



Технический Комитет по
Стандартизации ТК 450
«Лекарственные Средства»

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ





Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Научно-практический журнал «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» издается с 2013 года периодичностью 4 номера в год. Несмотря на сложный период, связанный с распространением коронавирусной инфекции, нам удалось сохранить высокий уровень публикационной активности и отбора качественных материалов для включения в периодическое издание. Мы входим в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отражены в РИНЦ, а также поэтапно продвигаемся к индексированию в известных международных базах данных. Начиная с 2019 года выпускается англоязычная версия журнала для выхода в международное научное пространство. Приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц для продуктивного взаимодействия и наполнения контента издания.

С уважением,

Главный редактор, профессор

А.А. Маркарян

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN №2309-6039

ПИ № ФС 77-53661
от 10 апреля 2013 года

© **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук в соответствии с письмом Минобрнауки от 01.12.2015 № 13-6518.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного согласия редакции

Адрес редакции: 115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9. РООИ «Здоровье человека»

Корректор:

Дидевич Алексей Владимирович

Верстка:

Ермакова Екатерина Владимировна

Тел.: 8 (495) 674-65-22

8 (926) 917 61 71

E-mail: journal@humanhealth.ru

www.humanhealth.ru

Индекс в каталоге Агентства «Роспечать» (Издания органов научно-технической информации) по России: 57958

Издательство

РООИ «Здоровье человека»

E-mail: izdat@humanhealth.ru

Полиграфическое сопровождение:

типография

«Московский печатный двор»

Тел.: (495) 7816411, (495) 5455812,

www.printyard.ru

Тираж 3000 экз.

Заказ №2602-22

ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

JOURNAL OF PHARMACEUTICALS QUALITY ASSURANCE ISSUE

Научно-практический журнал
Центральное рецензируемое издание
Выходит ежеквартально с августа 2013 года
A Quarterly Edition. Published since August 2013

Главный редактор



А.А. Маркарян,
д-р фарм. наук, профессор

Заместители главного редактора



И.В. Маев, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН



Е.И. Саканян,
д-р фарм. наук, профессор

Ответственный секретарь – К.А. Красильникова, канд. фарм. наук

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Арзамасцев Е.В., д.м.н.,
профессор (Москва)

Вольская Е.А., к.и.н. (Москва)

Глазкова Т.Ю., к.т.н., доцент
(Москва)

Даргаева Т.Д., д.ф.н., профессор
(Москва)

Дурнев А.Д., д.м.н., профессор,
чл.-кор. РАН (Москва)

Евдокимова О.В., д.ф.н.
(Москва)

Заборовский А.В., д.м.н.
(Москва)

Косова И.В., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лоскутова Е.Е., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Лякина М.Н., д.ф.н. (Москва)

Максимкина Е.А., д.ф.н.,
профессор (Москва)

Сайбель О.Л., к.ф.н. (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н.,
профессор (Пермь)

Цындымеев А.Г., к.ф.н. (Москва)

Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)

Ягудина Р.И., д.ф.н., профессор
(Москва)



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ
СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ
4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИ-ТРЕТБУТИЛ
ФЕНИЛЬНУЮ ГРУППИРОВКУ,
В КОНТЕКСТЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ
РЕСПИРАТОРНЫХ СУПЕРКОМПЛЕКСОВ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ** 4
Д.И. Поздняков

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАРВИЦИДНОЙ
И АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ
АКТИВНОСТИ АЦИЛАМИДОВ
1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ** 11
Н.В. Колотова, А.В. Старкова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
ДЛЯ АТТЕСТАЦИИ ПЕРВИЧНОГО
СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА НОВОГО
АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО СРЕДСТВА –
1-(ФЕНИЛ [ФЕНИЛИМИНО]МЕТИЛ)
ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНА** 18
Ю.А. Труханова, Г.М. Алексеева,
И.П. Яковлев, Е.В. Куваева

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ
МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИЛМИКОЗИНА
ФОСФАТА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ-УФ** 25
З.Р. Якупова, С.Ю. Гармонов,
Н.Н. Насибов, И.М. Исламгалиева

**АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ
САПОНИНОВ В ТРАВЕ ЛЮБИСТОКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО** 33
К.И. Ваулина, О.В. Нестерова

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ
ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА
И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ
ЛАПЧАТКИ ЭКСТРАКТА СУХОГО** 41
Л.П. Лежнева, А.Е. Позднякова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

**ИССЛЕДОВАНИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ
ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ
ВЫБОРОМ ПРОФЕССИИ И ОБУЧЕНИЕМ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»** 47
С.Н. Егорова, Е.А. Воронина,
Е.С. Кошпаева, Н.В. Воробьева

ОБЗОР

**К ВОПРОСУ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
РАЗРАБОТКИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ
НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ДЕТЕЙ** 55
Е.И. Молохова, А.В. Фотеева,
Н.Б. Ростова

CONTENTS

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

**NEUROPROTECTIVE EFFECT
OF COMPOUNDS CONTAINING
4-HYDROXY-3,5-DI-TERT BUTYLPHENYL
GROUP IN THE CONTEXT OF CHANGES
IN THE ACTIVITY OF RESPIRATORY
SUPERCOMPLEXES IN EXPERIMENTAL
TRAUMATIC BRAIN INJURY** 4
D.I. Pozdnyakov

**INVESTIGATION OF LARVICIDAL
AND ANTHELMINTIC ACTIVITY
OF ACYLAMIDES
OF 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS** 11
N.V. Kolotova, A.V. Starkova

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

**DEVELOPMENT OF A QUANTITATIVE
DETERMINATION METHODOLOGY
FOR THE CERTIFICATION
OF THE PRIMARY STANDARD SAMPLE
OF A NEW ANALGESIC AGENT –
1-(PHENYL[PHENYLIMINO]METHYL)
PYRROLIDINE-2,5-DIONE** 18
**Yu.A. Trukhanova, G.M. Alekseeva,
I.P. Yakovlev, E.V. Kuvaeva**

**DEVELOPMENT AND VALIDATION
OF A TECHNIQUE FOR QUANTITATIVE
DETERMINATION OF TILMICOSIN
PHOSPHATE IN MEDICINAL
PRODUCTS BY HPLC-UV** 25
**Z.R. Iakupova, S.Yu. Garmonov,
N.N. Nasibov, I.M. Islamgalieva**

**ANALYSIS OF TRITERPENE
SAPONINS CONTENT IN GRASS
OF LEVISTICUM OFFICINALE K.** 33
K.I. Vaulina, O.V. Nesterova

FORMULATION OF MEDICINES

**SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION
AND TECHNOLOGY OF GRANULES
BASED ON THE DRY EXTRACT
OF POTENTILLA ERECTA** 41
L.P. Lezhneva, A.E. Pozdnyakova

PHARMACEUTICAL AND MEDICAL EDUCATION

**STUDY OF THE PROSPECTS
OF THE PHARMACEUTICAL DIRECTION
IN FOREIGN COUNTRIES FROM
THE POINT OF VIEW OF STUDENTS
AND THEIR SATISFACTION WITH
THE CHOICE OF PROFESSION** 47
**S.N. Egorova, E.A. Voronina,
E.S. Koshpaeva, N.V. Vorobeva**

REVIEW

**TO THE QUESTION OF PHARMACEUTICAL
DEVELOPMENT OF REGENERATED
NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS FOR CHILDREN** 55
**E.I. Molokhova, A.V. Photeeva,
N.B. Rostova**

УДК 616-001.34; 615.21/.26

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.39.85.001>

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИ-ТРЕТБУТИЛ ФЕНИЛЬНУЮ ГРУППИРОВКУ, В КОНТЕКСТЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕСПИРАТОРНЫХ СУПЕРКОМПЛЕКСОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Д.И. Поздняков, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава РФ, г. Пятигорск, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Черепно-мозговая травма является широко распространенным заболеванием с высокой социально-экономической значимостью и комплексным патогенезом. В лечении травм головного мозга все чаще используются нейропротекторные средства, среди которых выделяются вещества, оказывающие воздействие на митохондриальную функцию. Данное исследование было посвящено оценке влияния новых перспективных корректоров нарушения функционирования митохондрий нейронов, содержащих 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил фенильную группировку, на изменение активности комплексов дыхательной цепи у животных в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы. Травму мозга моделировали путем свободного падения груза на теменную область головы животного. Исследуемые вещества и референт (этилметилгидроксипиридина сукцинат) вводили на протяжении 7 дней после травмы. Оценивали изменение когнитивного и неврологического дефицита, а также активность комплексов дыхательной цепи митохондрий в митохондриальной фракции головного мозга. В итоге было установлено, что применение анализируемых веществ в большей степени, чем применение референта, способствовало восстановлению активности комплексов III–V дыхательной цепи митохондрий, что в итоге привело к снижению

неврологического и когнитивного дефицита. При этом выраженность фармакологического эффекта не зависела от типа базового скелета, который был представлен ядром пиридина и бенз-γ-пирона.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекторы, митохондриальная дисфункция, этилметилгидроксипиридина сукцинат

Черепно-мозговую травму (ЧМТ) определяют как приобретенное повреждение головного мозга, возникшее вследствие механического воздействия. ЧМТ достаточно распространенная патология, особенно среди лиц пожилого возраста. Ежегодно регистрируется более 2,3 млн случаев ЧМТ, однако данный показатель можно считать сильно заниженным, поскольку в подавляющем большинстве случаев отмечается развитие легкой формы заболевания (80%) и пациенты редко обращаются за квалифицированной медицинской помощью [1]. Травматический характер церебральной дисфункции при ЧМТ определяет спектр клинических проявлений данного состояния. Установлено, что ЧМТ приводит к развитию неврологического, когнитивного дефицита, нарушению поведенческих реакций и проблем с сенсорным восприятием. Также важны отдаленные последствия травм

мозга, особенно периодически повторяющихся [2]. Недавние проведенные исследования показывают, что у лиц, подверженных многократной ЧМТ, наблюдаются долгосрочные инвалидизирующие нейрокognitive и нейроповеденческие изменения, объединяемые термином «хроническая травматическая энцефалопатия» [3]. Таким образом, ЧМТ – значимая медико-социальная проблема, требующая рациональной фармакотерапии. Одним из методов лечения, применяемых в терапии ЧМТ, является использование средств нейропротекторного действия. Нейропротекция прежде всего направлена на устранение вторичных по отношению к механическому воздействию патогенетических реакций: окислительный стресс, глутаматно-кальциевая эксайтотоксичность, лактат-ацидоз, нейровоспаление, дисфункция ионных каналов [4]. Отличительным признаком ЧМТ считается митохондриальная дисфункция, ведущая к развитию энергетического дефицита, активации запрограммированной гибели клетки – апоптоза – и повышению генерации активных форм кислорода [5]. В то же время, по данным Sunpane et al., 2020, митохондрии клетки могут быть перспективными фармакотерапевтическими мишенями, действие на которые может привести к развитию нейропротекторного эффекта [6]. Ранее проведенные исследования показали, что применение соединений, в структуре которых имеется фармакофор 4-гидрокси-3,5-ди-третбутилфенил, оказывает положительное влияние на функциональную активность митохондрий, на основании чего было выдвинуто предположение, что вещества, содержащие данный фрагмент, могут проявлять митохондрио-ориентированные свойства. Для проверки данной гипотезы был синтезирован ряд новых соединений, имеющих 4-гидрокси-3,5-ди-третбутил фенильный линкер, но с различным базовым скаффолдом: бенз-γ-пирон и пиримидин.

Цель исследования: оценить влияние соединений, содержащих 4-гидрокси-3,5-ди-

третбутил фенильную группировку, на изменение активности комплексов митохондриальной дыхательной цепи в митохондриальной фракции головного мозга крыс в условиях экспериментальной ЧМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

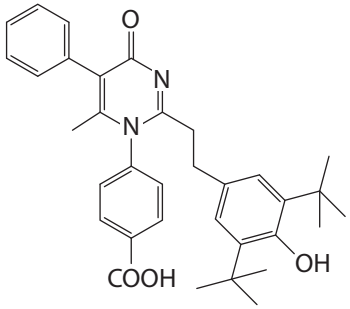
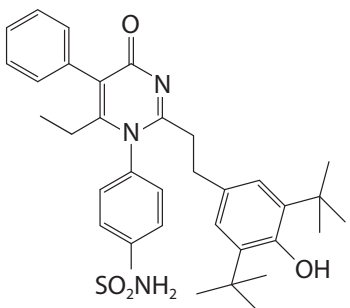
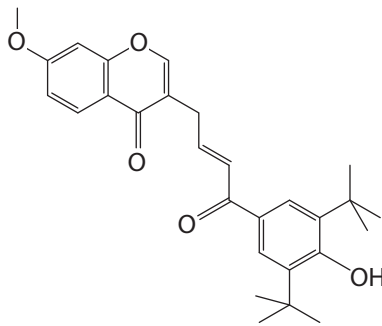
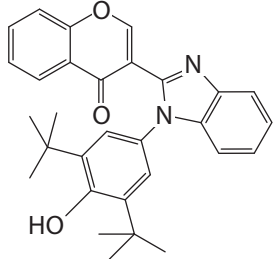
В качестве биологической модели в работе использовали 70 крыс-самцов линии Wistar, весом 240–260 г. Животные были приобретены в питомнике лабораторных животных «Рапполово» и во время проведения исследования содержались в контролируемых условиях вивария при температуре воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, влажности воздуха 60–70% и суточном цикле 12 часов день / 12 часов ночь. Проводимые с животными процедуры и их размещение соответствовали требованиям Директивы 2010/63/EU.

ЧМТ моделировали у крыс путем механической травмы, нанесенной свободно падающим грузом массой 150 г с высоты 0,5 м. Травму наносили однократно 60 особям, после чего животных разделяли на равные группы по 10 животных в каждой группе. Нетравмированные животные (n=10) выделялись в группу интактных крыс (ИН). Из животных, которым была нанесена травма, были сформированы следующие группы: негативный контроль (НК) – крысам данной группы не проводили фармакологическую коррекцию; группа животных, получавшая референс-препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (шифр – ЭМГПС, Мексидол, «Фармасофт», Россия); группы крыс, которым вводили изучаемые соединения (табл. 1). Исследуемые вещества были получены от Hunan Warrant Pharm. (КНР).

Препарат сравнения в дозе 100 мг/кг [7] и исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг вводили перорально после моделирования ЧМТ на протяжении 7 дней (однократно в день). На 8-е сутки эксперимента у крыс оценивали изменение неврологического и когнитивного дефицита.

Таблица 1

ИЗУЧАЕМЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Структурная формула	Лабораторный шифр
	Pyrm1
	Pyrm2
	FC1
	FC2

Неврологический дефицит оценивали согласно шкале McGraw по сумме соответствующих баллов [8]. Когнитивные нарушения определяли по изменению числа спонтанных чередований рукавов Y-образного лабиринта [9]. После животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией (введение

хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг, внутрибрюшинно) и извлекали головной мозг [7].

Головной мозг крыс гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 1 ммоль ЭДТА + 215 ммоль маннита + 75 ммоль сахарозы + 0,1% раствор БСА + 20 ммоль HEPES, с pH 7,2. Полученный гомогенат центрифугировали при 1100g в течение 2 мин. Полученный супернатант в количестве 700 мкл переносили в пробирки Эппендорфа и наслаивали 75 мкл 10% перколла и центрифугировали при 18000g в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и центрифугировали в течение 5 мин. при 10000g. Вторичный супернатант, представляющий собой митохондриальную фракцию, удаляли для проведения анализа. Все процедуры проводили при температуре 4°C. В митохондриальной фракции головного мозга оценивали активность дыхательных комплексов I, II, IV и V респирометрическим методом. В работе использовали систему лабораторного респирометра АКПМ-01Л. Активность комплекса I определяли по разнице потребления кислорода после внесения в среду смеси малат/пируват (15 ммоль/л) и ротенона (1 мкМ/л). Активность комплекса II оценивали по разнице потребления кислорода после внесения в среду сукцината (15 ммоль/л) и олигомицина (1 мкг/мл). Активность комплекса IV определяли по разнице потребления кислорода после внесения в среду смеси ротенон (1 мкМ/л) / TMPD/аскорбат (15 ммоль/л) и азида натрия (20 ммоль/л). Активность комплекса V оценивали по разнице потребления кислорода после внесения в среду ротенона (1 мкМ/л) и АДФ (1 ммоль/л). В ходе анализа объем биообразца составлял 275 мкл, вводимых анализаторов – 25 мкл. Потребление кислорода определяли в ррт. Активность комплекса III определяли спектрофотометрически (550 нм), по изменению оптической плотности реакционной смеси, состоящей из: 1 М раствор сукцината + 0,5 М раствор цитохрома C + 0,2 М

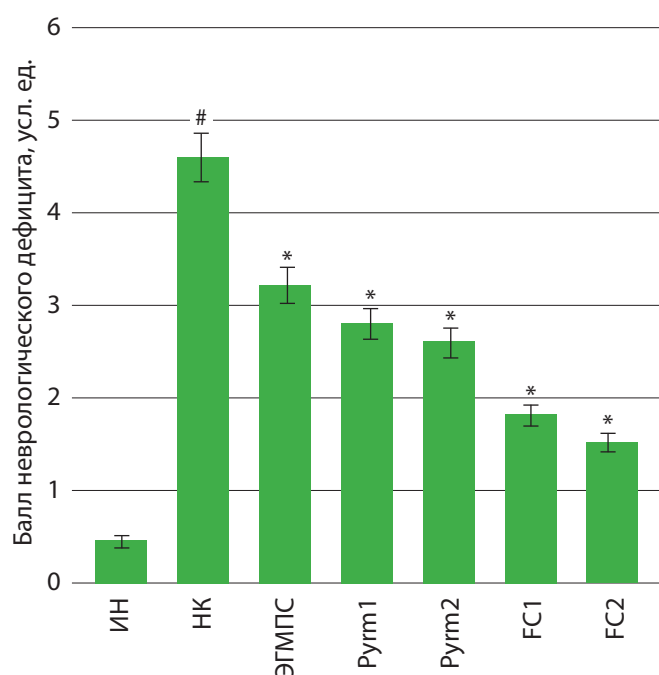
раствор KCN + 10 ммоль раствор ротенона и 10 мкл анализируемого образца. Активность комплексов дыхательной цепи митохондрий выражали в единицах действия в пересчете на концентрацию белка в образце, которую определяли по методу Бредфорда [10].

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики. В ходе статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения данных оценивали с применением теста Шапиро – Уилка. Однородность дисперсий определяли тестом Левена. Статистически значимые отличия между группами оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа с посттестом Ньюмена – Кейлса (при нормальном распределении

данных) или посттестом Краскела – Уоллиса (при распределении данных, отличных от нормального) при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

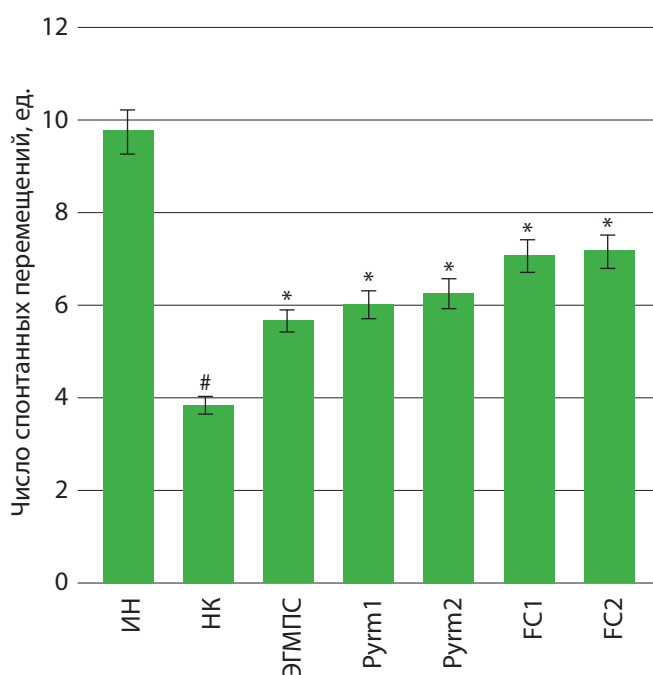
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке изменений неврологического дефицита (рис. 1) у животных с экспериментальной ЧМТ было установлено, что у НК группы крыс по отношению к ИН животным данный показатель увеличился в 10,2 раза ($p < 0,05$). Также у крыс НК группы наблюдалось развитие выраженного когнитивного дефицита (рис. 2), о чем свидетельствует снижение числа спонтанных чередований рукавов лабиринта



Примечание: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; ЭГМПС – группа крыс, получавшая этилметилгидроксипиридина сукцинат; Рурм1, Рурм2, FC1, FC2 – группы животных, которым вводили соответствующие исследуемые вещества; # – достоверно относительно ИН группы крыс (ANOVA с посттестом Краскела – Уоллиса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы крыс (ANOVA с посттестом Краскела – Уоллиса, $p < 0,05$)

РИС. 1. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение неврологического дефицита у крыс с экспериментальной ЧМТ



Примечание: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; ЭГМПС – группа крыс, получавшая этилметилгидроксипиридина сукцинат; Рурм1, Рурм2, FC1, FC2 – группы животных, которым вводили соответствующие исследуемые вещества; # – достоверно относительно ИН группы крыс (ANOVA с посттестом Краскела – Уоллиса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы крыс (ANOVA с посттестом Краскела – Уоллиса, $p < 0,05$)

РИС. 2. Влияние исследуемых соединений и препарата сравнения на изменение когнитивного дефицита у крыс с экспериментальной ЧМТ

на 60,8% ($p < 0,05$) относительно показателя ИН животных.

В митохондриальной фракции головного мозга крыс НК группы отмечалось статистически достоверное снижение активности дыхательных комплексов I–V (табл. 2) на 54,3%; 36,8; 48,4%, 57,7% и 70,3% (все показатели – $p < 0,05$). В совокупности полученные данные у НК группы крыс отражают патологический ход реакций митохондриального каскада при ЧМТ и согласуются с данными литературы [11].

Введение животным референс-препарата способствовало снижению (в сравнении с НК группой крыс) как неврологического, так и когнитивного дефицита на 30,4% и 47,4% (оба – $p < 0,05$) соответственно. Также было установлено повышение активности комплексов митохондриальной дыхательной цепи (табл. 2) у крыс, получавших ЭМГПС, по отношению

к животным, которым фармакологическая коррекция не проводилась: активность комплекса I повысилась на 23,8%; комплекса II – на 37,2%; комплекса III – на 25,0%; комплекса IV – на 59,1% и комплекса V – на 109,1% (все – $p < 0,05$).

У животных, получавших изучаемые соединения Pyrm1, Pyrm2, FC1 и FC2, по отношению к НК группе крыс наблюдалось снижение величины неврологического дефицита на 39,1%; 43,5%; 60,9% и 67,4% (все – $p < 0,05$) соответственно. Показатели когнитивной функции на фоне введения исследуемых соединений были выше по сравнению с аналогичными у НК группы крыс на 57,9% при применении соединения Pyrm1, на 63,2% – Pyrm2, 84,2% – FC1 и 86,8% – FC2 (все – $p < 0,05$).

