also in pharmaceutical production as a compound with a number of valuable properties. As an auxiliary substance in a medicinal preparation, sorbitol provides stability of the pharmacological agent due to moisture-retaining and emulsifying properties, and when used as an independent preparation it has osmo-regulating, diuretic, laxative and choleric effects. The key stages of registration, licensing, release and sale on the wholesale and retail markets of medicines containing sorbitol are regulated by general regulations in the field of pharmaceutical activities. This work highlights the most popular and promising uses of sorbitol currently in the field of veterinary pharmacology, and analyses the existing documentation regulating the circulation of drugs for veterinary use in the Russian Federation.

Keywords: sorbitol, sorbite, sorbate, E420, exogenous clearance, polyol pathway of glucose oxidation, polyols.

Введение

Одной из уникальных особенностей сорбитола является его широкое применение в настоящее время как на пищевом рынке, так и на рынке фармацевтической промышленности. Производственные обороты предприятий, специализирующихся на выпуске данного вещества, ежегодно демонстрируют положительную динамику и устойчивый темп роста. Необходимо отметить, что, согласно прогнозам финансовых аналитиков, среднегодовая ставка роста рынка сорбитола с 2023 по 2030 г. способна достигнуть показателя в 6,7% [6]. Стабильно возрастающие объемы производства сорбитола обусловлены увеличением спроса на данный продукт среди потребителей. Кроме того, в последние годы диапазон направлений по использованию сорбитола значительно расширился.

Целью настоящей работы является детальное рассмотрение и анализ вариантов применения сорбитола в современной ветеринарной фармакологии, а также исследование существующих нормативно-правовых актов, регулирующих ключевые этапы регистрации, производства и дистрибуции препаратов, содержащих сорбитол.

Материалы и методы

В данном кратком сообщении применяется сочетание качественных и количественных методов для систематического изучения существующих исследований в заявленной области. Основой анализа послужила информация из рецензируемых журналов и значимых научных публикаций, отражающих последние достижения и тренды. Для определения актуальных тем и направлений исследований был проведен тщательный поиск в базах данных, таких как PubMed, Scopus, Web of Science и Elibrary.

Материалы, включенные в обзор, отбирались на основе заранее определённых критериев, таких как дата выхода, рецензируемость и значимость результатов. Каждый источник прошёл стадию критической оценки для определения его надёжности и применения. Методы анализа включали синтез и сопоставление, что позволило выделить ключевые закономерности и спорные моменты.

Кроме того, использовались мета-анализы для количественной оценки влияния различных вмешательств, что помогло глубже понять взаимосвязи между переменными. Результаты представлены в виде тематических разделов, что способствует более ясному восприятию и анализу собранных данных.

Результаты

Сорбитол представляет собой, с точки зрения органической химии, шестиатомный спирт – полиол, обладающий сладковатым вкусом. В условиях современной фармацевтической и пищевой промышленности данное соединение производят посредством реакции гидрирования глюкозы с последующим восстановлением альдегидной группы до гидроксильной (спиртовой) [6], [21].

В настоящее время имеется относительно мало информационных данных по особенностям метаболизма сорбитола в организме собак, кошек и других домашних животных. Известно, что при поступлении в организм млекопитающих сорбитол подвергается окислению посредством Zn^{2+} -зависимой сорбитол-дегидрогеназы до D-фруктозы [5]. Аккумуляция сорбитола в клетках или жидких средах организма приводит к повышению осмотического давления, вследствие чего увеличивается объем клетки и/или циркулирующей крови. При пероральном поступлении сорбитола повышается осмотическое давление в просвете желудочно-кишечного тракта.

В ветеринарной диетологии сорбитол и его производное (сорбат) применяются, в первую очередь, как консерванты в полусухих кормах для животных (обычно в концентрации 0,01-0,2%). В Европейском постановлении [19] сорбитол юридически классифицируется как кормовой материал, в то время как сорбат относится к группе технологических добавок к кормам. В России шестиатомный спирт был классифицирован как пищевая добавка [14], выполняющая функции подсластителя, влагоудерживающего агента и эмульгатора.

В области фармацевтической промышленности сорбитол может быть использован в качестве исходного сырья для получения сложных эфиров путем осуществления реакции этерификации с жирными кислотами различных масел. Сложные эфиры насыщенных органических кислот с углеводородной цепью C_{12} - C_{18} являются, по большей части, густыми или твердыми маслами, в то время как соединения (производные полиолов) с углеводородной цепью C_4 - C_{12} представляют собой жидкие и мягкие масла, активно применяемые в изготовлении масел, линиментов и других лекарственных форм. Сложные эфиры многоатомных спиртов (в частности, сорбитола) со степенью замещения 1:1-3:1 зарекомендовали себя как хорошие эмульгаторы, стабилизаторы, пеногасители и диспергирующие агенты. В отдельных научных публикациях [3], [17] описывается способ получения продуктов этерификации сорбитола с жирными кислотами природных масел – подсолнечного, оливкового и соевого. Синтез сложных эфиров может быть осуществлен по следующему алгоритму:

- 1) гидролиз растительных масел раствором щелочи;
- 2) нейтрализация щелочных солей кислотой, выделение смесей жирных кислот;
- 3) получение масел реакцией этерификации сорбитола комплексами жирных кислот, выделенных из природных масел [3].

Сорбитол также широко используется как осмотически активное средство в фармакотерапии у животных. Так, например, были проведены исследования препарата «Аспаркам-Л» на предмет влияния маннита и сорбита на диурез и салурез белых беспородных крыс [12]. Животным внутривенно однократно вводили лекарственное средство: один образец – с D-сорбитом, другой с D-маннитом, третий без осмотических регуляторов. Результаты эксперимента показали, что увеличение диуреза во всех рассматриваемых случаях имеет незначительные расхождения, тогда как наименьший уровень экскреции с мочой ионов K^+ и Mg^{2+} наблюдался при введении образца препарата с добавлением сорбитола [12]. Иными словами, данное соединение отличается калий- и магний-сберегающими свойствами.

Вкусовые и гигроскопические свойства, а также свойство хорошего эмульгатора позволили использовать сорбитол в стоматологической практике для разработки лекарственных препаратов различного назначения. Несмотря на то, что стоматологическое направление в ветеринарной медицине на современном этапе развито в сравнительно меньшей степени, фармакологические разработки гуманной медицины в этой области позволяют внедрять новые технологии в практику ветеринарного врача-стоматолога. Так, например, в составе стоматологического средства в форме фитопленки сорбитол играет роль корригента вкуса и эмульгатора [7]. Кроме того, за счет высокой гигроскопичности это соединение препятствует быстрому высыханию мягких лекарственных форм, в том числе зубной пасты и стоматологической пленки. Как противокариозный компонент, сорбитол также обладает свойством нормализовать кислотность (рН) слюны, препятствуя тем самым активации процессов деминерализации зубной эмали и размножению микроорганизмов [7].

Сорбитол имеет низкую всасываемость в тонком отделе кишечника, поэтому может применяться как слабительное средство. Механизм действия препаратов на основе сорбитола основан на его способности повышать осмотическое давление и, как следствие, удерживать определенный объем воды в полости толстого отдела кишечника. Также было установлено, что сорбит в определенной степени стимулирует перистальтику кишечника [17].

Некоторые фармакологические средства, в частности витаминно-минеральные комплексы, содержат сорбитол в качестве вспомогательного вещества, которое увеличивает степень адсорбции водорастворимых витаминов и некоторых минеральных соединений из лекарственных препаратов. Вероятно, данное свойство обусловлено эффектом увеличения осмотического давления в желудочно-кишечном тракте и удержания определенного количества воды, способствующего диссоциации молекул препарата [13]. Так, например, в разработанном научными деятелями КубГАУ железосодержащем лекарственном средстве сорбитол способствует повышению биологической активности и

стабильности препарата, что значительно увеличивает эффективность профилактики и терапии железодефицитной анемии у животных [13].