Стоит отметить, что активность митохондриальных комплексов у крыс, которым

Таблица 2

ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧМТ

Группа	ИН	НК	ЭМГПС	Pyrm1	Pyrm2	FC1	FC2
Комплекс I, ЕД/мг белка	4,6±0,3	2,1±0,5#	2,6±0,6	2,8±0,6	3±0,2	3,3±0,7	3,5±0,3
Комплекс II, ЕД/мг белка	6,8±0,1	4,3±0,4#	5,9±0,6*	5±0,4	5,1±0,6	5,1±0,3	5,2±0,1
Комплекс III, ЕД/мг белка	3,1±0,2	1,6±0,2#	2±0,1*	3,2±0,2*Δ	3,0±0,1* Δ	3,3±0,1* Δ	2,9±0,3* Δ
Комплекс IV, ЕД/мг белка	5,2±0,3	2,2±0,7#	3,5±0,3*	4,9±0,1* Δ	4,8±0,2* Δ	4,2±0,1* Δ	4,4±0,1* Δ
Комплекс V, ЕД/мг белка	3,7±0,3	1,1±0,6#	2,3±0,1*	3,5±0,1* Δ	3,3±0,8* Δ	3,1±0,2* Δ	3,4±0,1* Δ

Примечание: ИН – интактные животные; НК – негативный контроль; ЭМГПС – группа крыс, получавшая этилметилгидроксипиридина сукцинат; Pyrm1, Pyrm2, FC1, FC2 – группы животных, которым вводили соответствующие исследуемые вещества; # – достоверно относительно ИН группы крыс (ANOVA с посттестом Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы крыс (ANOVA с посттестом Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно группы крыс, получавшей ЭМГПС (ANOVA с посттестом Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$)

вводили анализируемые вещества, была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у НК группы крыс. Также необходимо подчеркнуть, что введение исследуемых соединений оказало слабое влияние на изменение активности комплексов I и II, тогда как наиболее значимо изменилась активность комплекса III и нижележащих структур митохондриальной цепи (табл. 2). При этом изменения, полученные при введении крысам изучаемых веществ, статистически значимо отличались от аналогичных параметров группы животных, получавших референс-препарат ($p < 0,05$). В то же время достоверных отличий активности дыхательных комплексов III–V между группами животных, которым вводили изучаемые соединения, установлено не было. Полученные результаты могут свидетельствовать, что в реализации митохондриальных эффектов изучаемых веществ существенную роль играет линкер 4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенил, тогда как изменение базовой структуры (пиримидин и бенз- γ -пирон) не изменяет уровень фармакологического эффекта. Вероятно, 4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенильная группа, являясь скэвенджером активных радикалов кислорода, выступает в качестве стабилизатора реакций транспорта электронов на уровне митохондриального комплекса III, что восстанавливает аэробный метаболизм и способствует редукции клинической симптоматики ЧМТ в виде неврологического и когнитивного дефицита [12].

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что применение веществ, имеющих в своей структуре 4-гидрокси-3,5-дитретбутил фенильный линкер, в условиях экспериментальной ЧМТ восстанавливает активность комплексов митохондриальной дыхательной цепи, вероятно, за счет шунтирования радикалообразующей функции комплекса III. Важно, что, помимо из-

менений функционирования головного мозга на молекулярном уровне, введение изучаемых соединений способствовало уменьшению клинических проявлений ЧМТ – когнитивного и неврологического дефицита, что делает анализируемые вещества перспективными патогенетическими средствами коррекции ЧМТ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Capizzi A., Woo J., Verduzco-Gutierrez M. *Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management // Med. Clin. North Am.* – 2020; 104(2): 213–238.
2. Pavlovic D., Pekic S., Stojanovic M., Popovic V. *Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae // Pituitary.* – 2019; 22(3): 270–282.
3. Mez J., Stern R.A., McKee A.C. *Chronic Traumatic Encephalopathy // Semin. Neurol.* 2020; 40(4): 351–352. DOI: 10.1055/s-0040-1715824
4. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. *Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury // JAMA Neurol.* – 2015; 72(3): 355–362.
5. Ng S.Y., Lee A.Y. W. *Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets // Front. Cell Neurosci.* – 2019; 13:528.
6. Cunnane S.C., Trushina E., Morland C. et al. *Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing // Nat. Rev. Drug Discov.* – 2020; 19(9): 609–633.
7. Воронков А.В., Хури Е.И., Поздняков Д.И., Кульбекова Ю.Е., Кобин А.А. *Антиоксидантная активность производных пиримидин-4(1H)-она при черепно-мозговой травме в условиях эксперимента // Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2019; 82(1): 8–10.
8. Тюренков И.Н., Литвинов А.А., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Дарманян А.П., Озеров А.А. *Сравнительная церебропротекторная активность магния оксибутирата, магния сульфата и кавинтона*

- при их профилактическом введении на модели окклюзии общих сонных артерий у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016; 79(3): 3–8.
9. Cleal M., Fontana B.D., Ranson D.C. et al. The Free-movement pattern Y-maze: A cross-species measure of working memory and executive function // *Behav. Res. Methods.* – 2021; 53(2): 536–557.
 10. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Nigaryan S.A., Khouri E.I., Miroschnichenko K.A., Sosnovskaya A.V. et al. Evaluation of the mitochondria Respirometric function in the conditions of pathologies of various geneses // *Pharmacy & Pharmacology.* – 2019; 7(1): 20–31.
 11. Pandya J.D., Leung L.Y., Yang X., Flerlage W.J., Gilsdorf J.S., Deng-Bryant Y., Shear D.A. Comprehensive Profile of Acute Mitochondrial Dysfunction in a Preclinical Model of Severe Penetrating TBI // *Front. Neurol.* – 2019; 10: 605.
 12. Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (но•) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. IV. Взаимосвязь «структура – активность» между индексами ненасыщенности и производными флавонола с флороглюциновым кольцом // *Фармация и фармакология.* – 2021; 9(2): 161–169.

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF COMPOUNDS CONTAINING 4-HYDROXY-3,5-DI-TERT BUTYLPHENYL GROUP IN THE CONTEXT OF CHANGES IN THE ACTIVITY OF RESPIRATORY SUPERCOMPLEXES IN EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY

D.I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

Traumatic brain injury is a widespread disease with high socio-economic significance and complex pathogenesis. Neuroprotective agents are common used in the treatment of brain injuries, among which substances that affect mitochondrial function are distinguished. This study was devoted to assessing the effect of new perspective correctors of mitochondrial dysfunction of neurons containing a 4-hydroxy-3,5-di-tertbutyl phenyl group on the change in the activity of respiratory chain complexes in animals under conditions of experimental traumatic brain injury. Brain injury was modeled by load free fall in the parietal region of the animal's head. The test substances and the reference (ethylmethylhydroxypyridine succinate) were administered for 7 days after the injury. Changes in cognitive and neurological deficits, as well as the activity of mitochondrial respiratory chain complexes in the mitochondrial fraction of the brain were evaluated. As a result, it was found that the use of the analyzed substances largely than the use of the referent contributed to the restoration of the activity of complexes III–V of the mitochondrial respiratory chain, which eventually led to a decrease in neurological and cognitive deficits. At the same time, the severity of the pharmacological effect did not depend on the type of base scaffold, which was represented by the core of pyrimidine and benz-γ-pyron.

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotectors, mitochondrial dysfunction, ethylmethylhydroxypyridine succinate

УДК 547.398 + 547.583

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.69.86.002>

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАРВИЦИДНОЙ И АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТИ АЦИЛАМИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Н.В. Колотова, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ПГФА) Минздрава России, г. Пермь, kolotova.nina49@mail.ru

А.В. Старкова, доктор мед. наук, доцент кафедры физиологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ПГФА) Минздрава России, г. Пермь, allaperm@list.ru

Исследована ларвицидная и антигельминтная активность 11 ациламидов 1,4-дикарбонных кислот. Ларвицидное действие изучено в опытах на личинках комаров *Chironomidae* (мотыль), эталоны сравнения – имидаклоприд (танрек), диазинон и пиримифос. Антигельминтное действие изучено в опытах на дождевых червях. В качестве эталонов использовали препараты «Левамизол» и «Пирантел». Три соединения из 11 проявили ларвицидный эффект, не уступающий активности эталонов. Одно соединение проявило антигельминтное действие, в 5 раз превышающее действие препарата «Пирантел». Проведен анализ зависимости активности от структуры соединений.

Ключевые слова: ациламиды 1,4-дикарбонных кислот, ларвицидная, антигельминтная, активность

Известно, что кровососущие насекомые представляют опасность для здоровья человека, являясь переносчиками различных заболеваний, а также вызывая аллергические реакции. Имеющиеся инсектициды при широком их применении вызывают ряд нежелательных эффектов – нарушение координации, тремор, диарею и т. д. Кроме того, к этим препаратам вырабатывается устойчивость, что требует

их замены [1]. Ларвицид – это инсектицид, который действует активными веществами на насекомых в период личиночной стадии. Метод является более эффективным, чем борьба со взрослыми особями. Ларвицидная обработка широко используется для борьбы с личинками мух, комаров, клещей [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 1,5 миллиарда людей в мире инфицированы гельминтами, что указывает на высокую распространенность этого заболевания. При этом наиболее часто от данного заболевания страдают дети. Многие антигельминтные препараты, применяемые для лечения, являются высокотоксичными, вызывая тяжелые побочные реакции со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта и системы крови. Продолжительное или частое применение этих препаратов снижает чувствительность гельминтов к ним [3,4].

Ранее авторами были проведены исследования антигельминтной активности ряда гетериламидов [5] и ацилгидразидов 1,4-дикарбонных кислот [6,7]. Среди изученных производных этих кислот обнаружены соединения с антигельминтным эффектом, превышающим активность препаратов «Левамизол» и «Пирантел», что указывает на перспективность

таких исследований. Однако этот вид активности изучен для небольшого числа производных 1,4-дикарбоновых кислот.

Ранее у ряда монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот была обнаружена ларвицидная (инсектицидная) активность [1,6–8]. Более поздняя работа авторов показала перспективность поиска соединений с этим видом активности среди производных 1,4-дикарбоновых кислот [9].

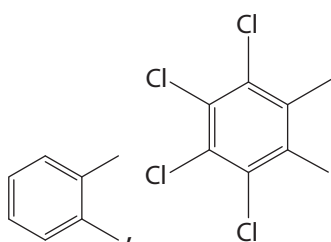
Целью данного исследования является дальнейший поиск соединений с антигельминтным и ларвицидным действием среди монозамещенных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот.

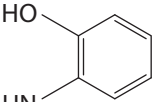
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

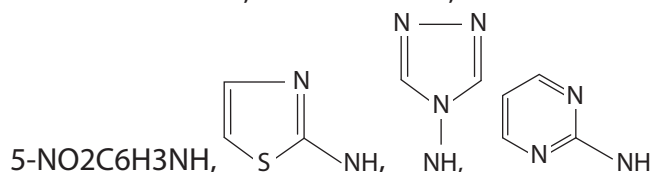
Объектами изучения биологической активности явились монозамещенные ациламиды янтарной, малеиновой, цитраконовой, фталевой и тетрахлорфталевой кислот, полученные на кафедре аналитической химии ПГФА по известным методикам [10,11]. Общая формула исследованных соединений:



где X-Y: -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=C(CH₃)-,



R: , 2-CF₃C₆H₄NH, 2-OH-



Ларвицидная активность соединений изучалась на личинках комаров Chironomidae (мотыль). В чашку Петри помещали 5 мл 0,1% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 личинок комаров. Эффект действия соединений определялся временем наступления смерти. В качестве эталонов использовали имидаклоприд (танрек), диазинон и пиримифос, широко применяемые в качестве инсектицидных средств.

Исследование антигельминтной активности соединений проводили на дождевых червях (приобретены в «Зоомагазине» г. Перми) по методике Николаева М.П. [12]. В чашку Петри помещали 5 мл 0,5% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 особей червей длиной 5–8 см и диаметром 3–5 мм. Далее фиксировали время наступления смерти каждой особи по прекращению двигательной активности в ответ на механическое раздражение. Продолжительность жизни червей в контроле в очищенной воде составляет сутки. В качестве эталонов применяли противогельминтные препараты «Пирантел» (ООО «Озон», Россия) и «Левамизол» (Gedeon Richter, Венгрия) с действующим сроком годности, приобретенные в аптечной сети.

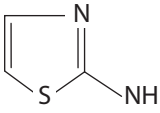
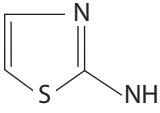
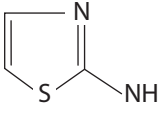
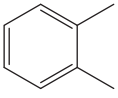
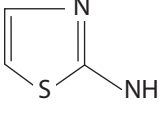
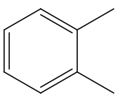
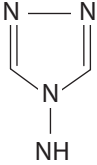
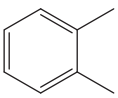
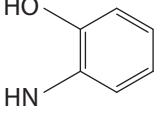
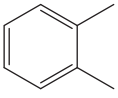
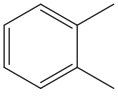
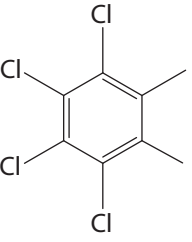
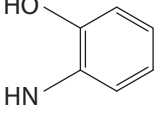
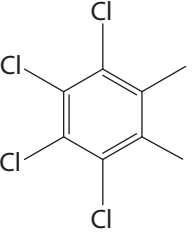
Результаты исследования ларвицидной и антигельминтной активности соединений обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента с помощью программы статистической обработки Stat Base [13] и приведены в табл. 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

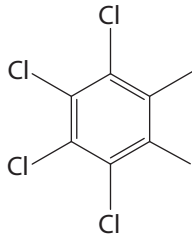
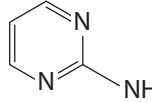
Ларвицидная активность была исследована для 11 монозамещенных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот (табл. 1). Из них четыре ациламида (соед. 4, 7, 8, 11) проявили ларвицидную активность. Наиболее высокая активность обнаружена у 2-трифторметилфениламида фталевой кислоты (соед. 8),

Таблица 1

ЛАРВИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни личинок, мин.
1.	CH ₂ -CH ₂		Более 200
2.	CH=CH		Более 200
3.	CH=C(CH ₃)		Более 200
4.			27,8±4,90
5.			Более 200
6.			Более 200
7.		2-OH-5-NO ₂ C ₆ H ₃ NH	40,6±0,25
8.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	10,6±0,25
9.			Более 200
10.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	Более 200

Окончание таблицы 1

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни личинок, мин.
11.			35,0±3,16
Эталоны	Пиримифос		24,5±1,69
	Диазинон		17,0±1,87
	Имидаклоприд (танрек)		43,5±3,39

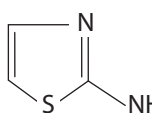
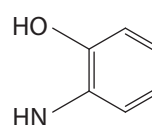
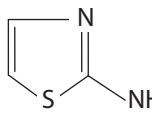
действие которого превышает эффект диазинона. Активность 2-тиазолиламида фталевой кислоты (соед. 4) несколько уступает действию пиримифоса. Активность соединений 7 и 8–2-гидрокси-5-нитрофениламида фталевой кислоты и 2-пиримидиламида тетрахлорфталевой кислоты соответственно – близки к активности имидаклоприда.

Ранее было установлено, что 2-пиримидиламиды янтарной и малеиновой кислот также обладают ларвицидной активностью, 2-пиримидиламид цитраконовой кислоты неактивен [1,8].

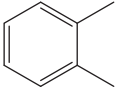
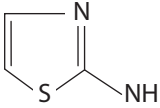
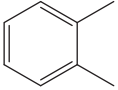
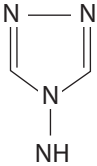
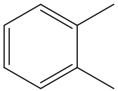
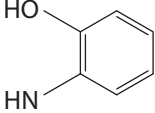
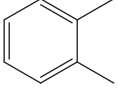
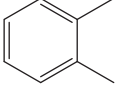
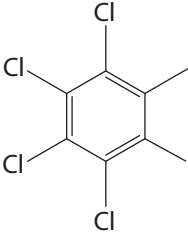
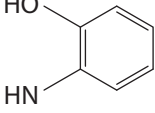
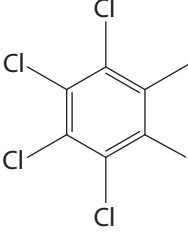
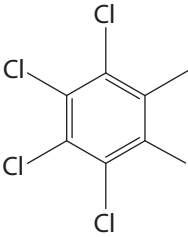
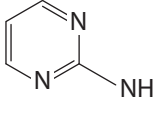
Замена в соединении 8 остатка фталевой кислоты на фрагмент тетрахлорфталевой кислоты (соед. 10) приводит к потере активности. Эта закономерность характерна и для 2-тиазолиламидов фталевой (соед. 4) и тетрахлорфталевой кислот [7]. Известно, что 2-трифторметилфениламид малеиновой кислоты тоже оказывает влияние на продолжительность жизни личинок комаров [9]. Ларвицидная активность, помимо 2-гидрокси-5-нитрофениламида тетрахлорфталевой кислоты (соед. 11), характерна также для такого производного янтарной кислоты [1].

Таблица 2

АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин.
1.	-CH=CH-		Более 200
2.	-CH=CH-		38,2±10,16
3.	CH=C(CH ₃)=		Более 200

Окончание таблицы 2

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин.
4.			Более 200
5.			Более 200
6.			Более 200
7.		2-OH-5-NO ₂ C ₆ H ₃ NH	Более 200
8.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	Более 200
9.			Более 200
10.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	Более 200
11.			Более 200
Эталоны	Левамизол		20,2±2,08
	Пирантел		215,0±0,37

Антигельминтная активность была изучена на 11 ациламидах 1,4-дикарбоновых кислот (табл. 2).

Только одно соединение – 2-гидроксибензиламид малеиновой кислоты – оказало влияние на продолжительность жизни червей. Его активность уступает действию препарата «Левамизол», но в 5 раз превышает активность препарата «Пирантел». Известно также, что триазиоламид малеиновой кислоты [14] активен, в отличие от триазиолилмида фталевой кислоты (соед. 5).

ВЫВОДЫ

1. Поиск ларвицидной активности среди монозамещенных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот является перспективным.

2. Из 11 исследованных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот четыре соединения обладают ларвицидным действием, превышающим активность препаратов сравнения.

3. Одно соединение проявило антигельминтное действие, в 5 раз превышающее действие препарата «Пирантел».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В., Голдобина Ю.А., Жованик А.В. Инсектицидная активность производных янтарной и фталевых кислот // Вопросы медицинской, биологической и фармацевтической химии. – 2014. – №11. – С. 52–55.
2. Елин Е.С., Ходаков П.Е., Гагарин С.Н. и др. Ларвицидные средства и технология их производства // Проблемы энтомологии и арахнологии / Сб. науч. трудов. – Тюмень. – 1992. – С. 83–93.
3. Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминтозы детей и подростков. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
4. Лукшина Р.Г., Локтева М.М., Павликовская Т.Н. Под общей ред. Р.Г. Лукшиной. Паразитарные болезни человека: Монография. – 2-е изд., перераб. и доп. – Х.: Издательский дом «ИНЖЭК». – 2005. – 472 с.
5. Колотова Н.В., Старкова А.В. Антигельминтная активность гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №1(18). – С. 136–138.
6. Колотова Н.В., Старкова А.В., Чащина С.В. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2016. – №3(13). – С. 15–23.
7. Колотова Н.В., Старкова А.В. Исследование биологической активности монозамещенных амидов фталевых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №1(22). – С. 111–113.
8. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В., Машкина Е.А., Попова И.А. Инсектицидная активность производных бутендиовых кислот // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №8. – С. 19–22.
9. Колотова Н.В., Старкова А.В. Евразийский союз ученых // Ежемесячный научный журнал. – №3(60). Ч. 2. – 2019. – С. 41–43.
10. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 11*. Синтез и гипертензивная активность ряда пиридиламидов некоторых дикарбоновых кислот // Хим.-фарм. журнал. – 2002. – Т. 36. – №3. – С. 17–19.
11. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 15*. Синтез и гипогликемическая активность некоторых амидов и ацилгидразидов тетрафторфталевой кислоты // Хим.-фарм. журнал. – 2003. – Т. 37. – №4. – С. 186–188.

12. Николаев М.П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Практическое руководство. – М. – Лен.: Медгиз, 1941. – 195 с.
13. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
14. Колотова Н.В., Старкова А.В. Антигельминтная активность монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – №2(28). – С. 13–18.

INVESTIGATION OF LARVICIDAL AND ANTHELMINTIC ACTIVITY OF ACYLAMIDES OF 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

N.V. Kolotova, A.V. Starkova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The larvicidal and anthelmintic activities of 11 acylamides of 1,4-dicarboxylic acids were studied. The larvicidal effect was studied in experiments on the larvae of Chironomidae mosquitoes (bloodworms), reference standards are imidacloprid (tanrek), diazinon and pirimifos. Anthelmintic action was studied in experiments on earthworms. The drugs «Levamisole» and «Pirantel» were used as standards. Three compounds out of 11 showed a larvicidal effect, not inferior to the activity of standards. One compound showed an anthelmintic effect, 5 times higher than the effect of the drug «Pirantel». The analysis of the dependence of activity on the structure of compounds was carried out.

Keywords: acylamides of 1,4-dicarboxylic acids, larvicidal, anthelmintic, activity

УДК 543-4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.61.51.003>

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ АТТЕСТАЦИИ ПЕРВИЧНОГО СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА НОВОГО АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО СРЕДСТВА – 1-(ФЕНИЛ [ФЕНИЛИМИНО]МЕТИЛ) ПИРРОЛИДИН-2,5-ДИОНА

Ю.А. Труханова, магистрант кафедры органической химии, ассистент кафедры аналитической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ), г. Санкт-Петербург, truhanova.yuliya@pharminnotech.com, ORCID: 0000-0002-4335-4488

Г.М. Алексеева, канд. хим. наук, доцент, зав. кафедрой аналитической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ), г. Санкт-Петербург, galina.alexeeva@pharminnotech.com

И.П. Яковлев, доктор хим. наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ), г. Санкт-Петербург, igor.yakovlev@pharminnotech.com

Е.В. Куваева, канд. фарм. наук, доцент кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ), г. Санкт-Петербург, elena.kuvaeva@pharminnotech.com, ORCID: 0000-0002-1894-884X

В статье представлен подход к разработке методики количественного определения для аттестации первичного стандартного образца нового анальгезирующего средства – 1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-диона (ФФМП) путем титрования по методу Кьельдаля. Ввиду неспецифичности данного метода и большой вероятности наличия в аттестуемой субстанции азотсодержащих примесей было предложено провести очистку аттестуемого вещества до максимально возможной степени чистоты. С целью подтверждения чистоты субстанции была разработана и валидирована методика анализа по показателю «предельное содержание родственных примесей» методом ВЭЖХ. Хроматографическое разделение достигалось на фазах ацетонитрил / 0,15% водный раствор муравьиной кислоты (рН 2,5) в градиентном режиме на колонке Tosoh ODS (4,6 × 250 мм, 5 мкм) со скоростью

потока 1,0 мл/мин за 35 минут. Регистрация сигнала осуществлялась с помощью многоволнового УФ-детектора при длине волны 257 нм. По валидированной методике было доказано, что чистота субстанции составляет 100,0%. По методу Кьельдаля проведена количественная оценка содержания основного вещества в очищенной субстанции ФФМП, аттестованное значение составило 99,7±0,2%.

Ключевые слова: 1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5-дион, Кьельдаль, стандартный образец, аттестация, специфичность

Разработка новых биоактивных молекул – актуальный вопрос развития сферы здравоохранения. Решение данной нетривиальной задачи требует большого количества ресурсов, в силу этого необходима минимизация

ошибок, связанных с ложной интерпретацией начальных данных для дальнейшего этапа разработки. Когда пройдены первые этапы разработки и проведен целенаправленный синтез новой биоактивной молекулы, разработчики сталкиваются с проблемой отсутствия стандартных образцов для аналитического контроля содержания основного вещества в исследуемой молекуле, что важно оценивать уже на этапе доклинических исследований. Данная проблема может быть решена путем аттестации первичного стандартного образца новой молекулы.

Основным методом аттестации первичных стандартных образцов является метод баланса масс [1–3]. В ходе аттестации при анализе содержания родственных примесей методом ВЭЖХ, согласно [3], необходимо идентифицировать примеси аттестуемого вещества (при их наличии) с целью дальнейшего синтеза и установления коэффициентов чувствительности и коэффициентов пересчета каждой отдельной примеси для их количественной оценки в аттестуемом образце. Однако этот способ имеет множество недостатков, таких как увеличение времени и затрат на аналитическую разработку. Более того, при применении такого подхода любое количественное определение единичной примеси вносит свой вклад в неопределенность аттестованного значения.

Для решения данного вопроса наиболее оптимальным, с нашей точки зрения, является первоначальная доочистка аттестуемого образца до 100,0% чистоты либо до такой степени чистоты, чтобы содержание примесей в сумме было не более относительного стандартного отклонения (% RSD) сходимости результатов используемого абсолютного метода количественного определения. С целью доказательства чистоты необходимо разработать и валидировать методику анализа на предельное содержание примесей. Одним из наиболее удобных вариантов является применение

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [4].

Стоит отметить, что применяемая методика прямого количественного определения будет заведомо пригодна лишь для определения содержания основного вещества только в очищенном образце, что является недостатком данного подхода. Однако в рутинном анализе для нахождения количественного содержания возможно использовать уже разработанную методику ВЭЖХ с доказанной специфичностью с применением аттестованного стандартного образца [5].

Целью исследования стала очистка аттестуемого образца субстанции ФФМП до максимально возможной чистоты, доказательство чистоты по разработанной и валидированной методике определения предельного содержания родственных примесей для дальнейшего количественного определения методом Кьельдаля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1-фенил (фенилимино) метил) пирролидин-2,5-дион (ФФМП) синтезирован на кафедре органической химии Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета по внутреннему протоколу 03122021/ТJA-1 [6] и дополнительно перекристаллизован из спирта этилового. Все анализы выполнены на стандартном лабораторном сырье квалификации «для ВЭЖХ» и «х.ч.».

Анализ методом ВЭЖХ-УФ осуществлялся на жидкостном хроматографе Agilent 1100 с УФ-детектором. Хроматографическое разделение проводили на колонке с обращенной фазой – Tosoh ODS (4,6 × 250 мм, размер частиц 5 мкм). Подвижная фаза состояла из 0,15% раствора муравьиной кислоты (А) (рН 2,5±0,1) и ацетонитрила (Б). Программа градиентного элюирования была подобрана следующим образом (время, фаза А, %): 0 (90), 10 (50), 25 (50),

30 (10), 32 (10), 33 (90), 35 (90). Скорость потока – 1,0 мл/мин. Температура колонки – 40°C. Объем инъекции – 6 мкл, УФ-детектирование проводили при длине волны 257 нм.

Испытуемый раствор ФФМП для анализа методом ВЭЖХ готовили в концентрации 0,5 мг/мл. Растворитель – ацетонитрил.

Для построения калибровочного графика и определения предела обнаружения методики готовили растворы с концентрациями 0,05%, 0,08%, 0,10%, 0,12%, 0,15% от номинальной концентрации испытуемого раствора путем разбавления испытуемого раствора.

Для валидации разработанной методики ВЭЖХ по показателю «предельное содержание родственных примесей» было необходимо оценить следующие валидационные характеристики: специфичность, правильность и предел обнаружения родственных примесей (ОФС.1.1.0012.15) [7].

Специфичность устанавливали, исходя из условий: на хроматограмме бланк-раствора (ацетонитрил) не должно быть пика, время удерживания которого совпадает со временем удерживания пика стандартного образца ФФМП; на хроматограммах стресс-тестирования при добавлении перекиси водорода и соляной кислоты разрешение между пиком основного вещества и пиком ближайшей к нему примеси должно быть не менее 1,5 (ОФС.1.2.1.2.0001.15) [7].

Для нахождения предела обнаружения родственных примесей анализировали пять калибровочных растворов с трехкратной инъекцией в диапазоне концентраций от 0,05 до 0,15. Значение предела обнаружения рассчитывали согласно ОФС.1.1.0013.15 [7].

Правильность оценивали по свободному члену линейной регрессии (коэффициент a) при условии линейности калибровочного графика. Заключение о правильности методики устанавливали при статистической незначимости свободного члена линейной регрессии ($a < \Delta a$).

Для анализа субстанции ФФМП по показателю «количественное определение» методом Кьельдаля около 200 мг (точная навеска) испытуемой субстанции помещали в плоскодонную колбу со шлифом, добавляли 1,0 г растертой смеси меди сернокислой пятиводной, селена и сульфата калия (1:1:4), вносили 7 мл концентрированной серной кислоты и взбалтывали.

Количественное определение методом Кьельдаля проводили согласно ОФС.1.2.3.0011.15 [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка методики анализа предельного содержания родственных примесей осуществлялась на технических образцах ФФМП. Для анализа была выбрана гидрофилизированная колонка Tosoh ODS (4,6 × 250 мм, 5 мкм), так как в испытуемом образце присутствовали гидрофильные примеси, элюирующиеся в мертвом объеме. Скорость потока подвижной фазы, условия градиентного режима и время анализа были подобраны таким образом, чтобы наблюдалось наилучшее разрешение между пиками основного вещества и сопутствующих примесей (более 1,5, согласно [7]).

На рис. 1 и 2 представлены хроматограммы после проведения частичной дегградации.

Согласно полученным данным, на обеих хроматограммах (рис. 1, 2) разрешение между пиком основного вещества и пиком наиболее близко расположенной примеси составляет более 1,5, что соответствует заданным критериям приемлемости.

Для нахождения предела обнаружения был построен калибровочный график (рис. 3). Предел обнаружения – $4,5 \times 10^{-5}$ мг/мл, что составляет $8 \times 10^{-3}\%$ от концентрации испытуемого раствора (0,5 мг/мл).

По калибровочному графику и уравнению линейной регрессии была доказана

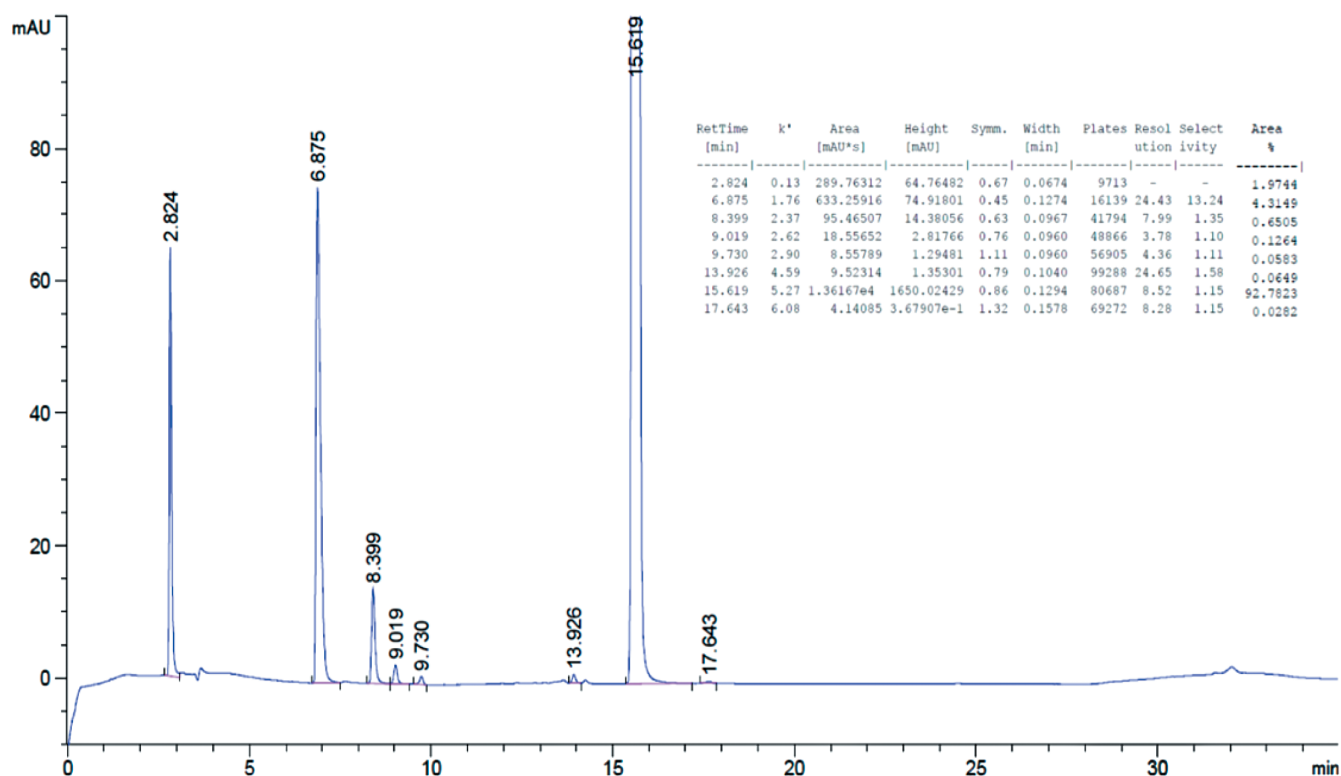


РИС. 1. Хроматограмма раствора вещества ФФМП при действии перекиси водорода при 257 нм

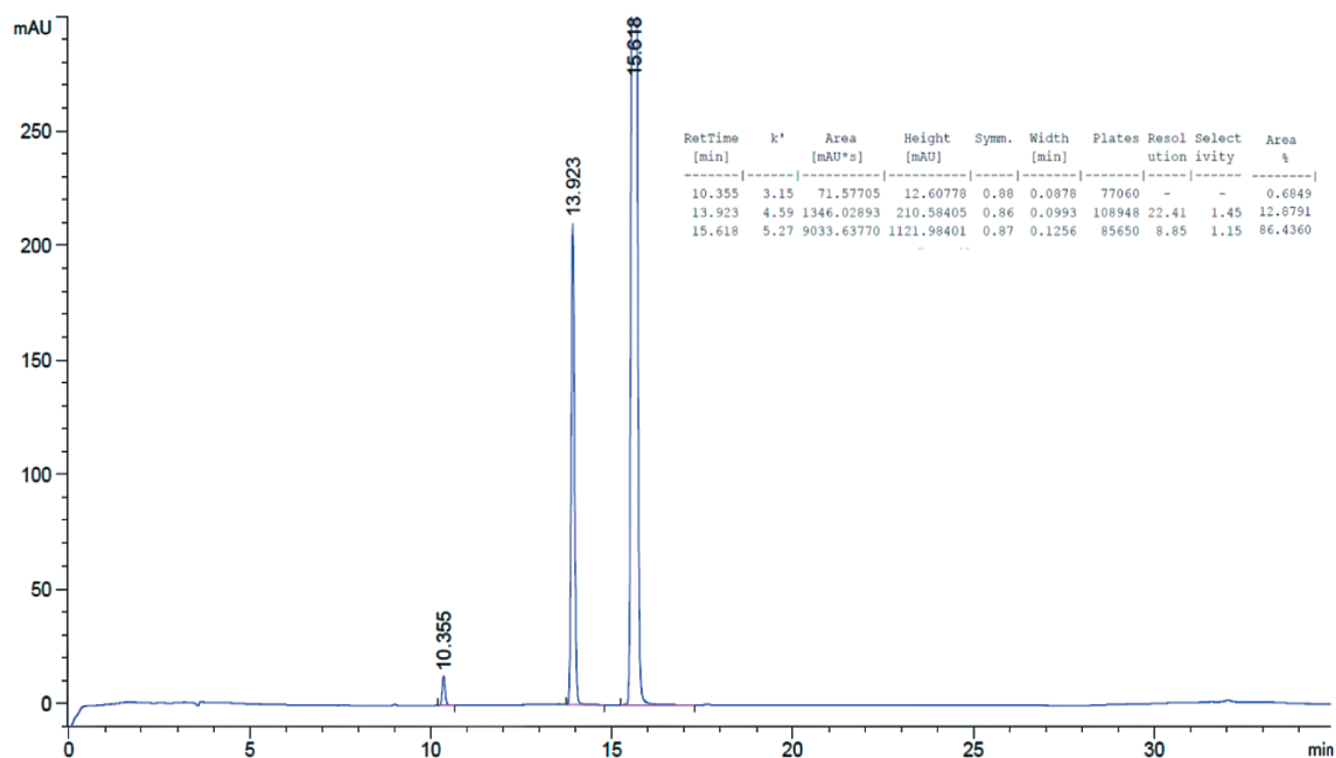


РИС. 2. Хроматограмма раствора вещества ФФМП при действии 1 М раствора соляной кислоты при 257 нм

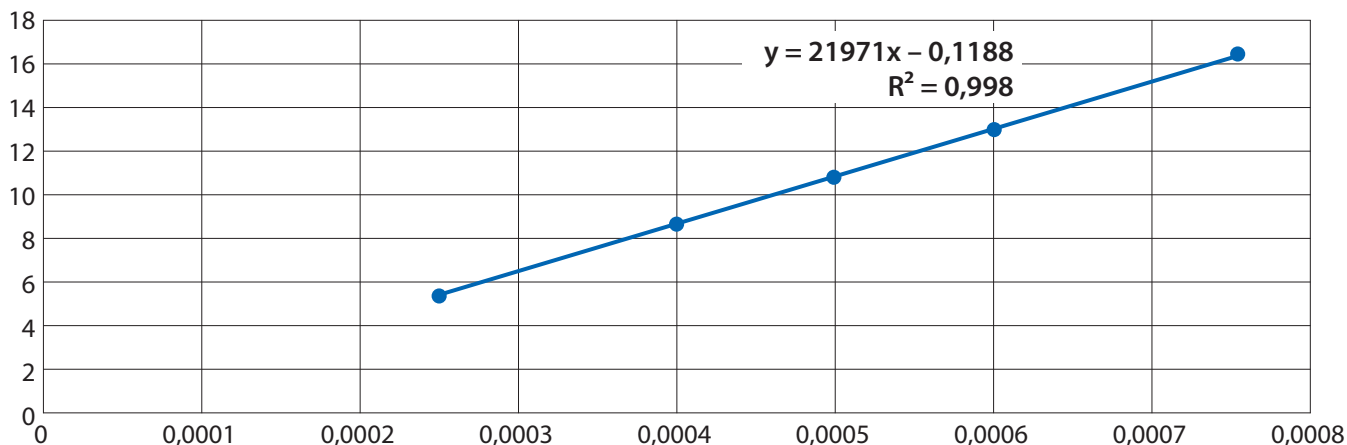


РИС. 3. Калибровочный график для оценки предела обнаружения родственных примесей

правильность: $R=0,999$, $0,12 < 0,83$, $t_a=0,40 < t_{табл}=3,18$ ($P=95\%$, $f=3$).

Для анализа по показателю «количественное определение» была проведена перекристаллизация образца ФФМП из этилового спирта. На рис. 4 представлена хроматограмма очищенной субстанции ФФМП при длине волны 257 нм. Как видно из приведенной хроматограммы, пики примесей не обнаружены.

После анализа предельного содержания родственных примесей для образца ФФМП

и доказательства 100,0% чистоты значение содержания основного вещества в образце определяли методом Кьельдаля по результатам титрования 6 проб. По результатам анализа находили среднее значение и рассчитывали величину % RSD, которая не должна превышать 0,35%. Результаты исследования приведены в табл. 1.

По результатам титрования содержание основного вещества в субстанции ФФМП составило $99,7 \pm 0,2\%$.

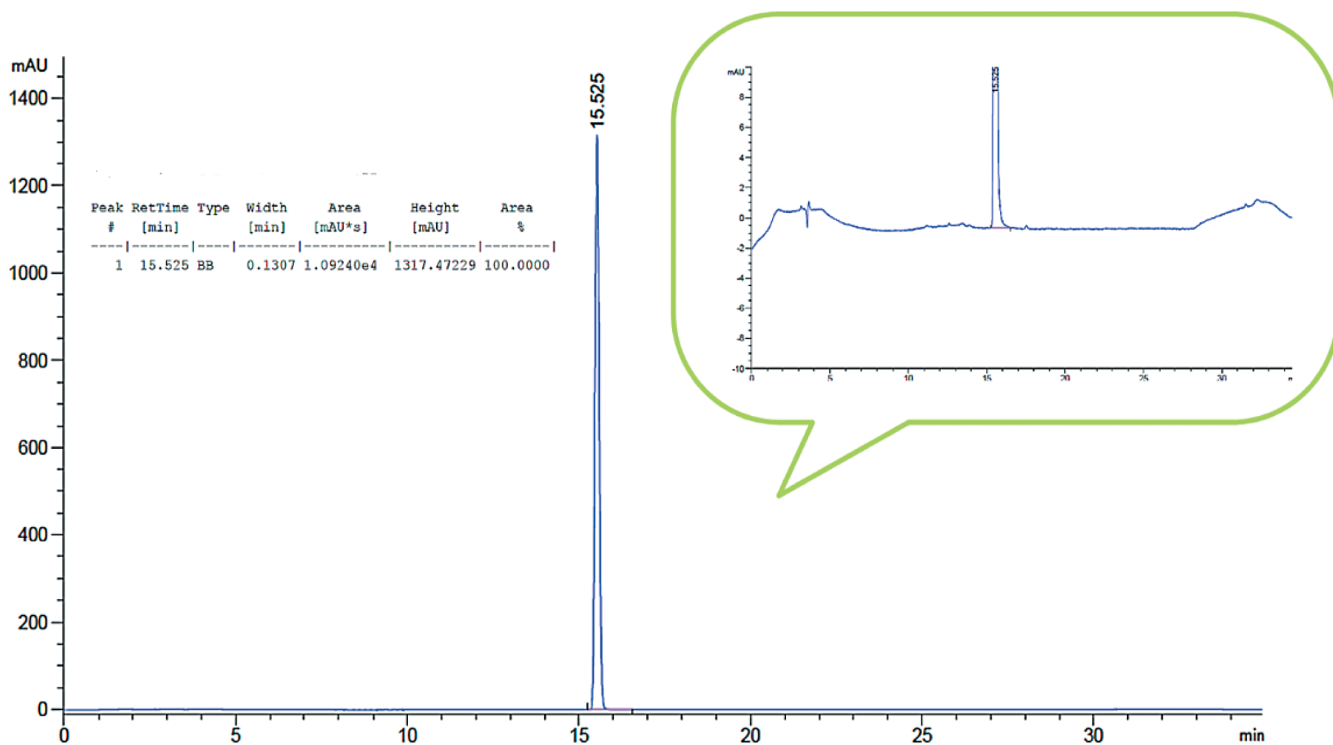


РИС. 4. Хроматограмма испытуемого образца ФФМП при длине волны 257 нм

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ФФМП ПО ПОКАЗАТЕЛЮ «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» МЕТОДОМ КЬЕЛЬДАЛЯ

№ пробы	Масса навески, мг	Объем титранта, мл	Результат (P), %	Статистическая обработка
1	198,2	12,9	99,7	$\bar{P} = 99,7\%$ $SD = 0,22$ $RSD = 0,2\%$
2	203,2	12,7	99,5	
3	196,8	12,9	100,1	
4	200,3	12,8	99,5	
5	203,2	12,7	99,7	
6	199,9	12,8	99,8	

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика количественного определения первичного стандартного образца нового анальгезирующего средства – 1-(фенил [фенилимино]метил)пирролидин-2,5-диона (ФФМП) путем титрования по методу Кьельдаля. Ввиду неспецифичности данного метода и большой вероятности наличия в аттестуемой субстанции азотсодержащих примесей была проведена очистка аттестуемого вещества до максимально возможной степени чистоты.

2. С целью подтверждения чистоты субстанции разработана и валидирована методика анализа по показателю «предельное содержание родственных примесей» методом ВЭЖХ. В ходе валидации разработанной методики ВЭЖХ доказана специфичность и правильность, найдено значение предела обнаружения единичной примеси, который составил $8 \times 10^{-3}\%$ от концентрации испытуемого раствора 0,5 мг/мл.

3. По валидированной методике определения предельного содержания примесей чистота субстанции составила 100,0%.

4. По методу Кьельдаля проведена количественная оценка содержания основного вещества в субстанции ФФМП, аттестованное значение составило $99,7 \pm 0,2\%$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Davies S.R., Alamgir M., Chan B.K. H. The development of an efficient mass balance approach for the purity assignment of organic calibration standards // *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. №407, P. 7983–7993. DOI: 10.1007/s00216-015-8971-0
2. Epstein N.A. Certification of Reference Standards in Pharmacy: Mass Balance Method // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2017. Vol. 51. №10. P. 48–57. DOI: 10.1007/s11094-018-1718-4.
3. Руководство по разработке частных фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза. Часть 1. Субстанции для фармацевтического применения химического происхождения. 2019 г.
4. Pfeifer C., Fassauer G., Gerecke H. Purity determination of amphotericin B, colistin sulfate and tobramycin sulfate in a hydrophilic suspension by HPLC // *J. Chromatogr. B.* 2015. №990. P. 7–14. DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.02.043
5. Trukhanova Y.A., Alekseeva G. M, Yakovlev I.P., Spiridonova D.V. Attestation of the primary standard sample of a new analgesic agent 1-phenyl (phenylimino) methylpyrrolidine-2,5-dione, development and validation of a method for quantitative determination of the substance by HPLC // *Microchem. J.* Vol. 173,

- February 2022, 106991, 2022. DOI: 10.1016/j.microc.2021.106991
6. Trukhanova Y.A., Kolesnik D.A., Yakovlev I.P., Spiridonova D.V., Yuskovets V.N., Kuvaeva E.V., Ksenofontova G.V., Semakova T.L. An efficient synthesis and characterization of novel (Z)-1-phenyl(phenylamino)methylpyrrolidine-2,5-dione derivatives as potential analgesic agents // *Chemical Data Collections*, 2021. №35. P. 100770. DOI: 10.1016/j.cdc.2021.100770
7. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ). Федеральная электронная медицинская библиотека. [Internet]. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14>. (Дата обращения: 20.03.2022).

DEVELOPMENT OF A QUANTITATIVE DETERMINATION METHODOLOGY FOR THE CERTIFICATION OF THE PRIMARY STANDARD SAMPLE OF A NEW ANALGESIC AGENT – 1-(PHENYL[PHENYLIMINO]METHYL)PYRROLIDINE-2,5-DIONE

Yu.A. Trukhanova, G.M. Alekseeva, I.P. Yakovlev, E.V. Kuvaeva

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

The article presents an approach to the development of a quantitative determination technique for the certification of the primary standard sample of a new analgesic agent – 1-(phenyl[phenylimino]methyl)pyrrolidine-2,5-dione (FFMP) by titration using the Kjeldahl method. Due to the non-specificity of this method and the high probability of the presence of nitrogen-containing impurities in the certified substance, it was proposed to purify the certified substance to a high degree of purity. In order to confirm the purity of the substance, a method of analysis for the indicator «Limit content of related impurities» by HPLC was developed and validated. Chromatographic separation was achieved at the acetonitrile / 0.15% aqueous formic acid solution (pH 2.5) phases in a gradient mode on a Tosoh ODS column (4.6 × 250 mm, 5 microns) with a flow rate of 1.0 ml/min in 35 minutes. The signal was recorded using a multi-wave UV detector at a wavelength of 257 nm. According to the validated method, it was proved that the purity of the substance is 100.0%. According to the Kjeldahl method, a quantitative assessment of the content of the main substance in the purified FFMP substance was carried out, the certified value was 99.7±0.2%.

Keywords: 1-(phenyl[phenylimino]methyl)pyrrolidine-2,5-dione, Kjeldahl, standard sample, certification, specificity

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.55.17.004>

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИЛМИКОЗИНА ФОСФАТА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ-УФ

З.Р. Якупова, аспирант кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, yakupovalab@yandex.ru

С.Ю. Гармонов, доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, serggar@mail.ru

Н.Н. Насибов, канд. юрид. наук, генеральный директор ООО «Ветлайн», г. Москва, 007nemat@gmail.com

И.М. Исламгалиева, генеральный директор ООО «Инноветфарм», г. Казань, ilsiyarpharm@mail.ru

Разработана методика количественного определения тилмикозина фосфата в лекарственных препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с целью обеспечения контроля качества выпускаемой продукции. Установлены оптимальные условия хроматографических определений суммы цис- и транспиперидинильных изомеров тилмикозина. Проведена валидация разработанной методики по показателям: «специфичность», «линейность», «правильность» и «прецизионность». Аналитические возможности разработанного способа показаны на примере определения тилмикозина фосфата в лекарственном препарате «Тилмикозин ВЛ 25».

Ключевые слова: тилмикозина фосфат, ветеринарные лекарственные препараты, ВЭЖХ-УФ, валидация, контроль качества

Тилмикозин – 20-деоксо-20-(3,5-диметил-1-пиперидинил)десмикозин – представляет собой полусинтетическое производное тило-

зина, которое является противомикробным средством из группы макролидов (рис. 1). Обладает широким антибактериальным спектром действия, особенно усиливая активность в отношении *Pasteurella multocida* и *Actinobacillus pleuropneumoniae* [1]. Тилмикозин состоит из суммы цис- и транспиперидинильных изомеров [2]. Согласно [3], содержание цисизомеров тилмикозина составляет от 82,0 до 88,0%, а содержание трансизомеров тилмикозина – от 12,0 до 18,0%.