Существующие в настоящее время диагностические подходы к оценке функционального состояния гепатобилиарной системы достаточно разнообразны в своих методиках и принципах [9]. Одним из перспективных направлений в этом вопросе является анализ клиренса веществ экзогенной природы, к числу которых относится и сорбитол. По скорости фильтрации через печень, например, сорбитола можно косвенно оценивать функциональное состояние данного органа. При кафедре фармакологии и токсикологии Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины был организован эксперимент по исследованию параметров клиренса сорбитола у клинически здоровых животных [1] и у животных с индуцированной острой печеночной недостаточностью [2]. В качестве биологических моделей были использованы лабораторные крысы. Научными деятелями было выяснено, что экзогенный сорбитол не обладает тенденцией к аккумуляции в биологической ткани, а потому фармакокинетические параметры данного вещества у здоровых крыс имеют практически линейный характер – прохождение определенного временного интервала сопровождается соответствующим снижением концентрации сорбитола [1]. В свою очередь, фармакокинетическая кривая у животных с индуцированной острой печеночной недостаточностью имеет вид «обратной экспоненты» [2]. Также было установлено, что длительное пребывание сорбитола в системном кровотоке стимулирует запуск компенсаторных механизмов – сорбитол-дегидрогеназных ферментных систем, являющихся составным компонентом полиолового пути окисления глюкозы [2].

По причине того, что сорбитол активно применяется сразу в двух секторах отечественной промышленности – фармацевтической и пищевой, данное соединение имеет неоднозначный правовой статус. С одной стороны, сорбитол зарегистрирован как пищевая добавка «Е420», разрешенная для использования на территории Российской Федерации и Евросоюза [14]. С другой стороны, в области ветеринарной медицины и медицины человека это вещество зарекомендовало себя как эффективное осмотически активное средство, оказывающее слабительное, диуретическое, желчегонное, плазмозамещающее и некоторые другие действия. Также раствор сорбитола в концентрации 3% может применяться как средство для орошения слизистых оболочек, например, при проведении эндоскопического исследования – раствор не вызывает гемолиза и не обладает свойством проводить электрический ток. Как фармацевтическая субстанция сорбитол подлежит контролю качества в соответствии со стандартами фармакопейной статьи [4]: устанавливаются физико-химические свойства соединения (температура плавления; прозрачность, цветность и pH раствора; электропроводность; удельное вращение), наличие примесей в навеске порошка (например, свинца – не более 0,00005%; никеля – не более 0,0001%; сульфатной золы – не более 0,1%; тяжелых металлов – не более 0,001%), а также присутствие эндотоксинов бактериальной природы и микробиологическая чистота.

Регистрация, выпуск и реализация на рынке лекарственных препаратов различных лекарственных форм сорбитола – раствор (5% во флаконах по 200 и 400 мл), порошок в пакетах по 5 г – регулируются общими требованиями Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [15]. Так, подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственного препарата (в данном случае – содержащего сорбитол) для ветеринарного применения регламентируется статьей 17 (в ред. Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ [16]); стандарты проведения экспертизы качества лекарственного препарата, а также осуществления оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения регистрируемого ветеринарного препарата зафиксированы в статье 24 Федерального закона № 61-ФЗ [15]. Глава 8 Федерального закона № 61-ФЗ регламентирует стандарты производства и маркировки лекарственных средств, а требования к осуществлению фармацевтической деятельности и реализации лекарственных средств (в том числе для ветеринарного применения) закреплены в главе 10 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [15].

В настоящее время в нормативной базе Российской Федерации отсутствует правовой акт, регулирующий дистрибьюторскую («посредническую») деятельность в отношении фармакологических препаратов. Стоит отметить, что на уровне Евразийского экономического союза (ЕАЭС) решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 80 [11] были утверждены Правила надлежащей дистрибьюторской практики в рамках ЕАЭС (Good Distribution Practice – «GDP ЕАЭС»). В силу пункта 4 (а, б) «Положения о лицензировании фармацевтической деятельности», утвержденного Постановлением Правительства России от 31.03.2022 № 547 [10], лицензионные стандарты для осуществления фармацевтической деятельности включают в себя требование о соответствии Правилам надлежащей дистрибьюторской практики (GDP ЕАЭС). Иными словами, лекарственные препараты, не отвечающие стандартам GDP ЕАЭС, не допускаются к обороту на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Заключение

Таким образом, сорбитол как пищевая добавка Е420 активно используется при производстве пищевых продуктов и как зарегистрированная фармацевтическая субстанция широко применяется в клинической практике. Кроме того, особенности метаболизма сорбитола позволяют использовать данное вещество в качестве индикаторного звена в различных методах диагностики функциональных нарушений органов и систем. Этапы регистрации, производства и реализации на оптовом и розничном рынках лекарственных препаратов, содержащих сорбитол, регламентируются стандартами общих нормативно-правовых актов в сфере фармацевтической деятельности Российской Федерации.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-26-00005, <https://rscf.ru/project/24-26-00005>.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.26.1>
Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 24-26-00005, <https://rscf.ru/project/24-26-00005>.