В ветеринарии тилмикозин назначается для профилактики и лечения микоплазмозов [4] и лечения респираторных заболеваний крупного рогатого скота, вызванных *Pasteurella haemolytica* [5,6]. Механизм бактериостатического действия тилмикозина заключается в блокировании белкового синтеза в микробной клетке на рибосомальном уровне. При пероральном введении тилмикозин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает во все органы и ткани организма, прежде всего в ткани респираторной и дыхательной систем, а через 1,5–3 ч достигает

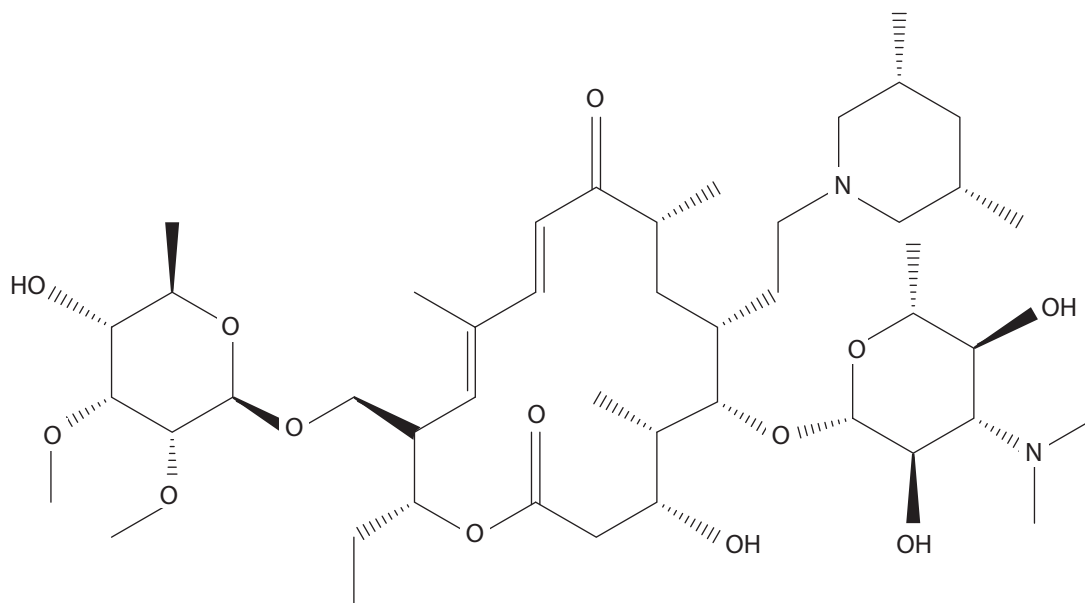


РИС. 1. Структурная формула тилмикозина фосфата

максимального уровня в сыворотке крови, при этом терапевтические концентрации антибиотика сохраняются в организме в течение 18–24 ч. Выводится препарат из организма в основном в неизменном виде, главным образом с желчью и частично с мочой.

На ветеринарном фармацевтическом рынке России тилмикозин представлен в виде гранул и растворов для орального применения. Для их контроля качества перспективно использование ВЭЖХ как универсального и высокочувствительного метода анализа, который отличается высокой точностью и воспроизводимостью. При этом важна разработка максимально унифицированных, экономичных и экспрессных методик подготовки пробы и хроматографических процедур. Реализация такого подхода, очевидно, позволит снизить расходы на проведение контроля и более широко внедрить ВЭЖХ в практику фармацевтического анализа.

Цель данной работы – разработка и валидация методики количественного определения тилмикозина фосфата в лекарственном препарате «Тилмикозин ВЛ 25» при использовании метода обращенно-фазной жидкостной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе использовали стандартный образец тилмикозина фосфата (United States Pharmacopeia (USP) Reference Standard, США) с содержанием цисизомера 806 мг/г и трансизомера 129 мг/г; 85%-ную фосфорную кислоту и триэтиламин (Honeywell, Германия); ацетонитрил (J.T. Baker Chemical Company, США). Для приготовления рабочих образцов лекарственного препарата «Тилмикозин ВЛ 25» использовали субстанцию тилмикозина фосфата (Shandong Jiulong Hisince Pharmaceutical Co.Ltd., Китай) с содержанием цисизомера 854 мкг/мг и трансизомера 146 мкг/мг. Для этого в мерную колбу на 100 мл помещают 32 г тилмикозина фосфата, 20 г пропиленгликоля, 2 г бензилового спирта, растворяют в воде очищенной и доводят объем до метки.

Для количественного определения тилмикозина фосфата использовали систему ВЭЖХ LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) с УФ-детектором.

Хроматографическое разделение выполняли на колонке Sunfire C18 (150 мм × 4,6 мм, 5 мкм). Элюирование осуществлялось в изократическом режиме. Подвижная фаза,

состоящая из 2,5% раствора триэтиламина и ацетонитрила (в соотношении 70:30 об. %), подавалась со скоростью потока 1,0 мл/мин. Объем пробы составлял 10 мкл. Детектирование выполняли при длине волны 289 нм. Время анализа – 5 минут.

Стандартный раствор тилмикозина фосфата с концентрацией 200 мкг/мл готовили путем растворения точной навески стандартного образца, состоящего из смеси цис- и трансизомера тилмикозина фосфата в 0,17% растворе ортофосфорной кислоты. Раствор использовали свежеприготовленным.

Для определения количественного содержания испытуемый раствор готовили следующим образом: около 2,0 г (точная навеска) препарата помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 30 мл раствора 0,17% ортофосфорной кислоты, обрабатывали в ультразвуковой ванне 5 минут, объем доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Аликвоту 2,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 80 мл растворителя, обрабатывали в ультразвуковой ванне 5 минут, объем доводили до метки тем же растворителем и перемешивали. Концентрацию лекарственного препарата в пробе (мг/мл) находили по внешнему стандартному образцу.

Содержание тилмикозина фосфата (С) в мг на 1 мл в препарате вычисляли по формуле:

$$C \left(\frac{\text{мг}}{\text{мл}} \right) = \frac{S_x \times m_{st} \times 50 \times 100 \times P \times \rho_{20}}{S_{st} \times m_x \times 100 \times 2}, \quad (1)$$

где S_x – сумма площадей пика трансизомера тилмикозина и цисизомера тилмикозина на хроматограмме испытуемого раствора; S_{st} – сумма площадей пика трансизомера тилмикозина и цисизомера тилмикозина на хроматограмме стандартного раствора; m_x – навеска испытуемого препарата, г; m_{st} – навеска стандартного образца субстанции тилмикозина фосфата, г; ρ_{20} – плотность испытуемого

препарата, г/мл; P – содержание тилмикозина фосфата в стандартном образце субстанции тилмикозина фосфата, в мг/мг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр поглощения водного раствора субстанции тилмикозина фосфата содержит характерный максимум при 289 нм (рис. 2), который можно использовать в качестве аналитической волны детектирования в условиях разделения в хроматографической системе.

Были проведены исследования по выбору оптимального состава подвижной фазы для наилучшего разделения изомеров тилмикозина фосфата в течение наиболее короткого времени с целью оптимизации аналитической процедуры. Опробованы подвижные фазы «ацетонитрил – растворы ортофосфорной кислоты» при различных соотношениях органических и водных компонентов. Однако при данной подвижной фазе не наблюдалось наличия отдельных пиков изомеров тилмикозина фосфата, что не позволяло осуществить их эффективное разделение. При дальнейшем улучшении элюационных свойств изомеров и разделении их смеси обратили внимание

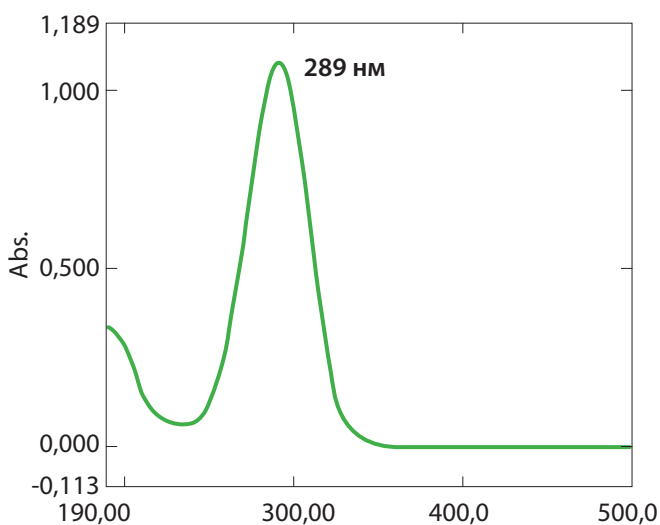


РИС. 2. Спектр поглощения водного раствора тилмикозина фосфата ($l = 1$ см, концентрация тилмикозина фосфата 200 мг/мл)

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ОПРЕДЕЛЕНИЙ ТИЛМИКОЗИНА
В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «ТИЛМИКОЗИН ВЛ 25»**

№ п/п	m, г	S трансизомера	S цисизомера	ΣSi	C, мг/мл	x _i (W), %
1	2,0142	324 514	2 097 271	2 421 784	250,81	100,32
2	2,0211	321 876	2 101 651	2 423 527	250,13	100,05
3	2,0094	320 309	2 100 051	2 420 359	251,26	100,50
4	2,0002	323 166	2 065 306	2 388 471	249,09	99,64
5	2,0514	327 744	2 133 012	2 460 756	250,22	100,09
6	2,0001	321 504	2 063 853	2 385 357	248,78	99,51

на тот факт, что добавление модификатора триэтиламина позволило осуществить разделение компонентов. В последующем были апробированы подвижные фазы «ацетонитрил – растворы триэтиламина» при разных процентных соотношениях. Наилучшее разделение пиков изомера тилкозина было достигнуто при соотношении компонентов подвижной фазы с 2,5% раствором триэтиламина и ацетонитрила – 70:30 (по объему).

При оптимальных условиях хроматографического разделения проведено определение цис- и трансизомера в лекарственном препарате для ветеринарного применения «Тилмикозин ВЛ 25».

Валидацию аналитической методики количественного определения тилмикозина фосфата проводили согласно требованиям ГФ XIV [7]. Подтверждение *специфичности* проводили сравнением хроматограмм растворителя, раствора плацебо, стандартного раствора и раствора искусственного препарата (рис. 3–6). Специфичность аналитической методики считается доказанной, если на хроматограмме раствора плацебо отсутствуют пики в районе выхода пика действующего вещества препарата и выполняются все условия пригодности хроматографической системы. Вспомогательные компоненты, используемые при производстве лекарственного

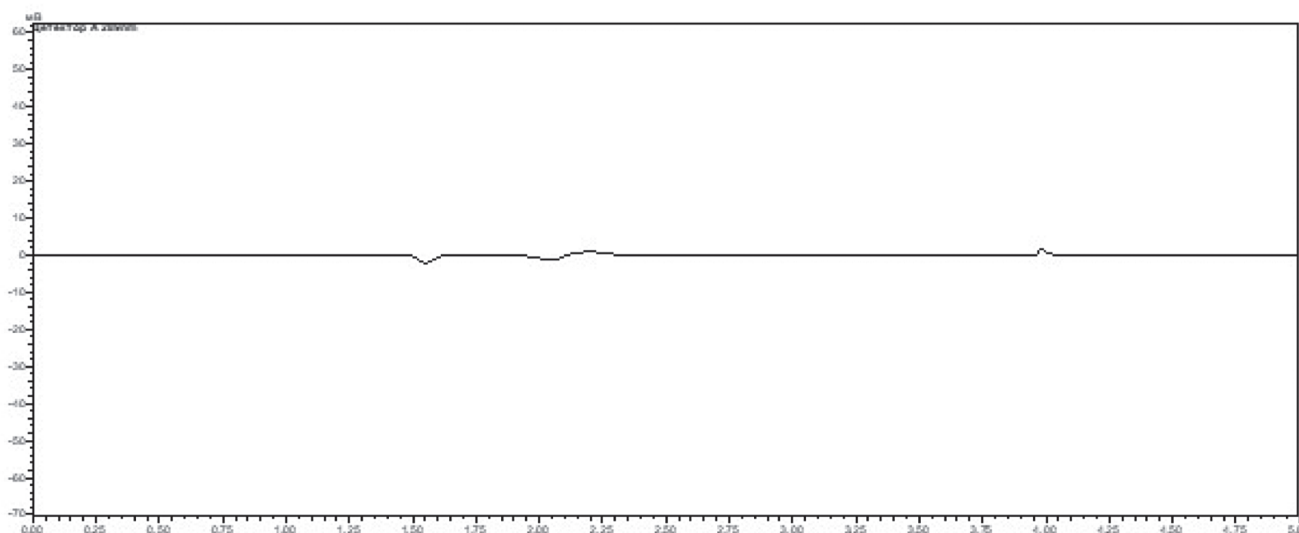


РИС. 3. Хроматограмма растворителя

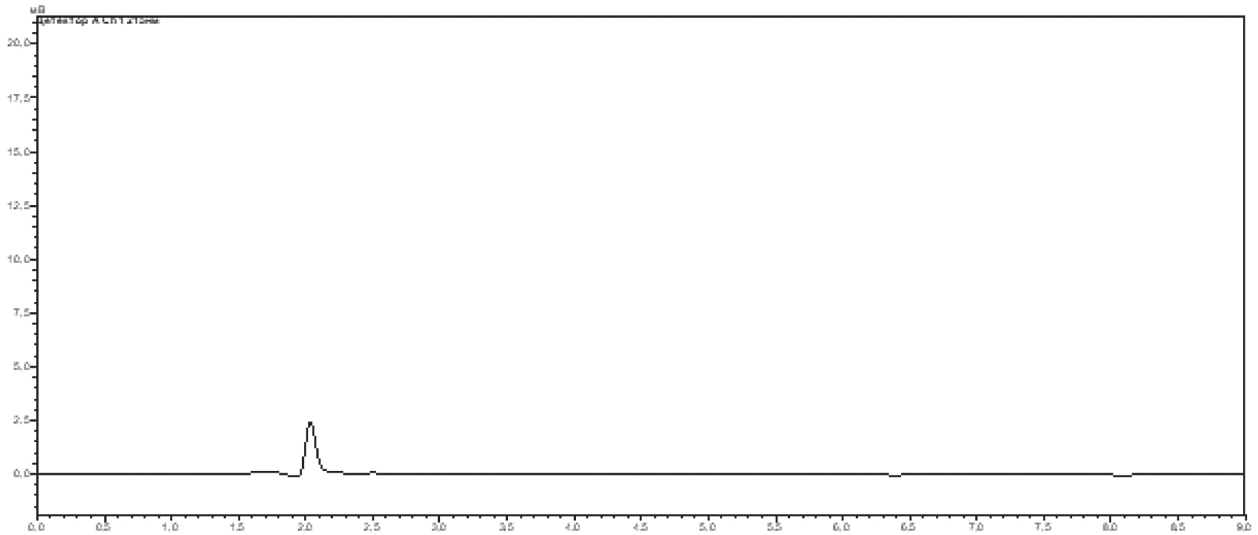


РИС. 4. Хроматограмма образца плацебо

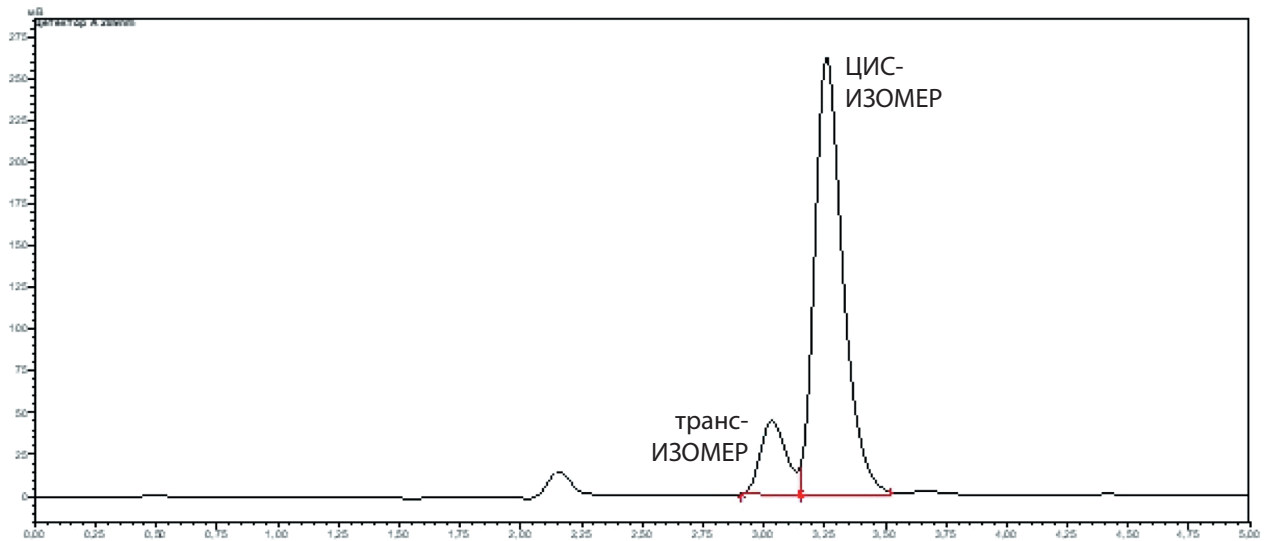


РИС. 5. Хроматограмма стандартного образца тилмикозина фосфата

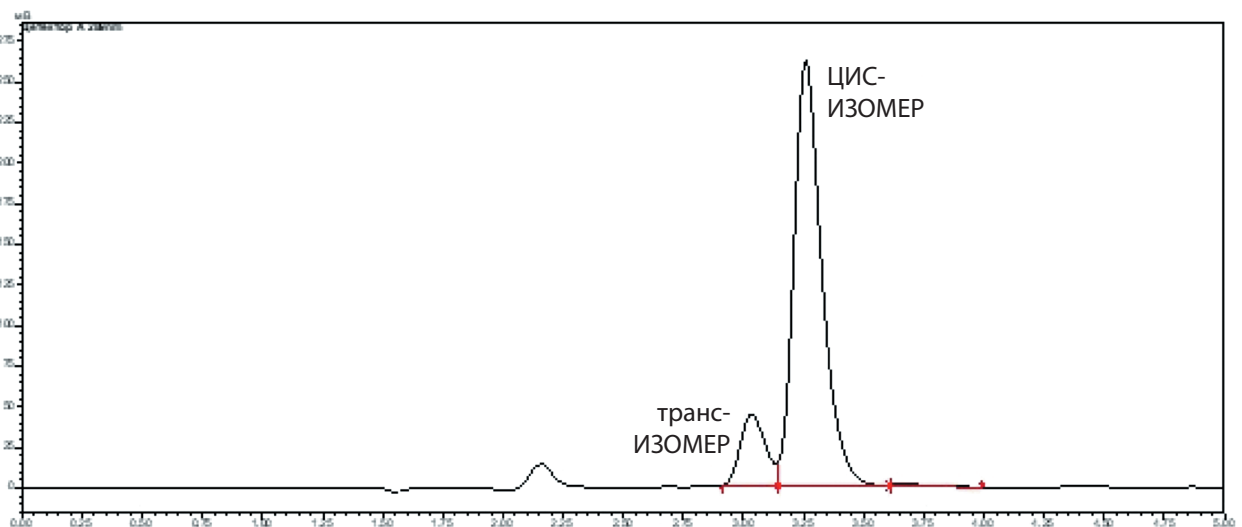


РИС. 6. Хроматограмма образца лекарственного препарата «Тилмикозин ВЛ 25»

препарата, не имеют мешающего влияния при определении.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- относительное время удерживания пика трансизомера тилмикозина и цисизомера тилмикозина около 0,85 и 1 минуты соответственно;
- относительное стандартное отклонение от среднего результата площадей пиков трансизомера и цисизомера тилмикозина фосфата должно быть не более 2,0% (3 определения);
- фактор асимметрии пика цисизомера тилмикозина фосфата должен быть не более 2,0;
- эффективность хроматографической колонки (N) для пика цисизомера тилмикозина фосфата должна быть не менее 2000 теоретических тарелок;
- разрешение между пиками трансизомера и цисизомера тилмикозина фосфата – не менее 1,0.

Согласно полученным данным, параметр «специфичность» соответствует заявленным критериям приемлемости, удовлетворяются требования пригодности хроматографической системы, на хроматограмме растворителя и плацебо отсутствуют пики в районе выхода пиков тилмикозина фосфата.

Линейность. Проводили анализ 5 образцов стандартных растворов с соответствующими концентрациями, растворы хроматографировали не менее 3 раз. Градуировку проводили методом абсолютной калибровки. Линейная градуировочная зависимость отношения площади пиков от их концентраций описывается уравнениями регрессии с хорошими коэффициентами корреляции:

$$S = 20625 C \text{ (мг/мл)} + 105370 \text{ (} r^2=0,9996 \text{)}$$

для цисизомера тилмикозина;

$$S = 2969 C \text{ (мг/мл)} + 10166 \text{ (} r^2=0,9997 \text{)}$$

для трансизомера тилмикозина.

Критерии приемлемости:

1. Коэффициент детерминации $r^2 > 0,998$.

2. Точка пересечения с осью ординат составляет $\pm 3,0\%$ от ожидаемого значения (расчитанного с использованием коэффициентов регрессии) номинальной концентрации 100% стандарта.

Правильность разрабатываемой методики оценивали методом «введено – найдено». Испытание проводили на шести независимых образцах. В качестве критериев приемлемости выбрали следующие: степень извлечения для количественного определения от 98% до 102% (100% концентрация); относительное стандартное отклонение $\leq 2,0\%$ (табл. 2).

Для оценки прецизионности методики по параметру «повторяемость» («сходимость») было проанализировано шесть образцов одним химиком в течение 1 дня на одном приборе. Для подтверждения внутрилабораторной прецизионности было проанализировано по 6 образцов двумя химиками в разные дни на разном оборудовании (табл. 3).

Критерии приемлемости: относительное стандартное отклонение результатов шести определений каждого сотрудника лаборатории должно быть не более 2%.

Предел обнаружения тилмикозина фосфата с использованием данной валидируемой методики составляет 1 мкг/мл, предел количественного определения – 0,1 мг/мл.

Согласно проведенным исследованиям была разработана методика количественного определения тилмикозина фосфата в лекарственном препарате «Тилмикозин ВЛ 25», метрологические характеристики которой удовлетворяют заявленным критериям для фармацевтического анализа.

ВЫВОДЫ

1. При использовании метода обращенно-фазной ВЭЖХ разработана методика количественного определения тилмикозина фосфата в лекарственных препаратах с целью обеспече-

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЛИДАЦИИ ПО ПАРАМЕТРУ ПРАВИЛЬНОСТИ

Введено					Найдено		Метрологические характеристики
С цис, мг/мл	С транс, мг/мл	С цис	С транс	Σ Si	С цис, мг/мл	С транс, мг/мл	
213,67	36,53	320 437	2 140 867	2 461 304	214,49	36,67	x = 250,35 S = 0,99 Sx = 0,39 εα = 1,73 A = ±1,73% Δ = 250,35±1,73%
213,67	36,53	330 563	2 114 662	2 445 225	214,46	36,66	
213,67	36,53	314 352	2 085 032	2 399 384	212,72	36,37	
213,67	36,53	312 011	2 084 385	2 396 396	213,43	36,49	
213,67	36,53	317 515	2 087 975	2 405 490	213,05	36,42	
213,67	36,53	327 552	2 130 745	2 458 297	214,66	36,70	

ния контроля качества выпускаемой продукции. Установлены оптимальные условия хроматографических определений суммы цис- и транс-перидинильных изомеров тилмикозина.

2. Проведена валидация разработанной методики. Согласно полученным результатам,

разработанная методика количественного определения тилмикозина фосфата в ветеринарных лекарственных препаратах удовлетворяет требованиям ОФС 1.1.0012.15 ГФ XIV «Валидация аналитической методики» по показателям: «специфичность», «линейность»,

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ПРЕЦИЗИОННОСТИ МЕТОДИКИ ПО ПАРАМЕТРУ «ПОВТОРЯЕМОСТЬ» («СХОДИМОСТЬ»)

Первый день				Второй день				Метрологические характеристики
Σ Si	С цис, мг/мл	С транс, мг/мл	Σ С, мг/мл	Σ Si	С цис, мг/мл	С транс, мг/мл	Σ С, мг/мл	
2 421 784	213,55	36,51	250,06	2 461 927	215,66	36,87	252,53	Первый день x = 249,86 S = 1,98 Sx = 0,79 εα = 3,48 A = ±3,48% Δ = 249,86±3,48%
2 423 527	213,96	36,58	250,54	2 450 888	214,88	36,74	251,61	
2 420 359	213,93	36,57	250,50	2 427 749	212,47	36,32	248,80	
2 388 471	211,53	36,16	247,69	2 389 829	212,66	36,36	249,02	Второй день x = 249,80 S = 1,81 Sx = 0,73 εα = 3,19 A = ±3,19%
2 460 756	215,89	36,91	252,80	2 391 414	211,85	36,22	248,07	
2 385 357	211,40	36,14	247,54	2 400 289	212,44	36,32	248,76	

«правильность», «сходимость» и «внутрилабораторная прецизионность». Достигнут предел обнаружения (3σ) тилмикозина фосфата 1 мкг/мл, предел количественного определения – 0,1 мг/мл. СКО не превышало 2% (n=5).

3. Аналитические возможности разработанного способа показаны на примере определения тилмикозина фосфата в лекарственном препарате «Тилмикозин ВЛ 25».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zheng Y. *Molecularly imprinted solid-phase extraction for determination of tilmicosin in feed using high performance liquid chromatography* / Y. Zheng, Y. Liu, H. Guo, L. He, B. Fang, Z. Zeng // *Analytica chimica acta*. 2011. V. 690. №2. P. 269–274.
2. Stobba-Wiley C.M., Readnour R.S. *Determination of tilmicosin residues in cow and sheep milk by liquid chromatography* // *Journal of AOAC International*. 2000. V. 83. №3. P. 555–562.
3. Агольцов В.А. *Эффективность и безопасность лекарственных препаратов при лечении экспериментальных и спонтанных микоплазменных инфекций* / В.А. Агольцов, Л.П. Падило, О.П. Бирюкова, М.М. Лугидова // *Ветеринария сегодня*. 2022. №2. С. 169–175.
4. *The United States Pharmacopeia: USP 29: The National Formulary: NF 24: by Authority of the United States Pharmacopeial Convention, Meeting at Washington, D. C., March 9–13, 2005*. V. 31 (3) P. 798.
5. Merrill J.K., Tonkinson L.V. *The effectiveness of Micotil for the treatment of bovine respiratory disease* // *The Bovine Practitioner*. 1989. P. 26–28.
6. Gorham P.E. *Tilmicosin as a single injection treatment for respiratory disease of feedlot cattle* / P.E. Gorham, L.H. Carroll, J.W. McAskill, L.E. Watkins, E.E. Ose, L.V. Tonkinson, J.K. Merrill // *The Canadian Veterinary Journal*. 1990. V. 31. №12. P. 826.
7. Валидация аналитических методик. ОФС.1.1.0012.15. Государственная фармакопея Российской Федерации. 2018. 14-е изд. Т. 1. С. 276–288.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A TECHNIQUE FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF TILMICOSIN PHOSPHATE IN MEDICINAL PRODUCTS BY HPLC-UV

Z.R. Iakupova¹, S.Yu. Garmonov¹, N.N. Nasibov², I.M. Islamgalieva³

¹ Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

² LLC Vetline, Moscow, Russia

³ LLC Innovetpharm, Kazan, Russia

A method for the quantitative determination of tilmicosin phosphate in medicinal preparations by high-performance liquid chromatography has been developed in order to ensure quality control of manufactured products. Optimal conditions for chromatographic determination of the sum of cis- and trans-piperidinyl isomers of tilmicosin have been established. Validation of the developed method was carried out according to the following characteristics: specificity, linearity, trueness and precision. The analytical capabilities of the developed method are shown by the example of the determination of tilmicosin phosphate in the drug «Tilmicosin VL 25».

Keywords: tilmicosine phosphate, veterinary drugs, HPLC-UV, validation, quality control

УДК 581.192:547.595

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.77.17.005>

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ В ТРАВЕ ЛЮБИСТОКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

О.В. Нестерова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет)

К.И. Ваулина, академический директор Офиса образовательных программ Передовой инженерной школы «Интеллектуальные системы тераностики» ФГАОУ ВО «первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет)

Установлено наличие тритерпеновых сапонинов с использованием качественных реакций в листьях любистока лекарственного. Методом тонкослойной хроматографии было установлено наличие олеаноловой кислоты во всех исследуемых образцах. Оценку количественного содержания суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту проводили методом прямой спектрофотометрии на приборе *Spesord* при длине волны 310 нм. Показано, что содержание суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту составляет для травы 1,578–1,586%, а для листьев – 1,827–1,836%.

Ключевые слова: любисток лекарственный, листья любистока, тритерпеновые сапонины, тонкослойная хроматография, спектрофотометрия

Очевидная необходимость расширения ассортимента лекарственных средств растительного происхождения вызывает в научной среде интерес к поиску дополнительных источников получения лекарственного растительного сырья. Внимание ученых все чаще привлекают ранее не использовавшиеся в официальной медицине части пищевых растений. Получены интересные данные о возможности внедрения

в медицинскую практику таких растительных объектов, как листья яблони лесной и домашней [1–3], листья персика [4,5], винограда [6], терна [7], аронии черноплодной [8].

На наш взгляд, перспективным источником получения новых лекарственных средств могут стать листья любистока лекарственного, применяемого в РФ в качестве пряности, стандартизация которого осуществляется как свежей овощной зеленой культуры в соответствии с требованиями ГОСТ 34313-2017 «Зеленые культуры овощные свежие». При этом анализ данных научной литературы свидетельствует о существенном содержании в надземной части любистока лекарственного ценных биологически активных веществ, обеспечивающих разнообразную фармакологическую активность сырья [13]. Учитывая имеющиеся литературные данные о высокой фармакологической активности веществ, относящихся к классу тритерпеновых сапонинов, актуальным является проведение исследований, направленных на оценку содержания их в листьях любистока лекарственного.

Цель исследования – изучение качественного состава и количественное определение сапонинов в листьях любистока лекарственного, культивируемого в Московской области, а также реализуемого в качестве пряности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом нашего исследования стали листья любистока лекарственного, заготовленные от культивируемых растений в экологически благополучных районах Московской области, а также свежее и высушенное сырье, реализуемое в качестве пряности в продуктовых сетях г. Москвы. Листья собирали в летний период 2021 г. Сушка сырья проводилась воздушно-теневым методом. Высушенное сырье подвергали измельчению на аналитической мельнице Ika (Германия).

Для проведения качественных реакций использовали водные извлечения из анализируемого сырья и осуществляли качественные реакции: пенообразования, с раствором свинца ацетата, спиртовым раствором холестерина, реакцию Лафона [9].

Для подтверждения полученных результатов качественных реакций в дальнейшем идентификацию соединений, относящихся к тритерпеновым сапонидам, проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках Мерс в системах растворителей, наиболее широко используемых при качественном анализе сапонинов [10]. Пробоподготовка включала выделение биологически активных веществ из измельченных листьев любистока 70% спиртом этиловым в соотношении «сырье – экстрагент» 1:10. Для последующего качественного определения агликонов тритерпеновых сапонинов необходимо проводить стадию гидролиза, для осуществления которой из полученных извлечений были отобраны аликвоты объемом 15 мл, выпаренные досуха в выпарительных чашках. Полученные после выпаривания остатки растворяли в смеси для гидролиза, полученной смешиванием кислоты уксусной ледяной, кислоты хлористоводородной концентрированной (35–38%), воды дистиллированной в соотношении по объему 3,5:1:5,5, после чего нагревали в круглодонной колбе в течение

120 минут. По окончании времени гидролиза полученную смесь разводили водой дистиллированной и отделяли выпавший при разбавлении осадок. Полученный осадок растворяли в спирте этиловом 95%. В качестве свидетеля нами использовался СО кислоты олеаноловой (Oleanolic acid analytical standart, АК Scientific, США).

В качестве проявителя применяли раствор кислоты фосфорновольфрамовой 20% в спирте этиловом 95%. Зоны адсорбции веществ тритерпеновой природы и СО должны окрашиваться в розовый цвет.

Учитывая широкий опыт использования метода спектрофотометрии в анализе лекарственного растительного сырья, быстроту, эффективность и экономическую привлекательность [11], в качестве метода оценки количественного содержания тритерпеновых сапонинов в траве и листьях любистока лекарственного исследуемых видов нами был выбран данный метод.

Оценку количественного содержания тритерпеновых сапонинов в извлечениях из листьев любистока осуществляли методом УФ-спектрофотометрии по окончании взаимодействия веществ с кислотой серной концентрированной, в результате которого происходит протонирование тритерпенового цикла с формированием карбокатиона по месту локализации непредельной связи, а в случае присутствия у С-28 карбоксильной группы осуществляется последующее формирование лактона. Максимум поглощения продукта реакции наблюдается при длине волны 310 нм.

С целью проведения спектрофотометрического анализа из образцов сырья получали извлечения пятикратной экстракцией точных навесок предварительно измельченного сырья спиртом этиловым 70% на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Отобранные из извлечения аликвоты объемом 10 мл выпаривали досуха на роторном

испарителе. Гидролиз осуществляли в соответствии с вышеизложенной методикой. Полученные осадки на фильтре промывали водой дистиллированной, растворяли в спирте этиловом 95% и переносили в мерную колбу емкостью 25 мл. К 1 мл полученного раствора приливали 4 мл кислоты серной концентрированной, оставляли на 15 минут и проводили измерение оптической плотности на спектрофотометре Specord в кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм в диапазоне длины волн 220–400 нм. В качестве раствора сравнения использовалась кислота серная концентрированная. Параллельно осуществлялась оценка значений оптической плотности стандартного раствора олеаноловой кислоты, получаемого растворением 0,0004 г (точная навеска) олеаноловой кислоты в 10 мл спирта этилового 95%.

Количественное содержание суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на кислоту олеаноловую в исследуемых образцах сырья любистока рассчитывали по формуле:

$$X\% = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot m_x \cdot 50 \cdot 5 \cdot (100 - W)},$$

где A_x – значение оптической плотности исследуемого извлечения из сырья любистока; A_0 – значение оптической плотности раствора кислоты олеаноловой; m_0 – масса

кислоты олеаноловой; m_x – масса исследуемых листьев любистока; W – влагосодержание сырья.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественные реакции на сапонины дали положительный результат со всеми исследуемыми образцами. Результаты анализа представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, качественные реакции на сапонины подтвердили наличие во всех исследуемых образцах тритерпеновых сапонинов, присутствие которых было подтверждено в дальнейшем методом ТСХ. Результаты идентификации тритерпеновых сапонинов спиртовых извлечений из листьев и травы любистока представлены в табл. 2.

Количественное определение суммарного содержания сапонинов проводили по методике, основанной на способности к поглощению продуктами реакции тритерпеновых сапонинов с концентрированной серной кислотой в УФ-части спектра при 310 нм. Результаты анализа представлены в табл. 3.

В ходе статистической обработки данных пяти параллельных измерений по всем исследуемым объектам было выявлено, что содержание суммы тритерпеновых сапонинов

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ НА САПОНИНЫ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛЮБИСТОКА

Проводимая реакция	Ожидаемый результат
Реакция пенообразования в кислой и щелочной среде	Образование пены, равной по объему и стойкости
Реакция с раствором свинца ацетата	Образование желтовато-бежевого творожистого осадка
Реакция Лафона	Образование зеленого осадка
Реакция со спиртовым раствором холестерина 1%	Образование коричневатого осадка

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ
В СПИРТОВЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛИСТЬЕВ И ТРАВЫ ЛЮБИСТОКА**

Исследуемый образец	Система растворителей	Хроматограмма после проявления раствором 20% серной кислоты		Значение Rf пятна, совпадающее с Rf СО олеаноловой кислоты
		Цвет пятен в видимом свете	Цвет пятен после нагревания в сушильном шкафу	
Спиртовое извлечение листьев любистока	Хлороформ – спирт этиловый 96% – вода дистиллированная (13:6:1)	бесцветный	малиновый	0,46
	Н-бутанол – кислота уксусная – вода дистиллированная (10:3:5)	бесцветный	розовый	0,68
	Бензол – ацетон (3:1)	бесцветный	розово-вишневый, постепенно переходящий в голубой	0,50
Спиртовое извлечение травы любистока	Хлороформ – спирт этиловый 96% – вода дистиллированная (13:6:1)	бесцветный	фиолетовый	0,47
	Н-бутанол – кислота уксусная – вода дистиллированная (10:3:5)	бесцветный	розовый	0,67
	Бензол – ацетон (3:1)	бесцветный	Розовый, постепенно переходящий в голубой	0,49

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ САПОНИНОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА ОЛЕАНОЛОВУЮ КИСЛОТУ В ИЗВЛЕЧЕНИЯХ ИЗ ЛИСТЬЕВ И ТРАВЫ ЛЮБИСТОКА

Объект исследования	Содержание суммы сапонинов в пересчете на кислоту олеаноловую, %	Метрологические характеристики
Листья любистока	1,829 1,836 1,831 1,827 1,833	$\bar{X}_{ср} = 1,8312$ $S^2 = 0,003493$ $S = 0,001559$ $P = 0,95$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,004335$ $E = 0,2367\%$
Трава любистока	1,584 1,579 1,578 1,582 1,586	$\bar{X}_{ср} = 1,5818$ $S^2 = 0,003347$ $S = 0,001494$ $P = 0,95$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,004153$ $E = 0,2625\%$
Измельченная трава любистока промышленной фасовки	1,531 1,537 1,539 1,532 1,538	$\bar{X}_{ср} = 1,5354$ $S^2 = 0,003647$ $S = 0,001628$ $P = 0,95$ $t(P, f) = 2,78$ $\Delta x = 0,004526$ $E = 0,2947$

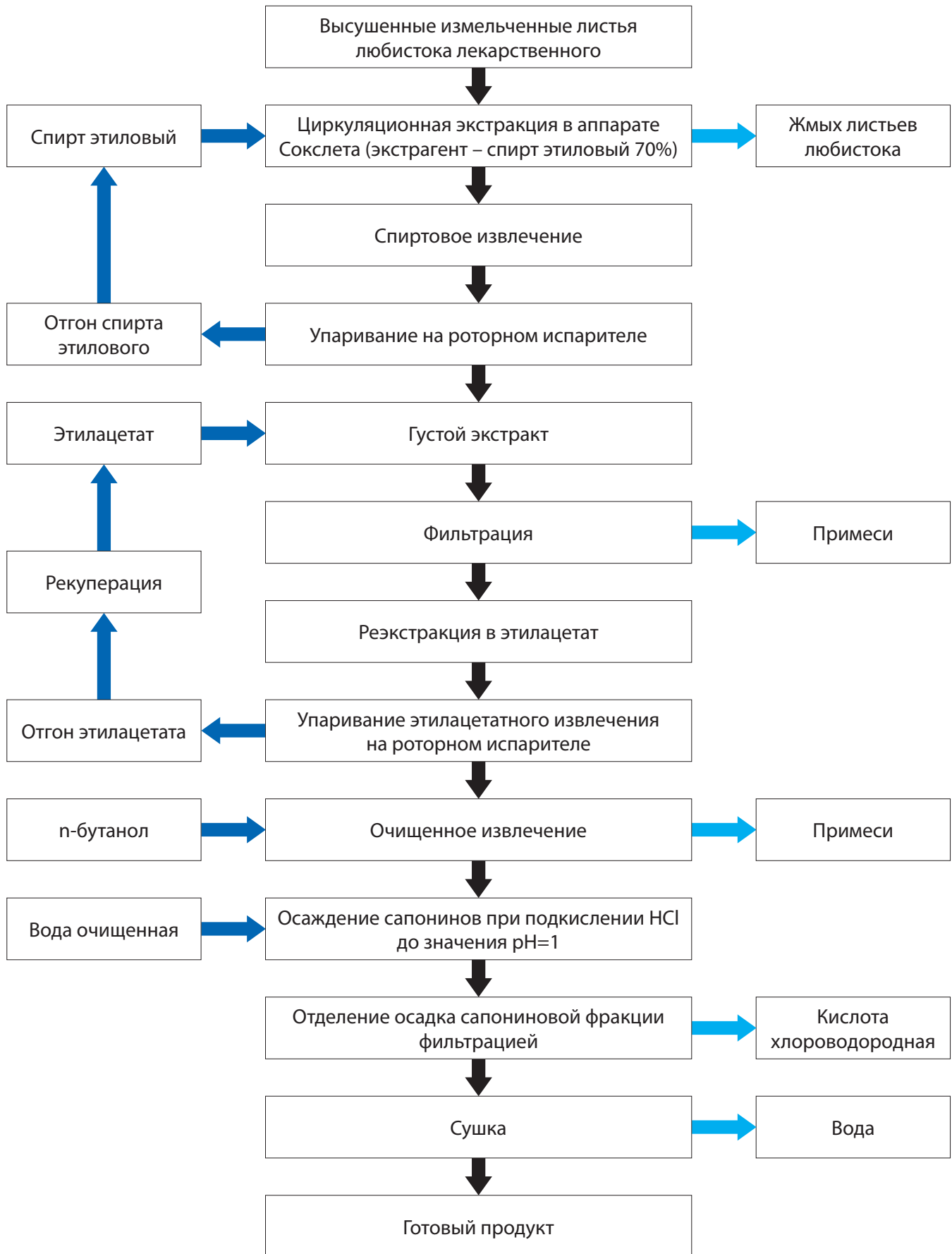


РИС. 1. Технологическая схема получения экстракта, обогащенного тритерпеновыми сапонинами

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ САПОНИНОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА ОЛЕАНОЛОВУЮ КИСЛОТУ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ ЛИСТЬЕВ ЛЮБИСТОКА

Объект исследования	Содержание суммы сапонинов в пересчете на кислоту олеаноловую, %	Метрологические характеристики
Сухой экстракт листьев любистока	14,341	Хср = 14,3318 S ² = 0,009884 S = 0,004413 P = 0,95 t (P, f) = 2,78 Δx = 0,012267 E = 0,0855
	14,329	
	14,316	
	14,338	
	14,335	

в пересчете на кислоту олеаноловую составляет для травы 1,578–1,586%, а для листьев – 1,827–1,836%. Ошибка единичного измерения колеблется от 0,24 до 0,3% в зависимости от исследуемого сырья.

Для получения экстракционного препарата, обогащенного фракцией тритерпеновых сапонинов, нами использовалась методика, описанная в литературе [12]. Измельченные листья любистока помещали в экстрактор аппарата Сокслета и заливали 70% спиртом этиловым в соотношении «сырье – экстрагент» 1:5. Извлечение биологически активных веществ осуществляли при 55°C. Полноту извлечения контролировали по обесцвечиванию получаемых сливов. Объединенные извлечения упаривали на вакуумно-ротационном испарителе. Полученный густой экстракт последовательно промывали этилацетатом (1:10) (ГОСТ 8981–78) и н-бутанолом (1:20) (ГОСТ 6006–78). При последующем подкислении кислотой хлористоводородной концентрированной получали осадок, который отфильтровывали и сушили в течение суток. Технологическая схема получения экстракта, обогащенного тритерпеновыми сапонинами, представлена на рис. 1.

Результаты определения суммарного содержания сапонинов в сухом экстракте представлены в табл. 4.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенных исследований листьев и травы любистока, заготовленных от культивируемых сортовых растений Московской области, а также образцов измельченной травы промышленной фасовки выявлено содержание веществ сапониновой природы, преимущественно тритерпенового ряда. При разделении сапонинов методом тонкослойной хроматографии из спиртоводных извлечений листьев и травы любистока выявлены вещества тритерпеновой природы, среди которых сравнением полученных значений Rf со значением стандарта идентифицирована олеаноловая кислота. Оценку количественного содержания суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на кислоту олеаноловую осуществляли методом прямой спектрофотометрии, основанной на способности продуктов взаимодействия агликонов тритерпеновых сапонинов с концентрированной серной кислотой поглощать при длине волны 310 нм. Содержание суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на кислоту олеаноловую составляет для травы 1,578–1,586%, а для листьев – 1,827–1,836%. Листья любистока были использованы для получения сухого экстракта, в котором сумма тритерпеновых сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту составила 14,316–14,341%.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нестерова Н.В., Самылина И.А. Сравнительная оценка суммарного содержания дубильных веществ в листьях яблони лесной и домашней зимних сортов [Текст] / Научные исследования: теория, методика и практика: материалы Междунар. науч.-практ. конф. (Чебоксары, 21 мая 2017 г.). В 2 т. Т. 1 / редкол.: О.Н. Широков и др. – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2017, с. 94–96.
2. Нестерова Н.В., Самылина И.А., Бобкова Н.В., Кузьменко А.Н., Краснюк (мл.) И.И. Количественное определение гидроксикоричных кислот и анализ динамики их накопления в листьях яблони лесной [Текст] // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия ИФ. 2019. Т. 60. №1, с. 60–64.
3. Нестерова Н.В., Самылина И.А., Кузьменко А.Н., Кузьменко И.А., Краснюк (мл.) И.И., Евграфов А.А. Количественное определение арбутина в листьях яблони лесной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [Текст] // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия ИФ. 2019. Т. 60. №1, с. 55–59.
4. Савенкова А.Б., Нестерова Н.В. Разработка показателей подлинности нового лекарственного растительного сырья – листья персика обыкновенного (*Prunus Persica*) / Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская весна – 2020», с. 341.
5. Савенкова А.Б., Нестерова Н.В. Разработка макро- и микродиагностических признаков в сырье листьев персика обыкновенного *Persica Vulgaris* Mill. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. Т. 23. №1, с. 46–51.
6. Матвеева Е.С., Бирюкова Н.В., Нестерова Н.В. Анализ перспектив изучения листьев и плодов винограда культурного для составления нормативной документации на новые виды ЛРС / Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская весна – 2020», – 535 с.
7. Kondrashev S., Luzin A., Kochanov V., Matyushin A., Nesterova N., Luzina A. Qualitative And Quantitative Assay Of Hydroxycinnamates Of *Prunus Spinosa* L. // *Pharmacognosy Journal*. 2020. V. 12, №1, p. 157–161.
8. Черничкина А.Д., Нестерова Н.В., Бирюкова Н.В. Сравнительный анализ содержания биологически активных веществ в листьях и плодах рябины обыкновенной (*Sorbus Aucuparia Fructus*) / Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская весна – 2020», с. 292.
9. Ковалев В.Н., Попова Н.В., Кисличенко В.С. и др. Практикум по фармакогнозии: учебное пособие для вузов. – Харьков, 2004. – 512 с.
10. Федосеева Л.М., Дали Балтах Башар. Изучение сапонинов в подземных органах ферулы хермонской // *Химия растительного сырья*, 2016, №1. с. 181–184.
11. Марахова А.И., Федоровский Н.Н., Скалозубова Т.А., Аврач А.С., Сорокина А.А., Сергунова Е.В. Методологические подходы к использованию спектрофотометрии в анализе лекарственного растительного сырья // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2011, №5, с. 34–41.
12. Хамама З., Хомик А.С., Суслина С.С., Савосина А.А., Радева Д.В. Разработка технологии получения сухого экстракта из околоплодников *Styrax officinalis* L. методом циркуляционной экстракции // Сборник научных трудов по итогам IV Международной научно-практической конференции – Актуальные проблемы и достижения в медицине. – Самара. 2017, с. 110–113.
13. Ваулина К.И., Нестерова О.В. Исторический опыт и перспективы использования любистока лекарственного (*Levisticum officinale Koch.*) в медицине // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, т. 21, №3, 2019, с. 49–51.

ANALYSIS OF TRITERPENE SAPONINS CONTENT IN GRASS OF LEVISTICUM OFFICINALE K.

K.I. Vulina, O.V. Nesterova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The presence of triterpene saponins in leaves of leavisticum officinale is revealed by qualitative analysis. Oleanolic acid (OA) is detected in all test samples by thin-layer chromatography. The quantitative content of the sum of triterpene saponins in terms of oleanolic acid is evaluated by direct spectrophotometry (using «Specord», detection wavelength of 310 nm). The content of the sum triterpene saponins are determined in grass (1.578–1.586%, as OA) and leaves (1.827–1.836%, as OA).

Keywords: Levisticum officinale Koch., leaves of a Levisticum officinale K., triterpene saponins, thin-layer chromatography, spectrophotometry

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.26.45.007>

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГРАНУЛ НА ОСНОВЕ ЛАПЧАТКИ ЭКСТРАКТА СУХОГО

Л.П. Лежнева, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставропольский край, г. Пятигорск, laralezhneva@yandex.ru

А.Е. Позднякова, канд. фарм. наук, преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставропольский край, г. Пятигорск, techno.nastya2015@yandex.ru

Проведены исследования по разработке состава и технологической схемы производства гранул с лапчатки прямостоячей корневищ экстрактом сухим. Гранулы получали методом влажного гранулирования. Изучали технологические характеристики образцов гранул, изготовленных с различными наполнителями и увлажняющими агентами. Нарботаны три серии предлагаемой прописи гранул и определены показатели качества: описание, размер гранул, распадаемость, потеря в массе при высушивании, прочность на истираемость.