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.26.1>
All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Андреева Н. Л. Особенности клиренса экзогенного сорбитола у лабораторных животных / Н. Л. Андреева, В. С. Понамарев // *Международный вестник ветеринарии*. — 2024. — № 1. — С. 83–90. — DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.83
2. Андреева Н. Л. Оценка клиренса сорбитола при индуцированной острой печёночной недостаточности / Н. Л. Андреева, В. С. Понамарев, П. С. Погодаева [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. — 2024. — № 2. — С. 132–140. — DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.132
3. Григорян Г. С. Получение сложных эфиров этерификацией маннитола, сорбитола и ксилитола с жирными кислотами подсолнечного, оливкового и соевого масел / Г. С. Григорян, А. Ц. Малхасян // *Вестник национального политехнического университета Армении. Химические и природоохранные технологии*. — Ереван, 2023. — С. 38–39.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. — XV изд. — Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. — 300 с.
5. Наумов А. В. Метаболизм глюкозы: полиольный путь / А. В. Наумов, Н. Э. Петушок // *Актуальные проблемы общей и клинической биохимии. Материалы республиканской научно-практической конференции*. — Гродно: ГрГМУ, 2023. — С. 230–234.
6. Оборудование и комплексные решения для производства сорбитола. — URL: <https://ru.myandegroup.com/sorbitol-process> (дата обращения: 28.09.2024).
7. Пат. 2749710 Российская Федерация, МПК С1. Стоматологическое средство в виде фитопленки / Полухина Т.С., Якубова О.С., Сальникова Н.А., Бекешева А.А., Цибизова А.А., Башкина О.А., Неваленный А.Н., Самотруева М.А., Максименко Ю.А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет». — заявл. 29.07.2020; опублик. 16.06.2021.
8. Понамарев В. С. Клиренс-тесты как метод диагностики патологий гепатобилиарной системы у животных / В. С. Понамарев, О. С. Попова, А. В. Кострова [и др.] // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. — 2023. — Т. 24, № 6. — С. 924–938.
9. Попова О. С. Обзор современных методов диагностики заболеваний гепатобилиарной системы / О. С. Попова, В. С. Понамарев, А. В. Кострова [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. — 2023. — № 1. — С. 113–122.
10. Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 № 547 (ред. от 01.06.2024) «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности». — URL: <https://www.consultant.ru> (дата обращения: 29.09.2024).
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 80 «Об утверждении правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза». — URL: <https://www.eurasiancommission.org> (дата обращения: 29.09.2024).
12. Спасов А. А. Сравнительное изучение влияния осморегуляторов сорбита и маннита в составе препарата Аспаркам-Л на диурез и салурез крыс в зависимости от дозы / А. А. Спасов, Л. И. Бугаева, В. В. Багметова [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2020. — Т. 54, № 7. — С. 22–30.
13. Пат. 2276148 Российская Федерация, МПК А61К31/047, А61К31/721, А61Р7/06. Железосодержащее средство для профилактики и лечения анемии у животных / Трошин А.Н., Нечаева А.В., Трошин А.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный аграрный университет». — заявл. 2006-11-08; опублик. 2008-11-20. — 3 с.
14. ТР ТС 029/2012. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств / Технический регламент Таможенного Союза. Принят Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 20 июля 2012 г. № 58. — URL: <https://eurasiancouncil.org> (дата обращения: 29.09.2024).
15. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 13.07.2015). — URL: <https://www.consultant.ru> (дата обращения: 29.09.2024).
16. Федеральный закон от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств». — URL: <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 29.09.2024).
17. Хобакова Н. Е. Применение сорбита в фармации. Польза и вред / Н. Е. Хобакова // *Материалы студенческой научно-практической конференции «Студенческая наука: взгляд молодых»*. — Майкоп: Майкопский государственный технологический университет, 2022. — С. 284–286.