Ключевые слова: гранулы, влажная грануляция, сухой экстракт, лапчатки прямостоячей корневища

В современной практической медицине по-прежнему остается актуальной проблема лечения язвы желудка. Поиск эффективных и безопасных лекарственных средств подтвердил целесообразность применения с целью лечения фитокомплексов, которые легко усваиваются, менее токсичны, практически не вызывают привыкания, побочных явлений, аллергических реакций [1]. Принимая во внимание регенеративные, противовоспалитель-

ные, гемостатические свойства дубильных веществ, объектом нашего изучения явился лапчатки прямостоячей корневищ экстракт сухой (ЛПКЭС) [2]. При выборе лекарственной формы особый интерес представляли гранулы. Данная лекарственная форма весьма популярна, так как обладает рядом достоинств: высокая биологическая активность, несложность применяемого оборудования, относительная простота технологии, высокая стабильность в процессе хранения, удобство использования. Широкий спектр различных вспомогательных веществ в составе гранул позволяет придавать им желаемые свойства: пролонгированность, стабильность к воздействию влаги, ускорение распадаемости и растворимости [3,5].

Целью исследований являлась разработка состава, технологии и оценка качества гранул, содержащих лапчатки прямостоячей корневищ экстракт сухой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся лапчатки прямостоячей корневищ экстракт сухой.

Разовую дозу ЛПКЭС в гранулах предварительно устанавливали фармакологическими исследованиями, она составила 0,05 г. В качестве вспомогательных веществ изучали глюкозу, натрия альгинат, натрия гидрокарбонат. Гранулирующими агентами выступали 5% раствор метилцеллюлозы (МЦ), 5% крахмальный клейстер, 10% раствор поливинилпирролидона (ПВП), 50% раствор спирта этилового.

Гранулы получали методом влажного гранулирования. Для установления оптимальной композиции вспомогательных веществ и разработки состава гранул проводили сравнение технологических характеристик модельных прописей [5].

Технологические показатели гранул определяли по следующим методикам. *Описание гранул* – визуально. Фракционный состав или распределение гранул по размеру исследовали, используя ситовой анализ [4]. *Определение распадаемости и потерю в массе при высушивании* оценивали в соответствии с Государственной фармакопеей XIV издания [4].

Технологические характеристики «насыпная плотность», «сыпучесть», «прочность на истираемость» не входят в фармакопейные нормативы, предъявляемые к гранулам, однако существенно влияют на качество лекарственной формы. Насыпную плотность, то есть массу единицы объема свободно насыпанных гранул, измеряли на приборе 645P-AK3 (MT-30). 5,0 г исследуемых гранул с точностью до 0,001 г засыпали в цилиндр, уплотняли в течение 20 секунд и измеряли объем, занимаемый гранулами. Насыпную плотность рассчитывали как отношение взятой массы навески гранул к объему. *Сыпучесть* гранул – способность высыпаться из емкости под силой собственной тяжести – определяли по следующей методике. Навеску гранул массой 100,0 г засыпали в стеклянную воронку с углом конуса 60°, закрепленную в штативе электровибратора (100 колебаний в минуту). Используя секундомер,

фиксируют время «вытекания» гранул и проводят расчет. *Прочность на истираемость* гранул служит важной характеристикой, определяющей условия их упаковки, транспортировки и хранения. Определение проводится по методике, предлагаемой для оценки таблеток на истираемость [4]. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения вспомогательных веществ, обеспечивающих получение гранулируемой массы желаемого качества и гранул, отвечающих фармакопейным требованиям, были наработаны семь образцов лекарственной формы, содержащих глюкозу, лактозу, крахмал картофельный, натрия альгинат, натрия гидрокарбонат, их композиции: лактозу + натрия альгинат, лактозу + крахмал картофельный.

Модельным гранулирующим агентом был выбран 50% раствор спирта этилового. Наиболее обоснованной и конкретной характеристикой при установлении количества увлажнителя считают критическую влажность, при которой резко нарушаются структурно-механические свойства массы и появляется ее текучесть. Оптимальным принято считать количество увлажнителя 89–90% от критической влажности. Установлено, что для увлажнения смеси сухого экстракта лапчатки и вспомогательных веществ (порошкообразной массы) увлажнитель необходимо использовать в количестве 87% от критической влажности [8].

Гранулы изготавливали методом влажного гранулирования по следующей технологии. Отвешивали и смешивали до однородности вспомогательные вещества (ВВ) (в композициях), добавляли ЛПКЭС, гомогенизировали и увлажняли 50% раствором спирта этилового.

Полученную массу протирали в грануляторе с диаметром отверстий 4 мм и высушивали в естественных условиях при температуре $20\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 6 часов. Высушенные гранулы имели остаточную влажность не более 2%. Проводили повторное (сухое) гранулирование, используя гранулятор с диаметром отверстий 2 мм, что позволило получить однородные по форме и размерам гранулы. Каждую серию гранул анализировали по следующим технологическим параметрам: распадаемость, насыпная плотность, сыпучесть, прочность на истираемость. Оптимальные показатели соответствовали прописи, содержащей композицию лактозы и крахмала картофельного. Далее были изготовлены 4 серии гранул с ЛПКЭС с использованием различных увлажняющих агентов: 5% раствора МЦ, 5% раствора крахмального клейстера, 10% раствора ПВП, 50% раствора спирта этилового. Сравнительную оценку образцов проводили по технологическим характеристикам: распадаемость, насыпная плотность, сыпучесть, прочность на истираемость, потеря в массе при высушивании. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из полученных результатов следует, что наилучшие технологические показатели соответствовали гранулам, изготовленным

с использованием в качестве увлажнителя 5% раствора МЦ. Распадаемость их не превышала 15 минут, гранулы обладали хорошей насыпной плотностью и сыпучестью, выдерживали испытание на истираемость – не более 3%. Потеря в массе при высушивании составляла не более 3%.

При изучении фракционного состава гранул этой прописи установлено, что на долю гранул с размером 0,2–3,0 мм приходится $95,7\pm 0,3\%$. Таким образом, количество более мелких и более крупных гранул не превышало 5% [7].

В итоге проведенных исследований предложен следующий состав гранул (на 100,0 г):

- лапчатки прямостоячей
корневищ экстракта сухого 5,0 г
- лактозы 60,0 г
- крахмала картофельного 20,0 г
- 5% раствора метилцеллюлозы 15,0 г

Гранулы ЛПКЭС рекомендуются для внутреннего применения. Терапевтическая доза экстракта на один прием – 0,05 г при дозировании гранул чайными ложками. В соответствии с фракционным составом гранул, одна чайная ложка вмещает 1,0 г гранул.

Разработана технологическая схема производства гранул с ЛПКЭС, представленная на рис. 1.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОПИСЕЙ ГРАНУЛ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ УВЛАЖНЯЮЩИМ АГЕНТОМ

Увлажняющий агент	Распадаемость, сек	Насыпная плотность, г/см ³	Сыпучесть, г/сек	Прочность на истираемость, %	Потеря в массе при высушивании, %
5% раствор МЦ	620 ± 14	$0,58\pm 0,05$	$7,05\pm 0,25$	$98,1\pm 0,5$	$2,3\pm 0,6$
5% раствор крахмального клейстера	920 ± 17	$0,69\pm 0,03$	$4,24\pm 0,18$	$92,3\pm 0,3$	$4,2\pm 0,7$
10% раствор ПВП	942 ± 17	$0,41\pm 0,02$	$6,32\pm 0,23$	$94,7\pm 0,3$	$2,8\pm 0,6$
50% раствор спирта этилового	92 ± 10	$0,44\pm 0,03$	$5,11\pm 0,21$	$96,2\pm 0,4$	$1,8\pm 0,5$

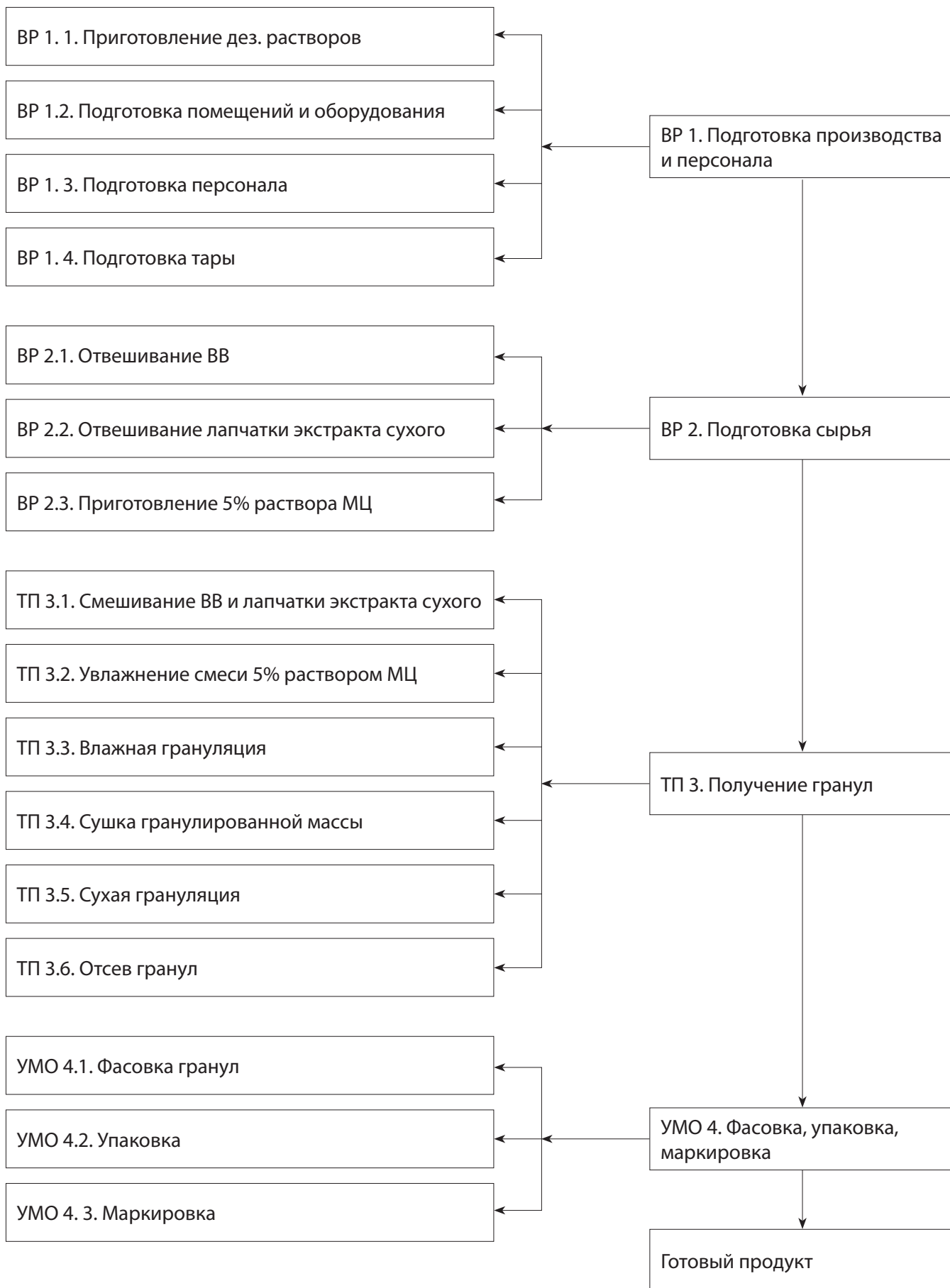


РИС. 1. Технологическая схема производства гранул с ЛПКЭС

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ГРАНУЛ С ЛПКЭС

Показатель	Серия № 1	Серия № 2	Серия № 3
Описание	Гранулы коричневого цвета, вытянутой или сферической формы		
Размер гранул	от 0,2 до 3,0 мм 95,7%	от 0,2 до 3,0 мм 95,4%	от 0,2 до 3,0 мм 95,8%
Распадаемость, сек	620	624	618
Потеря в массе при высушивании	2,3	2,6	2,1
Прочность на истираемость, %	98,1	98,6	98,5

По предлагаемой технологической схеме были наработаны три серии гранул и определены показатели их качества, представленные в табл. 2.

Полученные результаты подтвердили соответствие качества разработанного состава гранул требованиям Государственной фармакопеи XIV издания [4].

ВЫВОДЫ

В результате изучения технологических характеристик образцов гранул, содержащих различные композиции вспомогательных веществ, установлен оптимальный состав лекарственной формы с лапчатки прямостоячей корневищ экстрактом сухим.

Разработана рациональная технологическая схема получения гранул с использованием метода влажного гранулирования. Определены показатели качества гранул с лапчатки прямостоячей корневищ экстрактом сухим.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акамова А.В., Немятых О.Д., Наркевич И.А. *Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов //*

Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №4. – С. 276–280.

2. Абрамчук А.В., Карпунин М.Ю. *Особенности применения лапчатки (Potentilla L.) в медицине // Вестник биотехнологии. – 2019. – №3. – С. 15–15.*

3. Тигиева З.Б., Хаджиева З.Д. *Технология и исследование свойств гранул, обладающих противовоспалительным действием // Человек и лекарство: тезисы докладов 17-го Российского национального конгресса, 12–16 апреля 2010 г. – М. – 2010. – С. 727.*

4. *Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс] / МЗ РФ. – М.: ФЭМБ, 2018. – С. 1816–3262. – [Электронный ресурс]. URL: <http://femb.ru>.*

5. Балакина М.В., Охотникова В.Ф. *Гранулы как перспективная лекарственная форма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – №5. – С. 29–30.*

6. Балакина М.В., Охотникова В.Ф., Семкина О.А. *Быстрорастворимые гранулы – рациональная и современная лекарственная форма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №11. – С. 22–26.*

7. Блынская Е.В., Буюева В.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К., Минаев С.В., Тишков С.В. *Оценка размера и формы гранул ГСБ-106, полученных влажным гранулированием, с использовани-*

ем метода анализа изображений // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2021. – №2(32). – С. 47–53.

8. Хаджиева З.Д., Лежнева Л.П., Тигиева З.Б. Изучение возможности медицинского при-

менения фитокомплексов крапивы и солодки в форме гранул // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – №16(87). – С. 114–119.

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GRANULES BASED ON THE DRY EXTRACT OF POTENTILLA ERECTA

L.P. Lezhneva, A.E. Pozdnyakova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University

*Studies have been carried out on the development of the composition and technological scheme for the production of granules from dry extract of the *Potentilla erecta* rhizomes. The granules were obtained by wet granulation. The technological characteristics of granule samples made with various fillers and moisturizing agents were studied. Three series of the proposed recipe of granules have been developed and quality indicators have been determined: description, size of granules, disintegration, weight loss during drying, abrasion resistance.*

Keywords: granules, wet granulation, dry extract, *Potentilla erecta* rhizomes

УДК 615.15

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.35.20.008>

ИССЛЕДОВАНИЕ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ ВЫБОРОМ ПРОФЕССИИ И ОБУЧЕНИЕМ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»

С.Н. Егорова, доктор фарм. наук, профессор, зам. директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, svetlana.egorova@kazangtmu.ru

Е.А. Воронина, ассистент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, elizabeth.voronina@kazangtmu.ru

Е.С. Кошпаева, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, elena.koshpaeva@kazangtmu.ru

Н.В. Воробьева, канд. фарм. наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, vorobieva_nv@kazangtmu.ru

Проведено анкетирование среди иностранных студентов в Казанском ГМУ, обучающихся по специальности «фармация». Были получены и статистически обработаны результаты по трем разделам: социально-демографический, вопросы по специальности и вопросы о процессе обучения в вузе в целом. Результаты показали высокий уровень удовлетворенности студентами приобретаемой профессии, перспективность фармации в зарубежных странах, таких как Египет, Алжир и др., что в том числе способствует увеличению количества поступающих по специальности «фармация» в Казанском ГМУ.

Ключевые слова: иностранные студенты, фармация, анкетирование, востребованность профессии, удовлетворенность выбором профессии, перспективы трудоустройства

Выбор профессии является важнейшим этапом в жизни будущего студента. Не каждый способен определить для себя, какая профессия будет перспективной и (или) востребован-

ной в будущем, сможет ли выпускник в дальнейшем устроиться на престижную для него работу, будет ли он в дальнейшем работать по профессии и т. д. Результаты опросов среди студентов в различных вузах России показывают, что на выбор многих абитуриентов влияют такие факторы, как влияние родителей и родственников либо друзей, престижность профессии и заработная плата [1–4].

Фармацевтическое направление по-прежнему остается престижным. Так, проведенные исследования на 1-м курсе, а затем, через два года, на 3-м курсе фармацевтического факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского показали, что получаемая студентами специальность является востребованной [5]. В подавляющем большинстве случаев будущие выпускники планируют работать по специальности [4–6]. Представленные данные могут свидетельствовать о достаточно высокой степени удовлетворенности получаемой профессией [4,7].

В последние годы специальность «фармация» набирает большую популярность среди

представителей зарубежных стран, желающих поступить в российские вузы [8]. В Казанском ГМУ также ежегодно увеличивается количество поступивших на обучение иностранных студентов по данному направлению, в связи с чем является актуальным исследование удовлетворенности выбором данной профессии среди иностранных студентов, обучающихся на языке-посреднике, а также востребованности фармацевтической профессии за рубежом.

Цель исследования: изучение удовлетворенности иностранных студентов выбором и обучением в вузе по специальности «фармация». **Объекты** исследования: анкеты иностранных студентов, обучающихся на языке-посреднике (английском) по специальности «фармация».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработана авторская анкета, содержащая 25 вопросов, объединенных в три блока: социально-демографический, вопросы по специальности и вопросы о процессе обучения в вузе. В анонимном анкетировании с использованием Google-форм приняли участие 86 студентов 1–5-го курсов. Результаты статистически обработаны с использованием программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ответов на вопросы социально-демографического блока показывают, что в опросе преимущественно участвовали студенты 1–2-го курсов – 76,7% (рис. 1). Это связано с тем, что на старших курсах в настоящее время учится меньшее число студентов, тогда как на начальных курсах их количество значительно увеличилось. Две трети обучающихся студентов (66,3%) – представители мужского

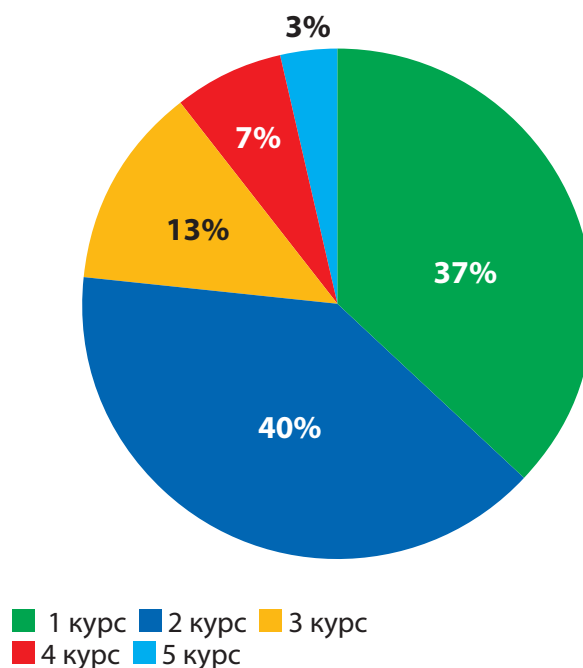


РИС. 1. Распределение анкетированных иностранных студентов по курсам обучения

пола, что является необычным, т. к. в России фармация считается более женской профессией. 52% обучающихся студентов находится в возрасте от 20 до 22 лет.

В роли страны-лидера, гражданами которой являются прибывшие на обучение студенты, является Египет (69,8% от общего количества ответивших). Также студенты являются гражданами таких стран, как Алжир (12,8%), Марокко (5,8%), Ирак (4,7%), Иран (3,5%), Нигерия (2,3%) и Тунис (1,2%) (рис. 2). В качестве языков, которыми владеют студенты, лидирующую позицию делят английский (97,7%) и арабский (91,9%) языки. При этом 36 студентов (41,9%) также владеют русским языком (рис. 3).

Отвечая на вопрос об имеющемся среднем профессиональном образовании или высшем образовании по другой специальности, 32 студента (37,2%) заявили о наличии среднего профессионального и 7 студентов (8,1%) – о наличии высшего образования по специальности, отличной от фармации. В качестве таких профессий были отмечены фармация (8,1%), естественные науки (2,3%), музыка (1,2%),

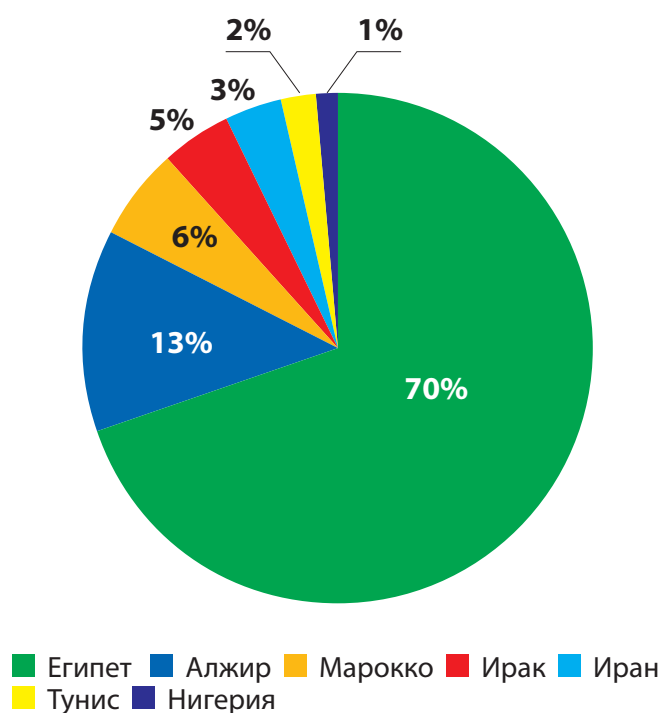


РИС. 2. Гражданство опрошенных студентов

парикмахерское дело (1,2%), право (1,2%), английская литература (1,2%) и др.

На рис. 4 представлены данные о мотивах выбора студентами специальности «фармация». Чаще всего студенты отвечали о востребованности профессии в своей стране (37,2%), о советах родственников или друзей (45,3%),

а также о том, что данная специальность является наиболее интересной в Казанском ГМУ (56,7%).

Подавляющее число студентов считает, что дальнейшее трудоустройство по данной специальности перспективно в их стране (97,7%). Двое студентов из опрашиваемых считают фармацевтику неперспективной профессией – представители из таких стран, как Алжир и Египет. Практически все студенты (85 из 86–98,8%) собираются работать по своей профессии после окончания вуза (один студент, не планирующий работать по профессии, является представителем Ирака), также почти все студенты довольны выбором профессии (84 из 86–97,7%). Из причин, по которым студенты могли быть недовольны выбором профессии, были отмечены трудности в процессе обучения и осознание того, что был сделан выбор неподходящей для себя специальности (по 6 ответов – по 7%).

В плане трудоустройства после окончания вуза большинство отмечает для себя работу в аптечной организации (60 ответов – 69,8%), а также рассматривает возможность работы в области производства лекарственных

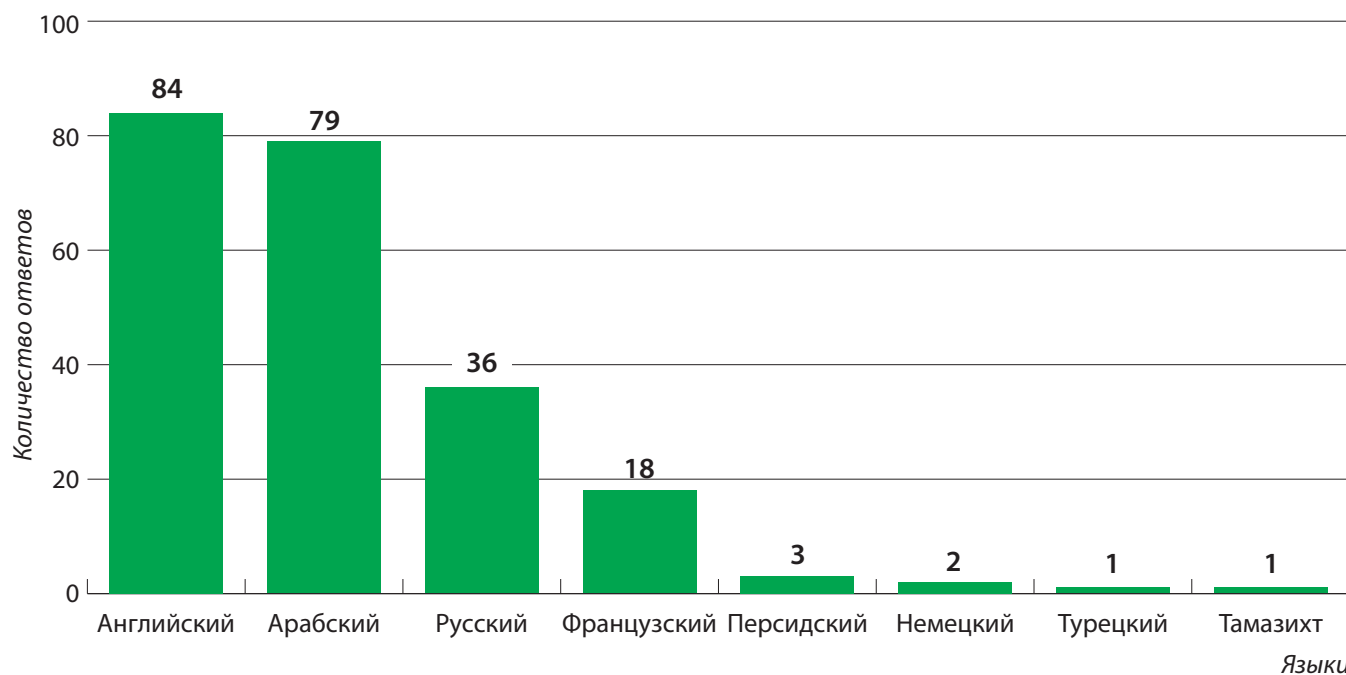


РИС. 3. Владение языками опрошенных студентов

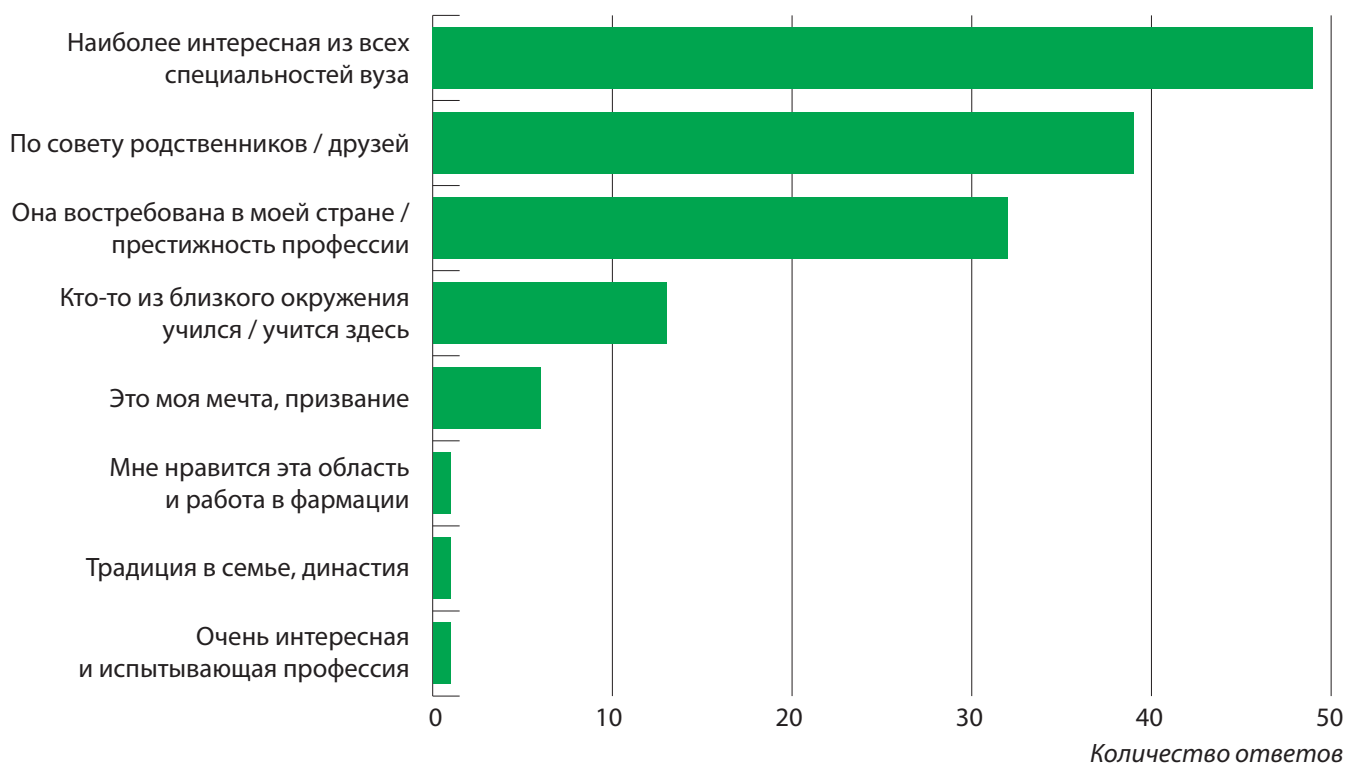


РИС. 4. Причины выбора студентами специальности «фармация»

препаратов (51 ответ – 59,3%) (рис. 5). Также студентами было выражено желание работать в области продвижения лекарственных препаратов (24 ответа – 27,9%) и преподавать в университете (2 ответа – 2,3%). В качестве должности большинство также стремится к работе аптечным сотрудником – провизором (36 ответов – 41,9%) либо заведующим аптечной организацией (57 ответов – 66,3%).

При этом студенты также отмечают для себя возможность работы специалистом по клиническим исследованиям (35 ответов – 40,7%), специалистом в области производства лекарственных препаратов (39 ответов – 45,3%) и медицинским представителем (28 ответов – 32,6%).

Большое количество утвердительных ответов было отмечено при ответе на вопрос

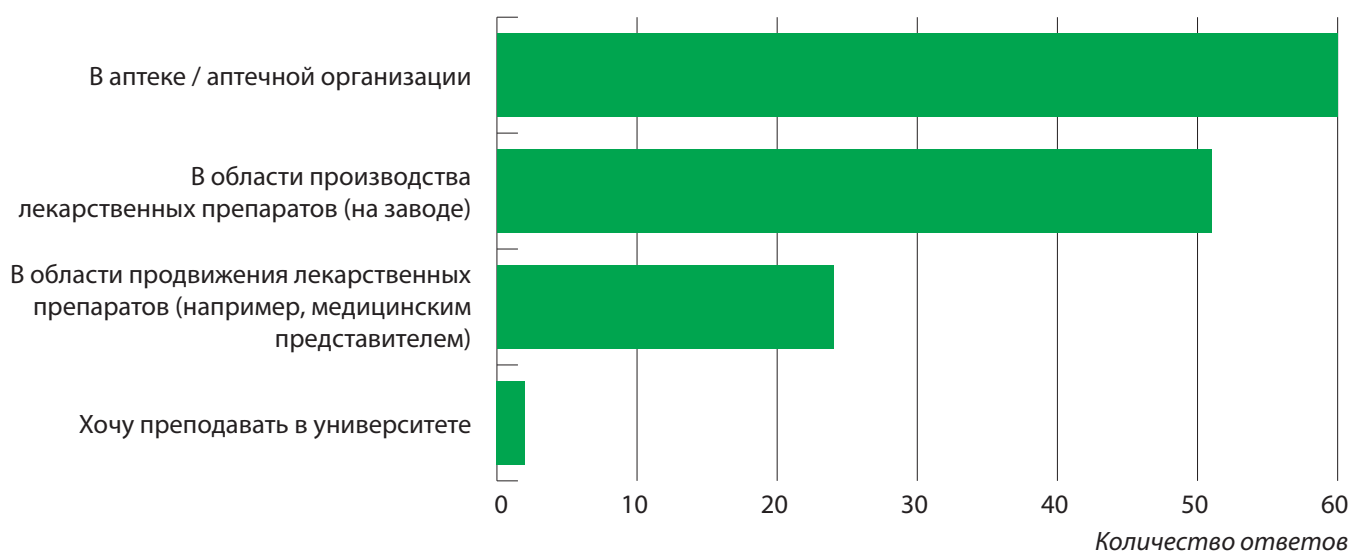


РИС. 5. Планируемое место работы студентов после завершения обучения

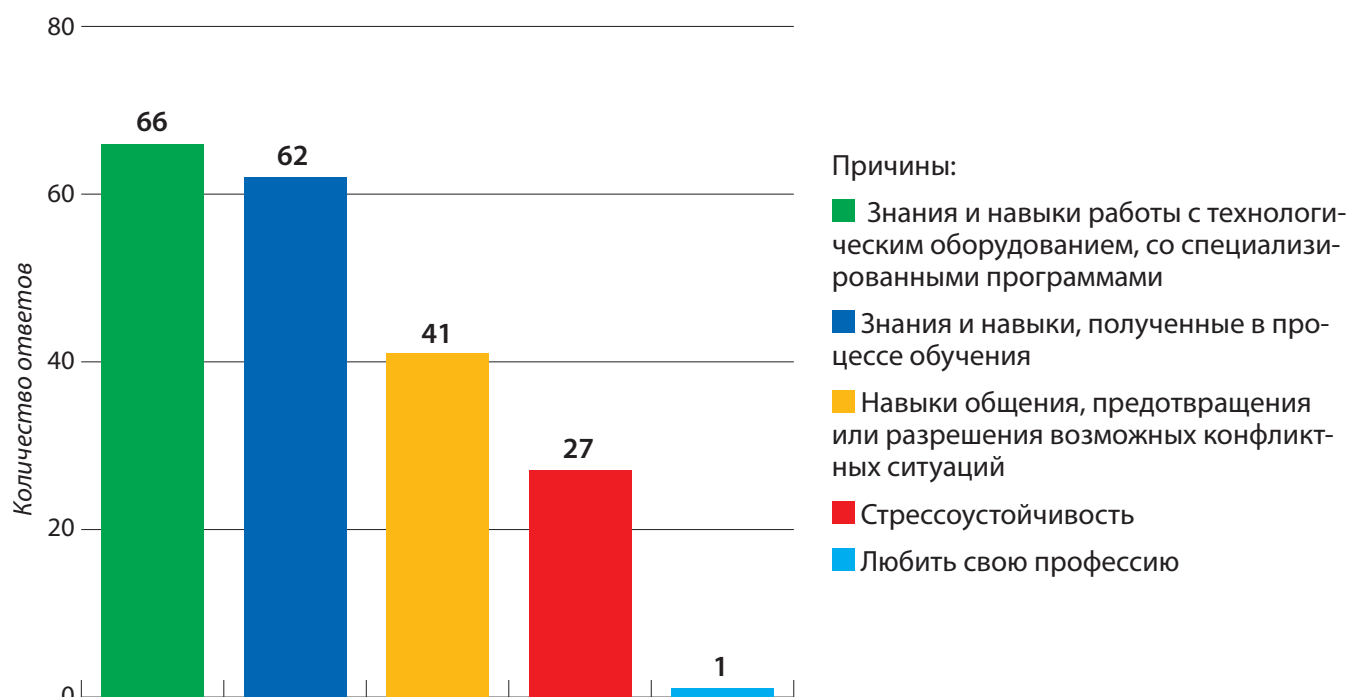


РИС. 6. *Дополнительные знания и навыки, необходимые для успешного трудоустройства*

о планах открыть собственную аптеку либо аптечную сеть (84 студента из 86–97,7%). При этом две трети студентов (61,6%) имеют представление о том, с чего следует начать при открытии своей аптечной организации.

Дополнительные знания и навыки, необходимые, по мнению студентов, для успешного трудоустройства, представлены на рис. 6. Практически все респонденты ответили утвердительно на вопрос о том, пригодятся ли им умения и навыки, полученные в процессе обучения, в дальнейшей работе (85 из 86–98,8%). Помимо основных умений и навыков, большая часть студентов также считает, что им пригодятся знания и навыки работы с технологическим оборудованием, со специализированными программами (66 ответов – 76,7%), а также навыки общения, предотвращения или разрешения возможных конфликтных ситуаций (41 ответ – 47,7%). В дополнение, по мнению студентов, будущему специалисту также необходимо обладать стрессоустойчивостью (27 ответов – 31,4%) и любить свою профессию (1 ответ – 1,2%).

В плане перспективности профессии наибольшего мнения придерживается 84 студента (97,7%), которые считают, что их будущая профессия будет перспективна через десять лет. Двое студентов (2,3%) считают фармацию неперспективной профессией в будущем (представители Египта).

Студентам был задан вопрос о причинах получения высшего образования. 60 ответов (69,8%) было отдано варианту обязательного требования высшего образования для трудоустройства по специальности в своей стране (прим.: в России для этого достаточно среднего профессионального образования). Другими причинами являются: престижность профессии, при которой открывается больше возможностей (45 ответов – 52,3%), более легкое трудоустройство на работу (33 ответа – 38,4%) и желание в дальнейшем заниматься научной деятельностью (27 ответов – 31,4%).

Третий раздел анкетирования был посвящен вопросам о процессе обучения в вузе в целом. Были заданы вопросы о том, что нравится студентам в процессе их обучения и какие

трудности у них возникают. Большинство отвечавших отметило интерес к лабораторным работам (65 ответов – 75,6%) и к проведению практических занятий (61 ответ – 70,9%). В отношении предоставления материала на лекциях положительно отозвались 42 студента (48,8%). При этом 40 студентов (46,5%) также положительно отметили дистанционное проведение лекций (прим.: в 2021/2022 учебном году лекции проводятся дистанционно из-за пандемии). Также 19 студентов (22,1%) положительно относятся к написанию курсовых работ, рефератов.

Трудности в процессе обучения связаны у студентов в основном с большим количеством сложных терминов в предоставляемом материале (39 ответов – 45,3%), с тем, что преподаватели могут недостаточно хорошо объяснять материал (26 ответов – 30,2%), а также трудности возникают в процессе выполнения практических заданий, лабораторных работ (17 ответов – 19,8%) и понимании материала, связанного с уровнем владения английским языком (14 ответов – 16,3%) (рис. 7).

В связи с недостаточным в той или иной мере уровнем владения языком значительное количество ответов было дано при ответе на вопрос об изучении возможных дополнительных предметов. Около половины студентов выразили желание углубиться в изучение языков (русского, английского) – 48 ответов (55,8%). Также многие студенты хотели бы изучать отдельные элективные дисциплины по определенным разделам основных предметов, таких как фармацевтическая технология, химия, фармакогнозия, управление и экономика фармации (54 ответа – 62,8%). За введение дополнительных медицинских предметов, таких как анатомия, высказались 38 студентов (44,2%), за введение большего количества социально-гуманитарных предметов – 14 студентов (16,3%).

Дополнительно в анкетировании были приведены вопросы о языках, на которых студенты желали бы обучаться на первом и последующих курсах. При ответе на данные вопросы 73 студента (84,9%) хотели бы обучаться на английском языке; 7 студентов

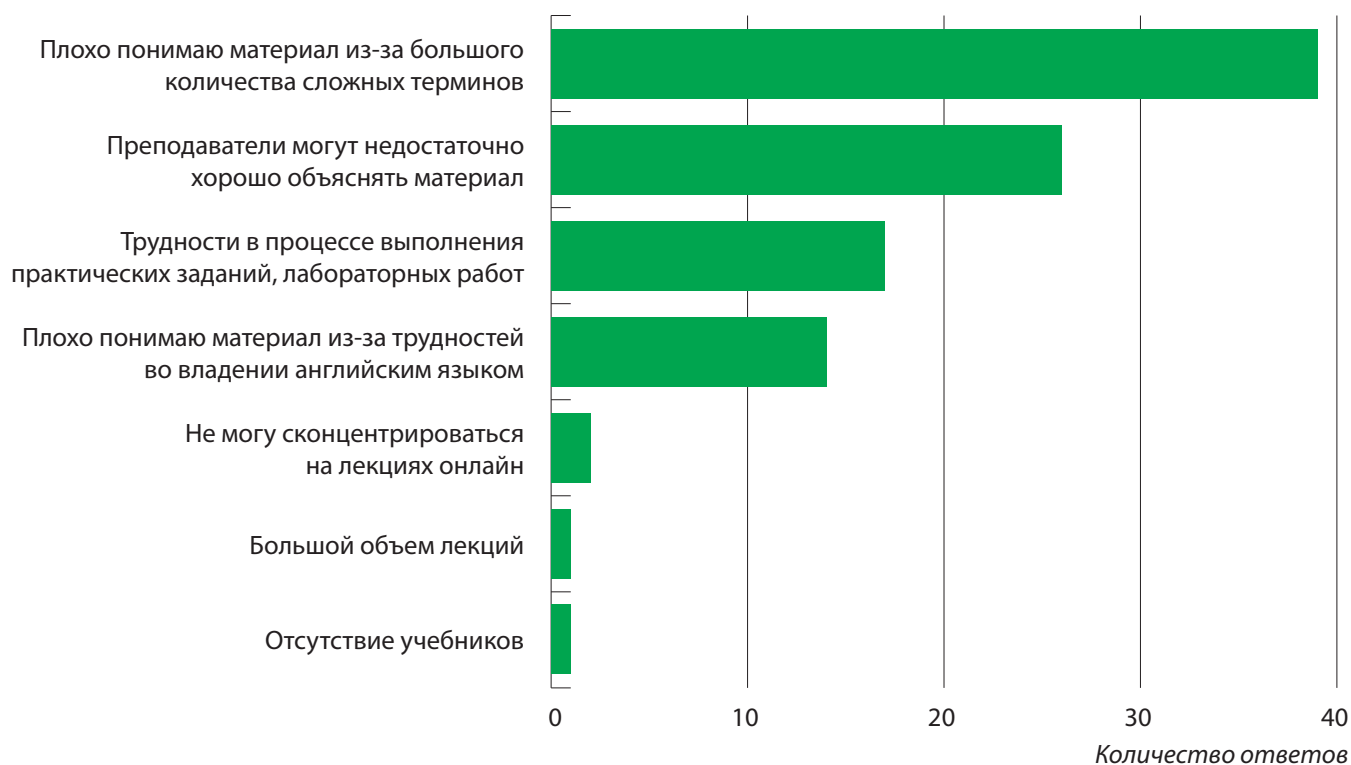


РИС. 7. Трудности, возникающие у студентов в процессе обучения

(8,1%) – на арабском языке; 4 студента (4,7%) – на русском языке и 2 студента (2,3%) – на французском языке. На последующих курсах большинство хотело бы оставить язык обучения первого курса.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование среди иностранных студентов Казанского ГМУ показало высокий уровень удовлетворенности получаемой профессией по специальности «фармация» (97,7%). Данная профессия является популярной и востребованной за рубежом, преимущественно в таких странах, как Египет и Алжир. Подавляющее большинство опрошенных студентов считает фармацию перспективным направлением не только в настоящее время, но и через десять лет (97,7%). Исходя из этого, практически все студенты из числа опрошенных (98,8%) собираются работать в данной сфере после окончания вуза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шкабунова М.С. ПрофорIENTATION и мотивация профессионального выбора будущих провизоров / М.С. Шкабунова, И.М. Раздорская // *Инновационные технологии в фармации: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти доцента Пешковой В.А., Иркутск, 20 июня 2018 года* / Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2018. – С. 37–41.
2. Основные мотивы выбора будущей профессии студентами медицинского вуза / В.Г. Изатулин, О.А. Карабинская, А.Н. Калягин, О.А. Макарова // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2019. – Т. 156. – №1. – С. 39–42. DOI: 10.34673/istu.2019.13.81.009.
3. Платонова Н.А. Мотивация выбора специальности «фармация» и личностные качества выпускника вуза / Н.А. Платонова, Д.Г. Кокина // *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. – 2017. – Т. 5. – №2 (17). – С. 211–216. DOI: 10.23888/humJ20172211–216.
4. Якушева Н.Ю., Слободенюк Е.В. Определение удовлетворенности образовательным процессом и мотивации профессиональной деятельности у студентов старших курсов факультета фармации и биомедицины ДВГМУ // *Новые технологии оценки качества образования*. – 2018. – С. 82–86.
5. Смотрова Ю.Н. Изменение мнения студентов фармацевтического факультета о будущей профессии и качестве образования в процессе обучения / Ю.Н. Смотрова, И.В. Новокрещенов, И.Г. Новокрещенова // *За качественное образование: Материалы IV Всероссийского форума (с международным участием), Саратов, 15–18 апреля 2019 года*. – Саратов: Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, 2019. – С. 488–494.
6. Василевская Е.С. Изучение факторов, влияющих на выбор специальности студентами фармацевтического факультета / Е.С. Василевская // *Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: Материалы 7-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2018», Воронеж, 28–30 марта 2018 года* / Воронежский государственный университет; под общей редакцией А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2018. – С. 17–20.
7. Игнатовский А.С. Исследование удовлетворенности выбором профессии студентов

российских вузов / А.С. Игнатовский, Р.С. Штро // Тенденции развития науки и образования. – 2019. – №48–2. – С. 13–16. DOI: 10.18411/lj-03-2019–24.

8. Фадеева Д.А. Проблемы и перспективы обучения студентов по специальности «фармация» на языке-посреднике / Д.А. Фадеева,

В.С. Казакова, В.Э. Иванова // Инновации в науках о жизни: Сборник материалов III международного симпозиума, Белгород, 27–28 мая 2021 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2021. – С. 148–149.

STUDY OF THE PROSPECTS OF THE PHARMACEUTICAL DIRECTION IN FOREIGN COUNTRIES FROM THE POINT OF VIEW OF STUDENTS AND THEIR SATISFACTION WITH THE CHOICE OF PROFESSION

S.N. Egorova, E.A. Voronina, E.S. Koshpaeva, N.V. Vorobeva

Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

A questionnaire among foreign students at the Kazan State Medical University studying in the specialty “Pharmacy” was conducted. The results were obtained and statistically processed in three sections: socio-demographic, questions for the specialty and questions about the educational process at the university in general. The results showed high level of satisfaction of students with the acquiring profession, the prospects of pharmacy in foreign countries such as Egypt, Algeria, etc., which, among other things, contributes to an increase in the number of applicants in the specialty “Pharmacy” at Kazan State Medical University.

Keywords: foreign students, pharmacy, questionnaire, demand for the profession, satisfaction with career choice, job prospects

УДК 615.014

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.63.90.001>

К ВОПРОСУ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Е.И. Молохова, доктор фарм. наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ, profmol17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9376-4998>

А.В. Фотеева, канд. мед. наук, генеральный директор ООО «Парма Клиникал», a.foteeva@parmaclinical.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3752-7848>

Н.Б. Ростова, доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ, n-rostova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5579-394X>

Для актуализации ассортимента портфеля отечественных производителей в соответствии с государственной политикой в части лекарственного обеспечения населения РФ и оценки необходимости производства проведен маркетинговый анализ современного ассортимента нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов для детей на основе ибупрофена. Анализ показал, что владельцами регистрационных удостоверений большинства (38%) зарегистрированных лекарственных препаратов являются отечественные предприятия-производители. Доля суспензий в общем ассортименте пероральных лекарственных форм ибупрофена – не более 30%, из них 60% предназначены для применения в детской практике. Проведен сравнительный анализ составов суспензий ибупрофена 6 предприятий-производителей, обеспечивающих получение стабильных гетерогенных систем.

Предложена методологическая схема фармацевтической разработки и выделены критические точки производства суспензии ибупрофена. Организация производства жидких лекарственных форм для детей, отвечающих

критериям эффективности и безопасности, на примере суспензии ибупрофена позволит расширить ассортиментный портфель отечественного производителя в соответствии с индикаторами эффективности «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года».

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, детские лекарственные формы, гетерогенные системы, ибупрофен

Принятой Министерством здравоохранения «Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» (Стратегия) предусмотрено повышение доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения с целью удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы ЛО населения РФ [1] путем решения ряда задач:

- обеспечение рационального использования ЛП для медицинского применения;

- совершенствование порядков формирования перечней ЛП для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг;
- обеспечение безопасности, эффективности и качества ЛП для медицинского применения; и др.

Для достижения данных задач государством проводится планомерная политика поддержки отечественных производителей ЛП, предусматривающая разные механизмы и регламентированная рядом документов, направленная на все этапы обращения ЛС, начиная от фармацевтической разработки до реализации из аптечных организаций.

Для оценки эффективности реализации положений Стратегии предусмотрены показатели и индикаторы эффективности. Так, индикатором достижения задачи по совершенствованию перечней ЛП является «процент производства отечественных ЛП для медицинского применения по номенклатуре перечней, обеспечение которыми осуществляется

в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг» [1].