18. Beynen A. C. Sorbate and sorbitol in petfoods / A. C. Beynen // *Petfood Magazine*. — 2019. — № 2. — P. 24–25.
19. Commission Regulation (EU) 2017/1017 of 15 June 2017 amending Regulation (EU) No 68/2013 on the Catalogue of feed materials. — URL: <https://eur-lex.europa.eu> (accessed: 29.09.2024).
20. Is Sorbitol Safe for Dogs // *K9 Magazine*. — 2024. — URL: <https://www.k9magazinefree.com/is-sorbitol-safe-for-dogs/> (accessed: 29.09.2024).
21. Marques C. Sorbitol Production from Biomass and Its Global Market / C. Marques, B. Khushwinder, T. Rouissi [et al.] // *Platform Chemical Biorefinery*. — 2016. — P. 217–227.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Andreeva N. L. Osobennosti klirensa jekzogenogo sorbitola u laboratornyh zhivotnyh [Features of clearance of exogenous sorbitol in laboratory animals] / N. L. Andreeva, V. S. Ponamarev // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine]. — 2024. — No. 1. — P. 83–90. — DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.83 [in Russian]
2. Andreeva N. L. Ocenka klirensa sorbitola pri inducirovannoj ostroj pechjonochnoj nedostatochnosti [Assessment of sorbitol clearance in induced acute liver failure] / N. L. Andreeva, V. S. Ponamarev, P. S. Pogodaeva [et al.] // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine]. — 2024. — No. 2. — P. 132–140. — DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.132 [in Russian]
3. Grigoryan G. S. Poluchenie slozhnyh jefirov jeterifikaciej mannitola, sorbitola i ksilitola s zhirnymi kislotami podsolnechnogo, olivkovogo i soevogo masel [Obtaining esters by esterification of mannitol, sorbitol and xylitol with fatty acids of sunflower, olive and soybean oils] / G. S. Grigoryan, A. C. Malkhasyan // *Vestnik nacional'nogo politehnicheskogo universiteta Armenii. Himicheskie i prirodohrannye tehnologii* [Bulletin of the National Polytechnic University of Armenia. Chemical and environmental technologies]. — Yerevan, 2023. — P. 38–39. [in Russian]
4. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. — XV ed. — Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. — 300 p. [in Russian]
5. Naumov A.V. Metabolizm gljukozy: polioli'nyj put' [Glucose metabolism: a polyolic pathway] / A.V. Naumov, N. E. Petushok // *Aktual'nye problemy obshhej i klinicheskoy biohimii. Materialy respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii* [Actual problems of general and clinical biochemistry. Materials of the Republican Scientific and Practical Conference]. — Grodno: GrSMU, 2023. — P. 230–234. [in Russian]
6. Oborudovanie i kompleksnye reshenija dlja proizvodstva sorbitola [Equipment and integrated solutions for sorbitol production]. — URL: <https://ru.myandegroup.com/sorbitol-process> (accessed: 28.09.2024). [in Russian]
7. Pat. 2749710 Russian Federation, IPC C1. Stomatologicheskoe sredstvo v vide fitoplenki [Dental remedy in the form of phytoplenm] / Polukhina T.S., Yakubova O.S., Salnikova N.A., Bekesheva A.A., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Nevalenny A.N., Samotrueva M.A., Maksimenko Yu.A.; applicant and patent holder of the Astrakhan State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution Astrakhan State Technical University". — declared on 07/29/2020; published. 16.06.2021. [in Russian]
8. Ponamarev V. S. Klirens-testy kak metod diagnostiki patologij gepatobiliarnoj sistemy u zhivotnyh [Clearance tests as a method of diagnosing pathologies of the hepatobiliary system in animals] / V. S. Ponamarev, O. S. Popova, A.V. Kostrova [et al.] // *Agrarnaja nauka Evro-Severo-Vostoka* [Agrarian science of the Euro-North-East]. — 2023. — Vol. 24, No. 6. — P. 924–938. [in Russian]
9. Popova O. S. Obzor sovremennyh metodov diagnostiki zabojevanij gepatobiliarnoj sistemy [Review of modern methods of diagnosis of diseases of the hepatobiliary system] / O. S. Popova, V. S. Ponamarev, A.V. Kostrova [et al.] // *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine]. — 2023. — No. 1. — P. 113–122. [in Russian]
10. Resolution of the Government of the Russian Federation dated 03/31/2022 No. 547 (as amended on 06/01/2024) «Ob utverzhdenii Polozhenija o licenzirovanii farmacevticheskoy dejatel'nosti» ["On Approval of the Regulations on licensing of pharmaceutical activities"]. — URL: <https://www.consultant.ru> (accessed: 29.09.2024). [in Russian]
11. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 80 dated November 3, 2016 «Ob utverzhdenii pravil nadležashhej distrib'jutorskoj praktiki v ramkah Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza» ["On Approval of the Rules of Good Distribution Practice within the framework of the Eurasian Economic Union"]. — URL: <https://www.eurasiancommission.org> (accessed: 29.09.2024). [in Russian]
12. Spasov A. A. Sravnitel'noe izuchenie vlijanija osmoreguljatorov sorbita i mannita v sostave preparata Asparkam-L na diurez i salurez krysa v zavisimosti ot dozy [Comparative study of the effect of osmoregulators of sorbitol and mannitol in the composition of the drug Asparkam-L on diuresis and saluresis of rats depending on the dose] / A. A. Spasov, L. I. Bugaeva, V. V. Bagmetova [et al.] // *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* [Chemico-Pharmaceutical Journal]. — 2020. — Vol. 54, No. 7. — P. 22–30. [in Russian]
13. Pat. 2276148 Russian Federation, MPK A61K31/047, A61K31/721, A61P7/06. Zhelezosoderzhashchee sredstvo dlya profilaktiki i lecheniya anemii u zhivotnykh [An iron-containing agent for the prevention and treatment of anemia in animals] / Troshin A.N., Nechaeva A.V., Troshin A.N.; the applicant and the patentee Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Agrarian University". — appl. 2006-11-08; publ. 2008-11-20. — 3 p. [in Russian]
14. TR CU 029/2012. rebovanija bezopasnosti pishhevnyh dobavok, aromatizatorov i tehnologicheskikh vspomogatel'nyh sredstv [Safety requirements for food additives, flavorings and technological aids] / Technical Regulations of the Customs Union. Adopted by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 58 dated July 20, 2012. — URL: <https://eurasiancouncil.org> (accessed: 29.09.2024). [in Russian]
15. Federal Law No. 61-FZ of April 12, 2010 «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv» ["On the Circulation of Medicines"] (as amended on 07/13/2015). — URL: <https://www.consultant.ru> (accessed: 29.09.2024). [in Russian]

16. Federal Law No. 429-FZ of 12/22/2014 O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv» [On Amendments to the Federal Law "On the Circulation of Medicines"]. — URL: <https://www.rosminzdrav.ru> (accessed: 29.09.2024). [in Russian]
17. Hibakova N. E. Primenenie sorbita v farmacii. Pol'za i vred [The use of sorbitol in pharmacy. Benefits and harm] / N. E. Hibakova // Materialy studencheskoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Studencheskaja nauka: vzgljad molodyh» [Materials of the Student Scientific and Practical Conference "Student science: the view of the young"]. — Maikop: Maikop State Technological University, 2022. — P. 284–286. [in Russian]
18. Beynen A. C. Sorbate and sorbitol in petfoods / A. C. Beynen // Petfood Magazine. — 2019. — № 2. — P. 24–25.
19. Commission Regulation (EU) 2017/1017 of 15 June 2017 amending Regulation (EU) No 68/2013 on the Catalogue of feed materials. — URL: <https://eur-lex.europa.eu> (accessed: 29.09.2024).
20. Is Sorbitol Safe for Dogs // K9 Magazine. — 2024. — URL: <https://www.k9magazinefree.com/is-sorbitol-safe-for-dogs/> (accessed: 29.09.2024).
21. Marques C. Sorbitol Production from Biomass and Its Global Market / C. Marques, B. Khushwinder, T. Rouissi [et al.] // Platform Chemical Biorefinery. — 2016. — P. 217–227.