В этой связи **целью** настоящего исследования являлось изучение возможности расширения ассортиментного портфеля отечественного производителя на примере востребованного нестероидного противовоспалительного ЛП для детей.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают лидирующие позиции по объемам потребления населением. Традиционно НПВП классифицируют по химической структуре, периоду полувыведения из организма и селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (ЦОГ) (табл. 1, 2) [2]. Значительная часть ЛП данной группы отпускается без рецепта и применяется без назначения врача в рамках ответственного самолечения при различных симптомах и заболеваниях. В связи с этим остается актуальным вопрос об эффективности и относительной безопасности ЛП данной группы, особенно в отношении уязвимых групп населения (дети, пожилые и др.) [3].

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

Группы	Основные подгруппы	Представители
Производные кислот	Салициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота
	Уксусная кислота	Диклофенак, кеторолак, индометацин, ацеклофенак
	Пропионовая кислота	Ибупрофен, кетопрофен, напроксен
	Производные пиразолона	Фенилбутазон, оксифенилбутазон, метамизол натрия
	Оксикамы	Пироксикам, мелоксикам, лорноксикам
Некислотные соединения	Производные сульфониламида	Нимесулид
	Коксибы	Целекоксиб, этерококсиб

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП ПО СЕЛЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Группа НПВП	Представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

Политикой, направленной на рациональное использование ЛС, проводимой ВОЗ, определены перечни основных ЛП, рекомендованных странам-участницам в качестве базовых при формировании национальной лекарственной политики [4]. В состав перечней включены наиболее эффективные, безопасные и экономичные с точки зрения затрат ЛП. Среди всего многообразия НПВП лишь 3 МНН – ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол – входят в Примерный перечень ВОЗ основных ЛС, включая перечень ЛП для детей.

Предпочтительные лекарственные формы для различных путей введения ЛП в организм в зависимости от возраста ребенка классифицированы следующим образом:

- для приема внутрь: растворы/капли, эмульсии/суспензии, шипучие формы, порошки/гранулы, таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки;
- интраназально: назальные растворы/капли, мази;
- ректально: суппозитории, клизмы, ректальные капсулы;
- наочно: пасты, мази, трансдермальные пластыри;
- парентерально: внутривенно, внутримышечно, подкожно, капельницы;
- ингаляционно: небулайзер, спейсер, порошковый ингалятор;
- глазные формы: капли, мази [5].

Если говорить о выборе лекарственной формы из группы «приема внутрь» в зависимости от возраста ребенка, то наиболее широкий возрастной диапазон имеют жидкие лекарственные формы.

Основным перечнем в РФ, на котором строится государственная политика в части лекарственного обеспечения населения, является Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения. В действующий на 2021 год перечень из группы НПВП включены диклофенак, кеторолак, лорноксикам, ацетилсалициловая кислота и др., но лишь ибупрофен, кетопрофен и парацетамол представлены в лекарственных формах, предназначенных для детей: сироп, суппозитории ректальные, суспензии и раствор для приема внутрь [6].

По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) на 20 февраля 2021 года, зарегистрировано 82 наименования ЛП, содержащих в качестве действующего вещества ибупрофен, и более 200 наименований, содержащих парацетамол, в различных лекарственных формах (ЛФ) [7].

Учитывая маркетинговую политику современного фармацевтического рынка, особое внимание в проведенном исследовании уделено держателям регистрационных удостоверений (РУ) и лекарственным формам

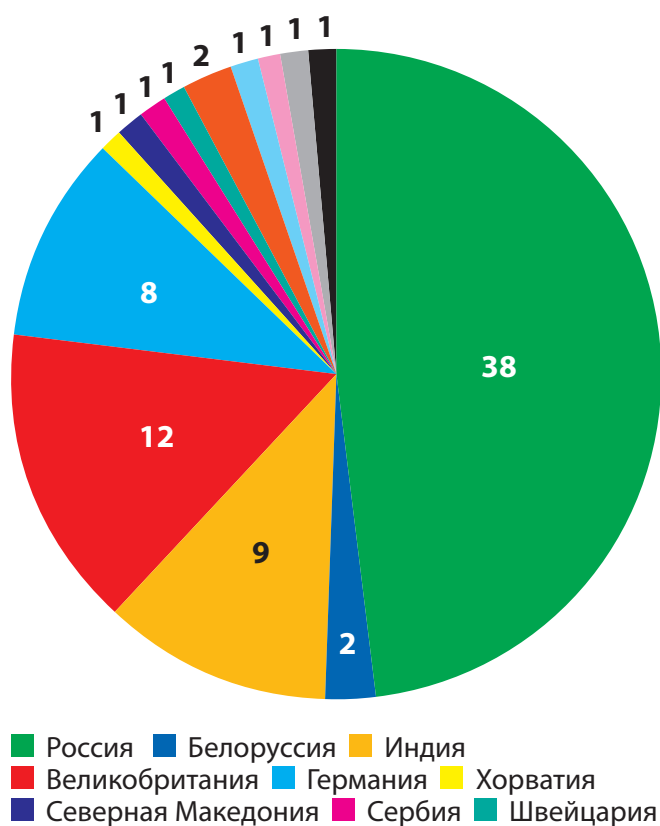


РИС. 1. Страны – владельцы регистрационных удостоверений на лекарственные препараты ибупрофена

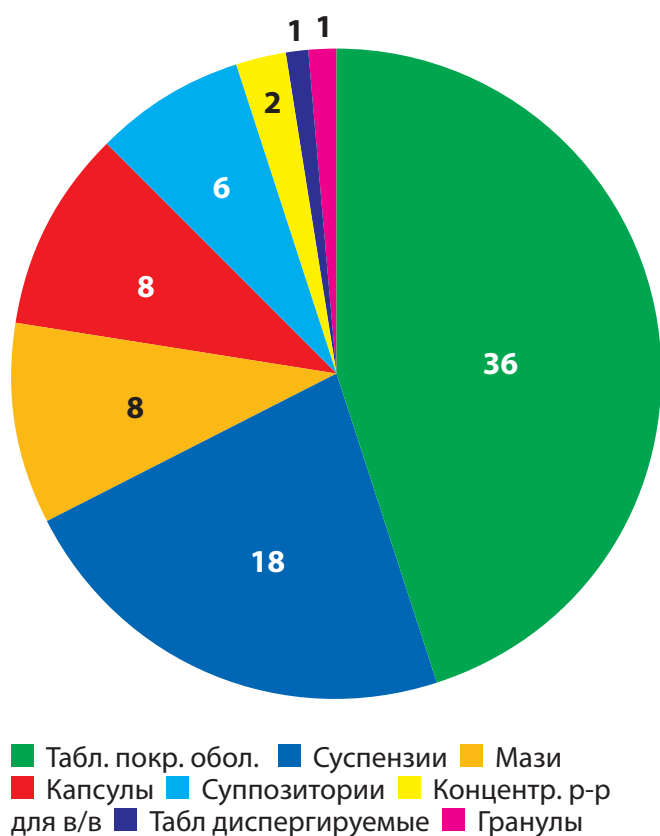


РИС. 2. Лекарственные формы ибупрофена

ибупрофена. На рис. 1, 2 представлены результаты анализа препаратов ибупрофена по владельцам РУ разных стран и лекарственным формам. Наибольшее количество ЛП с ибупрофеном выпускается в РФ (47,5%) от общего числа зарегистрированных. Чаще они представлены твердыми дозированными лекарственными формами. 37% лекарственных препаратов выпускается странами Западной Европы, из них больше всего – в Великобритании («родина» создания ибупрофена) и Германии. Индия представлена комбинированными ЛП, содержащими ибупрофен и парацетамол.

Анализ лекарственных форм ибупрофена показал, что мягкие лекарственные формы (мази и суппозитории) составляют 18% от общего числа зарегистрированных ЛП изучаемой группы. Наиболее распространенными являются пероральные лекарственные формы ибупрофена, составляющие 80% от общего числа зарегистрированных. Из них на долю суспензий приходится около 28% (рис. 2).

Современный уровень развития медицины определяет использование ЛП в виде специальных детских лекарственных форм, обеспечивающих возрастное дозирование действующего вещества, эффективность и удобство использования. На сегодняшний день в педиатрической практике широко применяют ЛП в виде скорректированных сиропов, суспензий, пастилок, водорастворимых порошков, гранул и таблеток с приятным вкусом. Среди ЛФ для приема внутрь предпочтительными являются жидкие лекарственные формы: растворы гомогенные (растворы и капли) и гетерогенные (суспензии и эмульсии).

Среди зарегистрированных ЛП ибупрофена значительную часть занимают ЛФ, применяемые в педиатрической практике, – суспензии для приема внутрь. Суспензии для приема внутрь обладают рядом преимуществ, среди которых более быстрое проявление фармакологического действия по сравнению с твердыми лекарственными формами, выраженное

продолжительное действие по сравнению с фармацевтическими растворами, удобство приема, возможность корректирования вкуса и запаха, что имеет существенное значение в педиатрической практике, и другие.

Проведен анализ зарегистрированных суспензий ибупрофена. По данным ГРЛС, в РФ зарегистрировано 23 суспензии ибупрофена, из них 14 детских и 2 суспензии, содержащие комбинацию ибупрофена и парацетамола. Оценка информации о ЛП проводилась по данным инструкций по медицинскому применению ЛП, представленных в ГРЛС, по разделам: состав, описание, форма выпуска, условия хранения, срок годности, условия отпуска, производитель.

Большая часть ЛП выпускается российскими компаниями, зарубежные страны-производители представлены Германией, Польшей, Великобританией (ибупрофен), Францией (парацетамол) и Индией (комбинация ибупрофена и парацетамола). При этом необходимо отметить, что комбинированные суспензии на сегодняшний день представлены только зарубежными производителями, что представляет интерес для российских производителей ЛП.

Сравнительная характеристика составов суспензий ибупрофена представлена в табл. 3.

В качестве стабилизатора устойчивости гетерогенной системы в большинстве составов используется раствор ксантановой камеди, чаще в сочетании с глицеролом, представляющий собой 75% раствор глицерина. Учитывая биотехнологическое происхождение ксантановой камеди, в ряде инструкций допускается корректировать ее содержание в составе суспензий от 25,0–35,0 мл / 5 мг в зависимости от вязкости стабилизатора. В некоторых воспроизведенных составах ксантановая камедь дополнена другими высокомолекулярными веществами, такими как макроглицерина гидроксистеарат, гипромеллоза, а в ряде случаев – заменена на кросповидон, кармеллозу

натрия, гипролозу и гидромеллозу. Такие изменения в составе вспомогательных веществ требуют проведения оценки воспроизведенного ЛП на биоэквивалентность [8].

В качестве консервантов в составах суспензий ибупрофена разных производителей широко используются такие химические вещества, как натрия бензоат, домифена бромид, метил- и парагидрооксибензоат, а в качестве корректоров pH – в основном кислоты и соли органических кислот: кислота лимонная, натрия цитрат и натрия фосфат дигидрат. В некоторые составы введено поверхностно-активное вещество – полисорбат-80. Учитывая использование суспензий ибупрофена в педиатрии, в большинство составов введены подсластители, в качестве которых чаще всего используют натрия сахаринат, мальтитол жидкий (E965), сукралозу, ароматизаторы (2M16014 – апельсиновый и 500244E – клубничный вкусы) и красители (E110 – желтый и Понсо 4R – пунцовый). Введение этих групп веществ предъявляет повышенные требования к безопасности ЛП при использовании для новорожденных детей и детей до 1 года.

В соответствии с международными требованиями жидкие ЛФ для детей должны обладать:

- приемлемыми органолептическими свойствами;
- химической и физической стабильностью при приеме.

В составе должны использоваться только безопасные вспомогательные вещества, ЛФ должны иметь удобную упаковку и быть снабжены дозирующим устройством. Физическая стабильность суспензии обеспечивается использованием стабилизаторов, которые должны хорошо смачивать твердые частицы и обладать высокой вязкостью, когда суспензию хранят, и низкой вязкостью, когда суспензию встряхивают.

В качестве методологической основы схемы фармацевтической разработки воспро-

СОСТАВЫ СУСПЕНЗИЙ ИБУПРОФЕНА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Сравнительные характеристики	Название препарата					
	Нурофен для детей	Ибупрофен ФТ	Миг для детей	Ибупрофен – Акрихин	Нурофактор	Ибупрофен
Производитель	Великобритания («Рекитт Бенкизер Хелскэр» Лимитед)	Белорусия (ООО «Фармтехнология»)	Германия («Берлин-Хеми» АГ)	Польша (АО «Медана Фарма»)	Россия (ООО «Тулская фармацевтическая фабрика»)	Россия (ООО «АЛВИЛС»)
Активный фармацевтический ингредиент (в 5 мл суспензии)	100 мг	100/200 мг	200 мг	100 мг	100 мг	100 мг
Стабилизаторы	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Полисорбат-80	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Макроглицерин на гидроксистеарат	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Гипромеллоза	1. Кармеллоза натрия 2. Кросповидон 3. Глицерол 4. Макроглицерин на гидроксистеарат	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Полисорбат-80	1. Кармеллоза натрия 2. Глицерол 3. Гипролоза 4. Гипромеллоза 5. Полисорбат-80
Корректоры pH	1. Натрия цитрат 2. Натрия хлорид 3. Кислота лимонная	1. Раствор натрия гидроксида концентрированный 2. Натрия дигидрофосфата дигидрат 3. Лимонной кислот моногидрат	1. Натрия хлорид 2. Натрия цитрат 3. Кислота лимонная	1. Натрия фосфат дигидрат 2. Кислота лимонная	1. Натрия цитрата дигидрат 2. Кислота лимонная	1. Динатрия эдетата дигидрат
Консерванты	1. Домифена бромид	1. Натрия бензоат	1. Натрия бензоат	1. Метилпарагидроксибензоат 2. Пропилпарагидроксибензоат	1. Домифена бромид	1. Натрия бензоат
Подсластители	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Натрия сахаринат	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Натрия сахаринат	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Тауматин 3. Натрия сахаринат	1. Натрия сахаринат	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Сукралоза	1. Сахароза 2. Стевиозид
Красители	–	–	–	1. E110 (желтый)	–	1. Понсо 4R (пунцовый)
Ароматизаторы	1. Апельсиновый (2M16014) 2. Клубничный (500244E)	1. Апельсиновый (2M16014)	1. Клубничный (500244E)	1. Апельсиновый (2M16014)	1. Клубничный (500244E) 2. Апельсиновый (2M16014)	1. Клубничный (500244E)

изведенных ЛФ на основе ибупрофена перорального применения для детей использован подход, представленный в работе [9]. Предложенная схема включает следующие этапы:

1. Обоснование состава суспензии для перорального введения на основе анализа отечественного фармацевтического рынка с учетом физико-химических, технологических и биофармацевтических характеристик ибупрофена и с последующей экспертизой возможности производства лекарственной формы на конкретном предприятии.

2. Проведение комплекса технологических исследований, направленных на получение стабильных гетерогенных систем в дисперсионной среде.

3. Стандартизация разработанного препарата по физико-химической, химической и микробиологической стабильности.

4. Оптимизация состава и технологии разработанного лекарственного препарата с последующим масштабированием предлагаемой технологии в условиях серийного производства.

5. Доклинические исследования лекарственной формы, разработка и регистрация НД.

На основании проведенного анализа выделены критические точки производства суспензии ибупрофена, требующие обоснования параметров в ходе фармацевтической разработки:

- *требования к субстанции ибупрофена.* Согласно требованиям ВОЗ, еще до разработки лекарственной формы субстанции должны пройти в лабораторных условиях такие аналитические исследования по физическим и химическим показателям, как: растворимость, константа диссоциации, коэффициент распределения, температура плавления, кристаллические свойства, включая кристаллическую структуру, полиморфизм/псевдополиморфизм, плотность, гигроскопичность, распределение частиц

по размерам, поверхность, скорость растворения, смачиваемость, текучесть, компактность, цвет, запах, вкус, рН насыщенного раствора, химическая и физическая стабильность, совместимость с наполнителями. Среди перечисленных характеристик следует выделить показатель «компактность», для которого в отечественных фармацевтических разработках отсутствуют четкое понятие и экспериментальные методики его определения;

- *определение возможности и целесообразности применения* различных вспомогательных веществ в составе ЛП для детей с учетом их возраста. Перечень вспомогательных веществ для получения суспензий ибупрофена включает стабилизаторы устойчивости гетерогенных систем в жидких ЛФ и их реологические характеристики, консерванты, подсластители, красители и стабилизаторы;
- *технологические параметры получения суспензии как гетерогенной устойчивой системы.* При этом необходимо учитывать, что немаловажным аспектом при разработке ЛП является выбор тары и укупочных средств, поскольку упаковка должна обеспечить сохранение качества, эффективности и безопасности ЛП на всех этапах его обращения. В зарегистрированных составах суспензий ибупрофена первичная упаковка ЛП является многодозовой и представлена флаконами полимерными или темного стекла, укупоченными алюминиевыми или пластмассовыми навинчиваемыми крышками, как правило, с контролем первого вскрытия и системой защиты от детей. В зависимости от показаний к применению, курса лечения и для удобства потребителя суспензии выпускают в различных фасовках, в наших примерах – от 10 до 1000 мл, а для обеспечения точности дозирования ЛП комплектуют мерным стаканчиком, ложкой или дозирующим шприцем;

- *установление сроков годности.* При анализе данных ГРЛС выявлены различия в сроке годности суспензий. Для большинства ЛП он составляет 2–3 года. Кроме того, большинство производителей устанавливает срок годности после вскрытия флакона в течение 6 месяцев, что следует учесть при планировании фармацевтической разработки при исследовании стабильности ЛП.

Эффективное функционирование фармацевтической системы качества на основе риск-ориентированного подхода, позволяющего оценить критические параметры, создает необходимую основу организации производства жидких лекарственных форм для детей, отвечающих критериям эффективности и безопасности.

ВЫВОДЫ

Проведенный маркетинговый анализ показал недостаточность предложений на фармацевтическом рынке РФ отечественными производителями суспензий на основе нестероидных противовоспалительных средств для детей.

Выделены критические точки производства суспензии ибупрофена, требующие обоснования параметров в ходе фармацевтической разработки.

Расширение ассортимента портфеля отечественными производителями на соответствие показателям и индикаторам эффективности «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» направлено на обеспечение лекарственной безопасности населения РФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 №66 «Об утверждении стратегии лекар-

ственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

2. Захаренко А.Г. В помощь работнику первого стола // *Вестник фармации.* – 2006. – №1(31), с. 57–69.
3. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение безопасность/эффективность // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* – 2012, №1, с. 79–82.
4. Рациональное использование лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Всемирная организация здравоохранения, 2019. – Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru/
5. Синева Т.Д. Детские лекарственные формы: международные требования по разработке и качеству: учебное пособие / Т.Д. Синева, И.А. Наркевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 144 с.
6. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год».
7. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
8. Экспертиза результатов сравнительного теста кинетики растворения / Д.П. Ромадановский, Р.Р. Ниязов, А.Н. Васильев и др. // *Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств.* – 2015, с. 106–133.
9. Пантюхин А.В. Оптимизация состава гетерогенных жидких лекарственных форм для перорального применения на основании реологических параметров / А.В. Пантюхин // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия «Химия, биология, фармация»,* 2010. – №1, с. 161–166.

TO THE QUESTION OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF REGENERATED NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR CHILDREN

E.I. Molokhova¹, A.V. Photeeva², N.B. Rostova¹

¹ Perm state pharmaceutical academy, Perm, Russia

² Parma Clinical LLC, Perm, Russia

To update the assortment portfolio of domestic manufacturers in accordance with the state policy in terms of drug supply to the population of the Russian Federation and to assess the need for production, a marketing analysis of the modern range of non-steroidal anti-inflammatory drugs for children based on ibuprofen was carried out. The analysis showed that the owners of registration certificates for the majority (38%) of registered drugs are domestic manufacturers. The share of suspensions in the total range of ibuprofen oral dosage forms is not more than 30%, of which 60% are intended for use in pediatric practice. A comparative analysis of the compositions of suspensions of ibuprofen from 6 manufacturing enterprises, providing stable heterogeneous systems, was carried out.

A methodological scheme for pharmaceutical development has been proposed and critical points for the production of ibuprofen suspension have been identified. The organization of the production of liquid medicinal forms for children that meet the criteria for efficacy and safety, using the example of ibuprofen suspension, will expand the assortment portfolio of a domestic manufacturer in accordance with the performance indicators of the Strategy for Drug Supply of the Population of the Russian Federation until 2025.

Keywords: pharmaceutical development, pediatric dosage forms, heterogeneous systems, ibuprofen

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

Редакция журнала «Вопросы обеспечения качества лекарственных средств» просит авторов при подготовке статей для публикации соблюдать следующие правила.

Редакционная этика. Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или приняты для публикации другими редакциями.

Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, печать. Статья должна быть подписана всеми авторами (на последней странице), что дает право на ее публикацию и размещение на сайте издательства.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать принятые работы. Датой поступления статьи считается время поступления окончательного (переработанного) варианта статьи.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

1. Схема построения статьи. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ: 1) название статьи; 2) инициалы и фамилии авторов; 3) полное название учреждения, в котором работает автор, с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; 4) город; 5) УДК.

После титульной страницы на английском языке должны быть представлены: название статьи; инициалы и фамилии авторов; полное название учреждения; реферат (не более 0,5 страницы машинописного текста) и ключевые слова (Keywords).

На отдельной странице указываются дополнительные данные о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: ФИО полностью на русском языке и в транслитерации, e-mail, почтовый адрес (с индексом), телефон для контактов с авторами статьи.

Далее оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: РЕЗЮМЕ; КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА; КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи, цель и задачи настоящего исследования; МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ; РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ; ВЫВОДЫ (по пунктам) или ЗАКЛЮЧЕНИЕ; БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

2. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста, лекции – 8–10, обзора литературы – 18–20, рецензий, хроники – 4–5, персоналий – 2–3. При подготовке обзорных статей просьба включать в список литературы преимущественно издания последних лет.
3. Материалы должны быть подготовлены в текстовом редакторе Microsoft Word (параметр «Текст DOC»); компьютерный набор должен быть выполнен без форматирования и переносов в текстовом формате ANSI, 14 кеглем, через 1,5 интервала между строками (двойной интервал машинописи).
4. Рисунки в виде графиков, диаграмм необходимо дополнить цифровыми данными в виде таблиц в программе Excel.
5. Рисунки в виде фотографий (гистограммы, эхограммы и др.) должны быть представлены отдельными файлами, а не вставленными в текст статьи. Формат файла для черно-белых рисунков BMP или GIF (расширение *.bmp, *.gif), для цветных рисунков и шкалы серого цвета – JPG (расширение *.jpg), разрешение 600 dpi (пиксели на дюйм);

- возможно использование сжатия ZIP, RAR или другого.
6. Подписи к рисункам располагаются после списка литературы. Каждый рисунок должен иметь общий заголовок, а затем объясняются все имеющиеся в нем цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, увеличение.
 7. Таблицы должны быть пронумерованы (сверху справа), иметь название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы.
 8. Все физические величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ. При подготовке статьи необходимо учесть правила использования символов, сокращений, условных обозначений и пр., рекомендованных комиссией по биохимической номенклатуре.
 9. Библиографический список должен включать не более 20 источников, для обзоров – не более 50. В список литературы не включают неопубликованные работы.
 10. Нумерацию источников литературы начинают с цифры 1. В тексте статьи ссылки даются в квадратных скобках в строгом соответствии с пристатейным списком литературы. Нумерация источников литературы определяется порядком их цитирования в тексте, а не по алфавиту.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

1. Лоскутова Е.Е., Базаркина О.В. Тенденции и структура спроса на препараты из лекарственных растений // Российские аптеки. – 2003. – №4. – С. 38–40.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

1. Аникин Б.А., Родкина Т.А. Логистика. – М.: Велби, Проспект, 2008. – 408 с.
2. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз / Под. ред. Долгушина И.И. – Екатеринбург, Медицина, 2001. – 279 с.
3. Растительные ресурсы России. Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 2. СПб – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – 513 с.

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

1. Орлов Ф.С. Анализ и стандартизация лекарственной формы с модифицированным высвобождением нового оригинального отечественного препарата дилепт: дис. ... канд. фарм. наук. – М.: ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. – 125 с.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы.

В редакцию статья направляется по электронной почте на адрес: journal@humanhealth.ru

Статьи, оформление которых не соответствует правилам, возвращаются авторам без рассмотрения редколлегией.

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >