



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. За время пандемии коронавирусной инфекции и выхода из сложной общемировой проблемы, носящей глобальный характер, нашей команде 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 уделяем большое внимание работе со странами, являющимися членами союзных с Российской Федерацией объединений: ЕАЭС, ШОС, БРИКС. 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 №2706-23

# 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)  
Ермолаева А.С., к.м.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., д.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

<b>ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>		<b>УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ</b>	
<b>РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ТАБЛЕТКАХ НИМЕСУЛИДА МЕТОДОМ ВЭЖХ-УФ</b>	<b>4</b>	<b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>	<b>36</b>
<b>А.А. Уразгалиева, Ю.В. Филиппов, С.Ю. Гармонов</b>		<b>Л.В. Шигарова, Е.В. Флисюк, А.В. Стрелкова</b>	
<b>КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ (ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ) КИСЛОТ В ЛИСТЬЯХ ЧЕРЕМУХИ ОБЫКНОВЕННОЙ (PRUNUS PADUS L.) И ЧЕРЕМУХИ МААКА (PRUNUS MAACKII RUPR.)</b>	<b>11</b>	<b>АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И СТРУКТУРЫ НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИМЕЮЩИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ</b>	<b>43</b>
<b>Н.Е. Чувиров, Н.В. Нестерова, О.В. Нестерова, А.А. Прокопов, Д.А. Доброхотов</b>		<b>С.М. Тарабукина</b>	
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ РОМАШКИ ЗОЛОТИСТОЙ MATRICARIA AUREA (LOEFL.) SCH. VIP. МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ</b>	<b>17</b>	<b>ПРОЕКТНАЯ МОДЕЛЬ УПРАВЛЕНИЯ НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ОБУЧАЮЩИХСЯ В ВЫСШЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ОБРАЗОВАНИИ</b>	<b>50</b>
<b>Р. Альхедер, Р. Мусса, Я.Ф. Копытько, М.М.А. Ал Зангилиги, С.Н. Суслина</b>		<b>Т.М. Литвинова, И.И. Галузина, Д.В. Бабаскин, Л.И. Бабаскина, И.Ю. Глазкова</b>	
<b>ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ</b>		<b>ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b>	
<b>ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НА ОСНОВЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	<b>24</b>	<b>АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ АЦИЛГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ</b>	<b>60</b>
<b>Е.Б. Никифорова, А.Г. Нечаева, Э.Э. Бейхчан, К.В. Гордеев, И.Ф. Чи-Тун-Жу</b>		<b>Н.В. Колотова, И.П. Рудакова</b>	
<b>РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НАНОБИОКОМПОЗИТА ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ</b>	<b>30</b>	<b>ОБЗОРЫ</b>	
<b>Г.Н. Ковальская, Е.С. Колмакова</b>		<b>АВРАН ЛЕКАРСТВЕННЫЙ (GRATIOLA OFFICINALIS L.) – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>64</b>
		<b>К.С. Дырина, Р.А. Абрамович, О.Г. Потанина</b>	
		<b>СПРЕИ – ДИЗАЙН ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>74</b>
		<b>А.С. Гуленков, П.Г. Мизина</b>	

# CONTENTS

---

---

## PHARMACEUTICAL ANALYSIS

### AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

#### DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHODS FOR DETERMINING IMPURITIES IN NIMESULIDE TABLETS BY HPLC-UV 4

A.A. Urazgalieva, Yu.V. Filippov,  
S.Yu. Garmonov

#### QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENOLCARBONIC (HYDROXYCINNAMIC) ACIDS IN THE LEAVES OF BIRD CHERRY (PRUNUS PADUS L.) AND BIRD CHERRY MAAK (PRUNUS MAACKII RUPR.) 11

N.E. Chuvirov, N.V. Nesterova,  
O.V. Nesterova, A.A. Prokopov,  
D.A. Dobrokhotov

#### THE STUDY OF THE TOTAL FLAVONOID CONTENT IN THE HERB *MATRICARIA AUREA* (LOEFL.) SCH. BIP. SPECTROPHOTOMETRY METHOD 17

Ranim Alkheder, Ramadan Mussa,  
Ya.F. Kopytko, Mariyam Alzangiligi, S.N. Suslina

## FORMULATION OF MEDICINES

#### OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF A COMBINED DENTAL GEL ON THE BASIS OF BIOPHARMACEUTICAL AND RHEOLOGICAL STUDIES 24

E.B. Nikiforova, A.G. Nechaeva,  
E.E. Beikhchan, K.V. Gordeev,  
I.F. Chi Tong Zhu

#### DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GEL PREPARATION BASED ON THE NANOBIOCOMPOSITE OF DIHYDROQUERCETIN AND ARABINOGALACTAN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY 30

G.N. Kovalskaya, E.S. Kolmakova

## PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

#### TOPICAL ISSUES OF DRUG TECHNOLOGY TRANSFER 36

L.V. Shigarova, E.V. Flisyuk,  
A.V. Strelkova

#### ANALYSIS OF THE ASSORTMENT AND PRESCRIPTION PATTERNS OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS 43

S.M. Tarabukina

#### PROJECT MODEL OF MANAGEMENT OF STUDENTS' RESEARCH ACTIVITIES IN HIGHER PHARMACY EDUCATION 50

T.M. Litvinova, I.I. Galuzina,  
D.V. Babaskin, L.I. Babaskina,  
I.Yu. Glazkova

## PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

#### ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY OF ACYLHYDRAZIDES OF 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS 60

N.V. Kolotova, I.P. Rudakova

## REVIEWS

#### PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND CHARACTERISTICS OF *GRATIOLA OFFICINALIS* FOR THE DEVELOPMENT OF DRUGS FOR ENTERAL ADMINISTRATION 64

K.S. Dyrina, R.A. Abramovich,  
O.G. Potanina

#### SPRAYS – PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT DESIGN (REVIEW) 74

A.S. Gulenkov, P.G. Mizina

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.72.45.001>

## РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ТАБЛЕТКАХ НИМЕСУЛИДА МЕТОДОМ ВЭЖХ-УФ

**А.А. Уразгалиева**, аспирант кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества, ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, [alsushka.urazgalieva-2011@mail.ru](mailto:alsushka.urazgalieva-2011@mail.ru)

**Ю.В. Филиппов**, канд. хим. наук, начальник исследовательского отдела, АО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, [filippov@tatpharm.ru](mailto:filippov@tatpharm.ru)

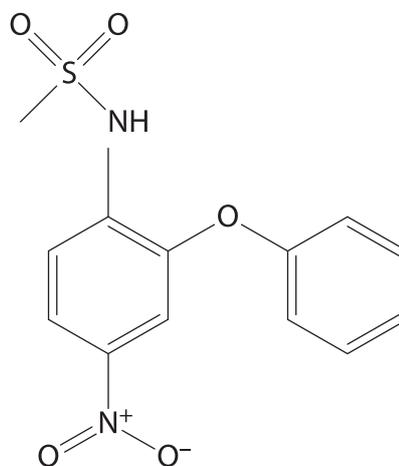
**С.Ю. Гармонов**, доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества, ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань, [serggar@mail.ru](mailto:serggar@mail.ru)

Представлена разработка и валидация методики определения примесей в новой лекарственной форме (дженерика) нимесулида в виде таблеток, диспергируемых в полости рта (100 мг), для осуществления их контроля качества с целью дальнейшей разработки нормативной документации на территории Российской Федерации. Подобраны хроматографические условия разделения компонентов лекарственной формы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием ультрафиолетового детектора (УФ). Проведена валидация разработанной методики по показателям: «специфичность», «предел количественного определения», «линейность», «правильность» и «прецизионность».

**Ключевые слова:** нимесулид, лекарственные препараты, высокоэффективная жидкостная хроматография, ВЭЖХ-УФ, валидация, контроль качества

Нимесулид является нестероидным противовоспалительным средством из класса сульфонанилидов, при этом он обладает выра-

женным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием [1,2]:



Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств (ЛС). Спектр патологических состояний, при которых применяются НПВП, чрезвычайно широк – от хронической мышечно-скелетной боли и различных форм острой боли до альгодисменореи [3]. При этом нимесулид широко применяется как противовоспалительное лекарственное средство в хирургической, травматологической и ортопедической практике.

Он ингибирует циклооксигеназу ЦОГ-1 именно в очаге воспаления и боли, что может иметь особое терапевтическое преимущество при отсутствии влияния на этот фермент в желудке и почках [4].

Однако небольшой выбор на отечественном фармацевтическом рынке препаратов нимесулида обуславливает ограничения к его более широкому клиническому применению с достаточной экономичностью и эффективностью. Появление качественных дженериков нимесулида позволит сделать современную противовоспалительную терапию более доступной для пациентов. Для обеспечения эффективности и безопасности применения ЛС – дженериков необходима разработка соответствующих методик контроля качества готовой лекарственной формы.

При стандартизации новой лекарственной формы (дженерика) одной из важнейших характеристик является ее чистота, определяемая таким показателем, как «примеси».

**Целью** настоящего исследования является разработка и валидация методики определения примесей нимесулида в лекарственном препарате методом ВЭЖХ-УФ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе использовали стандартный образец нимесулида (LGC); стандартный образец (СО) примеси С (LGC); стандартный образец примеси D (EP CRS); аммония дигидрофосфат (ACROS ORGANICS, Испания); аммиака раствор концентрированный (АО «Вектон», Россия); ацетонитрил (Merck, Германия).

Для изготовления опытной серии таблеток из фармацевтической субстанции нимесулида готовили таблетную массу. В состав таблетки входят: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, натрия крахмал гликолят (примогель), кремния диоксид коллоидный (аэросил), натрия сахаринат, ароматизатор,

табак, магния стеарат. Из полученной смеси прессовали таблетки.

Для определения примесей использовали систему ВЭЖХ LC-20 Prominace (Shimadzu, Япония) с УФ-детектором. Хроматографическое разделение выполняли на колонке Luna (2) (150 мм × 4,6 мм, 5 мкм). Элюирование осуществлялось в изократическом режиме. Подвижная фаза, состоящая из буферного раствора pH 7,0 и ацетонитрила в соотношении 65:35 об. %, подавалась со скоростью потока 1,5 мл/мин. Объем пробы составлял 20 мкл. Детектирование выполняли при длине волны 230 нм. Время анализа – 56 минут.

Буферный раствор pH 7,0 готовили следующим образом: 1,15 г аммония дигидрофосфата поместили в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворили в 900 мл воды, довели pH полученного раствора до  $7,0 \pm 0,1$  аммиака раствором концентрированным 25% и довели объем раствора водой до метки.

В качестве растворителя проб использовали смесь «вода – ацетонитрил» в соотношении 3:2, об. %.

Стандартный раствор нимесулида с концентрацией 0,002 мг/мл готовили путем растворения точной навески стандартного образца в растворителе. Раствор использовали свежеприготовленным.

*Методика определения.* Для определения примесей испытуемый раствор готовили следующим образом: около 0,40 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл ацетонитрила и встряхивают в течение 30 мин., доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр PTFE с диаметром пор не более 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. В качестве раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы используют смесь примесей С и D. Для проверки чувствительности хроматографической системы

используют раствор нимесулида в концентрации 0,0002 мг/мл.

Содержание любой единичной примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 2,5 \cdot 1 \cdot 100 \cdot G \cdot 100}{S_0 \cdot a \cdot 10 \cdot 25 \cdot 50 \cdot L \cdot 100} = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 0,02}{S_0 \cdot a \cdot L},$$

где S – площадь пика любой единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; S<sub>0</sub> – площадь пика нимесулида на хроматограмме раствора СО нимесулида; a<sub>0</sub> – навеска СО нимесулида, в миллиграммах; a – навеска порошка растертых таблеток, в граммах; G – средняя масса таблетки, в граммах; L – заявленное содержание нимесулида в таблетке, в миллиграммах; P – содержание основного вещества в СО нимесулида, в процентах.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В фармацевтической субстанции нимесулида нормируются следующие примеси: А (N-(2,4-динитро-6-феноксифенил)метансульфонамид); В (N-(2-феноксифенил)метансульфонамид); С (2-феноксанилин); D (4-нитро-2-феноксанилин); Е (N-метансульфонил-N-(2-феноксифенил)метансульфонамид); F (N-метансульфонил-N-(2-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид), имеющие технологическую и родственную природу.

Были проведены исследования по выбору оптимального состава подвижной фазы, скорости, температуры для наилучшего разделения примесей и компонентов плацебо. При этом подвижная фаза, состоящая из буферного раствора рН 7,0 и ацетонитрила (в соотношении 65:35 об. %), обеспечивала хорошее разделение действующего вещества и примесей при элюировании со скоростью 1,5 мл/мин

и объеме пробы 20 мкл. Оптимальной аналитической волной детектирования была выбрана длина волны 230 нм, соответствующая наиболее максимальному светопоглощению аналитов.

Валидацию аналитической методики определения примесей проводили согласно требованиям ГФ XIV [5,6].

Подтверждение *специфичности* проводили сравнением хроматограмм растворителя, раствора плацебо, стандартного раствора, раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствора примесей нимесулида (рис. 1–5). Специфичность аналитической методики считается доказанной, если на хроматограмме раствора плацебо отсутствуют пики в районе выхода пика действующего вещества препарата и его примесей и выполняются все условия пригодности хроматографической системы. Вспомогательные компоненты, используемые при производстве лекарственного препарата, не имеют мешающего влияния при определении.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику нимесулида на хроматограмме СО нимесулида, не менее 5000 теоретических тарелок; фактор асимметрии

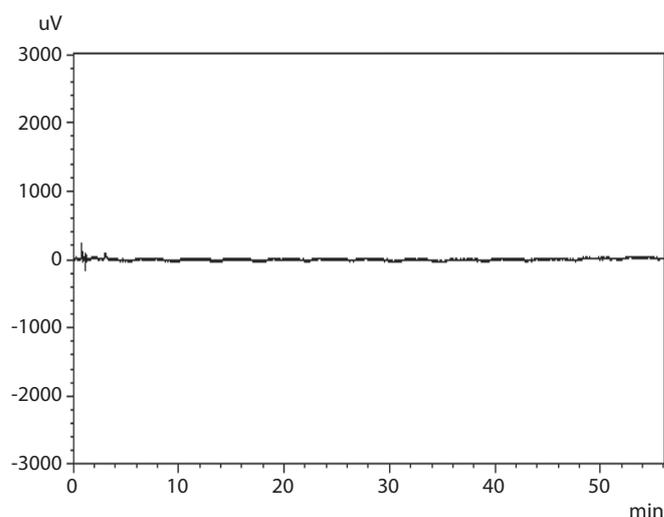
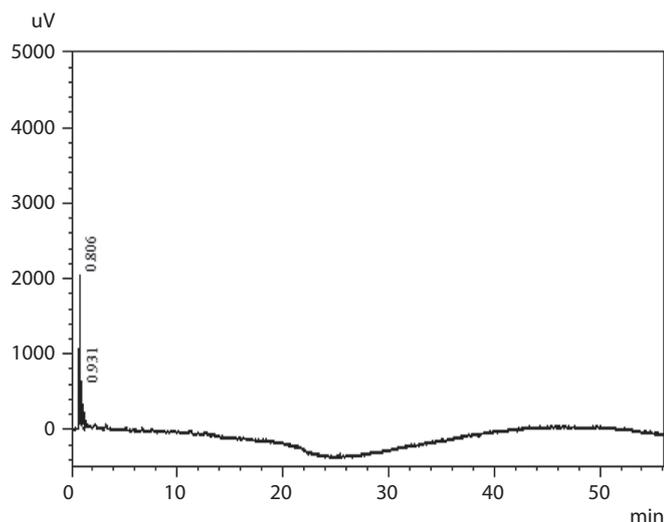
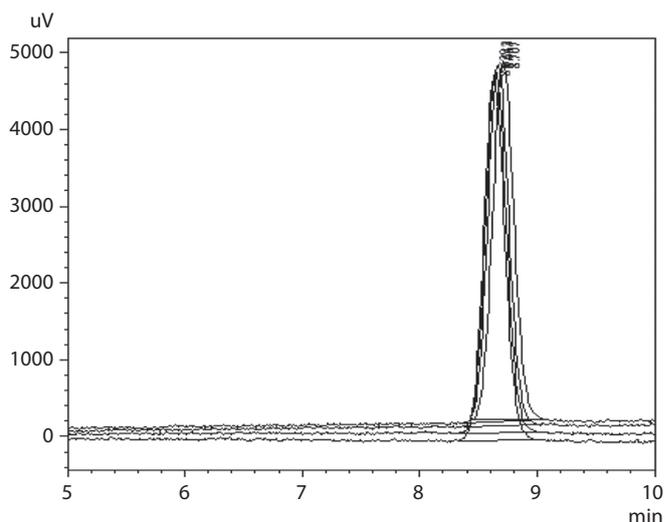


РИС. 1. Хроматограмма растворителя



**РИС. 2.** Хроматограмма раствора плацебо



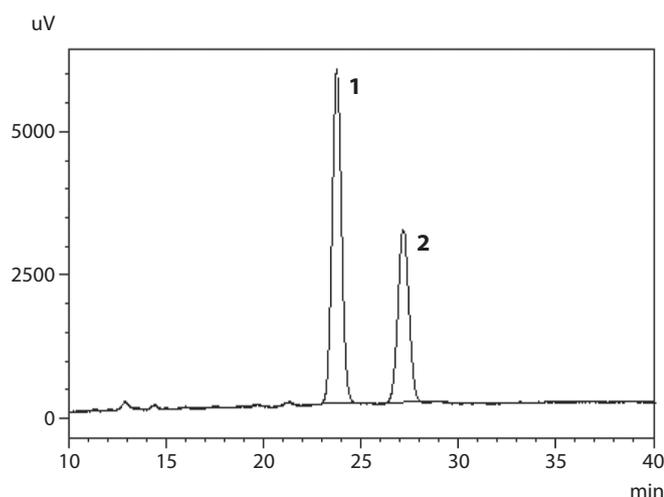
**РИС. 3.** Хроматограмма раствора стандартного образца нимесулида

пика нимесулида на хроматограмме раствора СО нимесулида от 0,8 до 2,0;

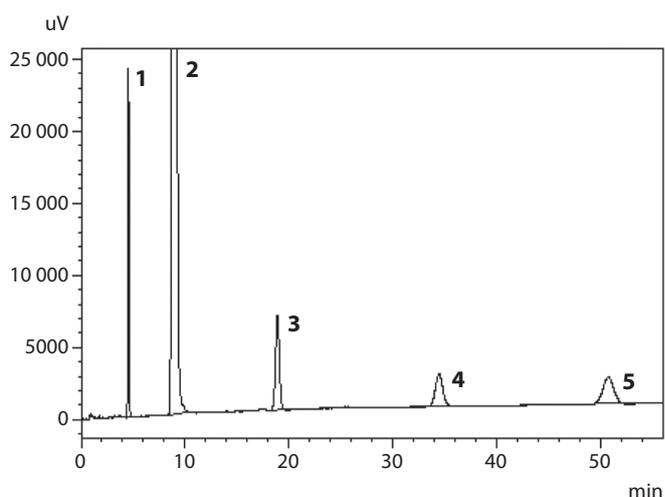
- разрешение (R) между пиками примеси С и примеси D на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы не менее 2,0;
- отношение сигнал/шум для пика нимесулида на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы не менее 10;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков нимесулида на пяти хроматограммах раствора СО нимесулида не более 2,0%.

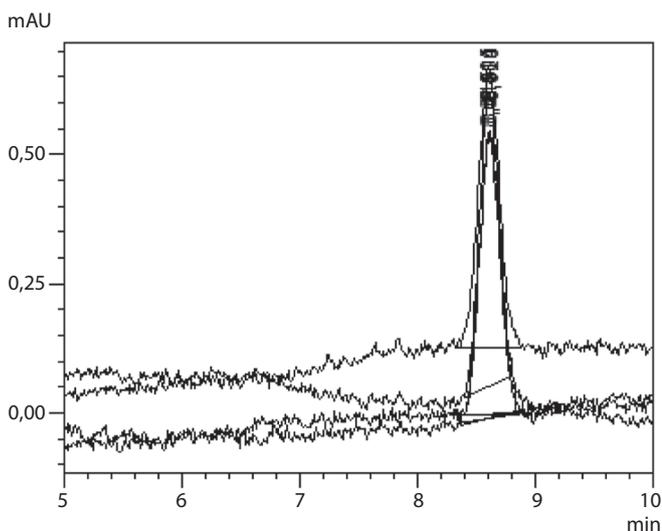
Согласно полученным данным, параметр «специфичность» соответствует заявленным критериям приемлемости, удовлетворяются требования пригодности хроматографической системы, на хроматограмме растворителя и плацебо отсутствуют пики в районе выхода пика нимесулида и его примесей.



**РИС. 4.** Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы: 1 – примесь С, 2 – примесь D



**РИС. 5.** Хроматограмма раствора примесей нимесулида: 1 – примесь А, 2- нимесулид, 3 – примесь В, 4 – примесь Е, 5 – примесь F



**РИС. 6.** Хроматограмма раствора при проверке чувствительности хроматографической системы

**Предел количественного определения.** Определяли отношение сигнал/шум раствора наименьшей концентрации (рис. 6). Предел количественного определения нимесулида составляет 0,02%. Отношение сигнал/шум составляет от 15 до 19. Относительное стандартное отклонение 6 измерений площадей пиков нимесулида составляет 6,1. Согласно полученным данным, параметр «предел количествен-

ного определения» соответствует заявленным критериям приемлемости.

**Линейность.** Проводили анализ семи образцов стандартных растворов с соответствующими концентрациями, растворы хроматографировали не менее трех раз. Градуировку проводили методом абсолютной калибровки. Линейная градуировочная зависимость отношения площади пиков от их концентраций описывается уравнениями регрессии с хорошим коэффициентом корреляции: 0,9988. Критерием приемлемости являлся коэффициент корреляции  $r > 0,99$ .

**Правильность** разрабатываемой методики оценивали методом «введено – найдено». Испытание проводили на 9 независимых образцах. В качестве критериев приемлемости выбрали следующие: средняя степень извлечения для определения примесей от 90% до 110% (100% концентрация); относительное стандартное отклонение  $\leq 4,0\%$  (табл. 1).

Для оценки **прецизионности** методики по параметру «повторяемость» («сходимость») было проанализировано шесть образцов одним химиком в течение 1 дня на одном приборе. Для подтверждения **внутрилабораторной**

Таблица 1

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НИМЕСУЛИДА В МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРАХ**

№	Заложено, мг	Найдено		Метрологические характеристики
		мг	%	
1	0,00168	0,00167	99,41	$t(95\%, 8) = 2,31$ $\bar{x}, \% = 99,13$ $s^2 = 0,1739$ $s = 0,4171$ $s_{\bar{x}} = 0,1390$ $\pm \Delta \bar{x} = 0,3211$ $RSD, \% = 0,42$ $RSD_{\bar{x}}, \% = 0,14$
2	0,00168	0,00167	99,35	
3	0,00168	0,00167	99,13	
4	0,00210	0,00208	99,21	
5	0,00210	0,00209	99,68	
6	0,00210	0,00209	99,71	
7	0,00252	0,00252	100,00	
8	0,00252	0,00252	99,94	
9	0,00252	0,00253	100,41	

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ОБРАЗЦАХ**

Первая серия измерений		Вторая серия измерений	
№ измерения	Содержание примесей, %	№ измерения	Содержание примесей, %
	Любая единичная примесь		Любая единичная примесь
<i>исполнитель № 1</i>		<i>исполнитель № 1</i>	
1	0,012	1	0,012
2	0,011	2	0,011
3	0,011	3	0,011
<i>исполнитель № 2</i>		<i>исполнитель № 2</i>	
1	0,012	1	0,011
2	0,011	2	0,011
3	0,011	3	0,011
среднее значение, %	0,011	среднее значение, %	0,011
стандартное отклонение	0,0004	стандартное отклонение	0,0004
RSD, %	3,76	RSD, %	3,52

прецизионности было проанализировано по 6 образцов двумя химиками в разные дни на разном оборудовании (табл. 2). Критерий приемлемости – относительное стандартное отклонение результатов шести определений каждого сотрудника лаборатории должно быть не более 4,0%.

Согласно проведенным исследованиям, была разработана методика определения примесей в лекарственном препарате «Нимесулид таблетки, диспергируемые в полости рта, 100 мг», метрологические характеристики которой удовлетворяют заявленным критериям для фармацевтического анализа.

**ВЫВОДЫ**

1. При использовании метода обращенно-фазовой ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектированием разработана методика определения

примесей в лекарственном препарате нимесулида с целью обеспечения контроля качества выпускаемой продукции. Установлены оптимальные условия хроматографических определений примесей нимесулида.

2. Проведена валидация разработанной методики. Согласно полученным результатам, разработанная методика определения примесей нимесулида в лекарственном препарате удовлетворяет требованиям ОФС 1.1.0012.15 ГФ XIV «Валидация аналитической методики» по показателям: «специфичность», «предел количественного определения», «линейность», «правильность», «сходимость» и «внутрилабораторная прецизионность».

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Manju K. Nair. A clinical study on nimesulide hepatotoxicity / K. Nair Manju, M.N. Rema,

- K.T. Shenoy // International Journal of Research in Medical Sciences. 2018. V. 6(11). P. 3523–3526.*
2. Греченков А.С. Нимесулид как препарат выбора при лечении боли в амбулаторной практике / А.С. Греченков, Е.Н. Кондрашенко, А.В. Бутров // *Амбулаторная хирургия. 2016. №3–4. С. 63–64.*
  3. *Vein J.R., Botting R.M. Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors. – London: William Harvey Press, 2001. P. 524–540.*
  4. *Davis R. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy / R. Davis, R.N. Brogden // Drugs. 1994. V. 48. №3. P. 431–454.*
  5. *Валидация аналитических методик. ОФС.1.1.0012.15. Государственная фармакопея Российской Федерации. 2018. 14-е изд. Т. 1. С. 276–288.*
  6. *Нежиховский Г.П. Валидация аналитических методик. – СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. – 312 с.*

## DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHODS FOR DETERMINING IMPURITIES IN NIMESULIDE TABLETS BY HPLC-UV

**A.A. Urazgalieva<sup>1</sup>, Yu.V. Filippov<sup>2</sup>, S.Yu. Garmonov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia*

<sup>2</sup> *JSC "Tatkhimpharmpreparaty", Kazan, Russia*

*The paper presents the development and validation of methods for determining impurities in a new dosage form (generic) of nimesulide in the form of tablets dispersed in the oral cavity (100 mg) to control their quality in order to further develop regulatory documentation in the Russian Federation. Chromatographic conditions were selected for the separation of the components of the dosage form by high-performance liquid chromatography (HPLC) using an ultraviolet detector (UV). The developed methods were validated according to the following indicators: "specificity", "limit of quantitation", "linearity", "accuracy" and "precision".*

**Keywords:** nimesulide, drugs, high-performance liquid chromatography, HPLC-UV, validation, quality control

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.77.36.002>

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ (ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ) КИСЛОТ В ЛИСТЬЯХ ЧЕРЕМУХИ ОБЫКНОВЕННОЙ (*PRUNUS PADUS L.*) И ЧЕРЕМУХИ МААКА (*PRUNUS MAACKII RUPR.*)

**Н.Е. Чувиров**, кафедра химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», nekish27@gmail.com

**Н.В. Нестерова**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», nesterova\_n\_v\_1@staff.sechenov.ru

**О.В. Нестерова**, доктор фарм. наук, профессор кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», nesterova\_o\_v@staff.sechenov.ru

**А.А. Прокопов**, доктор хим. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и биотехнологической химии ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», prokороваa1543@mail.ru

**Д.А. Доброхотов**, канд. фарм. наук, доцент кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», dobrokhotov\_d\_a@staff.sechenov.ru

Учитывая научный интерес к изучению состава биологически активных веществ листьев черемухи обыкновенной и маака, авторами проведена количественная оценка содержания фенолкарбонových кислот в пересчете на кислоту хлорогеновую для листьев данных видов, собранных в Ботаническом саду ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2022 году, а также листьев черемухи обыкновенной, заготовленных от дикорастущих деревьев в смешанных лесах Московской и Тверской областей, и листьев черемухи маака сорта Amber Beauty, интродуцированных в Москве. В ходе проведенного анализа установлено содержание фенолкарбонových кислот, составившее максимально 5,53% для листьев черемухи маака и 5,14% для листьев черемухи обыкновенной. Для оценки влияния таких факторов, как концентрация экстрагента и степень

измельченности сырья, авторами были проведены анализы с использованием в качестве экстрагента спирта этилового разных концентраций и с разным измельчением исследуемых образцов.

Авторы отмечают наибольший выход фенолкарбонových кислот при использовании спирта этилового 70% для всех исследуемых образцов листьев черемухи.

Анализ влияния измельченности показал, что наибольший выход фенолкарбонových кислот может быть получен при размере частиц листьев черемухи 1 мм, незначительно уступают по выходу образцы, измельченные до размера частиц 2 мм и менее 1 мм. Однако, учитывая наличие в листьях черемухи легкоокисляемых веществ полифенольной природы, на наш взгляд, нецелесообразно столь тонкое измельчение. Оптимальным следует

*признать степень измельчения сырья до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм.*

**Ключевые слова:** хлорогеновая кислота, количественное определение, спектрофотометрия, листья, черемуха обыкновенная, черемуха маака

В течение длительного времени черемуха рассматривалась ботаниками как отдельный род в семействе Розовые (Rosaceae) или подрод рода Слива (Prunus). В настоящее время в международном ботаническом сообществе виды черемухи относят к роду Слива. Черемухи видов обыкновенная и маака широко распространены в РФ в пределах своих ареалов. Так, черемуха обыкновенная произрастает в диком виде в лесной и лесостепной зонах европейской части страны, Западной и Восточной Сибири, на Кавказе, черемуха маака встречается на Дальнем Востоке, в Приморском крае, Амурской области. Оба вида легко культивируются, являются декоративными растениями, часто используемыми в аллейных посадках. Плоды и листья черемухи издавна используются в народной медицине в качестве вяжущего, противодиарейного, противовоспалительного, потогонного средства. Народы Закавказья использовали отвар листьев черемухи обыкновенной при болезнях легких [1].

В качестве лекарственного растительного сырья в РФ разрешено использование плодов черемухи обыкновенной, качество которых регламентируется ФС 2.5.0049.15 «Черемухи обыкновенной плоды». Однако в последние годы интерес исследователей вызывает изучение нефармакопейных видов черемухи, образующих в РФ значительные сырьевые массивы и содержащих существенное количество биологически активных веществ, что позволяет рассматривать данные виды в качестве потенциального растительного сырья,

позволяющего получать отечественные инновационные лекарственные средства [2–4]. На наш взгляд, интересным и перспективным направлением научных исследований является изучение состава биологически активных веществ и оценка перспективности использования листьев черемух видов, широко распространенных в РФ.

**Цель** работы – анализ количественного содержания фенолкарбоновых кислот в пересчете на хлорогеновую в листьях черемухи обыкновенной и маака и оценка влияния ряда факторов на общий выход фенолкарбоновых кислот.

## ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для количественного определения фенолкарбоновых кислот в пересчете на кислоту хлорогеновую использовали листья черемухи обыкновенной и черемухи маака, собранные в Ботаническом саду ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2022 году. Также в исследовании использовались листья черемухи обыкновенной, заготовленные от дикорастущих деревьев в смешанных лесах Московской и Тверской области, и листья черемухи маака сорта Amber Beauty, интродуцированные в Москве. Спектрофотометрическое исследование было выполнено на приборе Specord в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм в диапазоне длин волн 240–500 нм. Статистическую обработку осуществляли по методике, описанной в ГФ РФ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По литературным данным, хлорогеновая (3-кофеилхинная) кислота, входящая в комплекс фенолкарбоновых кислот листьев черемухи, обладает выраженным антиоксидантным действием, превосходящим аналогичные показатели нарингенина в 27 раз. Способна

ингибировать биосинтез лейкотриенов вследствие инактивации липоксигеназ, окисляющих арахидоновую кислоту. Действие хлорогеновой кислоты проявляется в снижении концентраций малонового диальдегида в плазме крови в составе липопротеинов низкой плотности. Проявляет выраженную антимикробную активность в отношении штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка [5].

В связи с этим нами предприняты исследования по количественному определению фенолкарбоновых кислот в листьях черемухи обыкновенной и маака в пересчете на хлорогеновую методом прямой спектрофотометрии.

В процессе проводимого эксперимента нами изучены условия экстракции фенолкарбоновых кислот в зависимости от экстрагента,

степени измельченности, времени экстрагирования, соотношения сырья и экстрагента.

При выборе оптимальной концентрации экстрагента использовали этанол следующих концентраций: 20%, 45%, 70%, и 95%. Около 1 г (точная навеска) измельченных высушенных листьев черемухи исследуемых видов помещали в конического колбу емкостью 200 мл, прибавляли весь объем используемого экстрагента. Затем колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали при умеренном кипении на водяной бане в течение 30 минут. Извлечение охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу емкостью 100 мл так, чтобы избежать попадания частиц сырья на фильтр. Извлечения доводили до метки

Таблица 1

**ВЫХОД ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ ИСПОЛЬЗУЕМОГО ЭКСТРАГЕНТА**

Концентрация спирта, %		20%	45%	70%	95%
Содержание фенолкарбоновых кислот в пересчете на хлорогеновую, %	Листья черемухи обыкновенной, заготовленные в Ботаническом саду ПМГМУ им. И.М. Сеченова	3,24±0,17	3,65±0,13	3,98±0,21	2,99±0,16
	Листья черемухи маака, заготовленные в Ботаническом саду ПМГМУ им. И.М. Сеченова	3,55±0,12	3,94±0,16	4,29±0,218	3,08±0,11
	Листья черемухи обыкновенной, заготовленные от дикорастущих деревьев в Московской области	3,17±0,21	3,44±0,19	3,87±0,20	2,80±0,18
	Листья черемухи обыкновенной, заготовленные от дикорастущих деревьев в Тверской области	3,29±0,13	3,56±0,21	4,08±0,19	3,11±0,20
	Листья черемухи маака, заготовленные от сортовых деревьев Amber Beauty	3,62±0,17	4,13±0,21	4,42±0,18	3,19±0,16

этанолом соответствующей концентрации (раствор А). 1 мл раствора А помещали в колбу объемом 25 мл и доводили объем до метки соответствующим раствором этанола и перемешивали (раствор Б). Оптическую плотность раствора Б измеряли на спектрофотометре Specord при длине волны 330±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали спирт используемой концентрации. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Содержание фенолкарбоновых кислот (в пересчете на хлорогеновую кислоту) рассчитывали по формуле:

$$X, \% = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot 1 \cdot (100 - W)}$$

где А – оптическая плотность раствора Б; 100 и 25 – объемы мерных колб, используемых при анализе, мл;  $A_{1\text{ см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при длине волны 330 нм, равный 507; а – навеска сырья, г; 1 – объем извлечения, взятый для анализа, мл; W – влажность сырья, %.

Наибольший выход фенолкарбоновых кислот нами отмечен при использовании спирта этилового 70% для всех исследуемых образцов (данные табл. 1). При этом максимальное содержание фенолкарбоновых кислот при использовании экстрагента 70% спирта этилового выявлено в листьях черемухи маака, заготовленных от сортовых деревьев Amber Beauty, что на 12,44% выше выхода, полученного при использовании аналогичного

Таблица 2

**ВЫХОД ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕЛЬЧЕННОСТИ ЛИСТЬЕВ ЧЕРЕМУХИ**

Размер частиц, мм		<1	1	2	4
Содержание фенолкарбоновых кислот в пересчете на хлорогеновую, %	Листья черемухи обыкновенной, заготовленные в Ботаническом саду ПМГМУ им. И.М. Сеченова	4,36±0,16	4,41±0,19	4,23±0,20	3,96±0,16
	Листья черемухи маака, заготовленные в Ботаническом саду ПМГМУ им. И.М. Сеченова	4,56±0,11	4,63±0,18	4,49±0,21	4,26±0,15
	Листья черемухи обыкновенной, заготовленные от дикорастущих деревьев в Московской области	4,41±0,21	4,53±0,19	4,39±0,20	3,88±0,18
	Листья черемухи обыкновенной, заготовленные от дикорастущих деревьев в Тверской области	4,89±0,13	5,14±0,21	4,88±0,19	4,11±0,20
	Листья черемухи маака, заготовленные от сортовых деревьев Amber Beauty	5,20±0,17	5,53±0,21	5,12±0,18	4,39±0,16

экстрагента для сырья листьев черемухи обыкновенной, заготовленных в смешанных лесах Московской области.

При определении оптимальной степени дисперсности листьев черемухи обыкновенной и маака измельчали, просеивали через сито, брали навески с размером частиц менее 1 мм, 1 мм, 2 мм, 4 мм. Для анализа использовалась приведенная выше методика количественного определения. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70%, позволивший получить максимальный выход в предыдущем исследовании. Результаты исследований представлены в табл. 2.

В ходе эксперимента было обнаружено, что наибольший выход фенолкарбоновых кислот достигается при размере частиц листьев черемухи 1 мм, незначительно уступают по выходу образцы, измельченные до размера частиц 2 мм и менее 1 мм. Однако, учитывая наличие в листьях черемухи легкоокисляемых веществ полифенольной природы, на наш взгляд, нецелесообразно столь тонкое измельчение, увеличивающее удельную поверхность сырья и способствующее снижению сроков хранения вследствие процессов окисления (табл. 2). Оптимальным следует признать степень измельчения сырья до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм.

Полученные данные могут быть использованы для корректировки методики количественного определения суммарного содержания фенолкарбоновых кислот в пересчете на кислоту хлорогеновую для листьев черемухи с конкретизацией степени измельчения листьев на этапе пробоподготовки и использованием в качестве экстрагента спирта этилового 70%.

## ВЫВОДЫ

В ходе исследования проведена количественная оценка содержания фенолкарбоновых кислот в пересчете на кислоту хлороге-

новую для листьев черемухи обыкновенной и черемухи маака, собранных в Ботаническом саду ПМГМУ им. И.М. Сеченова в 2022 году, а также листьев черемухи обыкновенной, заготовленных от дикорастущих деревьев в смешанных лесах Московской и Тверской области и листьев черемухи маака сорта Amber Beauty, интродуцированных в Москве. В ходе проведенного анализа выявлена сопоставимость количественного содержания фенолкарбоновых кислот в исследуемом сырье. Для оценки влияния таких факторов, как концентрация экстрагента и степень измельченности сырья, авторами были проведены анализы с использованием в качестве экстрагента спирта этилового разных концентраций и с разным измельчением исследуемых образцов.

Наибольший выход фенолкарбоновых кислот нами отмечен при использовании спирта этилового 70% для всех исследуемых образцов листьев черемухи.

Анализ влияния измельченности показал, что наибольший выход фенолкарбоновых кислот может быть получен при размере частиц листьев черемухи 1 мм, незначительно уступают по выходу образцы, измельченные до размера частиц 2 мм и менее 1 мм. Однако, учитывая наличие в листьях черемухи легкоокисляемых веществ полифенольной природы, на наш взгляд, нецелесообразно столь тонкое измельчение. Оптимальным следует признать степень измельчения сырья до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кадаев Г.Н. *Лекарственные растения Карачаево-Черкесии*. – Черкасск. 1963, – 119 с.
2. Писарев Д.И., Новиков О.О., Безменова М.Д., Томчаковская Е.А. Скоропудов В.Н., Нетребенко Н.Н., Халикова М.А., Автина Н.В.

- Изучение черемухи поздней (*Padus serotina* (Ehrh) Agardn) как перспективного источника биологически активных полифенолов // Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация». 2010. №3, с. 45–49.
3. Кузьмичева Н.А., Михайлова И.В., Иванова Е.В., Филиппова Ю.В., Винокурова Н.В., Воронкова И.П., Шостак Е.И., Таренкова И.В. Полифенольные соединения черемухи виргинской (*Padus virginiana* Mill.) // Международный научно-исследовательский журнал 2021, №7(97), часть 1, с. 189–194.
  4. Царенко Н.А. Фенольные соединения плодов некоторых растений видов *Padus* и *Cerasus* (*Rosaceae*) // Вестник КрасГАУ, 2010, №3, с. 49–53.
  5. Левицкий А.П., Вертикова Е.К., Селиванская И.А. Хлорогеновая кислота: биохимия и физиология // Мікробіологія і біотехнологія, 2010, №2, с. 6–20.

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENOLCARBOXYLIC (HYDROXYCINNAMIC) ACIDS IN THE LEAVES OF BIRD CHERRY (*PRUNUS PADUS* L.) AND BIRD CHERRY MAACK (*PRUNUS MAACKII* RUPR.)

**N.E. Chuvirov<sup>1</sup>, N.V. Nesterova<sup>1</sup>, O.V. Nesterova<sup>1</sup>, A.A. Prokopov<sup>2</sup>, D.A. Dobrokhotov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

*Given the scientific interest in the study of the composition of biologically active substances in the leaves of bird cherry and maack, the authors carried out a quantitative assessment of the content of phenolcarboxylic acids in terms of chlorogenic acid for the leaves of these species, collected in the Botanical Garden of PMSMU named after I.M. Sechenov in 2022, as well as the leaves of bird cherry, harvested from wild trees in mixed forests of the Moscow and Tver regions and the leaves of bird cherry maack variety Amber Beauty, introduced in Moscow. In the course of the analysis, the content of phenolcarboxylic acids was established, which amounted to a maximum of 5.53% for bird cherry leaves and 5.14% for bird cherry leaves. To assess the influence of such factors as the concentration of the extractant and the degree of grinding of raw materials, the authors carried out analyzes using ethyl alcohol of different concentrations as an extractant and with different grinding of the studied samples.*

*The authors note the highest yield of phenolcarboxylic acids when using ethyl alcohol 70% for all studied samples of bird cherry leaves.*

*An analysis of the influence of grinding showed that the highest yield of phenolcarboxylic acids can be obtained with a particle size of bird cherry leaves of 1 mm, samples crushed to a particle size of 2 mm and less than 1 mm are slightly inferior in yield. However, taking into account the presence of easily oxidized substances of a polyphenolic nature in bird cherry leaves, in our opinion, such fine grinding is impractical. The degree of grinding of raw materials to the size of particles passing through a sieve with a hole diameter of 2 mm should be recognized as optimal.*

**Keywords:** chlorogenic acid, quantitative analysis, spectrophotometry, herb, Canadian goldenrod, *Solidago canadensis* L.

УДК 615.322: 582.998.2: 535.243.25

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.48.33.003>

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ РОМАШКИ ЗОЛОТИСТОЙ *MATRICARIA AUREA* (LOEFL.) SCH. VIP. МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

**Р. Альхедер**, аспирант кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, [1042205181@pfur.ru](mailto:1042205181@pfur.ru)

**Р. Мусса**, канд. фарм. наук, доцент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, [mussa-r@rudn.ru](mailto:mussa-r@rudn.ru)

**Я.Ф. Копытько**, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, [kopytko@mail.ru](mailto:kopytko@mail.ru)

**М.М.А. Ал Зангилиги**, аспирант кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, [mariam.salih@mail.ru](mailto:mariam.salih@mail.ru)

**С.Н. Суслина**, доктор фарм. наук, зав. кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва, [suslina-sn@rudn.ru](mailto:suslina-sn@rudn.ru)

Проведено изучение содержания суммы флавоноидов в перспективном лекарственном растении для системы фармацевтического обеспечения Сирийской Арабской Республики – ромашке золотистой (*Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip.), широко распространенной в Ближневосточном регионе и применяющейся в традиционной медицине как противовоспалительное, антимикробное средство. Предложена методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин с помощью спектрофотометрии после реакции комплексообразования с алюминия хлоридом, определено количественное содержание суммы флавоноидов в различных образцах растения, которое составляет от 1,65% до 3,12%, и его частях – листьях, цветках, стеблях, надземной части целиком. Выявлено, что вся надземная часть проанализированного образца ромашки золотистой содержит 2,21% суммы флавоноидов в пересчете на рутин; мак-

симальное накопление суммы флавоноидов в пересчете на рутин наблюдается в листьях (3,92%), несколько меньше – в цветках (3,05%), более чем в два раза ниже – в стеблях (1,26%). Полученные результаты будут использованы при стандартизации ЛРС ромашки золотистой.

**Ключевые слова:** *Matricaria aurea* (L.), флавоноиды, спектрофотометрия

В настоящее время в Сирийской Арабской Республике (САР) наблюдается сокращение импорта лекарств и сырья для их получения. В связи с этим возникла необходимость увеличения ассортимента лекарственного растительного сырья отечественного происхождения, что обусловлено его доступностью и низкой себестоимостью.

С давних пор в традиционной медицине Сирии используют препараты растительного

происхождения. За последние годы доля этих препаратов на фармацевтическом рынке Сирии значительно увеличилась, они эффективны, имеют меньше побочных эффектов и больше подходят для длительного применения [1]. Несмотря на разнообразие и богатство флоры САР, популярность использования в традиционной арабской медицине лекарственных растений и их состав мало изучены [2]. Поэтому актуальным является поиск новых источников лекарственного растительного сырья (ЛРС), изучение биологически активных соединений (БАС) и стандартизация [3,4].

Среди лекарственных растений, используемых в традиционной медицине Сирии, большое значение имеют растения рода *Matricaria* spp. (L.) [5]. В Ближневосточном регионе одним из наиболее распространенных видов этого рода является ромашка золотистая *Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip. [6], широко используемая в терапии различных воспалительных заболеваний как противовоспалительное, антимикробное средство, при этом ее состав изучен недостаточно.

Ромашка золотистая содержит эфирное масло, проявляющее противовоспалительный, противогрибковый, антибактериальный и антиоксидантный эффекты [7]. Выявлены различные фармакологические эффекты как эфирного масла, так и различных извлечений из сырья *Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip., спазмолитический, болеутоляющий, репаративный, антимикробный, противораковый [8–10]. При первичной оценке фрагмента метаболома ромашки сирийской с помощью качественных реакций, методом ТСХ и спектрофотометрии выявлены БАС фенольного происхождения – флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты и дубильные соединения, а также терпеноиды, гликозиды и аминокислоты. Приблизительная оценка накопления фенольных соединений в различных частях растения с помощью спектрофотометрии

после образования комплекса с алюминия хлоридом показала, что извлечения из ЛРС характеризуются выраженным максимумом поглощения около  $412 \pm 3$  нм, совпадающим с таковым рутина, при этом интенсивность максимума выше у извлечений из листьев и цветков [11].

**Целью** работы является исследование количественного содержания суммы флавоноидов в лекарственном растительном сырье ромашки золотистой разных серий, а также сравнительное изучение накопления флавоноидов в различных частях одного и того же растения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Объектом исследования* является высушенная трава ромашки золотистой *Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip., заготовленная во время цветения в апреле 2020–2021 годов в регионе Дамаска (САР). Сушку сырья осуществляли воздушно-теневым способом, разложив собранные растения тонким слоем под навесами вдали от прямых солнечных лучей. Хранение ЛРС осуществляли в соответствии с методиками Государственной фармакопеи РФ XIV издания ОФС.1.5.1.0001.15 [12]. Влажность высушенного сырья составляет не более 6,34%.

*Испытуемый раствор.* Около 1 г (точная навеска) ЛРС, измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм, помещают в коническую колбу со шлифом объемом 150 мл, прибавляют 50 мл 70% спирта и взвешивают с погрешностью  $\pm 0,01$  г, присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 ч. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры и взвешивают, при необходимости доводят содержимое колбы спиртом 70% до первоначальной массы. Полученное извлечение фильтруют в колбу

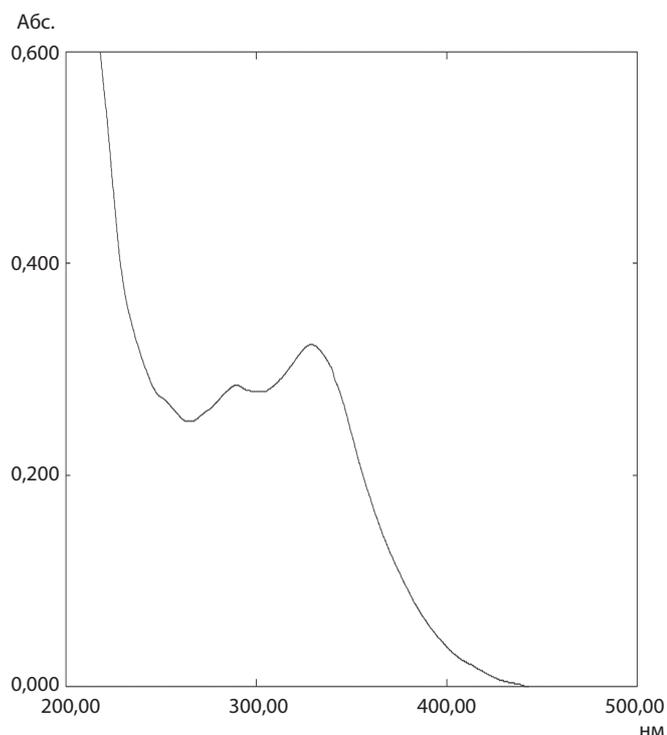
объемом 50 мл через бумажный складчатый фильтр.

*Раствор СО рутина.* Около 0,01 г (точная навеска 0,0125 г) рутина (CAS 153-18-4) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 70%, доводят до метки этим же растворителем и перемешивают.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин определяли на двулучевом спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония) с помощью метода дифференциальной спектрофотометрии после реакции комплексообразования с хлоридом алюминия (III).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При первичной оценке содержания фенольных веществ наряду с качественными реакциями и ТСХ [10] осуществлена регистрация спектра разведения испытуемого раствора из травы ромашки золотистой в спирте 70%

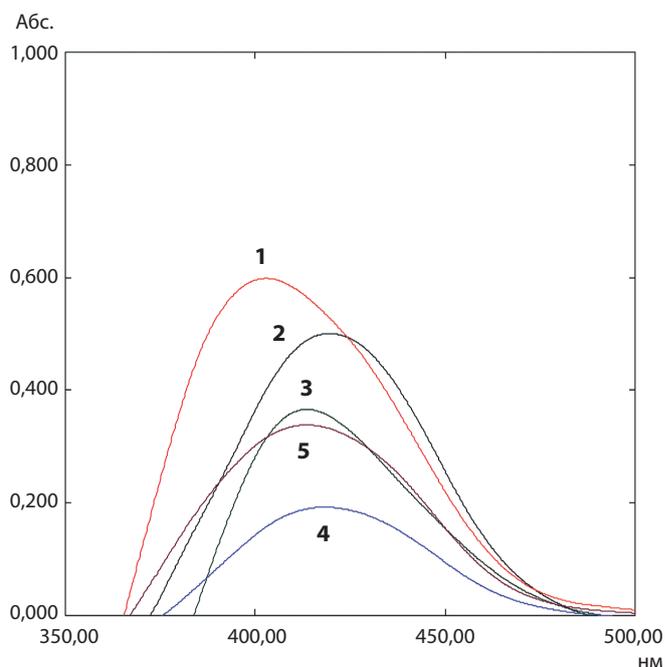


**РИС. 1.** Спектр поглощения в УФ-области извлечения из травы ромашки золотистой

в соотношении 1:100 в УФ-области спектра (рис. 1).

Спектр поглощения полученного извлечения в области от 250 нм до 400 нм имеет максимумы при 289 и 328 нм, что свидетельствует о присутствии веществ фенольной природы – флавоноидов, дубильных веществ и фенолкарбоновых кислот. Также зарегистрированы УФ-спектры спиртовых извлечений из ЛРС ромашки золотистой после комплексообразования с раствором алюминия хлорида. Эта реакция является селективной для флавоноидов и дает батохромный сдвиг спектра в длинноволновую область, что позволяет отделить эти фенольные соединения от большой группы сопутствующих веществ. Спектры извлечений из ЛРС характеризуются максимумами в диапазоне длин волн 405–415 нм (рис. 2), максимум поглощения комплекса рутина с алюминия хлоридом находится при длине волны  $410 \pm 5$  нм, которая выбрана в качестве аналитической.

Количественное определение проводили по следующей методике: в две мерные



**РИС. 2.** Спектры поглощения извлечений из листьев (1), цветков (2), травы (3), стеблей (4), раствора СО рутина (5) после комплексообразования с алюминия хлоридом

колбы вместимостью 25 мл помещают по 1 мл испытуемого раствора; в первую колбу прибавляют 3 мл 3% раствора алюминия хлорида в 70% спирте, а во вторую – одну каплю 3% уксусной кислоты и доводят объем растворов в обеих колбах спиртом этиловым 70% до метки. Через 40 минут измеряют оптическую плотность раствора из первой колбы в максимуме поглощения при длине волны  $410 \pm 2$  нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют раствор из второй колбы. Параллельно измеряют оптическую плотность 1 мл раствора РСО рутина, приготовленного аналогично испытуемому раствору.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в ЛРС в % (X, %) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 50 \cdot 25 \cdot 1 \cdot 100 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100 \cdot (100 - W)} = \frac{A \cdot a_0 \cdot P \cdot 200}{A_0 \cdot a \cdot (100 - W)},$$

где  $A_0$  – оптическая плотность раствора СО рутина;  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $a_0$  – навеска СО рутина, г;  $a$  – навеска сырья, г;  $W$  – потеря в массе при высуши-

вании, %;  $P$  – содержание основного вещества в СО рутина, %.

Выявлено, что спектры извлечений из различных частей растения имеют отличия в положении максимума (величине сдвига полосы поглощения), что свидетельствует о некотором различии в соотношении отдельных флавоноидов. Так, в траве (всей надземной части), листьях и цветках (максимум при 413–415 нм) превалирует рутин, а в листьях (максимум при 405 нм) больше содержание других флавоноидов, предположительно, гликозидов лютеолина или кверцетина.

Результаты количественного определения суммы флавоноидов в различных образцах травы и в разных частях одного и того же растения ромашки золотистой в пересчете на рутин приведены в табл. 1 и табл. 2 соответственно.

Проанализированные образцы травы ромашки золотистой содержат от 1,65% до 3,12% суммы флавоноидов в пересчете на рутин. Выявлено, что надземная часть образца ромашки золотистой содержит 2,21% суммы флавоноидов в пересчете на рутин; максимальное накопление суммы флавоноидов в пересчете на рутин наблюдается в листьях (3,92%), несколько меньше – в цветках (3,05%), более чем в два раза ниже – в стеблях (1,26%).

Таблица 1

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА РУТИН В ТРАВЕ РОМАШКИ ЗЛОТИСТОЙ**

№	Серия	Содержание в %
1	010620	2,21±0,04
2	020620	2,89±0,05
3	030721	3,12±0,05
4	040721	3,03±0,02
5	050621	1,65±0,07

Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА РУТИН В РАЗНЫХ ЧАСТЯХ РОМАШКИ ЗЛОТИСТОЙ**

№	Часть растения	Содержание, %
1	Трава	2,21±0,04
2	Листья	3,92±0,03
3	Цветки	3,05±0,06
4	Стебли	1,26±0,02

Таблица 3

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ С ДОБАВКАМИ СО РУТИНА В ТРАВЕ РОМАШКИ ЗОЛОТИСТОЙ**

№ п/п	Найдено, мг	Добавлено СО, мг	Ожидаемое значение, мг	Полученное значение, мг	Абсолютная ошибка	Выход, %
1.1	2,230	0,485	2,715	2,731	+0,016	100,59
1.2	2,230	0,485	2,715	2,695	-0,020	99,26
1.3	2,230	0,485	2,715	2,721	+0,006	100,22
2.1	2,230	0,970	3,200	3,230	-0,030	100,93
2.2	2,230	0,970	3,200	3,222	+0,022	100,69
2.3	2,230	0,970	3,200	3,165	-0,035	98,91
3.1	2,230	1,455	3,685	3,687	+0,002	100,05
3.2	2,230	1,455	3,685	3,699	+0,015	100,38
3.3	2,230	1,455	3,685	3,705	+0,020	100,54
Среднее значение процента восстановления, %				100,17		

Предложенная методика валидирована. Специфичность методики подтверждена совпадением максимума поглощения испытуемого раствора и раствора СО рутина при  $410 \pm 2$  нм. График зависимости оптической плотности от концентрации имеет линейный характер в диапазоне концентраций 0,005–0,04 мг/мл, коэффициент корреляции близок к единице (0,9982), что соответствует критерию приемлемости линейности методики. Правильность аналитической методики устанавливали на образце ЛРС с добавлением известного количества СО рутина (табл. 3), процент восстановления находился в пределах от 98,91% до 100,93% и имеет среднее значение 100,17%, что соответствует требованиям критерия приемлемости. Относительная погрешность среднего результата разработанной методики не превышает  $\pm 4,98\%$ . Контроль внутрилабораторной прецизионности методики показал, что коэффициент вариации сходимости методики и внутрилабораторной воспроизводимости не превышает 1,73% и 2% соответственно.

**ВЫВОДЫ**

Ромашка золотистая *Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip. является ценным источником БАС фенольного происхождения – флавоноидов, содержание которых в пересчете на рутин составляет в надземной части растения от 1,65% до 3,12%. Сравнительное изучение накопления флавоноидов в различных частях растения показало, что максимальное накопление суммы флавоноидов в пересчете на рутин наблюдается в листьях (3,92%), несколько меньше – в цветках (3,05%), более чем в два раза ниже – в стеблях (1,26%) при общем содержании в надземной части анализируемого образца ромашки золотистой 2,21%.

Разработанная методика валидирована и соответствует требованиям по параметрам специфичности, линейности, правильности (точности) и внутрилабораторной прецизионности.

Полученные результаты будут использованы при разработке методик стандартизации ЛРС ромашки золотистой.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Khatib C., Nattouf A., Hasan Agha M.I. Traditional medicines and their common uses in central region of Syria: Hama and Homs – An ethnomedicinal survey // *Pharm. Biol.* – 2021. – 59(1). – P. 778–788.
2. Alachkar A., Jaddouh A., Elsheikh M.S., Bilia A.R., Vincieri F.F. Traditional medicine in Syria: folk medicine in Aleppo governorate // *Nat. Prod. Commun.* – 2011. – 6(1). – P. 79–84.
3. Metwaly A.M., Ghoneim M.M., Eissa I.H., Elsehemy I.A., Mostafa A.E., Hegazy M.M., Afifi W.M., Dou D. Traditional ancient Egyptian medicine: A review // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2021. – 28(10). – P. 5823–5832.
4. Masic I., Skrbo A., Naser N., Tandir S., Zunic L., Medjedovic S., Sukalo A. Contribution of Arabic Medicine and Pharmacy to the Development of Health Care Protection in Bosnia and Herzegovina. First Part // *Med. Arch.* – 2017. – 71(5). – P. 364–372.
5. Blue A.A. Medicinal uses of the most important plants belonging to two families, Asteraceae and Lamiaceae, University of Aleppo, 2000. – 373 p.
6. Mouterde P., *Nouvelle Flore de la Syrie et du Liban*, V. III, edit Darel-Machreq, Beyrouth-Liban. – 1983. – P. 188–191.
7. Siddiqui N.A. Chemical constituents of essential oil from flowers of *Matricaria aurea* grown in Saudi Arabia // *Indian J. Drugs.* – 2014. – 2. – P. 164–168.
8. Ahmad I., Wahab S., Nisar N., Dera A.A., Alshahrani M.Y., Abullias S.S., Irfan S., Alam M.M., Srivastava S. Evaluation of antibacterial properties of *Matricaria aurea* on clinical isolates of periodontitis patients with special reference to red complex bacteria // *Saudi Pharm. J.* – 2020. – 28(10). – P. 1203–1209.
9. Ahmad I., Mir M.A., Srivastava S., Shati A.A., Elbehairi S.E. I., Irfan S., Abohashrh M., Nisar N., Bashir N., Srivastava P. Phytochemical Screening and in vitro Antibacterial and Anticancer Activity of Crude Extract of *Matricaria aurea* // *Curr. Pharm. Des.* – 2021. – 27(1) – P. 69–79.
10. Hani N., Baydoun S., Nasser H., Ulian T., Arnold-Apostolides N. Ethnobotanical survey of medicinal wild plants in the Shouf Biosphere Reserve, Lebanon // *J. Ethnobiol. Ethnomed.* – 2022. – 18(1). – P. 73.
11. Альхедер Р., Мусса Р., Копытько Я.Ф., Ал Зангилиги М.М. А., Радева Д.В., Суслина С.Н. Первичная оценка целевого фрагмента метаболома ромашки золотистой *Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* – 2022. – №3. – С. 49–55.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд., ч. 1, 2. – М.: НЦЭСМП, 2018. – 1447 с.

## THE STUDY OF THE TOTAL FLAVONOID CONTENT IN THE HERB *MATRICARIA AUREA* (LOEFL.) SCH. BIP. SPECTROPHOTOMETRY METHOD

Ranim Alkheder<sup>1</sup>, Ramadan Mussa<sup>1</sup>, Ya.F. Kopytko<sup>2</sup>, Mariyam Alzangiligi<sup>1</sup>, S.N. Suslina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

The content of the total flavonoids in a promising medicinal plant for the pharmaceutical supply system of the Syrian Arab Republic – golden chamomile (*Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip.), widely distributed

*in the Middle East region and used in traditional medicine as an anti-inflammatory, antimicrobial agent, was studied. A method for quantitative determination of the amount of flavonoids calculated as rutin using UV spectrophotometry after the reaction of complex formation with aluminum chloride is proposed, the quantitative content of the total flavonoids in various plant samples is determined, which ranges from 1.65% to 3.12%, and its parts – leaves, flowers, stems, aerial parts as a whole. It was revealed that the entire aerial part of the analyzed sample of golden chamomile contains 2.21% of the total flavonoids calculated as rutin; the maximum accumulation of the sum of flavonoids calculated as rutin is observed in leaves (3.92%), somewhat less – in flowers (3.05%), more than two times lower – in stems (1.26%). The obtained results will be used in the standardization Matricaria aurea raw plant material.*

**Keywords:** Matricaria aurea (L.), flavonoids, spectrophotometry

УДК 615.454:616.31

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.64.90.004>

## ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КОМБИНИРОВАННОГО ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО НА ОСНОВЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И РЕОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Е.Б. Никифорова**, канд. фарм. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, e-mail: [elenanik94@mail.ru](mailto:elenanik94@mail.ru)

**А.Г. Нечаева**, ассистент кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [anna.ovsyankova@gmail.com](mailto:anna.ovsyankova@gmail.com)

**Э.Э. Бейхчан**, ординатор кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [beychan@mail.ru](mailto:beychan@mail.ru)

**К.В. Гордеев**, студент 3-го курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [gordeev.kirill.loremipsum@gmail.com](mailto:gordeev.kirill.loremipsum@gmail.com)

**И.Ф. Чи-Тун-Жу**, студент 3-го курса фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар, [2002-DELTA@mail.ru](mailto:2002-DELTA@mail.ru)

Заболевания полости рта остаются широко распространенными патологиями, характеризующимися разнообразной этиологией и клинической картиной. Наиболее известным их симптомом является воспалительный процесс, нередко сопровождающийся явлениями кровоточивости. Актуальным для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта представляется сочетание растительных и синтетических лекарственных средств. В качестве такой комбинации перспективным выглядит сочетание этилметилгидроксипиридина сукцината и комплекса биологически активных веществ кукурузы столбиков с рыльцами в форме геля стоматологического. Цель данной работы – оптимизация состава комбинированного геля стоматологического для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта на основе биофармацевтических и реологических исследований. Исследования проводились с использованием методов диффузии в агар и ротационной вискозиметрии. Выявлено, что состав на основе Na-КМЦ обладает

наилучшими показателями высвобождения действующих компонентов, а также проявляет оптимальные реологические свойства, что позволяет считать его наиболее подходящим для разрабатываемого комбинированного геля стоматологического.

**Ключевые слова:** гель стоматологический, густой экстракт кукурузы столбиков с рыльцами, этилметилгидроксипиридина сукцинат, диффузия в агар, ротационная вискозиметрия

Заболевания полости рта на сегодняшний день по-прежнему остаются широко распространенными патологиями, характеризующимися разнообразной этиологией и клинической картиной. Наиболее известным их симптомом является воспалительный процесс, нередко сопровождающийся явлениями кровоточивости [1].

Ассортимент лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний полости рта главным образом представлен синтетическими антисептиками

и антибактериальными средствами, и лишь малая часть из них имеет растительное происхождение. Между тем последние обладают значительным фармакотерапевтическим потенциалом и развернутым спектром лечебного действия, безопасны для пациентов различного возраста. Особенно актуальным для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта представляется сочетание растительных и синтетических лекарственных средств, что способствует повышению эффективности проводимой терапии, а также нивелированию уровня ее побочного действия [2].

В качестве такой комбинации перспективным выглядит сочетание этилметилгидрокси-пиридина сукцината (ЭМГПС) и комплекса биологически активных веществ (БАВ) кукурузы столбиков с рыльцами (КСР). ЭМГПС обладает антиоксидантными, мембранопротекторными, антигипоксантами свойствами, которые могут быть успешно дополнены и усилены иммуностимулирующим, кровоостанавливающим, противовоспалительным действием комплекса БАВ КСР [3,4]. Оптимальным для применения состоянием указанной комбинации действующих компонентов представляется форма геля стоматологического, известная своими фармакотехнологическими преимуществами [5].

С учетом известного влияния вспомогательных веществ на проявление терапевтического эффекта действующих компонентов одним из важнейших этапов конструирования геля был выбор его основы, реализованный посредством изучения биофармацевтических и реологических свойств экспериментальных композиций.

**Целью** настоящей работы являлась оптимизация состава комбинированного геля стоматологического для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта на основе биофармацевтических и реологических исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись фармацевтическая субстанция ЭМГПС, густой экстракт КСР, вспомогательные гелеобразующие вещества гидрофильной природы: карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), карбопол-940, полиэтиленоксид-200 (ПЭО-200) и полиэтиленоксид-1500 (ПЭО-1500). Густой экстракт КСР получали по разработанной на кафедре фармации методике [4]. Экспериментальные композиции гелей готовили с учетом физико-химических свойств действующих и вспомогательных компонентов [6].

Степень высвобождения действующих веществ из полученных композиций определяли на основе биофармацевтических исследований методом диффузии в агар по размеру окрашенной зоны, образующейся при взаимодействии диффундирующих компонентов с селективным индикатором. В качестве такового в состав агаровой среды вводили хлорид железа (III), образующий окрашенные комплексы с флавоноидами КСР и ЭМГПС. 2% раствор агара в теплом виде разливали в чашки Петри в количестве 20 мл, давали сформироваться гелю в течение 24 часов. В сформированном геле вырезали лунки ( $d=10$  мм), в которые помещали исследуемые образцы (по 1,0 г). Приготовленную систему термостатировали при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 60 минут, затем измеряли диаметр окрашенных зон вокруг каждой лунки с гелевой композицией [7].

Оценку реологических параметров экспериментальных композиций геля осуществляли методом ротационной вискозиметрии в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.0015.15 «Вязкость» с использованием вискозиметра модели Brookfield DV2THB (Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, USA) с адаптером для малых образцов типа «цилиндр – цилиндр» (SC4-13RD). Навеску геля помещали

в измерительное устройство, термостатировали в течение 40 минут при температуре 20°C, затем проводили измерения. Испытания каждого образца проводили при последовательно увеличивающихся, а затем уменьшающихся скоростях сдвига, регистрируя при этом показания вязкости, напряжения и скорости сдвига. По полученным результатам строили реограммы течения и вязкости экспериментальных составов с использованием программного пакета Microsoft Office Excel.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Густой экстракт КСР получали путем экстрагирования сырья фармакопейного качества с применением 70% спирта этилового методом вакуум-фильтрационного экстрагирования с последующей очисткой и сгущением извлечения до остаточной влажности не более 25% [4].

Далее готовили экспериментальные композиции геля стоматологического, составы которых представлены в табл. 1.

При получении экспериментальных образцов геля было установлено, что карбопол-940

не может быть использован в качестве основы разрабатываемой композиции, так как в присутствии ЭМГПС наблюдалось расслоение геля и высаливание гелеобразователя. Все остальные приготовленные образцы представляли собой однородную структурированную массу светло-коричневого цвета с приятным фруктовым запахом. Таким образом, в биофармацевтические исследования были включены четыре экспериментальные композиции на основе гелеобразователей КМЦ: Na-КМЦ, ОПМЦ, ПЭО-1500 и ПЭО-200.

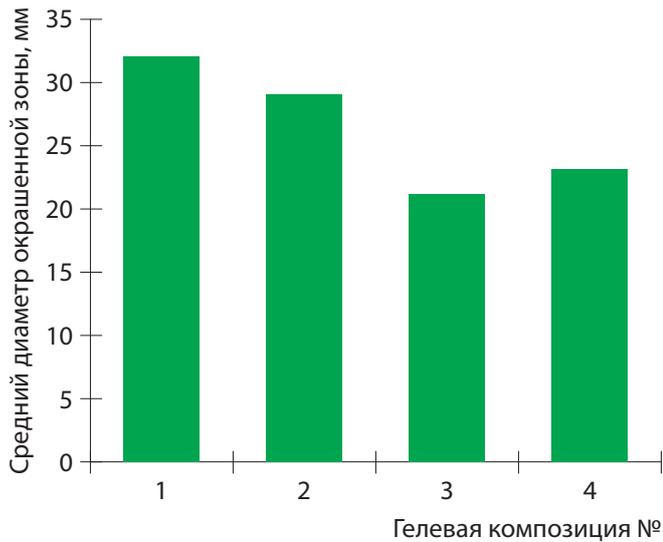
Высвобождение действующих компонентов из экспериментальных композиций геля стоматологического проводили методом диффузии в агар по описанной выше методике. Статистически обработанные результаты биофармацевтических исследований представлены на рис. 1.

Согласно полученным экспериментальным данным, высвобождение действующих компонентов происходило из всех экспериментальных композиций. Сравнительный анализ окрашенной зоны высвобождения позволил установить, что ее размер был достоверно выше в случае использования в качестве гелеобразователя Na-КМЦ (композиция № 1).

Таблица 1

### СОСТАВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ГЕЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО

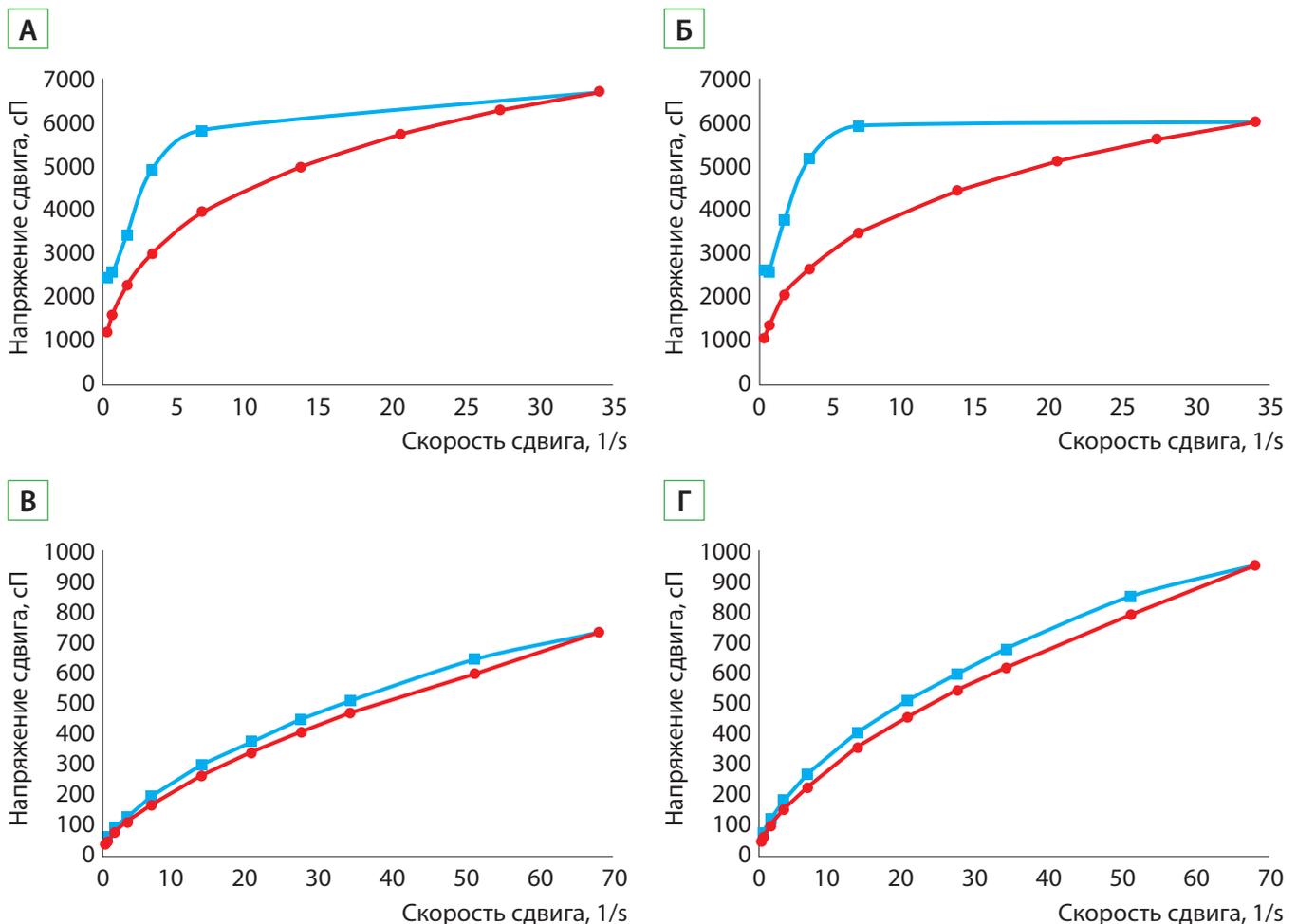
Гелевая композиция №	Компонент									
	Na-КМЦ	КМЦ	Карбопол-940	ОПМЦ	ПЭО-1500	ПЭО-200	Глицерин	ЭМГПС	Густой экстракт КСР	Вода очищенная
1	5,0					3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
2		5,0				3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
3			1,0			3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
4				5,0		3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0
5					80,0	3,0	2,0	5,0	2,0	до 100,0



**РИС. 1.** Диаграмма высвобождения действующих компонентов из экспериментальных композиций стоматологического геля

Однако при этом в ряду изученных композиций степень диффузии действующих компонентов, достигнутая за время испытания, из геля на основе КМЦ (композиция № 2) была достаточно близка, тогда как из других составов она была существенно ниже.

В этой связи далее в реологические испытания представлялось целесообразным включить композиции № 1 и № 2. Кроме того, для проведения сравнительной оценки влияния действующих компонентов на реологические свойства испытуемых образцов были приготовлены и протестированы гелевые композиции-плацебо без добавления в них густого экстракта КСР и ЭМГПС. Полученные результаты реологических исследований представлены на рис. 2.



**РИС. 2.** Реограммы течения экспериментальных композиций геля стоматологического: А – гелевая композиция-плацебо на основе Na-КМЦ; Б – гелевая композиция № 1; В – гелевая композиция-плацебо на основе КМЦ; Г – гелевая композиция № 2

Анализ характера полученных реограмм позволил сделать вывод о типе течения экспериментальных композиций. Выявлено, что все они демонстрировали неньютоновский тип течения и характерное для структурированных систем тиксотропное поведение. Установлено, что при введении в основу действующих компонентов данные свойства не претерпевают значительных изменений для обеих композиций, с сохранением общего характера петли гистерезиса на реограмме течения. Определено, что обе изученные композиции обладают реологическими параметрами, укладывающимися в оптимальные диапазоны вязкости и консистенции, установленными для гелей и гидрофильных мазей (0,34–108 Па·с) [8]. Однако для экспериментальной композиции № 1 наблюдался более широкий охват значений реологического оптимума по сравнению с композицией № 2, для которой измеренные величины вязкости находились лишь вблизи нижнего участка оптимального интервала. Вместе с этим композиция № 1 характеризовалась более выраженной тиксотропией, что позволяет прогнозировать лучшие показатели текучести из тубы и намазываемости на обрабатываемую поверхность. Кроме того, для композиции № 1 можно ожидать потенциальной пролонгации действующего эффекта благодаря выявленной способности к восстановлению высокоструктурированной системы.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, проведены биофармацевтические и реологические исследования экспериментальных композиций геля стоматологического. Выявлено, что состав на основе Na-КМЦ обладает наилучшими показателями высвобождения действующих компонентов, а также проявляет оптимальные реологические свойства, что позволяет считать его

наиболее подходящим для разрабатываемого геля стоматологического.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Айдакова А.В. [и др.]. Заболевания полости рта: методы лечения и перспективы создания эффективных лекарственных препаратов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, №3. – С. 11–16.
2. Сампиев А.М., Никифорова Е.Б., Гамагина М.В. Актуальность исследований по созданию лекарственных средств полифункционального действия, сочетающих фармацевтические субстанции природного и синтетического происхождения // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, №1. – С. 80–85.
3. Спасенников Б.А. Мексидол: 30-летний опыт экспериментального и клинического изучения / Б.А. Спасенников, М.Г. Спасенникова // NovalInfo.Ru. – 2016. – Т. 2. – №52. – С. 258–270.
4. Никифорова Е.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В. [и др.] Разработка технологии густого экстракта кукурузы столбиков с рыльцами // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24, №3. – С. 29–36.
5. Голованенко А.Л., Алексеева И.В., Березина Е.С. [и др.] Исследования по созданию стоматологического геля с ацизолом // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, №4. – С. 194–200.
6. Сливкин А.И., Краснюк – мл. И. И., Беленова А.С., Дьякова Н.А.; под редакцией И.И. Краснюка – ст). Фармацевтическая технология: Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 560 с.
7. Пальвинский А.Г., Бахрушина Е.О., Холина П.А., Краснюк И.И. Биофармацевтиче-

- ское изучение стоматологического геля берберина бисульфата // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2022. – Т. 25, №3. – С. 10–14.
8. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Барнолицкий Г.Г., Кречетов С.П. Обоснование реологических оптимумов при разработке мягких лекарственных форм на гидрофильной основе. Стоматологические гели // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – №2(19). – С. 124–128.

## OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF A COMBINED DENTAL GEL ON THE BASIS OF BIOPHARMACEUTICAL AND RHEOLOGICAL STUDIES

**E.B. Nikiforova, A.G. Nechaeva, E.E. Beikhchan, K.V. Gordeev, I.F. Chi Tong Zhu**

*Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia*

Oral diseases remain widespread pathologies characterized by a variety of etiology and clinical presentation. Their most famous symptom is an inflammatory process, often accompanied by bleeding symptoms. A combination of herbal and synthetic medicines seems to be relevant for the prevention and treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. As such a combination, the combination of ethylmethylhydroxypyridine succinate and a complex of biologically active substances of corn columns with stigmas in the form of a dental gel looks promising. The purpose of this work is to optimize the composition of the combined dental gel for the prevention and treatment of inflammatory diseases of the oral cavity based on biopharmaceutical and rheological studies. The studies were carried out using agar diffusion and rotational viscometry methods. It was found that the composition based on Na-CMC has the best release of active ingredients, and also exhibits optimal rheological properties, which allows us to consider it the most suitable for the developed combined dental gel.

**Keywords:** dental gel, thick extract of corn silk, ethyl methylhydroxypyridine succinate, agar diffusion, rotational viscometry

УДК 615.45

<https://www.doi.org/10.34907/JRQAI.2023.22.32.005>

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НАНОБИОКОМПОЗИТА ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Г.Н. Ковальская**, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск, [kovalskaya\\_gn@mail.ru](mailto:kovalskaya_gn@mail.ru)

**Е.С. Колмакова**, ассистент кафедры фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Иркутск, [elena\\_com85@mail.ru](mailto:elena_com85@mail.ru)

В работе представлены технологические аспекты разработки мягкой лекарственной формы в виде геля для наружного применения с субстанцией на основе нанобиокомпозиата дигидрокверцетина и арабиногалактана. На основании литературных данных, физико-химических свойств субстанции, вспомогательных компонентов показана закономерность выбора лекарственной формы и оптимального состава геля. Посредством проведенных экспериментальных исследований выбрана оптимальная концентрация гелеобразователя и изучено влияние субстанции на технологические параметры геля, проведены биофармацевтические исследования с целью изучения кинетических закономерностей высвобождения нанобиокомпозиата ДКВ и АГ из геля, выбран оптимальный консервант на основе микробиологических исследований. Доклинические испытания подтвердили антитранссудативную активность геля и его безопасность.

**Ключевые слова:** нанобиокомпонит, дигидрокверцетин, арабиногалактан, мягкая лекарственная форма, гель, хроническая венозная недостаточность

На современном этапе создание российских инновационных лекарственных препаратов на основе субстанций растительного происхождения является одной из главных задач в области фармацевтической науки и практики. Особый интерес в этом отношении представляют разработки с использованием отечественной сырьевой базы.

На основе экстрактивных веществ, получаемых из древесины лиственницы сибирской, сотрудниками лаборатории химии древесины (г. Иркутск) разработана новая субстанция, которая представляет собой нанобиокомпонит, содержащий не менее 5% биофлавоноида дигидрокверцетина (ДКВ) и не более 95,0% природного полисахарида арабиногалактана (АГ) [1]. Комплекс обладает фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящих в его состав. В исследованиях доказано, что нанобиокомпонит на основе ДКВ и АГ способен уменьшать оксидативный стресс, восстанавливает нормальную проницаемость сосудов, усиливает лимфоотток, обладает противоотечным действием, купирует воспалительные

реакции, снижает лейкоцитарную агрессию и тромботические осложнения [2,3]. Разработанный нанобиокомпозит на основе ДКВ и АГ представляет интерес для дальнейшей разработки флеботропного лекарственного препарата в виде геля для наружного применения.

Гели обладают хорошими тиксотропными свойствами, что определяет их оптимальную намазывающую способность, хорошую выдавливаемость из тубы. Также гели способствуют проникновению активного вещества в гиподерму, в связи с этим их использование очень эффективно при лечении ХВН, а также при подкожных кровоизлияниях, флебитах и варикотромбофлебитах, послеоперационных состояниях на венах [4].

**Цель** исследования – определение оптимального состава и разработка технологии получения геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ, проведение биофармацевтических, микробиологических и доклинических исследований.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служит нанобиокомпозит, состоящий из 95% природного полисахарида арабиногалактана и 5% биофлавоноида дигидрокверцетина и представляющий собой мелкокристаллический порошок от светло-желтого до желтого цвета, без запаха, растворимый в воде, практически нерастворимый в спирте 95% и вспомогательные вещества, соответствующие требованиям нормативной документации (карбопол 980, карбопол 974P, карбопол ELT-20, триэтаноламин (ТЭА), вода очищенная).

Изучение реологических параметров гелей проводили с помощью ротационного вискозиметра модели NDJ-1 на базе АГМУ (Алтайский государственный медицинский университет), г. Барнаул.

На первом этапе для подбора конкретной полимерной основы и оптимальной концентрации были приготовлены образцы геля для дальнейшего определения вязкости. В отличие от других полимеров карбопол для образования геля требуется нейтрализация растворами щелочей либо триэтиламин (ТЭА) или аминотетилпропанолом. В дальнейшем в эксперименте было подобрано соотношение «карбопол – ТЭА», при котором наблюдается оптимальное значение эффективной вязкости.

Технология получения гелей на основе Carborol® заключается во внесении полимера в полученный ранее водный раствор субстанции и дальнейшем загущении (нейтрализации) полученной дисперсии ТЭА при перемешивании с использованием верхнеприводной лопастной мешалки IKA Eurostar 20 digital (Германия).

Также исследовали влияние субстанции нанобиокомпозита ДКВ и АГ на вязкопластические свойства гелей-полимеров.

Для интерпретации полученных результатов и выбора на их основе оптимальных экспериментальных образцов гелей нанобиокомпозита ДКВ и АГ были проанализированы лекарственные препараты, представляющие собой Троксевазин гель и Троксерутин гель (АО «Зеленая дубрава»).

Исследования по изучению фармацевтической доступности проводились методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану по методу Кривчинского.

Проведение микробиологических исследований было направлено на определение оптимального консерванта для данной лекарственной формы и осуществлялось согласно методике, представленной в ГФ XIV издания (категория 2), ОФС 1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота» [5]. В эксперименте были использованы гели на основе нанобиокомпозита, приготовленные с использованием таких консервантов, как бензалкония хлорид,

бензойная кислота, сорбиновая кислота, пропиленгликоль.

Доклинические исследования по определению специфической активности проведены на модели венозного застоя в хвосте крысы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальное обоснование типа и марки гелеобразователя – один из важнейших этапов разработки состава лекарственной формы в виде геля.

На сегодняшний день одной из наиболее современных гелевых основ являются редкоштитые акриловые полимеры (РАП), которые обеспечивают фармацевтическую доступность лекарственных веществ, а также оптимальные потребительские качества – намазываемость, экструзию из туб. В процессе разработки в качестве основы для геля были использованы три марки РАП: карбопол 980, карбопол 974Р, карбопол ELT-20. Исследования вязкости показали, что 1%-ная концентрация полимеров является наиболее оптимальной в данной системе растворителей, а все полимеры входят в оптимальный диапазон реологических характеристик и могут быть использованы для производства геля. В ходе эксперимента установлено, что карбопол 980 быстрее набухает, обладает высокой суспендирующей способностью, устойчив к ионам, что делает его наиболее технологичным растворителем, поэтому в качестве гелеобразователя выбрана данная марка карбопола. В эксперименте было подобрано соотношение «карбопол – ТЭА» (1:1,1), при котором наблюдается оптимальное значение эффективной вязкости и оптимальный  $pH=6,0$ .

Для подбора концентрации карбопола 980 изучены структурно-механические свойства гелевых систем с действующим веществом в концентрации гелеобразователя 1%, 1,5%, 1,7%, 2% и 2,5%. Также исследовали влияние

субстанции нанобиокомпозита ДКВ и АГ на вязкопластические свойства гелей-полимеров. Установлено, что нанобиокомпозит существенно влияет на реологические параметры гелей на основе РАП, существенно загущая гель карбопола с нанобиокомпозитом в выбранном диапазоне концентраций. Вероятнее всего, это связано с влиянием на гелевую систему молекулы арабиногалактана, она имеет разветвленное полимерное строение.

При использовании полимера в концентрации 1% и более образуются высоковязкие гели с нанобиокомпозитом ДКВ и АГ, что, в свою очередь, затрудняет их экструзию из туб. Поэтому было решено провести исследование с гелями более низкой концентрации – 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5% и 0,6%. Наиболее оптимальным является использование полимера в концентрации 0,5%, введение карбопола 980 в меньшей концентрации приводит к образованию текучих систем.

В опытах *in vitro* оценивали степень высвобождения ДКВ из модельной композиции геля через целлофановую мембрану и фосфатный буферный раствор в течение 5 часов. Кривая, описывающая высвобождение ДКВ из геля по данному методу, имеет классический характер и к 4 часам достигает максимума (рис. 1).

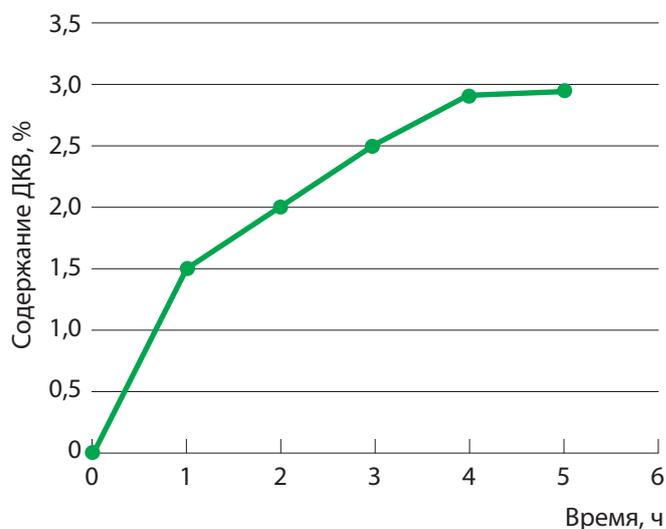


РИС. 1. Высвобождение ДКВ из геля в опытах *in vitro*

Таблица 1

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ОБРАЗЦОВ ГЕЛЯ

Микро-биологические показатели / образец геля	ОМЧ (общее количество бактерий и грибов в 1 г (мл)), колоний	БГКП (энтеробактерии в 1 г (мл))	S.aureus в 1 г (мл)	P.aeruginosa в 1 г (мл)
№ 1 (бензиловый спирт)	6 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 2 (сорбиновая кислота)	1 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 3 (бензойная кислота)	4 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 4 (пропиленгликоль)	3 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует
№ 5 (гель без консерванта)	6 (не более 10 <sup>2</sup> КОЕ)	Рост отсутствует	Рост отсутствует	Рост отсутствует

В результате исследований установлено, что все образцы геля по микробиологической чистоте соответствуют требованиям ГФ XIV издания, категория 2. В качестве консерванта в составе геля нанобиокомпозиата выбран пропиленгликоль, так как он в составе мягких лекарственных форм используется еще и как пластификатор, пролонгатор. Результаты исследования микробиологической чистоты представлены в табл. 1.

Изучение реологических характеристик лекарственной формы показало, что предложенный состав обладает оптимальными структурно-механическими свойствами на основе сравнительного анализа с эталонными препаратами.

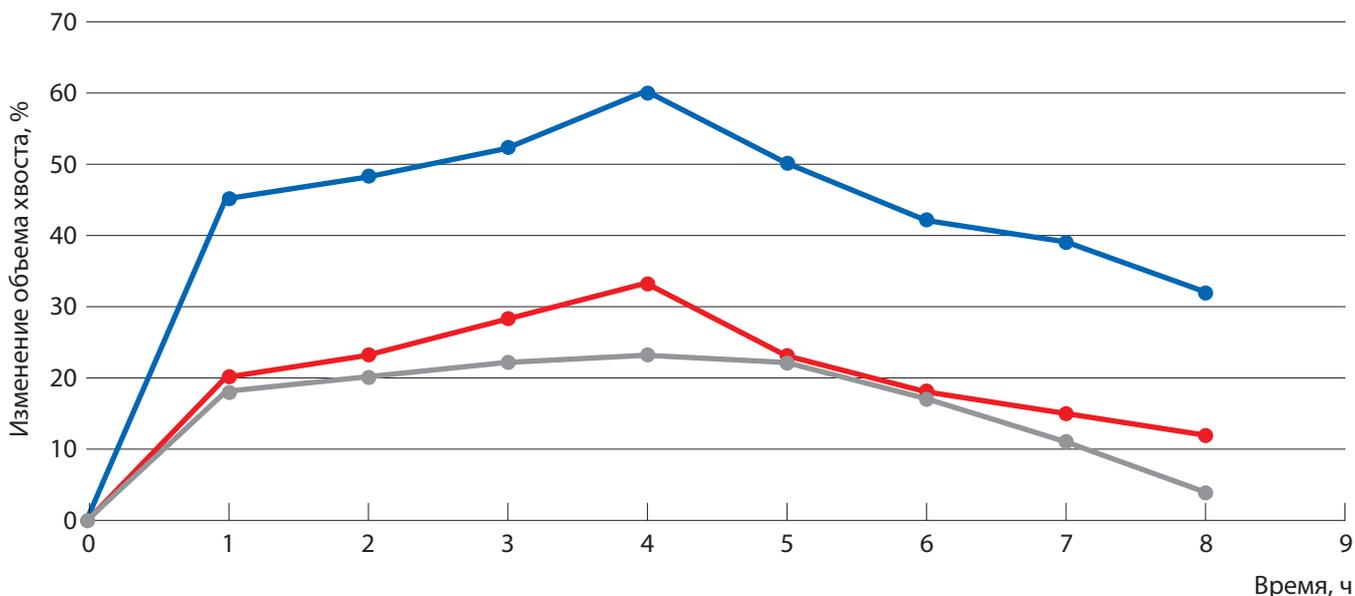
Разработанный гель стандартизован согласно ГФ XIV издания. Подобраны условия и разработана методика определения ДКВ методом ВЭЖХ, подготовлен проект нормативной документации.

При исследовании фармакологической активности геля на модели острого венозного застоя (отек невоспалительного генеза)

в хвосте крысы было доказано, что разработанная мягкая лекарственная форма в виде геля на основе нанобиокомпозиата ДКВ и АГ для наружного применения оказывает противоотечную и антитранссудативную активность.

В контрольной группе животных максимальный объем хвоста крыс достиг наибольшего значения – 60% ( $p \leq 0,05$ ) от исходного уровня к 4-му часу и не исчезал даже через 4 часа после снятия лигатуры – оставался 32%-ным ( $p \leq 0,05$ ) от исходного уровня.

В опытных группах исследуемые препараты подавляли развитие отека в острый период венозаза через 4 часа после наложения лигатуры: гель с нанобиокомпозиатом дигидрокверцетина с арабиногалактаном – 23% ( $p \leq 0,05$ ); гель Троксевазин – 33% ( $p \leq 0,05$ ) от исходного уровня. Также в опытных группах регистрировали снижение отека хвоста после снятия лигатуры в сравнении с группой контроля: гель на основе нанобиокомпозиата дигидрокверцетина с арабиногалактаном – 4% ( $p \leq 0,05$ ); гель Троксевазин – 12% ( $p \leq 0,05$ ) против 32%



Примечание: тренд синего цвета – контрольная группа животных, тренд красного цвета – группа животных с применением Троксевазин геля, тренд серого цвета – группа животных с гелем на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ

**РИС. 2.** Усредненные кривые динамики трансудации в хвосте крыс в эксперименте

( $p \leq 0,05$ ) в контрольной группе, данные представлены на рис. 2.

Также экспериментально было установлено, что препарат не оказывает раздражающего действия на кожные покровы лабораторных животных. При определении раздражающего действия фиксировали время рассасывания внутрикожного инфильтрата солевого волдыря, которое в норме составляет 55–72 мин. Известно, что при воспалительной реакции оно укорачивается до 12–20 мин. Время рассасывания солевого волдыря у экспериментальных животных, на кожные покровы которых наносили гель, в течение двух недель оставалось в пределах нормы [6].

Таким образом, на основании проведенных исследований разработана технология получения и выбран оптимальный состав геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ (заявка на патент «Средство для лечения хронической венозной недостаточности», получена приоритетная справка, заявка №2022105201, дата приоритета – 25.02.2022).

Нанобиокомпозит ДКВ и АГ – 3,0 г  
Карбопол 980–0,5 г

Триэтаноамин – 0,55 г  
Пропиленгликоль – 15,0 г  
Вода очищенная – до 100 г.

## ВЫВОДЫ

Разработана технология и определен оптимальный состав геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для лечения ХВН. Полученный гель стандартизован по содержанию ДКВ. Доклинические исследования подтвердили венопротективную (антитрансудативную) активность и безопасность геля.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Левчук А.А., Онучина Н.А. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97% (+)-2R3R-трансизомера // Химико-фармацевтический журнал, 2017; 51(1): 39–41.

2. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы: свойства и перспективы использования (обзор) // Химия растительного сырья. 2003; №1(1): 27–34.
3. Шаманаев А.Ю., Новикова Е.В., Сидехменова А.В. Оценка влияния композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана на тоническую активность изолированных сегментов воротной вены крыс // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С. 111–112.
4. Дунаевская С.С. Тоническая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности // Амбулаторная хирургия. 2021; 18(2): 55–60.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. – Том II. – С. 1835–1844; 1980–1986.
6. Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Никифоров С.Б., Лозовская Е.А., Артемьева А.В. Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте // Acta Biomedica Scientifica. 2022; 7(4): 212–219.

## DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF GEL PREPARATION BASED ON THE NANOBIOCOMPOSITE OF DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

**G.N. Kovalskaya, E.S. Kolmakova**

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia*

*The paper presents the technological aspects of the development of a soft dosage form in the form of a gel for external use with a substance based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan. Based on the literature data, physico-chemical properties of the substance, auxiliary components, the regularity of the choice of the dosage form and the optimal composition of the gel is shown. By means of the conducted experimental studies, the optimal concentration of the gel-forming agent was selected and the effect of the substance on the technological parameters of the gel was studied, biopharmaceutical studies were conducted to study the kinetic patterns of the release of DKV and AG nanobiocomposite from the gel, the optimal preservative was selected based on microbiological studies. Preclinical tests have confirmed the antitranssudative activity of the gel and its safety.*

**Keywords:** nanobiocomposite, dihydroquercetin, arabinogalactan, mild dosage form, gel, chronic venous insufficiency

УДК 615.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.60.18.006>

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТРАНСФЕРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Л.В. Шигарова**, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, [lalisa.shigarova@pharminnotech.com](mailto:lalisa.shigarova@pharminnotech.com)

**Е.В. Флисюк**, доктор фарм. наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, [elena.flisyuk@pharminnotech.com](mailto:elena.flisyuk@pharminnotech.com)

**А.В. Стрелкова**, аспирант кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, [anna.strelkova@pharminnotech.com](mailto:anna.strelkova@pharminnotech.com)

Цель трансфера технологии заключается в передаче знаний о продукте и процессе для достижения стабильного выпуска продукта надлежащего качества. Передача знаний отображается в документально оформленном виде. Отсутствие надлежащего документирования знаний, необходимых для передачи, с большой долей вероятности может привести к неэффективному переносу или к серьезным проблемам при выпуске препарата.

Представлена информация о трансфере (переносе) технологии и порядке его документирования, изучены особенности переноса технологии лекарственного препарата от фармацевтической разработки к серийному производству. Изучен опыт фармацевтических компаний, ранее осуществлявших перенос технологии твердых лекарственных форм в виде таблеток.

**Ключевые слова:** трансфер технологии, фармацевтическая система качества, управление знаниями, управление рисками, документирование

Трансфер технологии (technology transfer) означает логическую процедуру, которая обеспечивает передачу знаний о методике, технологии или продукте. Как правило, в процессе трансфера участвуют: передающая сторона (SU, sending unit) – организация, передающая методику, технологию или продукт, принимающая сторона (RU, receiving unit) – организация, которой передают методику, технологию или продукт, а также в случае необходимости – администратор процесса [1,2].

В фармацевтической отрасли различают следующие виды трансфера технологии [3]: масштабирование на предприятии новой технологии после проведения собственных научно-исследовательских работ; передача технологии из одного производственного подразделения в другое в рамках одной организации; передача технологии от одной организации другой в рамках контракта; выполнение разработки технологии научными организациями и ее внедрение на промышленное предприятие; развитие инновационной инфраструктуры – сети инновационных комплексов,

осуществляющих разработку, производство и реализацию инноваций.

Трансфер технологии считается успешным, если он соответствует следующим критериям [2]: RU стабильно производит лекарственный препарат (ЛП) с заданными при разработке показателями качества; документально оформлены все этапы; наличие знаний, умений и навыков у персонала RU, которые они демонстрируют в процессе стабильного производства ЛП; соблюдение временных сроков проекта; соблюдение бюджета.

Для минимизации возможных рисков и ошибок актуально структурировать процесс трансфера технологии и сопутствующую документацию. С этой целью были изучены вопросы трансфера (переноса) технологии лекарственных препаратов, порядок его документирования. Рассмотрен вариант трансфера технологии ЛП от научной организации-разработчика фармацевтическому предприятию-производителю, определены перспективы деятельности по оптимизации документального сопровождения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были использованы нормативные документы и следующие методы: контент-анализ; социологический метод; статистический метод; системный подход.

Метод контент-анализа использовался для сбора данных, содержащихся в научной литературе и различных нормативных документах, для разработки опросного листа.

Социологический метод (метод опроса) позволил собрать практическую информацию о переносе технологии.

Статистический метод применялся в качестве анализа данных опросных листов. Для реализации программной обработки данных было использовано инструментальное программное средство Microsoft Excel, которое

реализует отдельные статистические методы с использованием статистических функций и пакета «Анализ данных» [4]. Обработанные данные представлены в виде диаграмм, полученных с помощью программы Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Успешность трансфера технологии зависит от эффективного функционирования фармацевтической системы качества (ФСК) на площадке RU.

Недостаточное внимание к выполнению этапов [2] трансфера технологии ЛП может в значительной степени затруднить достижение количественных и качественных показателей, заложенных на стадии фармацевтической разработки.

Функционирование ФСК направлено на непрерывное совершенствование процесса и качества продукта на протяжении всего жизненного цикла ЛП.

На стадии трансфера технологии реализация элементов ФСК предполагает достижение результатов [5], представленных в таблице.

Следует отметить, что реализация элементов ФСК при переносе технологии поддерживает стратегию мониторинга параметров технологических процессов и качества продукции, разработанную на этапе фармацевтической разработки, и передает уточненный и откорректированный с учетом масштаба вариант в серийное производство. Для успешного трансфера технологии в рамках ФСК важно использовать факторы, способствующие улучшению: «Управление знаниями» и «Управление рисками по качеству».

На этапе трансфера технологии управление знаниями представляет собой анализ и управление большим объемом информации, источниками которой являются: документация по исследованию препарата при фармацевтической разработке от научной организации,

**РЕАЛИЗАЦИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ФСК НА СТАДИИ «ТРАНСФЕР ТЕХНОЛОГИИ»**

Элемент ФСК	Стадия «перенос технологии»
Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции	Обеспечивает предварительную оценку эффективности процесса и успешное внедрение в производство
Система корректирующих и предупреждающих действий (САРА)	Обеспечивает эффективную связь между стадиями жизненного цикла ЛП и постоянное улучшение
Система управления изменениями	Обеспечивает документальное оформление поправок, внесенных в процесс при переносе технологии
Проверка руководством эффективности процесса и качества продукции	Обеспечивает анализ и контроль выполненных мероприятий

общедоступные знания о продукте, опыт, ранее полученный предприятием, инновации, осуществляемые на фармацевтическом рынке, и т. д.

Необходимо отметить, что реализация элементов ФСК невозможна без управления рисками [6]:

- в системе мониторинга процесса и качества продукта управление рисками позволяет верно установить стратегию контроля и определить перечень контрольных точек и параметров процесса;
- для системы САРА, согласно руководству ICH Q9, ранжирование рисков по уровням позволяет определить степень усилий по поиску причин несоответствий и решений по ним, а также степень их формализации и документирования;
- в системе управления изменениями принцип управления рисками определяет усилия по оценке и степень формализации внедряемого изменения с учетом уровня риска;
- в системе анализа со стороны руководства сам анализ необходимо проводить с учетом принципов управления рисками.

Важным фактором успешности трансфера являются организационные вопросы. Авторы, проведенного ранее исследования констатируют, что необходимо оценивать критичность отдельных этапов трансфера технологии,

разрабатывать контрольную карту руководителя проекта с указанием контрольных точек процессов, применять оригинальный разработанный алгоритм действий при осуществлении трансфера [7].

Ввиду актуальности проблемы Международным обществом фармацевтического инжиниринга (ISPE) выпущено «Руководство по переносу технологий» [2], Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) опубликованы «Руководящие принципы ВОЗ по переносу технологии в фармацевтическом производстве» [1], рекомендацией коллегии Евразийской экономической комиссии от 8 июня 2021 г. №11 принято «Руководство по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств» [8]. В документах излагаются современные представления о принципах и подходах к трансферу технологии.

Документация, необходимая для переноса, довольно обширная и состоит из документов, подготовленных SU, и создаваемых в течение трансфера, и включает, как правило: передачу знаний о продукте и процессе, полученных при разработке; планирование мероприятий во время переноса; прослеживаемость и подтверждение надлежащего выполнения всех запланированных мероприятий при переносе технологии в соответствии с требованиями.

Для изучения опыта фармацевтических предприятий, ранее осуществлявших трансфер технологии из научно-исследовательской лаборатории на производственную площадку, нами разработан опросный лист.

Вопросы в опросном листе структурированы в соответствии с рекомендациями документов: «Руководящие принципы ВОЗ по передаче технологии в фармацевтическом производстве», Руководств ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», Q9 «Управление рисками для качества», Q10 «Фармацевтическая система качества» [1,5,9].

В опросный лист включены разделы, касающиеся надлежащего функционирования ФСК при переносе технологии, а именно – «Формирование команды переноса», «Документирование», «Перенос аналитических методик», «Анализ рисков», «Квалификация и валидация», «Исходные данные», «Управление знаниями», «Обучение персонала», всего 24 вопроса.

Опросный лист, предназначенный для фармацевтических предприятий, выпускающих твердые лекарственные формы, содержит:

- ряд вопросов, ориентированных на получение данных об управлении знаниями как ключевом факторе успешного функционирования системы качества на стадии переноса технологии;
- общие вопросы, направленные на изучение ФСК, функционирующей на предприятии;
- технологические вопросы, направленные на получение знаний о процессе производства, а именно – о стадии таблетирования, взятой в качестве конкретного примера.

Анализ ответов, полученных на вопросы об управлении знаниями, показал, что 100% опрошенных предприятий считают целесообразным предоставление RU команде знаний о ранее реализованных переносах и последующем промышленном производстве подобных лекарственных форм в виде: отчетов о фармацевтической разработке сходных

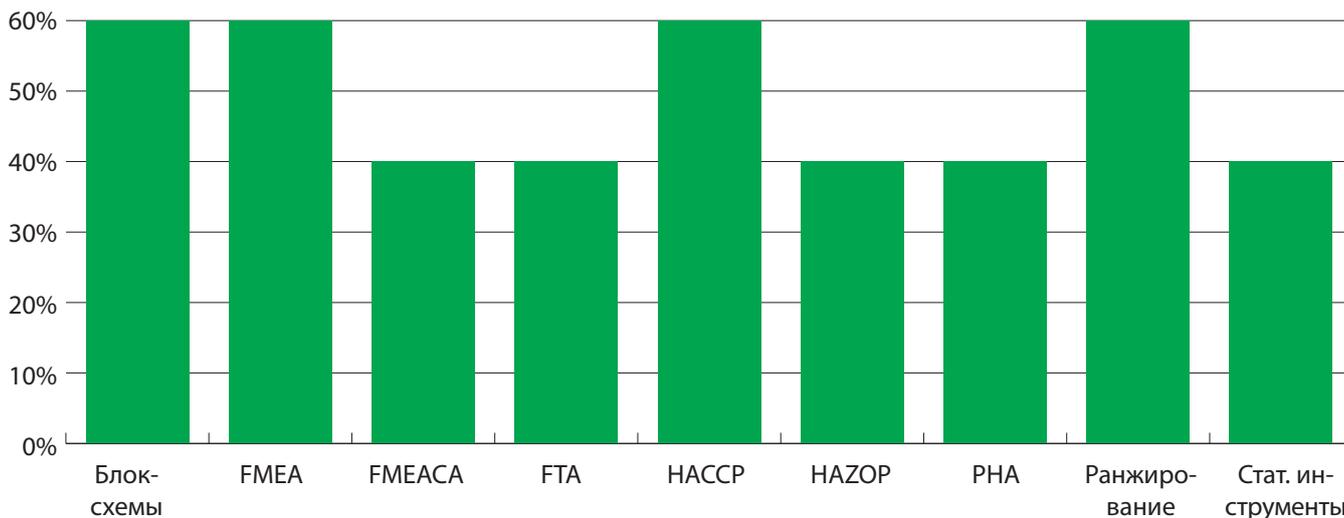
лекарственных форм с учетом соглашения о конфиденциальности; отчетов по переносу, в которых содержится информация об имевшихся отклонениях и изменениях; СОПов по важнейшим технологическим операциям, относительно критических контрольных точек (ККТ) продукта и критических параметров процесса; протоколов по анализу рисков; обзоров по качеству; отчетов об изучении стабильности.

Обработка ответов на вопросы раздела «Анализ рисков» показала предпочтительный состав участников группы по анализу рисков и приоритетность использования инструментов управления рисками.

Более 80% опрошенных считают, что в команде переноса анализ рисков должны осуществлять совместно представители передающей стороны (SU) и представители принимающей стороны (RU). Около 60% опрошенных полагают, что, помимо площадок, между которыми происходит передача технологии, в группу по анализу рисков должны входить представители от компании – производителя оборудования. 40% участников опроса считают необходимым участие представителей от компаний – производителей оборудования, активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ – для наиболее полного понимания процесса и эффективного управления знаниями и рисками.

На рис. 1 представлены инструменты управления рисками, применяемые группой по анализу рисков, на опрошенных предприятиях.

Диаграмма на рис. 1 демонстрирует приоритетность методов управления рисками, которые выбирают фармацевтические предприятия. Как правило, это матричные методы: HACCP и FMEA, которые могут включать обширное количество информации о параметрах продукта и процесса, предоставлять подробный анализ рисков по данным параметрам, включая описание причин и следствий,



**РИС. 1.** Применяемые методы управления рисками

а также оценку рисков и последующие мероприятия по их уменьшению или устранению. Для структурирования управления рисками и определения приоритетности рисков предприятия предпочитают использовать блок-схемы и ранжирование рисков.

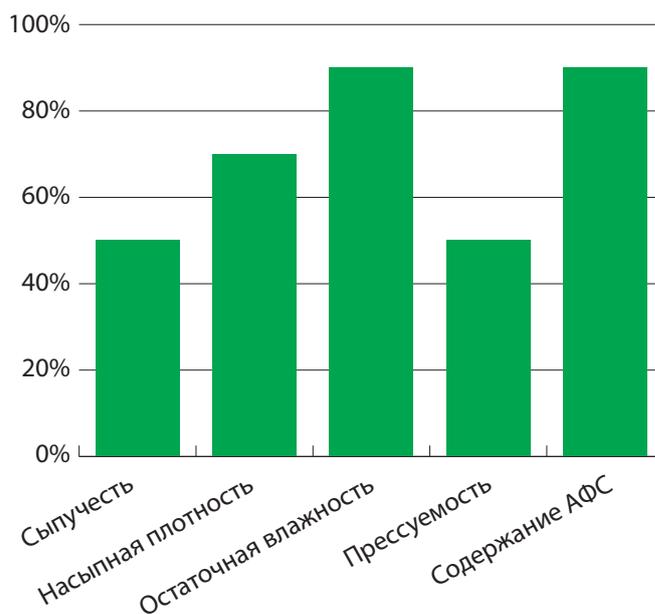
Вопросы раздела «Обучение персонала» направлены на изучение форм обучения персонала и их эффективности. Для наиболее эффективного обучения персонала приемлемы обучение на рабочем месте, просмотр демонстрационных материалов (слайды, фото, видео), а также самоподготовка по печатным материалам. Обучение персонала является важным фактором ФСК предприятия, так как плохо обученный персонал представляет потенциальные риски. Документация для эффективного обучения персонала должна быть корректно составлена на основе данных по управлению знаниями.

Технологические вопросы ориентированы на получение знаний относительно стадии таблетирования: контроля полупродуктов до стадии таблетирования и после.

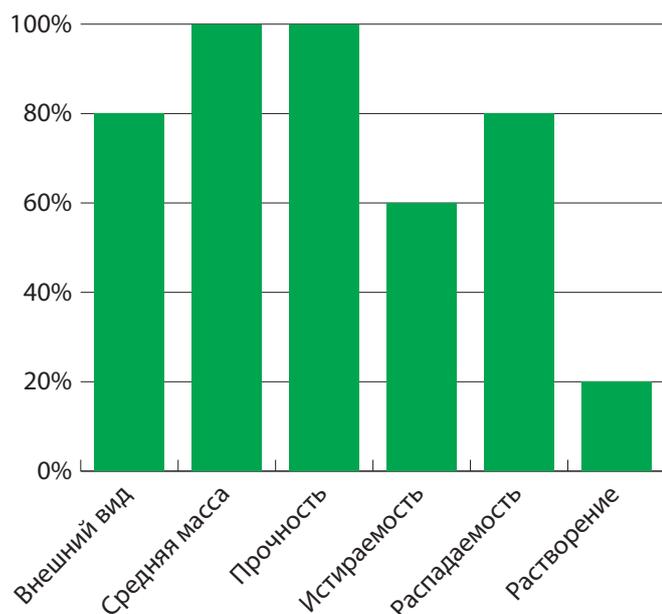
На рис. 2 представлены показатели качества полупродукта (гранулята/смеси для таблетирования), которые, по мнению опрошенных, целесообразно контролировать перед стадией таблетирования.

Как видно на диаграмме (рис. 2), перед стадией таблетирования решающими показателями качества полупродукта (гранулят/смесь для таблетирования) служат остаточная влажность и содержание активной фармацевтической субстанции (АФС).

На рис. 3 показаны параметры качества полупродукта – «таблетки-ядра», которые, по мнению опрошенных, являются критическими. Наиболее критическими показателями являются средняя масса таблеток и их прочность.



**РИС. 2.** Критичность показателей качества полупродукта до стадии таблетирования



**РИС. 3.** Критичность показателей качества полупродукта после стадии таблетирования

Управление полученными знаниями на этапе трансфера технологии необходимо для четкого понимания процесса, установки допустимого рабочего диапазона и выбора оптимальной системы контроля. Надлежащее документирование знаний о продукте и процессе, полученных на стадии трансфера технологии, гарантирует обеспечение надлежащего качества продукта.

## ВЫВОДЫ

Изучен опыт фармацевтических предприятий, ранее осуществлявших трансфер технологии из научно-исследовательской лаборатории на производственную площадку. Результативность на стадии жизненного цикла «трансфер технологии» зависит от надлежащего документирования знаний о продукте, процессе или методике, полученных на стадии фармацевтической разработки и во время переноса технологии. Ввиду отсутствия методологического подхода к документированию данной стадии актуальна разработка документации в рамках ФСК, которая позволит

структурировать знания и систематизировать процесс трансфера, что будет отражено в последующих работах. Полученные данные могут использоваться для улучшения процесса трансфера технологии на фармацевтических предприятиях.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing // World Health Organization [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/rukovodstvo-VOZ-po-transferu-tehnologii.pdf> – (Дата обращения 05.10.2022).
2. Technology transfer: Analytical Methods, Active Pharmaceutical Ingredients, Dosage Forms // ISPE Good Practice Guide [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: [http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE\\_Technology-transfer\\_2003.pdf](http://www.fptl.ru/biblioteka/transfer/ISPE_Technology-transfer_2003.pdf) – (Дата обращения 05.10.2022).
3. Береговых В.В., Спицкий О.Р. Перенос технологий при создании производства лекарственного средства // Актуальные вопросы фармацевтики. – 2013. – №12. – С. 49–57.
4. Использование современных инструментов обработки результатов анкетирования // LYBS [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – 2003. – Режим доступа: <http://lybs.ru/index-16262.htm> – (Дата обращения 05.10.2022).
5. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System // ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> – (Дата обращения 05.10.2022).
6. Александров А.В. В чем цель и смысл управления рисками? // Группа компаний ВИАЛЕК [Электронный ресурс]. – Электронный журнал. – 2014. – Режим доступа: <http://>

- [www.vialek.ru/press/articles/2879/](http://www.vialek.ru/press/articles/2879/) – (Дата обращения 05.10.2022).
7. Басевич А.В., Дзюба А.С., Каухова И.Е., Третьякова А.Е., Сахаров В.А. Оригинальный алгоритм действий при подготовке нового лекарственного препарата производителем лекарственных средств. Стадия 2: Трансфер технологий // Формулы фармации. – 2021. – № 1. – С. 18–30.
  8. «Руководство по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств», принято рекомендацией коллегии Евразийской экономической комиссии от 8 июня 2021 г. №11 [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01429576/err\\_10062021\\_11](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01429576/err_10062021_11) – (Дата обращения 05.10.2022).
  9. ICH Q9: Quality Risk Management // ICH Harmonised Tripartite Guideline [Электронный ресурс]. – Электронные данные. – Режим доступа: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q9%20Guideline.pdf> – (Дата обращения 05.10.2022).

## TOPICAL ISSUES OF DRUG TECHNOLOGY TRANSFER

**L.V. Shigarova, E.V. Flisyuk, A.V. Strelkova**

*Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia*

*The purpose of technology transfer is to transfer knowledge about the product and process in order to achieve a stable release of a product of appropriate quality. The transfer of knowledge is displayed in a documented form. Failure to properly document the knowledge required for transfer is likely to result in inefficient transfer or serious release problems.*

*Information is presented on the transfer of technology and the procedure for its documentation, the features of the transfer of drug technology from pharmaceutical development to production are studied. The experience of pharmaceutical companies that previously transferred the technology of solid dosage forms in the form of tablets was studied.*

**Keywords:** technology transfer, pharmaceutical quality system, knowledge management, risk management, documentation

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.62.33.007>

## АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА И СТРУКТУРЫ НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИМЕЮЩИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

**С.М. Тарабукина**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии и фармации, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск, [tctx@mail.ru](mailto:tctx@mail.ru)

*Проведен обзор общей смертности и заболеваемости населения Республики Саха (Якутия), показан удельный вес в структуре болезней системы кровообращения. Изучен ассортимент лекарственных препаратов, используемых для лечения артериальной гипертензии в аптечных организациях республики и ее северных районах. Проведены сравнительный анализ структуры назначений лекарственных препаратов, имеющих антигипертензивное действие, контент-анализ рекомендаций врачей при назначении фармакотерапии пациентам, состоящим на диспансерном учете. Предложены меры, направленные на повышение эффективности фармакотерапии.*

**Ключевые слова:** лекарственные препараты, ассортимент, назначения, артериальная гипертензия, арктические районы

При анализе показателей заболеваемости и ведущих причин смертности населения Республики Саха (Якутия), в том числе населения ее арктических районов, установлено, что лидирующими являются болезни системы кровообращения.

Основные нозологические формы сердечно-сосудистых заболеваний: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания. От осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта

миокарда, мозгового инсульта, почечной недостаточности) ежегодно в нашей стране умирает примерно 1,2 млн человек [7].

В структуре причин смертности от этих заболеваний максимальная доля приходится именно на артериальную гипертензию, в ряде исследований продемонстрирована прямая зависимость между частотой развития осложнений заболевания и уровнем артериального давления [3,6,10].

Доля в структуре смертности от этих осложнений доходит до 55% от общего уровня смертности. В России данный показатель в 2–4 раза выше, чем в развитых странах. В первую очередь это обусловлено тем, что в нашей стране показатели заболеваемости среди трудоспособного населения в 5–7 раз превышают аналогичные показатели в других странах [1,7,8].

В связи с этим ситуационный анализ ассортимента и назначений врачей проведен на примере лекарственных препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии. Проведен контент-анализ 186 медицинских карт пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении (в деперсонализированном виде, без указания фамилии, имени, отчества и других персональных данных) в части наличия рекомендаций врачей в медицинской документации (в выписных эпикризах либо в медицинской карте амбулаторного больного) по поддержанию целевых уровней

артериального давления, режима приема лекарственных препаратов, сбалансированного питания, соблюдения физической активности и других мер.

**Цель** исследования – анализ структуры ассортимента и назначения лекарственных препаратов, контент-анализ рекомендаций врачей с последующей разработкой мер повышения эффективности фармакотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили статистические данные по заболеваемости и смертности, ассортимент лекарственных препаратов в аптечных организациях республики, медицинские карты пациентов (186 штук), получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Информационную базу исследования составили данные Государственного реестра лекарственных средств (по состоянию на май 2020 года), показатели расхода лекарственных средств оптовой компании и аптечных организаций республики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень смертности населения республики от болезней системы кровообращения за 2022 год составил 366 на 100 000 населения. За последние годы показатель смертности населения от данной причины нестабилен. За 2018–2022 годы показатель возрос на 3,4%, с 354 до 366.

Анализ ассортимента лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии, представленных в аптеках республики, проводили с использованием маркетингового, сравнительного, структурно-графического анализов.

Для маркетингового анализа ассортимента лекарственных препаратов использованы

следующие рыночные (товароведческие) позиции: классификационные группы (анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТС), фармакологическая); наименования (международное непатентованное название, торговое название); производство (отечественные, зарубежные); лекарственные формы (виды, агрегатное состояние: твердые, жидкие, мягкие, газообразные).

Анализ проводили на уровне России – по данным Государственного реестра лекарственных средств, на уровне республики – по данным ассортимента в оптовой компании и аптек. Кроме того, отдельно проведен анализ обеспеченности основными классами лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии на базе аптеки, работающей в условиях Крайнего Севера. Аптека обслуживает административный район с численностью 12 775 человек.

В результате анализа сведений из Государственного реестра ЛС о зарегистрированных и разрешенных к применению ЛС для лечения артериальной гипертензии составлен информационный массив, включающий по международному непатентованному названию 47 наименований, по торговому названию 420 наименований. При этом установлено, что 55,8% лекарственных препаратов приходится на долю отечественных производителей.

Маркетинговый анализ по видам лекарственных форм показал, что лекарственные препараты твердых лекарственных форм представлены 599 торговыми названиями, что составляет 91,5% общей численности, в жидкой форме – 56 торговыми названиями, что составляет 8,5%.

Широту ассортимента оценивали по коэффициенту широты  $K_{ш}$ , который рассчитывали по формуле:

$$K_{ш} = \frac{Ш_{а}}{Ш_{з}}$$

где  $Ш_a$  – количество фармакотерапевтических групп, имеющих в аптеках;  $Ш_z$  – количество фармакотерапевтических групп, указанных в клинических рекомендациях диагностики и лечения артериальной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии.

В результате установлено, что  $К_{ш} = 1$ , в аптеках имеются все фармакотерапевтические группы, рекомендованные для лечения.

Коэффициент полноты ассортимента антигипертензивных лекарственных препаратов определяли по формуле:

$$K_{п} = \frac{П_a}{П_z},$$

где  $П_a$  – количество торговых наименований, имеющих в наличии для лечения артериальной гипертензии в аптеках республики и арктических районов республики;  $П_z$  – количество зарегистрированных в России торговых наименований.

Одним из самых важных аспектов организации эффективной фармакотерапии является использование партнерских отношений врача с пациентом, повышение образовательного уровня пациентов об артериальной гипертензии для осознанного участия больного в повышении эффективности лечебно-профилактического процесса [5]. Кроме того, исследования в России показали, что у пациентов имеется потребность в информации о новых лекарственных препаратах, приборах для контроля и других аспектах поддержания целевых значений артериального давления [2]. Пациентам с артериальной гипертензией необходима дополнительная информация не только по проблемам лекарственной терапии, но и по соблюдению определенного образа жизни и т. п., что существенно улучшит качество и результат лечения [4].

Для изучения ассортимента лекарственных препаратов, назначаемых больным с артери-

альной гипертензией в амбулаторных условиях и порядка назначения, выписывания лекарственных препаратов проанализированы данные 186 медицинских карт медицинской организации Республики Саха (Якутия) – ГБУ РС (Я) «Среднеколымская ЦРБ».

Выборочная совокупность для проведения анализа назначений лекарственных препаратов сформирована методом направленного отбора амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном учете.

Критериями включения назначений врачей в исследование были:

- 1) пациенты, состоящие на диспансерном учете;
- 2) диагноз, указанный в основных и сопутствующих заболеваниях пациентов: артериальная гипертензия различной степени независимо от происхождения по кодам 110, 111, 112, 113, 115 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: артериальная гипертензия 1–3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии;
- 3) назначения пациентам лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии.

Численность выборочной совокупности для анализа назначений лекарственных препаратов определяли по формуле Паниотто:

$$n = \frac{1}{m^2 + 1/N},$$

где  $m$  – ошибка выборки (0,05);  $N$  – объем генеральной совокупности (суммарная численность пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении по прикрепленному участку, – 342 человека взрослого населения).

$$n = \frac{1}{0,05^2 + 1/400} = \frac{1}{0,0025 + 0,0029} = 185,2.$$

Средний возраст пациентов составил 57 лет. Мужчины среди них встречались в 97

случаях, что составило 56%. Пациенты имели диагнозы «ишемическая болезнь сердца», «состояние после перенесенной острой недостаточности мозгового кровообращения», «сахарный диабет», «цереброваскулярные заболевания», «хронические заболевания почек» и др., а также «артериальная гипертензия» различных степеней и форм.

При анализе медицинской документации пациентов, находящихся на диспансерном учете, установлено, что не в полном объеме оформлены сведения о диспансерном наблюдении, а также учетная форма №030/у «Контрольная карта диспансерного наблюдения».

В неполном объеме представлены рекомендации врачей по поддержанию целевых уровней артериального давления, контроля выполнения врачебных рекомендаций по коррекции факторов риска, контроля за соблюдением режима приема, оценки состояния органов-мишеней, возможных побочных эффектов фармакотерапии. Недостаточно представлены образовательные мероприятия при лечении пациентов с артериальной гипертензией. Информирование пациента о факторах риска и сопутствующих заболеваниях, риске развития осложнений и необходимости полного выполнения предписанных врачом рекомендаций осуществляется лечащими врачами, предположительно, в устной форме.

Контент-анализ медицинской документации показал, что при назначении врачами антигипертензивных лекарственных препаратов наиболее востребованными группами были ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики.

При монотерапии врачи использовали следующие классы антигипертензивных препаратов – ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, комбинированные препараты. Из двух лекарственных препаратов назначались сочетания из группы ингибиторов ангиотезинпревращающего

фермента и диуретиков, бета-адреноблокаторов и диуретиков. Остальные назначения состояли из трех и более антигипертензивных лекарственных препаратов. Установлен высокий процент полипрагмазии. Все пациенты (кроме антигипертензивных) получали более 3 лекарственных препаратов (4,3%), более 5 лекарственных препаратов получали 95,7%.

Большинство пациентов получали антиагрегантную терапию (препараты ацетилсалициловой кислоты и другие), препараты, снижающие уровень холестерина, а также других продуктов жирового метаболизма.

Ингибиторы ангиотезинпревращающего фермента широко назначались, их получало 48% пациентов. Преимущественно назначались среди них: лизиноприл, эналаприл, периндоприл, каптоприл.

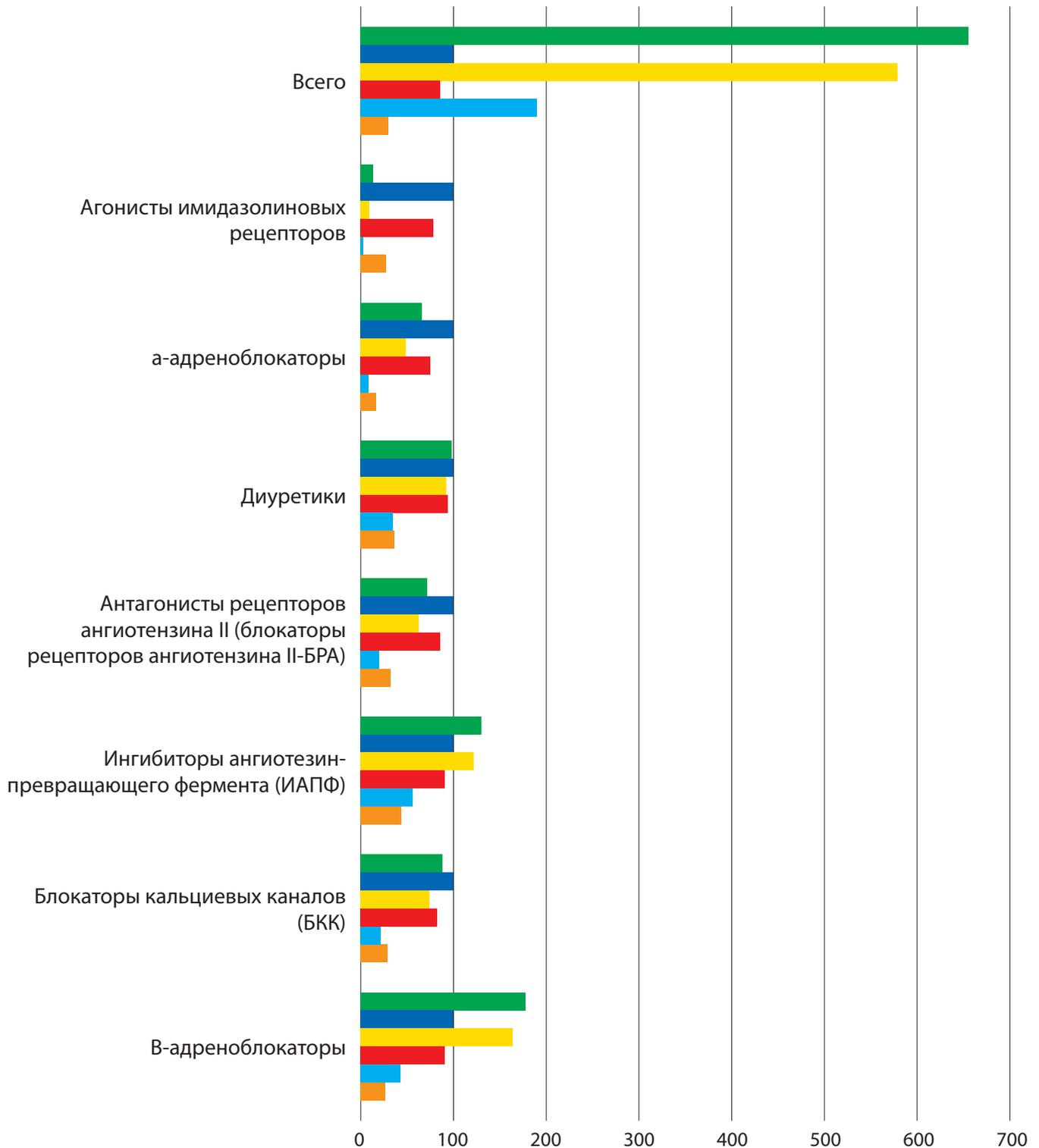
Бета-блокаторы получали 42% пациентов. В структуре назначений лидировали: бисопролол, метопролол, атенолол.

Из диуретиков в комбинации наиболее часто назначались: индапамид, спиронолактон, фуросемид.

Из данных рисунка видно, что в России зарегистрировано 655 торговых наименований антигипертензивных лекарственных препаратов (по состоянию на 1.05.2020). В аптеках республики имеется 578 торговых наименований, что составляет 85,6%.

Таким образом, полученные данные сравнительного анализа и изучения медицинской документации убедительно показывают, что имеется необходимость:

- проведения фармацевтическими специалистами информационной работы среди врачей об имеющемся ассортименте выпускаемых промышленностью антигипертензивных лекарственных препаратов и о фактическом наличии их в аптеках республики;
- активного участия фармацевтических специалистов для расчета потребности пациентов в антигипертензивных лекарственных препаратах;



- Количество зарегистрированных в РФ ЛП в МНН в абсолютных цифрах
- Количество зарегистрированных в РФ ЛП в МНН, удельный вес в %
- Ассортимент в аптеках РС (Я), удельный вес в %
- Ассортимент в аптеках РС (Я) в абсолютных цифрах
- Назначения врачей по результатам изучения медицинской документации в абсолютных цифрах
- Назначения врачей по результатам изучения медицинской документации, удельный вес в %

**РИС.** Сравнительный анализ назначений врачей, ассортимента антигипертензивных ЛП в аптеках и зарегистрированных в РФ

- активного профессионального участия фармацевтических специалистов в вопросах обучения приверженности терапии пациентов с артериальной гипертензией, повышения их образовательного уровня в достижении эффекта от фармакотерапии, снижении факторов риска, формирования мотивации;
- надлежащего фармацевтического консультирования каждого пациента с индивидуальным подходом по вопросам режима приема антигипертензивных ЛП, соблюдения предписанных врачом рекомендаций, при необходимости дублирования в письменном виде [9].

## ВЫВОДЫ

На основании изучения данных Государственного реестра лекарственных средств можно сделать вывод о том, что на российском фармацевтическом рынке зарегистрировано достаточное количество антигипертензивных лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп. Результаты маркетинговых исследований показали, что в аптеках республики ассортимент антигипертензивных лекарственных препаратов представлен не в полном объеме. Рассчитанный коэффициент полноты показал, что в аптеках арктических районов республики ассортимент существенно ниже (0,49), чем в целом по республике (0,87).

При анализе назначений установлено, что не весь ассортимент фармакотерапевтических групп антигипертензивных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России, используется врачами. Установлено, что назначается лишь в среднем 31,3% от общего количества имеющихся лекарственных препаратов. Рекомендации врачей отражены в краткой форме, без подробного изложения оптимальной программы медикаментозного и немедикаментозного лечения, что подразумевает

необходимость участия фармацевтических специалистов в подробном индивидуальном консультировании пациента по вопросам фармакотерапии и участия в повышении приверженности лечению, образовательного уровня пациента.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдеева М.В. Роль центров здоровья в профилактике социально значимых неинфекционных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста / М.В. Авдеева, О.М. Григорьева, М.Б. Фридман // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – №3. – С. 524–528.
2. Веселова Е.Е. Разработка методических подходов к построению концептуальной модели информационного взаимодействия медицинских и фармацевтических специалистов при оказании лекарственной помощи больным артериальной гипертензией: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 14.04.03 / Веселова Екатерина Евгеньевна. – Москва, 2016. – 23 с.
3. Лашкул З.В. Влияние реформирования здравоохранения Украины на показатели заболеваемости и смертности от артериальной гипертензии / З.В. Лашкул // Медицинские новости. – 2014. – №3. – С. 32–35.
4. Н.Б. Дрёмова, А.И. Овод, Э.А. Коржавых. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2009. – 409 с.
5. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В. [и др.] Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента к лечению // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11. – №3. – С. 7–10.
6. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов,

- Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – №1. – С. 5–10.
7. Оганов Р.Г. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12. – №6. – С. 3–7.
8. Паутов И.С. Восприятие рисков ухудшения здоровья населением России и механизмы его формирования / И.С. Паутов // Вестник Удмуртского университета. Серия «Философия. Психология. Педагогика». – 2010. – №2. – С. 119–128.
9. Фармацевтическое консультирование: Учебник / С.В. Оковитый, А.Н. Куликов, Е.Б. Шустов [и др.]; под ред. С.В. Оковитого, А.Н. Куликова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 208 с.
10. Hodges P. Heart failure: epidemiologic update // Crit. Care. Nurs. Q. 2009; 32(1): 24–32. DOI:10.1097/01. CNQ.0000343131.27318.36.

## ANALYSIS OF THE ASSORTMENT AND PRESCRIPTION PATTERNS OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATIONS

**S.M. Tarabukina**

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov", Yakutsk, Russia*

*A review of the general mortality and morbidity of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) has been conducted, and the share in the structure of diseases of the circulatory system has been shown. An analysis of the assortment of pharmaceutical drugs used for the treatment of arterial hypertension in pharmaceutical organizations across the republic and its northern regions has been performed. Comparative analysis of the prescription patterns of antihypertensive medications, along with content analysis of physicians' recommendations for pharmacotherapy among patients under clinical surveillance, has been carried out. Measures aimed at enhancing the effectiveness of pharmacotherapy are proposed.*

**Keywords:** pharmaceutical drugs, assortment, prescriptions, arterial hypertension, Arctic regions

УДК 371.3

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.61.19.008>

## ПРОЕКТНАЯ МОДЕЛЬ УПРАВЛЕНИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ОБУЧАЮЩИХСЯ В ВЫСШЕМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

**Т.М. Литвинова**, канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), г. Москва, [litvinova\\_t\\_m\\_1@staff.sechenov.ru](mailto:litvinova_t_m_1@staff.sechenov.ru)

**И.И. Галузина**, ассистент кафедры фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), г. Москва, [suvorova\\_i\\_i@staff.sechenov.ru](mailto:suvorova_i_i@staff.sechenov.ru)

**Д.В. Бабаскин**, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), г. Москва, [babaskind@yandex.ru](mailto:babaskind@yandex.ru)

**Л.И. Бабаскина**, доктор фарм. наук, профессор, профессор кафедры фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), г. Москва, [babaskina@yandex.ru](mailto:babaskina@yandex.ru)

**И.Ю. Глазкова**, канд. техн. наук, доцент кафедры фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), г. Москва, [glazkova2009@yandex.ru](mailto:glazkova2009@yandex.ru)

Внедрение проектного подхода в научно-исследовательскую деятельность обучающихся предопределило необходимость разработки проектной модели управления данной деятельностью. Цель работы – создание модели управления научно-исследовательской деятельностью обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация» на основе системы проектного менеджмента. Предлагаемая модель представляет собой целостную систему, состоящую из целевого, подготовительного, основного и заключительного блоков, связанных между собой. Модель способствует подготовке фармацевтических кадров с высокой профессиональной компетентностью по научно-исследовательскому профилю. Модель предназначена для преподавателей и научных работников, участвующих в управлении научно-исследовательской деятельностью обучающихся, а также для руководителей образовательных организаций и подразделений, однако отдельные ее элементы могут быть использованы в управлении научно-исследовательской деятельностью

обучающихся по другим специальностям высшего образования.

**Ключевые слова:** научно-исследовательская деятельность обучающихся, проектное управление, высшее фармацевтическое образование.

В настоящее время одним из основных направлений образовательной политики высшего фармацевтического образования является формирование выпускника-исследователя для создания передовых технологий в области наук о жизни. Известны различные концептуальные подходы в образовании, которые применимы к научно-исследовательской деятельности обучающихся: системный, компетентностный, междисциплинарный, деятельностный, личностно-ориентированный, контекстный, синергетический. Оптимальной концептуальной основой управления научно-исследовательской деятельностью студентов является проектный подход, который интегрирует и детерминирует в той или иной степени

все перечисленные выше подходы [1,2]. В Российской Федерации государственные стандарты по проектному управлению построены на методологии PMI (Project Management Institute) в форматах PMBOK-6 и PMBOK-7 [3,4]. Хотя в последние годы значительно увеличилось использование проектного менеджмента в научных исследованиях обучающихся [5–13], но пока еще не разработан общий научный подход к управлению данной деятельностью студентов на принципах методологии PMI. В связи с этим актуальным представляется создание проектной модели управления научно-исследовательской деятельностью обучающихся на основе PMI PMBOK-6 и PMBOK-7, способствующей формированию профессиональной компетентности студентов по научно-исследовательскому профилю. Это особенно важно для студентов по специальности 33.05.01 «Фармация», так как их способность к проведению научных исследований обуславливает качество, эффективность и безопасность вновь создаваемых лекарственных препаратов, способствует сохранению и укреплению здоровья населения России, обеспечивает ее национальную безопасность, а проектный подход к управлению данной деятельностью позволяет осуществлять подготовку высококвалифицированных кадров для обеспечения долгосрочных потребностей фармацевтической отрасли, фармацевтических организаций и социальной сферы.

**Цель** работы – создание модели управления научно-исследовательской деятельностью обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация» на основе системы проектного менеджмента.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологическая основа исследования базировалась на концептуальных положениях и принципах методологий проектно-

го менеджмента PMI в форматах PMBOK-6 и PMBOK-7, системного подхода, Agile (Agile Project Management), SADT (Structured analysis and design technique) нотации IDEF0, научных исследований, менеджмента качества. В работе были использованы современные методы проектного менеджмента, моделирования, системного анализа, сравнительно-сопоставительного анализа, контент-анализа.

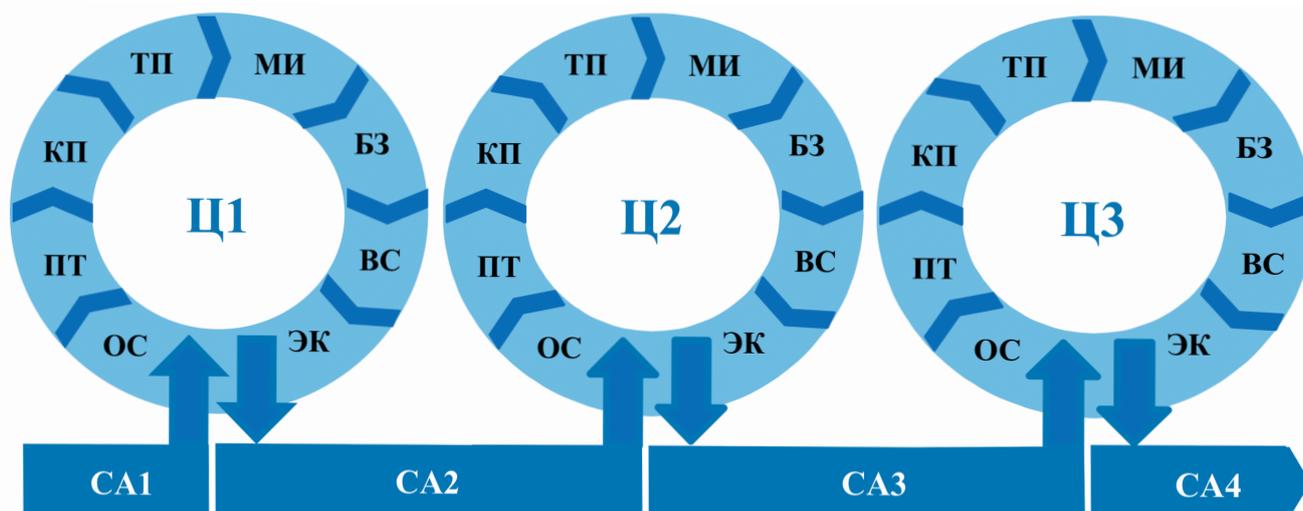
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные ранее трансформационные преобразования существующей системы проектного менеджмента PMI в форматах PMBOK-6 и PMBOK-7 под научно-исследовательскую деятельность обучающихся позволили перейти к созданию проектной модели управления.

Модель представляет собой целостную систему управления, предназначенную для всех участников научно-исследовательской деятельности и состоящую из взаимосвязанных блоков: целевого, подготовительного, основного и заключительного (результативного).

В *целевом блоке* представлены: цель и задачи модели; классификационная принадлежность модели; концептуальные положения используемых методологий; нормативно-правовая база; структурные формулы управления научно-исследовательской работой (НИР) студентов в рамках портфеля, программы и самостоятельной НИР на протяжении всего срока получения ими высшего фармацевтического образования; схема взаимосвязей в гибкой системе управления научно-исследовательской деятельностью студентов в процессе обучения.

В *подготовительном блоке* рассматриваются виды деятельности, которые предшествуют и способствуют реализации жизненного цикла портфеля, программы, самостоятельной НИР студентов (рис. 1). Решение данных вопросов представляет особую ценность с позиции



**РИС. 1.** Схема подготовительного блока проектной модели управления:  
 ОС, ПТ, КП, ТП, МИ, БЗ, ВС, ЭК – виды деятельности; Ц1, Ц2, Ц3 – виды деятельности в рамках одного цикла; СА1, СА2, СА3, СА4 – ситуационные анализы, предшествующие проведению видов деятельности в рамках одного цикла

проектного менеджмента, так как формирует институциональное управление обучением на принципах проектного подхода.

Иницилирующим элементом в каждом цикле является ситуационный анализ (СА). Рассмотрены основные системные факторы организационной структуры управления (ОС): элементы управления, модели руководства, типы организационных структур. Показаны особенности управления выбором научной темы и проведения трансдисциплинарной интеграции (ПТ). Рассмотрено управление развитием кадрового потенциала (КП), технологической и производственной базой (ТП), материальными и информационными ресурсами (МИ), вовлечением студентов (ВС), проведением экспертной оценки и оказанием консультативной помощи (ЭК) на принципах проектного менеджмента. Помимо рассмотренных наиболее важных видов деятельности, в подготовительный блок проектной модели могут быть включены при необходимости и другие виды работ, например, этические и правовые аспекты, возможные выгоды и риски, интеграционные и коммуникационные связи. Подготовительный блок, как правило, является общим в рамках об-

разовательной организации или подразделения для нескольких НИР студентов, программ или даже портфелей. Либо отдельные виды деятельности подготовительного блока могут быть общими, например, управление развитием кадрового потенциала, создание баз данных или управление вовлечением студентов.

Основной блок проектной модели построен на основе Руководства методологии PMI в форматах PMBOK-6 и PMBOK-7 [3,4], соответствующих государственных стандартов (ГОСТ Р ИСО 21500-2014, ГОСТ Р ИСО 21504-2016, ГОСТ Р 54869-2011, ГОСТ Р 54870-2011, ГОСТ Р 54871-2011), трансформационных изменений существующей системы проектного менеджмента под научно-исследовательскую деятельность обучающихся в образовательных организациях высшего фармацевтического образования. Ядро основного блока составляют три комплекса.

Первый комплекс – управление портфелем, программой и самостоятельной НИР студентов, которые являются частью внутренней среды образовательной организации и подразделения, подчиняются общей стратегии и политике организации, а также процедурам,

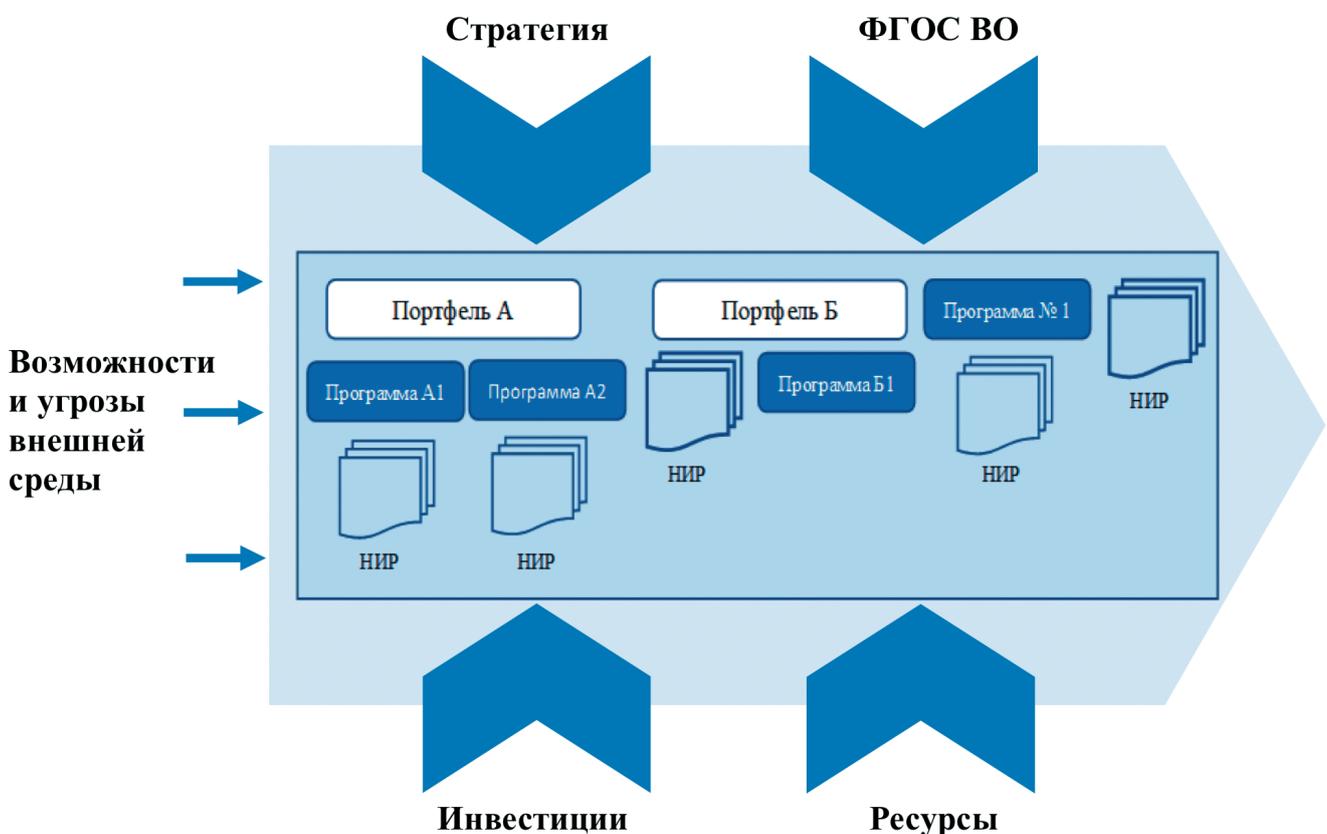
методологиям и структурам управления как организации, так и подразделения (рис. 2). Кроме того, данный комплекс подчинен подготовке фармацевтических кадров к научно-исследовательской деятельности и работает в синергической связи с ней. Это проявляется наиболее наглядно, когда информация и обратная связь последовательно распределяются между всеми компонентами комплекса, обеспечивая более полное его соответствие стратегии и политике образовательной организации с учетом факторов внешней среды.

Второй комплекс – это управление фазами жизненного цикла НИР студентов через реализацию взаимосвязанных управленческих и предметных процессов (рис. 3). В соответствии с методологией PMI PMBOK-6 было выделено 5 процессов в группе управления и 10 процессов – в предметной группе. Каждый процесс имеет один или несколько «входов» и соответствующих им «выходов» и выполняется

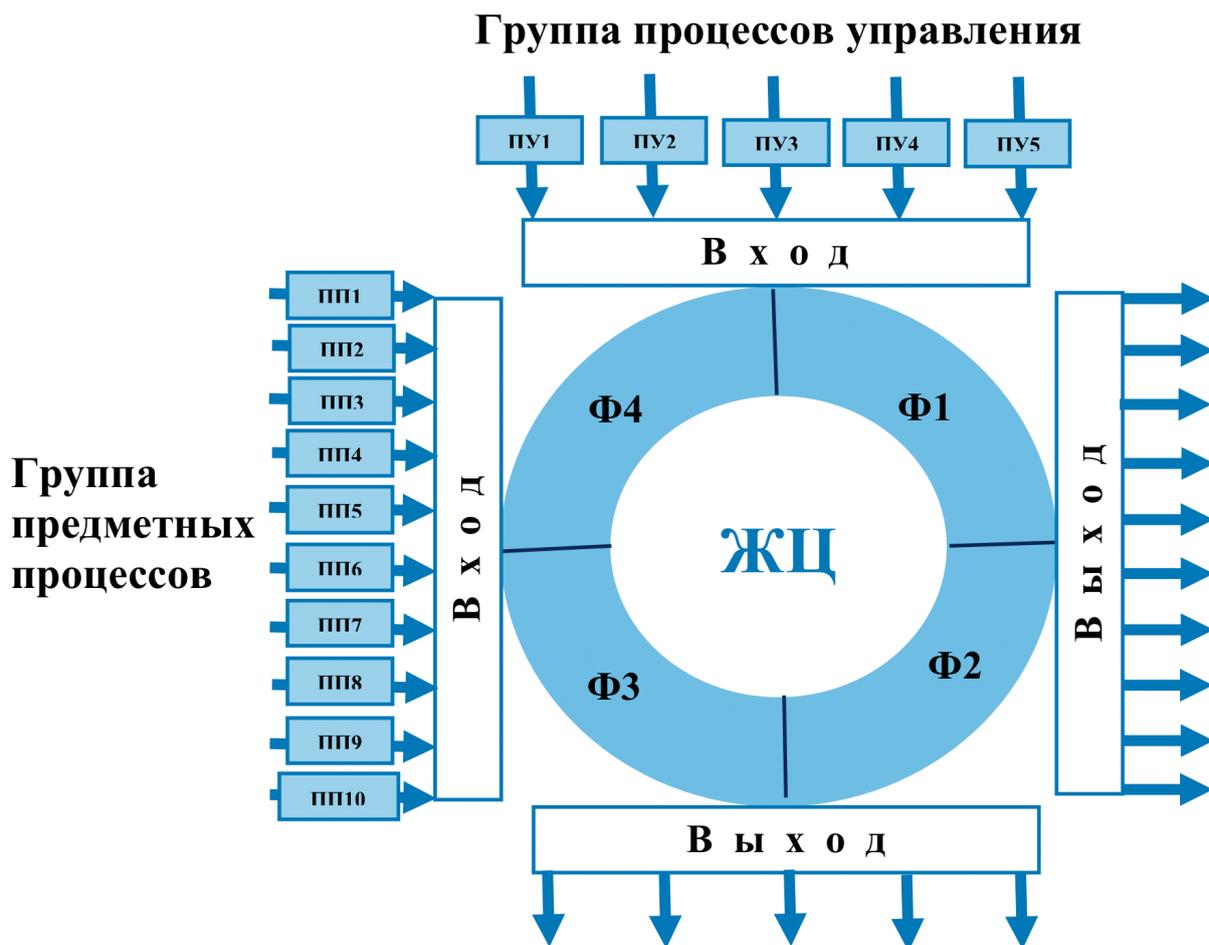
с использованием инструментов и методов управления. В каждом конкретном случае фазы жизненного цикла НИР студентов формируются или адаптируются под данную работу. Кроме того, подбирается модель жизненного цикла.

Проведенный сравнительный анализ названий процессов, сформированных в результате интеграции управленческих и предметных групп по ГОСТ проектного менеджмента, Руководству PMI и данным собственного исследования, позволил выделить 30 названий управленческо-предметных процессов и установить взаимосвязи между ними (рис. 4).

Структура и содержание взаимосвязей претерпели значительные изменения с учетом требований Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 33.05.01 «Фармация», Примерной основной образовательной программы, ГОСТ Р 15.101–2021.



**РИС. 2.** Схема комплекса управления портфелем, программой и самостоятельной НИР студентов в основном блоке проектной модели управления



**РИС. 3.** Схема комплекса управления жизненным циклом (ЖЦ) и группами управленческих и предметных процессов НИР студентов в основном блоке проектной модели управления: Ф1, Ф2, Ф3, Ф4 – фазы жизненного цикла НИР студентов; ПУ1–ПУ5 – процессы управления проектного менеджмента; ПП1–ПП10 – предметные процессы проектного менеджмента

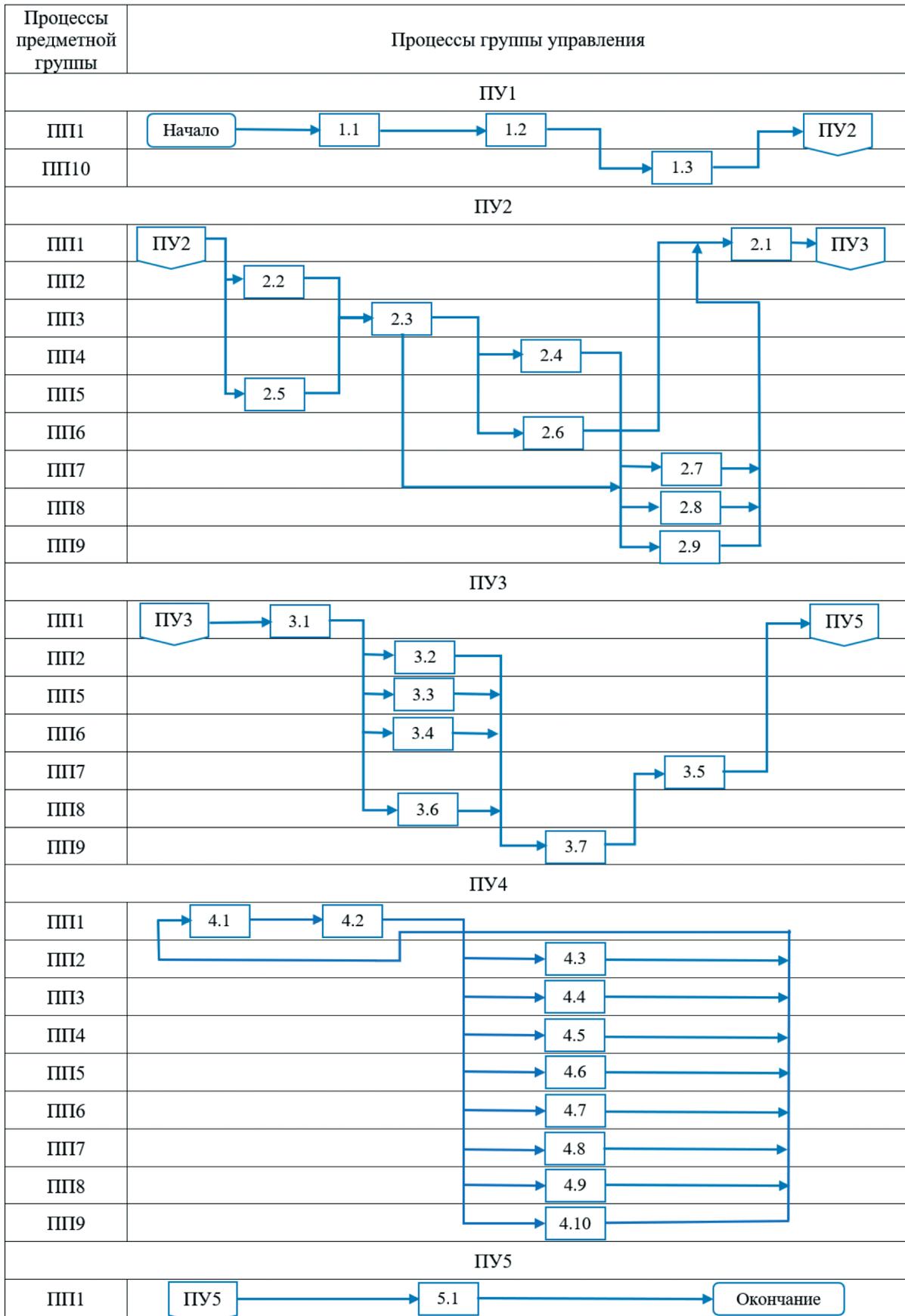
Третий комплекс – это управление данными и информацией НИР студентов-провизоров. На протяжении всего жизненного цикла НИР и при реализации всех 30 управленческо-предметных процессов производится сбор, анализ и преобразование значительного количества данных и информации. На рис. 5 представлена схема потоков данных, информации и отчетов в рамках процессов управления НИР студентов.

*Заключительный, или результативный,* блок посвящен оценке эффективности проектной модели управления. Это могут быть абсолютные значения отдельных показателей или общих показателей, а также интегральные и относительные показатели.

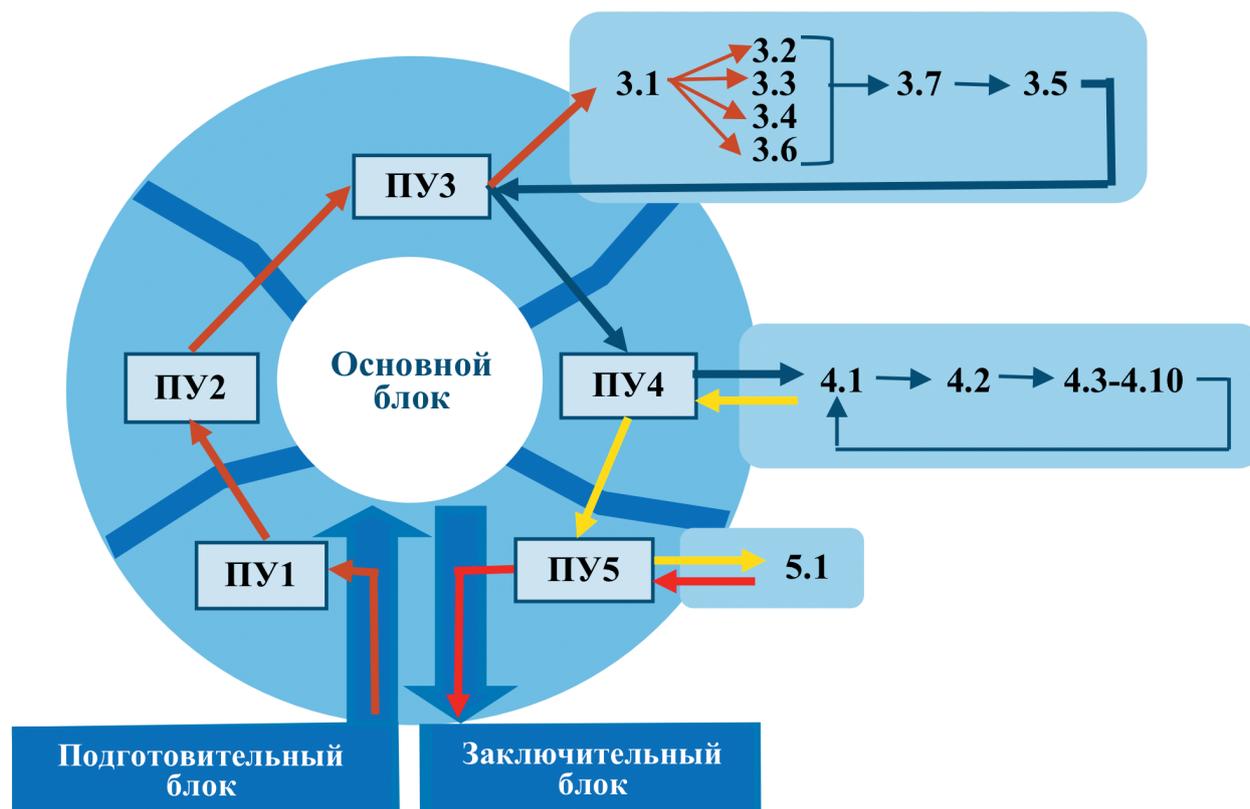
Так как научно-исследовательская деятельность обучающихся позволяет создавать бизнес-ценности для образовательной организации, то для проектной модели также применимы концептуальные и методологические основы оценки эффективности интегрированных систем в менеджменте качества.

Подробное описание разработанной проектной модели управления научно-исследовательской деятельностью обучающихся в высшем фармацевтическом образовании представлено в опубликованном Руководстве к данной модели (рис. 6) [14].

Практический опыт внедрения проектной модели в образовательный процесс высшего фармацевтического образования



**РИС. 4.** Схема структурных взаимосвязей процессов группы управления (ПУ) и предметной группы (ПП) НИР студентов в основном блоке проектной модели управления



**РИС. 5.** Схема потоков данных, информации и отчетов о НИР студентов в основном блоке проектной модели управления:

ПУ1-ПУ5 – процессы группы управления; 3.1–3.7 – процессы исполнения; 4.1–4.10 – процессы мониторинга и контроля; 5.1 – процесс закрытия; → – поток общей информации; → – поток данных об исполнении работ; → – поток информации об исполнении работ; → – поток отчетов об исполнении работ и итогового отчета

применительно к каждой конкретной НИР студентов и с учетом ее особенностей позволит более детально адаптировать отдельные фазы жизненного цикла, а также группы управленческо-предметных процессов с использованием различных методов и инструментов проектного менеджмента PMI.

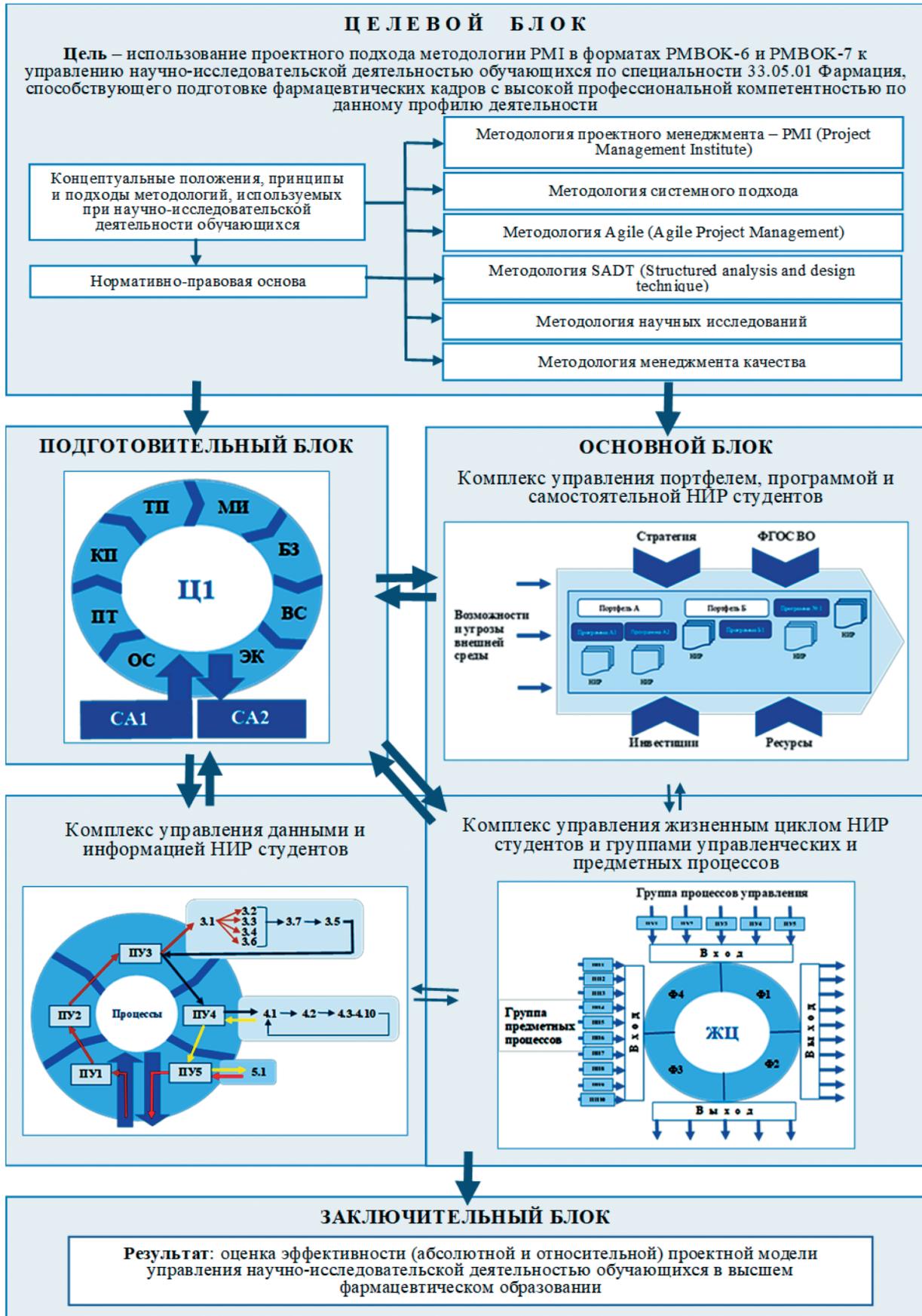
## ВЫВОДЫ

1. Разработана проектная модель, основной целью которой явилось использование проектного подхода методологии PMI в форматах РМВОК-6 и РМВОК-7 к управлению научно-исследовательской деятельностью обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация». Модель способствует подготовке

фармацевтических кадров с высокой профессиональной компетентностью по данному профилю деятельности.

2. Сформированы основные блоки проектной модели: целевой, подготовительный, основной, заключительный, и осуществлена их интеграция. Основное содержание блоков представлено в опубликованном «Руководстве к проектной модели управления научно-исследовательской деятельностью обучающихся в высшем фармацевтическом образовании».

3. Модель ориентирована на обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация» как основных участников научно-исследовательской деятельности и предназначена для преподавателей и научных работников, участвующих в управлении научно-исследовательской



**РИС. 6.** Общая схема проектной модели управления научно-исследовательской деятельностью обучающихся в высшем фармацевтическом образовании

деятельностью студентов, а также для руководителей образовательных организаций и подразделений, однако отдельные ее элементы могут быть использованы в управлении научно-исследовательской деятельностью обучающихся по другим специальностям высшего образования.

4. Модель позволяет рационально сочетать формирование профессиональных компетенций научно-исследовательского профиля у обучающихся в соответствии с основной профессиональной образовательной программой с возможностью более полной реализации научно-исследовательского потенциала преподавателей, с запросами заказчиков, со стратегией образовательной организации высшего фармацевтического образования.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Глухова Л.В. Проектный подход: управление процессом подготовки специалистов в высшей школе / Л.В. Глухова, А.Д. Немцев // Вестник Волжского университета имени В.Н. Татищева. – 2021. – Т. 2. – № 1. – С. 54–61.
2. Киселева О.Н. Проектный подход в образовании: аспекты применения и инструментов / О.Н. Киселева // Основы экономики, управления и права. – 2021. – № 4(29). – С. 31–34.
3. A Guide to the Project Management Body of Knowledge (PMBOK® guide). Sixth Edition. – United States of America: The Project Management Institute, Inc. (PMI), 2017. – 537 p.
4. A Guide to the Project Management Body of Knowledge (PMBOK® Guide). Seventh Edition. The Standard for Project Management. – United States of America: The Project Management Institute, Inc. (PMI), 2021. – 370 p.
5. Андрианова Г.Н. Проектный менеджмент в фармации: учебное пособие / Г.Н. Андрианова, А.А. Каримова. – Екатеринбург: ИИЦ «Знак качества», 2022. – 192 с.
6. Байлук В.В. Научная деятельность студентов: системный анализ: монография / В.В. Байлук. – Москва: Инфра-М, 2020. – 145 с.
7. Завалько Н.А. Эффективность научно-образовательной деятельности в высшей школе / Н.А. Завалько. – 4-е изд., стер. – Москва: Флинта, 2021. – 142 с.
8. Лоскутова Е.Е. Роль проектной деятельности в процессе формирования профессиональных компетенций при подготовке фармацевтических специалистов / Е.Е. Лоскутова, И.В. Косова, В.В. Дорофеева [и др.] // Непрерывное фармацевтическое образование: роль отечественного производителя лекарственных средств: сборник материалов Всероссийской конференции. – Нижний Новгород: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2019. – С. 65–70.
9. Москвин С.Н. Управление проектами в сфере образования / С.Н. Москвин. – Москва: Юрайт, 2019–139 с.
10. Муравьева Н.Н. Проектное управление в сфере образования / Н.Н. Муравьева, А.М. Лебедева // Журнал «У». Экономика. Управление. Финансы. – 2019. – № 2. – С. 113–119.
11. Никольский В.С. Внедрение проектной деятельности как часть модернизации образовательной системы / В.С. Никольский, А.В. Ильина, С.Г. Пилипенко [и др.] // Проектное обучение: практики внедрения в университетах. – Москва, 2018. – С. 54–66.
12. Плотникова И.В. Проектная деятельность как составляющая часть научно-исследовательской деятельности студентов в вузе / И.В. Плотникова, Л.А. Редько, Е.А. Шевелева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30669>. Дата публикации: 29.05.2023.
13. Тупикин Д.В. Проектный метод обучения студентов фармацевтического факультета

тета: разработка и внедрение модели подготовки / Д.В. Тупикин, А.А. Архангельская, Е.И. Колтыго [и др.] // Высшее образование сегодня. – 2020. – № 4. – С. 53–58.

14. Руководство к проектной модели управления научно-исследовательской деятельностью обучающихся в высшем фармацев-

тическом образовании / Т.М. Литвинова, И.И. Галузина, Д.В. Бабаскин [и др.] – Москва: Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 2023. – 73 с. – Свидетельство о регистрации №0702 от 23.05.2023. – URL: <https://doi:10.12731/ER0702.23052023>.

## PROJECT MODEL OF MANAGEMENT OF STUDENTS' RESEARCH ACTIVITIES IN HIGHER PHARMACY EDUCATION

**T.M. Litvinova, I.I. Galuzina, D.V. Babaskin, L.I. Babaskina, I.Yu. Glazkova**

*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

*The introduction of the project approach in the research activities of students predetermined the need to develop a project model of management of this activity. The aim of the work is to create a model of management of students' research activities in the specialty 33.05.01 "Pharmacy" on the basis of project management system. The proposed model is a holistic system consisting of target, preparatory, main and final blocks connected with each other. The model contributes to the training of pharmaceutical personnel with high professional competence in the research profile. The model is designed for teachers and researchers involved in the management of research activities of students, as well as for heads of educational organizations and departments, however, some of its elements can be used in the management of students' research activities in other specialties of higher education.*

**Keywords:** research activities of students, project management, higher pharmaceutical education

## АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ АЦИЛГИДРАЗИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

**Н.В. Колотова**, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, kolotova.nina49@mail.ru

**И.П. Рудакова**, доктор мед. наук, профессор кафедры физиологии ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, rudakova.i@list.ru

Исследована антиаритмическая активность и острая токсичность 11 соединений – гетериламида янтарной кислоты и ацилгидразидов 1,4-дикарбонных кислот. Антиаритмическое действие изучалось на половозрелых нелинейных белых мышах обоего пола массой от 18 до 24 г на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция. Эталонном сравнения был выбран препарат новокаинамид. Два соединения – 3-аминобензоилгидразид янтарной кислоты и 3-нитробензоилгидразид фталевой кислоты – проявили антиаритмический эффект, превосходящий активность эталона. Острую токсичность соединений определяли при внутривенном введении половозрелым нелинейным белым мышам обоего пола массой 18–25 г. Все соединения являются умеренно токсичными.

**Ключевые слова:** амид и гидразиды 1,4-дикарбонных кислот, антиаритмическая активность, острая токсичность

Антиаритмические препараты, широко применяемые при различных патологиях сердечно-сосудистой системы, имеют целый ряд противопоказаний из-за многочисленных побочных эффектов [1–4]. Это приводит к необходимости поиска новых соединений с высокой антиаритмической активностью и низкой токсичностью. Исследования антиаритмиче-

ского действия замещенных производных 1,4-дикарбонных кислот показали, что среди них выявлены соединения с антиаритмическим эффектом и менее токсичные [5–9].

**Целью** данной работы является поиск антиаритмической активности и определение острой токсичности для монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбонных кислот.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования антиаритмической активности и острой токсичности были взяты амид янтарной кислоты и гидразиды янтарной, малеиновой, цитраконовой, фталевой кислот, полученные на кафедре аналитической химии ПГФА по известным методикам [6], общей формулы:



где **X-Y:**  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ , 

**R:** ,  $\text{CH}_3\text{CONHNH}$ ,  $\text{CF}_3\text{CONHNH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CONHNH}$ ,  $2-\text{OHC}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $2-\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $3-\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $3-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$ ,  $4-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CONHNH}$

Антиаритмическую активность соединений исследовали на кафедре физиологии ПГФА на половозрелых нелинейных белых мышах

обою пола массой от 18 до 24 г на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора хлорида кальция (ОАО «Дальхимфарм», Россия) в дозе 280 мг/кг [10]. В качестве эталона использовали антиаритмический препарат новокаинамид (ОАО «Биохимик», г. Саранск), с действующим сроком годности, приобретенный в аптечной сети.

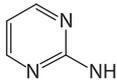
Исследуемые вещества вводили за 2 мин. до воспроизведения аритмии. Активность соединений оценивали по способности предупреждать смертельные расстройства ритма, вычисляя ЭД<sub>50</sub> [11]. Эффект сравнивали с за-

щитным действием новокаинамида, активность которого принимали за единицу.

Острую токсичность соединений определяли на кафедре физиологии ПГФА при внутривенном введении водных растворов половозрелым нелинейным белым мышам обою пола массой 18–25 г. Исследуемые вещества вводили внутривенно в 0,9% растворе хлорида натрия (ОАО «Дальхимфарм», Россия) из расчета 0,1 мл на 10 г массы в возрастающих дозах. В каждой группе учитывали количество погибших животных. Результаты обрабатывали методом определения средней летальной

Таблица

**АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ**

n/n	X-Y	R	ЛД50, мг/кг	ЭД50, мг/кг	Антиаритмический индекс	Относительная активность
1.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		355,0 (310,0÷400,0)	Не активно	–	–
2.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> CONHNH	293,0 (220,0÷300,0)	Не активно	–	–
3.	CH=CH	CH <sub>3</sub> CONHNH	564,0 (470,0÷670,0)	Не активно	–	–
4.		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CONHNH	410,0 (350,0÷470,0)	Не активно	–	–
5.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	2-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	239,0 (190,0÷300,0)	<b>141,0</b> <b>(120,0÷170,0)</b>	<b>1,7</b>	<b>0,8</b>
6.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	258,0 (210,0÷320,0)	<b>73,0</b> <b>(53,0÷100,0)</b>	<b>3,5</b>	<b>1,7</b>
7.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	282,0 (240,0÷320,0)	Не активно	–	–
8.		3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	146,0 (110,0÷200,0)	<b>35,5</b> <b>(29,0÷42,0)</b>	<b>4,1</b>	<b>1,9</b>
9.	CH=C(CH <sub>3</sub> )	2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	129,0 (100,0÷160,0)	Не активно	–	–
10.	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	355,0 (290,0÷420,0)	Не активно	–	–
11.		4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CONHNH	293,0 (220,0÷300,0)	Не активно	–	–
Эталон		Новокаинамид	110,0 (100,0÷121,0)	52,0 (40,0÷67,5)	2,1	1,0

дозы и ее стандартной ошибки [11]. Оценку токсичности соединения проводили по величине средней смертельной дозы – ЛД<sub>50</sub> [12].

Для оценки широты фармакологического действия соединений в зависимости от величины показателей ЛД<sub>50</sub> и ЭД<sub>50</sub> определялись их антиаритмические индексы (АИ). Кроме того, было проведено их сравнение с новокаинамидом, для чего рассчитан показатель относительной активности. Результаты исследования приведены в таблице.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была исследована острая токсичность одного амида (соед. 1) и десяти гидразидов (соед. 2–11) 1,4-дикарбоновых кислот. Исследованные соединения проявили низкую токсичность. Их показатели ЛД<sub>50</sub> находятся в пределах от 129,0 мг/кг до 564,0 мг/кг. Наименее токсичное из них соединение 9 – 2-гидроксибензоилгидразид цитраконовой кислоты – оказалось в 5,1 раза безопаснее препарата сравнения – новокаинамида. Все эти соединения могут быть отнесены к веществам 3-го класса – умеренно токсичным.

Из 11 соединений, исследованных на наличие антиаритмического действия, три гидразида (соед. 5, 6 и 8) проявили активность. Их эффективные противоаритмические дозы находятся в пределах от 35,5 мг/кг до 141,0 мг/кг. Соединение 5 – 2-аминобензоилгидразид янтарной кислоты – по своему антиаритмическому действию несколько уступает эффекту новокаинамида, но менее токсично. Два соединения – 3-аминобензоилгидразид янтарной кислоты (соед. 6) и 3-нитритобензоилгидразид фталевой кислоты (соед. 8) – показали относительно высокий антиаритмический индекс – 3,5 и 4,1 соответственно. Таким образом, условная широта фармакологического действия этих веществ в 1,7–1,9 раза превосходит данный показатель препарата сравнения. Острая

токсичность соединений 6 и 8 ниже таковой новокаинамида. Перенос аминогруппы из положения 2 в бензольном кольце в положение 3 для гидразидов янтарной кислоты (соед. 5 и 6) приводит к усилению антиаритмического действия, а перенос аминогруппы в положение 4 приводит к потере активности [8].

Соединение 1–2-пиримидиламид янтарной кислоты – не проявляет антиаритмической активности. Нами было замечено, что пятичленные азотсодержащие гетериламиды 1,4-дикарбоновых кислот проявляют антиаритмический эффект [9], а шестичленные азотсодержащие амиды этих кислот не активны [8,9].

## ВЫВОДЫ

1. Из 10 ацилгидразидов 1,4-дикарбоновых кислот, подвергнутых фармакологическому скринингу, 2 соединения проявили антиаритмическую активность, превышающую действие препарата новокаинамид, и менее токсичны.
2. Все исследованные соединения являются умеренно токсичными.
3. Показана перспективность поиска веществ с антиаритмическим действием и умеренной токсичностью среди гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мазур Н.А., Абдалла А. Фармакотерапия аритмий. – М.: Оверлей, 1995. – 224 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства, в 2 т. – М.: Новая волна, издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
3. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-2008, 2007. – 1456 с.
4. Руководство по кардиологии / Под ред. Коваленко В.Н. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.

5. Козьминых В.О., Сыропятов Б.Я. Замещенные амиды и гидразиды малеиновой кислоты. 3. Исследование антиагрегантной по отношению к тромбоцитам, антитромбиновой и антиаритмической активности солей бензилиден-, диарилметилгидразидов и фениламида малеиновой кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 1993. – Т. 27. – №2. – С. 43–47.
6. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Колла В.Э. и др. Замещенные амиды и гидразиды 1,4-дикарбоновых кислот. 7. Синтез и биологическая активность некоторых ацилгидразидов малеиновой, янтарной и фталевой кислот // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33. – №5. – С. 22–28.
7. 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.
8. Колотова Н.В., Рудакова И.П. Антиаритмическая активность монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №2(23). – С. 140–143.
9. Колотова Н.В., Рудакова И.П. Исследование антиаритмической активности некоторых производных 1,4-дикарбоновых кислот на модели хлоридкальциевой аритмии // Дневник науки. 2021. №10 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2021/10/chemistry/Kolotova\\_Rudakova.pdf](http://www.dnevniknauki.ru/images/publications/2021/10/chemistry/Kolotova_Rudakova.pdf).
10. Горбунова В.В., Горбунов Н.П. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоридкальциевой аритмии у мышей // Фармакология и токсикология. – 1983. – №3. – С. 48–50.
11. Прозоровский В.Б. и др. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. – 1978. – №4. – С. 497–502.
12. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – №3. – С. 32–34.

## ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY OF ACYLHYDRAZIDES OF 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

**N.V. Kolotova, I.P. Rudakova**

*Perm State Pharmaceutical Academy, Ministry of Health, Perm, Russia*

*The antiarrhythmic activity and acute toxicity of 11 compounds – succinic acid heterylamide and acylhydrazides of 1,4-dicarboxylic acids were studied. The antiarrhythmic effect was studied on nonlinear white mice of both sexes, sexually mature, weighing from 18 to 24 g on a model of arrhythmia caused by intravenous administration of 3% calcium chloride solution. The drug novocainamide was chosen as the reference for comparison. Two compounds – 3-aminobenzoylhydrazide of succinic acid and 3-nitrobenzoylhydrazide of phthalic acid – showed an antiarrhythmic effect exceeding the activity of the standard. Acute toxicity of the compounds was determined by intravenous administration to non-linear white mice of both sexes, sexually mature, 18–25 g. All compounds are moderately toxic.*

**Keywords:** amides and hydrazides of 1,4-dicarboxylic acids, antiarrhythmic activity, acute toxicity

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.47.94.010>

## АВРАН ЛЕКАРСТВЕННЫЙ (*GRATIOLOFFICINALIS* L.) – ПЕРСПЕКТИВНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**К.С. Дырина**, прикрепленная для проведения научной деятельности (соискатель) к факультету фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва, [dyrinaks1809@gmail.com](mailto:dyrinaks1809@gmail.com)

**Р.А. Абрамович**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической технологии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, [abr-rimta@yandex.ru](mailto:abr-rimta@yandex.ru)

**О.Г. Потанина**, доктор фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, [microly@mail.ru](mailto:microly@mail.ru)

Авран лекарственный остается малоизученным растением, однако современные исследования показывают его высокий потенциал в качестве препарата широкого спектра действия. В настоящей статье представлены описание аврана лекарственного и обзор потенциала его использования с точки зрения доказательной медицины. Описан комплекс биологически активных веществ, содержащихся в растительном сырье. Предложены лекарственные формы, обеспечивающие эффективное введение экстракта травы аврана в организм человека.

**Ключевые слова:** авран лекарственный, *Gratiola officinalis* L., кукурбитацин, грациозид, лекарственное растительное сырье, энтеральные лекарственные препараты

Авран лекарственный – травянистое многолетнее растение, широко распространенное в умеренном климатическом поясе Евразии. Произрастает на юге России, в Западной Сибири, Казахстане и Узбекистане, на Украине. Также часто встречается в Северной Америке.

В России данное растение также известно под названиями: золототысячник, наперстянка малая, благодать, божья благодать, божья милость, лихорадочное зелье, оленья трава и др. [1,2].

Авран лекарственный столетиями активно применялся в народной медицине. В литературе упоминается широкий перечень его свойств: сердечно-сосудистое, противовоспалительное, мочегонное и слабительное, антигельминтное, рвотное, обезболивающее. Также авран использовался при болезнях печени и селезенки, геморрое, атонии кишечника, нарушении менструации. Отвар из растения может применяться местно в качестве противозудного средства [3].

В XX веке авран лекарственный официально систематизировался в качестве официального растения. В 1919 г. он был включен в справочник «Главнейшие дикорастущие лекарственные растения, их сбор и заготовка» за авторством Б.А. Андреева. Также авран входил в Государственную фармакопею СССР X издания и использовался в составе противоопухолевого сбора Здренко [4].

В наши дни авран лекарственный внесен в фармакопеи многих стран – США, Великобритании, Японии, Европейскую фармакопею. В фармакопее Франции X издания, помимо самого растения, также описывается методика его анализа. Современные исследования подтверждают терапевтический потенциал аврана как противоопухолевого, противовоспалительного, противоязвенного средства. Также для него вероятно эффективность в борьбе против гепатита В, репликации ВИЧ. Отмечается перспективность дальнейшего исследования химического состава и фармакологического действия аврана лекарственного [5].

### БОТАНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Авран лекарственный (*Gratiola officinalis* L.) представляет собой многолетнее травянистое растение высотой до 60 см с ползучим, членистым корневищем, покрытым чешуйками. Стебли прямостоячие, густо облиственные, простые или ветвистые, в верхней части принимающие четырехгранную форму. Листья сидячие, супротивные, ланцетные или широколанцетные, острые, с тремя дуговидными жилками. Цветки одиночные, белые, пазушные на тонких цветоножках с двумя прицветниками. Чашечка пятидольная, доли линейно-ланцетные. Венчик достигает 2 см в длину, две тычинки короткие, две длинные, пестик с верхней двугнездной завязью, рыльце пестика двулопастное – в виде язычков. Плод – широкояйцевидная острая

буровато-коричневая многосеменная коробочка, равная по длине чашелистикам. Семена мелкие, продолговатые, почти трехгранные, бурого или коричневого цвета, сетчато-морщинистые. Плоды созревают начиная с июля. Произрастает на кочковых болотах, по берегам рек и других водоемов, по заливным лугам и на прибрежных песках. В качестве лекарственного сырья используют траву растения, реже – семена [1,6].

### БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО

В химическом отношении род Авран остается малоизучен. В 1845 году из растения был выделен гликозид, который впоследствии был назван гратиолин. В 1897 году немецкие ученые Энглер и Прантл также указывали на наличие в траве аврана лекарственного гликозидов гратиолина и гратиозолина. В 1963 году Чеше с соавторами провели уточнение строения выделенных ранее соединений – гратиозида и гратиогенина. Гратиозид был получен путем предварительной очистки экстракта четыреххлористым углеродом и хлороформом с последующим экстрагированием н-бутанолом и хроматографированием на кизельгеле. После повторного хроматографирования на целлюлозе гратиозид получен в виде игл и охарактеризован как тетрациклический тритерпен вместо пентациклического. Кроме того, было доказано его сходство с кукурбитаценом, по-

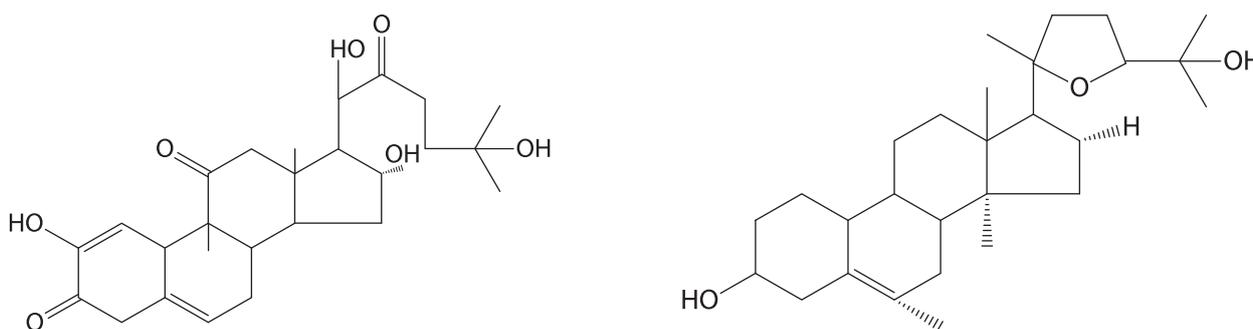


РИС. 1. Структурная формула гратиозида и кукурбитацина L. [2]

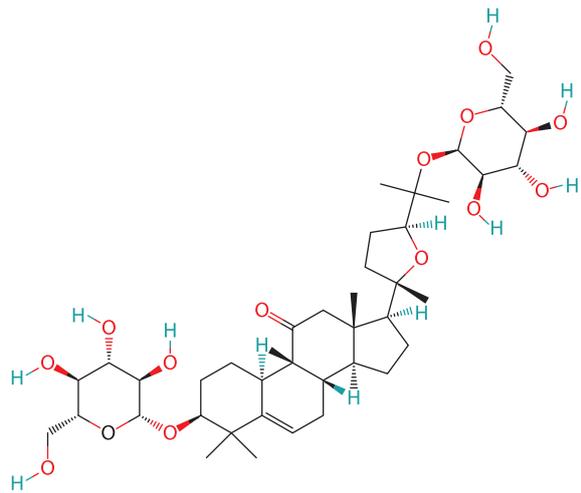
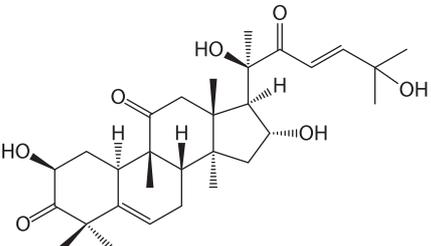
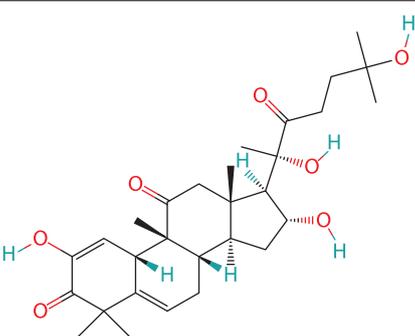
следний обнаружен в авране лекарственном хроматографией на бумаге и выделен в чистом виде как кукурбитацин L.

Дальнейшие исследования подтвердили наличие в авране лекарственном следующих соединений: гликозиды грациозид и грациотоксин, также сапонины, кукурбитацин, алкалоиды (до 0,2%), бетулиновую, яблочную кислоты, трансциннамоил глюкопиранозил, лолиOLID,  $\beta$ -ситостерол-3-О- $\beta$ -D-глюкопиранозид,  $\beta$ -амирин [7,8], 8-гидроксихризоериол

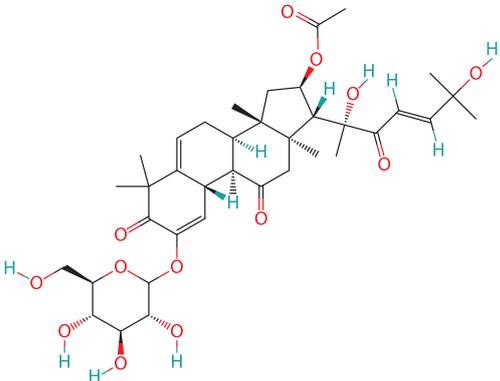
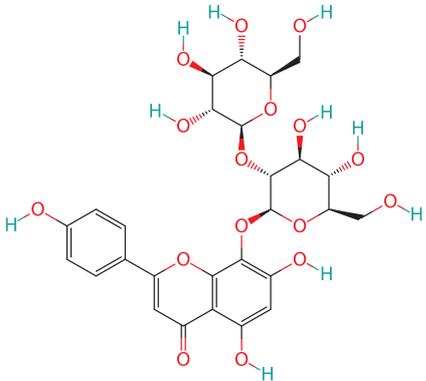
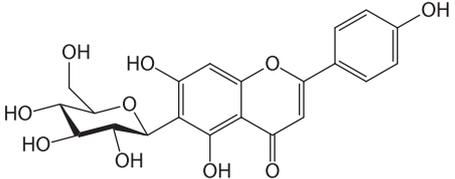
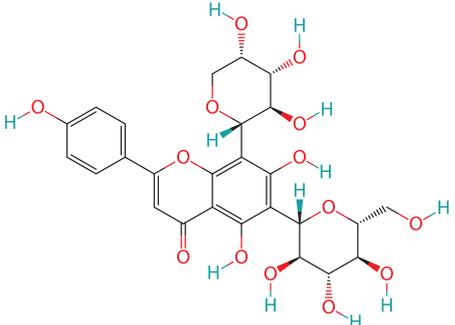
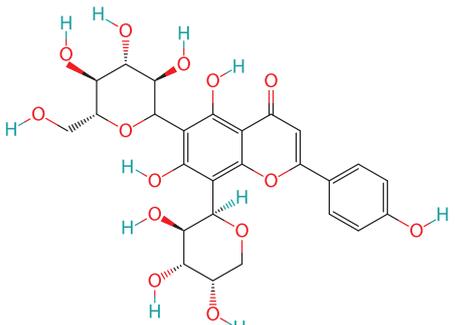
8-О-глюкуронид, гиполаетин 7-О-софорозид, 8-гидроксихризоериол 7-О-софорозид и изокутелларин 8-О-софорозид [9], вербаскозид и аренариозид [10], 2,5 дигидрокси-р-бензедиацетическая и кофейная кислоты, глюкопиранозид апигенин 6,8 ди С \U 03B2\D (виценнин-2), арабинозид апигенин 8 С \U 03B1\L 6 глюкозида С \U 03B2\D (шафтозид), форсайтозид В, аренариозид, вербаскозид (актеозид), амиозид, кверцетин-6-О-(2-О-ацетил глюкопираносил) – глюкопиранозид, изовербаскозид,

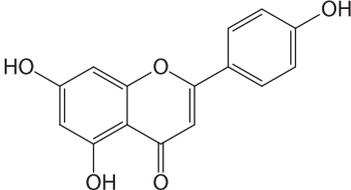
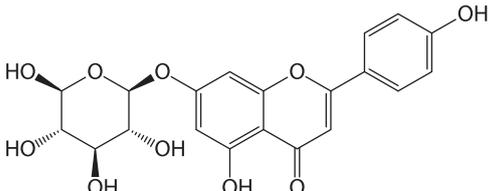
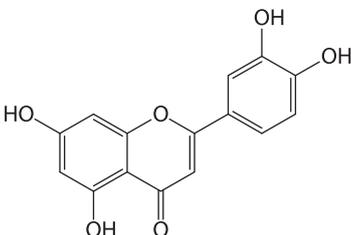
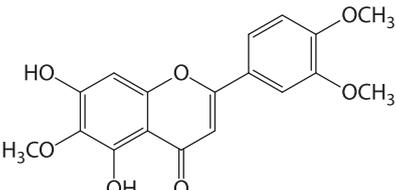
Таблица 1

### СОЕДИНЕНИЯ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ ТРАВЫ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО [3]

Вещество	Структурная формула	Эмпирическая формула	Молекулярная масса, г/моль
Грациозид		$C_{48}H_{78}O_{19}$	797,0
Кукурбитацин I (Элатрицин В)		$C_{30}H_{42}O_7$	514,6
Кукурбитацин L		$C_{30}H_{44}O_7$	516,7

Продолжение таблицы 1

Вещество	Структурная формула	Эмпирическая формула	Молекулярная масса, г/моль
Элатеринид		$C_{38}H_{54}O_{13}$	718,8
Витексин		$C_{27}H_{30}O_{16}$	610,5
Изовитексин		$C_{21}H_{20}O_{10}$	432,4
Скафтозид		$C_{26}H_{28}O_{14}$	564,5
Виценин-2		$C_{27}H_{30}O_{15}$	594,5

Вещество	Структурная формула	Эмпирическая формула	Молекулярная масса, г/моль
Апигенин		$C_{15}H_{10}O_5$	270,24
Апигетрин		$C_{21}H_{20}O_{10}$	432,381
Лютеолин		$C_{15}H_{10}O_6$	286,239
Эупатилин		$C_{18}H_{16}O_7$	344,3

кверцетин глюкуронид, линариифолиозид, метоксильный лютеолин-7-О-(6-О-ацетил глюкопираносил) – глюкопиранозид, метоксильный лютеолин-глюкуронид, лютеолин- глюкуронид [11]. Выделены алкалоиды пахикарпин, хелидонин, ацетилхелидонин. Из экстракта растения выделены кверцетин [12] и кукурбитацин Е [13].

Гликозиды грациозид и грациотоксин близки по своему фармакологическому действию к сердечным гликозидам, таким как гликозиды наперстянки шерстистой (дигоксин и дигитоксин), но в отличие от последних не кумулируются в организме и действие их выражено слабее [2].

Алкалоиды пахикарпин и хелидонин оказывают действие на вегетативную нервную систему: первый обладает ганглиоблокиру-

ющим, а второй – антихолинэстеразным действием [14].

Кукурбитацин является богатым кислородом соединением, которое можно найти в основном в бахчевых растениях. В настоящее время существует по меньшей мере 19 членов, принадлежащих к группе кукурбитацина. Каждый член немного отличается по химической структуре, по которой его можно идентифицировать как кукурбитацин А к кукурбитацину Т. Кукурбитацин В является одним из наиболее изученных биологически активных компонентов из Т [15]. Было обнаружено, что кукурбитацин обладает разнообразными фармакологическими эффектами, включая агрегацию актинового цитоскелета, регуляцию сигнальных путей JAK2/STAT3, ERBB-MAPK, CaMKII  $\alpha$ /CREB/BDNF, а также регуляцию сурвивина, каспаз и других

клеточных циклов. В исследовании Yijia Zeng с соавт. было подтверждено, что семейство кукурбитациновых обладает выраженным противоопухолевым эффектом. В основе их противоопухолевого действия лежат такие механизмы, как индукция аутофагии и апоптоза и подавление пролиферации клеток. Лучше всего изучены кукурбитацины E, B, V, I и IIa [16].

Уникальная химическая структура кукурбитацина может быть изменена для получения

различных производных, которые будут отвечать за различные фармакологические эффекты: противоопухолевый, антибактериальный, против гепатита В, репликации ВИЧ, антидепрессивный. Все это означает, что он может иметь потенциал для лечения заболеваний различной этиологии. В настоящее время работа по кукурбитацину сосредоточена на экспериментальном изучении его фармакологических эффектов [17].

Таблица 2

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *GRATIOLA OFFICINALIS* В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ

Показания		Используемая часть растения и лекарственная форма	Регион
Наружное средство: язвы, сыпь, ушибы, раны, воспаления, экзема, чесотка		Припарки из свежей травы	Западная Сибирь, Европейская часть бывшего СССР
		Мазь из свежего сока травы, смешанного с жиром	
Повышенное артериальное давление		Отвар из всей надземной части растения Отвар из семян растения	Средняя Азия
Мочекаменная болезнь			
Запоры			
Воспалительные процессы			
Сердечное		Отвар из травы	Германия
Сосудосуживающее			
Противовоспалительное			
Ранозаживляющее			
Слабительное			
Возбуждающее	Заболевания сердечно-сосудистой системы, мочекаменная болезнь, регуляция аппетита, против малярии, от боли в суставах	Отвар из травы	Болгария
Слабительное			
Противоглистное			
Сосудосуживающее			
Мочегонное			
Общеукрепляющее			
Запоры		Пилюли	Англия
		Таблетки	
		Капсулы	
		Гранулы	

Помимо кукурбитацина, потенциальным антиканцерогенным эффектом, согласно международной базе данных химических соединений PubChem, обладает апигетрин [18]. Эупатилин, в свою очередь, также проявляет противовоспалительную, противоязвенную и противоопухолевую активность [19].

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО

Фармакологическое действие аврана лекарственного разнообразно. Как и другие норичниковые, авран активно применялся в народной медицине при широком спектре патологий [3]. Антипролиферативное и противоопухолевое действие экстракта аврана лекарственного подтверждено *in vitro* в культурах клеток почки свиного эмбриона SPEV и опухолевых клеток человека HeLa [20] и *in vivo* у животных с ксенотрансплантатами опухолей (в частности, альвеолярного рака печени крыс PC-1, рака почки и саркомы 45 [12]. Данные о противоопухолевом действии экстракта аврана *in vitro* суммированы в табл. 3.

Полулетальная концентрация экстрактов аврана, определенная методом пробит-ана-

лиза, для клеток SPEV составила 2,5 мг/мл, для клеток HeLa – 0,4 мг/мл.

В экспериментах *in vivo* дополнительно продемонстрировано уменьшение опухолевой интоксикации и потерь массы тела у животных, получавших экстракт аврана лекарственного, по сравнению с животными контрольной группы [12].

Наволокин и соавт. описали патоморфоз опухолей при введении экстракта аврана лекарственного на модели ксенотрансплантата рака почки у крыс. Они продемонстрировали, что препарат вызывает некробиотические и атрофические изменения в клетках, снижение пролиферативной активности, уменьшение числа и экспрессии ядерной РНК, что может говорить о блокировке синтетических процессов на уровне ядра [21].

Помимо противоопухолевого, было показано противовоспалительное и жаропонижающее действие экстракта на модели подожженного фасциита у крыс и антимикробное действие в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [22].

Описано также антигельминтное и антимикробное действие, в том числе в отношении *Mycobacterium tuberculosis* [23].

Таблица 3

### ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТА АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК ПРИ ИНКУБАЦИИ В ТЕЧЕНИЕ 24 Ч

Культура клеток	Концентрация, мг/мл	Эффект	Комментарии
SPEV	0,4–1,5	Подавление пролиферативной активности неопухолевых клеток без их гибели	Нелинейная зависимость. Эффект усиливался при повышении концентрации
SPEV	≥3	Цитостатический	
HeLa	0,375	Цитостатический Цитотоксический	Линейная зависимость. Опухолевые клетки более чувствительны к низким концентрациям

## ВОЗМОЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Реализация высокого терапевтического потенциала аврана лекарственного напрямую зависит от выбора лекарственной формы. Традиционные «галеновые препараты», такие как сбор Здренко, с высокой степенью вероятности могут содержать массу балластных веществ. Перспективными направлениями разработки ЛС на основе аврана являются поиски наиболее эффективного метода извлечения терапевтически активных веществ и подходящей формы препарата.

Имеются сообщения о получении густого экстракта аврана лекарственного. Фармакологические свойства экстракта были доказаны экспериментально. Сама субстанция представляет собой густую, вязкую массу темно-коричневого цвета с характерным запахом и горьким вкусом, растворимую в воде [24,25]. Стандартизированный экстракт необходимо использовать в дозированных лекарственных формах в целях поддержания стабильной концентрации лекарственных веществ в крови пациента. Также необходима маскировка вкуса экстракта – для энтеральных путей введения данную функцию могут осуществлять либо оболочечные пероральные лекарственные формы, либо суппозитории. Капсулы и таблетки, покрытые оболочкой, маскируют вкус активных веществ внутри них, однако нанесение оболочки на ядра таблеток является дополнительной технологической стадией, значительно влияющей на конечную стоимость продукта [26]. Таким образом, перспективными дозированными лекарственными формами для густого экстракта аврана лекарственного являются капсулы и суппозитории.

В целях равномерного дозирования субстанции требуется обеспечить подходящие физико-технологические свойства. Распространенным методом работы с густыми экстрактами является абсорбция порошками. В качестве сорбентов в фармацевтической

технологии применяются: кремния диоксид коллоидный (Aerosil), фосфат кальция (Fujikalin, Di-Cafos), карбонаты кальция и магния, алюмо-норметасиликат магния (Neusilin). После поглощения жидкостей данные вспомогательные вещества могут быть использованы в прессовании таблеток или для производства других твердых форм.

Также интерес вызывает введение экстракта в состав тиксотропной жидкости. Застывающие тиксотропные жидкости успешно применяются в технологии производства как твердых желатиновых капсул, так и суппозиторий. Для гидрофильного густого экстракта основой для включения могут выступать полиэтиленгликоли различной вязкости. ПЭГ – стабильные гидрофильные вещества, которые могут быть использованы в качестве основ суппозиторий, для которых высвобождение активной субстанции не зависит от температуры плавления основы. ПЭГ включен в базу данных неактивных ингредиентов FDA и применяется в том числе для пероральных форм.

## ВЫВОДЫ

Подобно другим растениям семейства норичниковые, авран лекарственный содержит большое количество разнообразных биологически активных веществ. Их точный состав и фармакологические свойства требуют дальнейшего изучения и описания, однако уже сейчас можно сделать вывод о потенциале применения данного растения по целому ряду показаний, в том числе в комплексной терапии злокачественных новообразований.

В целях обеспечения эффективного терапевтического действия экстракта аврана лекарственного следует выбрать оптимальную лекарственную форму для его препаратов. Исходя из фармакокинетики комплекса веществ, а также физико-технологических свойств густого экстракта, таковыми формами будет

рационально выбрать твердые желатиновые капсулы или суппозитории. Также необходимо разработать и валидировать методики стандартизации как сырья аврана лекарственного, так и его экстракта. Для будущих лекарственных форм требуется разработать аналитические методики контроля качества, подобрать условия их проведения.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Красная книга Московской области [Электронный ресурс] – URL: [http://kkmo2.verhovye.ru/rb/plants/gratiola\\_officinalis.php](http://kkmo2.verhovye.ru/rb/plants/gratiola_officinalis.php) (дата обращения: 15.04.2023).
2. Бородин Л.И. Фитохимические исследования аврана лекарственного: дисс. ... канд. фарм. наук. – Запорожье, 1969 г.
3. Ташметова М.Э., Кароматов И.Д., Курбонова Д.Т., Назарова О.Д. Лечебные свойства растения – авран лекарственный // Биология и интегративная медицина, 2021, №1(48).
4. Зимин В.Н. Библиотека лекарственных растений, том 2. – Санкт-Петербург, 1992, с. 181–182.
5. Калашникова О.А. Вопросы разработки нормативной документации на траву аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) / О.А. Калашникова, В.М. Рыжов, А.В. Егорова // Современные проблемы фармакогнозии: IV Межвузовская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Сборник материалов, Самара, 28 октября 2019 года / Под ред. В.А. Куркина. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2019. – С. 86–89.
6. Атлас лекарственных растений СССР / Гл. ред. акад. Н.В. Цицин. – М.: Медгиз, 1962, с. 6. – 702 с.
7. Ali L., Rizvi T.S., Ahmad M., Shaheen F. New iridoid glycoside from *Gratiola officinalis* // *J. Asian. Nat. Prod. Res.* 2012, 14(12), 1191–1195.
8. Калашникова О.А., Рыжов В.М., Куркин В.А. Спектральный анализ водно-спиртовых извлечений из травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis*) / Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. 2018, 146, 152–162.
9. Grayer-Barkmeijer R.J., Tomás-Barberán F.A. 8-Hydroxylated flavone O-glycosides and other flavonoids in chemotypes of *Gratiola officinalis* // *Phytochemistry.* 1993, 34, 1, 205–210.
10. Rothenburger J., Haslinger E. Caffeic acid glycoside esters from *Gratiola officinalis* L. // *Liebigs Annalen der Chemie.* 1994, V. 1994, 11, 1113–1115.
11. Кароматов И.Д. Фитотерапия – руководство для врачей, том 1. – Бухара, 2018.
12. Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Корчаков Н.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н. Оценка противоопухолевой и антикахексической активности экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) у крыс с перевитой саркомой // Сибирский онкологический журнал, 2016, 15, 1, 37–43.
13. Kaya G.I., Melzig M.F. Quantitative determination of cucurbitacin E and cucurbitacin I in homeopathic mother tincture of *Gratiola officinalis* L. by HPLC // *Pharmazie.* 2008, Dec., 63(12), 851–853.
14. Кульбах В.О. Фармацевтическая химия. – Медицина, 1966. – 761 с.
15. Cucumerina [Hunsakunachai N., Nuengcham-nong N.], 2019.
16. Raish et al., 2018), al., 2019), Zhou et al., 2016.
17. Zeng Y., Wang J., Huang Q., Ren Y., Li T., Zhang X., Yao R., Sun J. Cucurbitacin IIa: A review of phytochemistry and pharmacology // *Phytother. Res.* 2021 Aug; 35 (8): 4155–4170.
18. PubChem Cosmosiin [Электронный ресурс] – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280704> (дата обращения: 16.04.2023).

19. 1. PubChem Eupatilin [Электронный ресурс] – URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5273755> (дата обращения: 16.04.2023).
20. Наволокин Н.А., Полуконова А.В., Бибикова О.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Цитоморфологические изменения в культуре клеток почки эмбриона свиньи при воздействии экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Фундаментальные исследования. 2014. №10–7. С. 1369–1374.
21. Экспрессия маркеров апоптоза и аутофагии в перевитом раке почки у крыс при введении флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (L.) / Н.А. Наволокин, Г.Н. Маслякова, Н.В. Полуконова [и др.] // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, №1. – С. 24–30.
22. Патент №2535155 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/80, В01Д 11/02, А61Р 29/00. Средство, обладающее противовоспалительным, жаропонижающим и антимикробным действием: №2013123246/15; заявл. 21.05.2013; опубл. 10.12.2014 / Н.В. Полуконова, Н.А. Наволокин, С.В. Райкова [и др.].
23. Патент №2549477 С1 Российская Федерация, МПК А61К 36/80, В01Д 11/02, А61Р 31/06. Средство, обладающее противотуберкулезным действием: №2014108658/15; заявл. 05.03.2014; опубл. 27.04.2015 / Н.В. Полуконова, Н.А. Наволокин, В.В. Скворцова [и др.].
24. Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью // Патент 2482863 РФ, МПК А61К 36/80, В01Д 11/02. Заявители и патентообладатели – Полуконова Н.В., Наволокин Н.А. – №2012105384; заявл. 15.02.2012; опубл. 27.05.2013, бюлл. №15.
25. Polukonova N. V., Kurchatova M. N., Navolokin N. A., Bucharskaya A. B., Durnova N. A., Maslyakova G. N. A new extraction method of bioflavonoids from poisonous plant (*Gratiola officinalis* L.) // Russian Open Medical Journal. 2014. V. 3, №3. P. 304.
26. Гуреева С.Н. Фармако-технологические и биофармацевтические аспекты нанесения покрытий на твердые лекарственные формы // Актуальные проблемы медицины, 2013, №11(154).

---



---

## PHARMACEUTICAL PROPERTIES AND CHARACTERISTICS OF GRATIOLA OFFICINALIS FOR THE DEVELOPMENT OF DRUGS FOR ENTERAL ADMINISTRATION

**K.S. Dyrina, R.A. Abramovich, O.G. Potanina**

*M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

*Gratiola officinalis* remains a few-studied plant, but modern research shows its high potential as a broad-spectrum drug. This article presents a description of *Gratiola officinalis* and an overview of the potential of its use from the point of view of evidence-based medicine. A complex of biologically active substances contained in plant raw materials is described. Dosage forms have been proposed to ensure the effective introduction of *Gratiola* herb extract into the human body.

**Keywords:** *Gratiola officinalis*, cucurbitacin, medicinal plant raw materials, medicinal potential

УДК 615.451.35

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.16.62.011>

## СПРЕИ – ДИЗАЙН ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**А.С. Гуленков**, канд. фарм. наук, старший научный сотрудник отдела химии природных соединений Центра химии и фармацевтической технологии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, <https://orcid.org/0000-0002-1532-9330>, [gulenkov@vilarnii.ru](mailto:gulenkov@vilarnii.ru)

**П.Г. Мизина**, доктор фарм. наук, профессор, советник ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, <https://orcid.org/0000-0001-6510-9603>

Статья посвящена обзору разработанных разными авторами и включенных в нормативную документацию подходов и показателей качества для спреев лекарственных. Составлен перечень, включающий 26 фармацевтико-технологических показателей, используемых при изучении и разработке спреев. Собранные данные обобщены в единую схему «дизайн фармацевтической разработки спрея», которая может быть использована в научно-исследовательских лабораториях, а также университетах – в образовательных программах подготовки высших фармацевтических и микро-фармацевтических кадров.

**Ключевые слова:** спрей лекарственный, спрей фармацевтический, факел распыла, дизайн исследования, статический отпечаток факела распыла, угол распыла спрея

Расширение ассортимента лекарственных препаратов для местного применения является одной из задач фармацевтической технологии. Один из вариантов решения данной задачи реализуется посредством перевода существующих лекарственных препаратов в новую для них лекарственную форму – спрей, обеспечивающий меньшее проявление по-

бочных эффектов в сравнении с формами для приема внутрь [35].

Согласно ОФС.1.4.1.0002.15 ГФ 14 «Аэрозоли и спреи», спреи – жидкая лекарственная форма, которую используют местно, наружно, назально путем распыления частиц посредством специально сконструированного флакона. Отличие от аэрозолей заключается в том, что давление во флаконе соответствует атмосферному и частицы вещества рассеиваются под давлением воздуха, а не пропеллента.

### Классификация спреев:

1) **по дисперсионному состоянию** – спреи-растворы (водные, спиртовые и др.), спреи-суспензии и спреи-эмульсии;

2) **по типу применения** – медицинские, ветеринарные, косметические;

3) **по типу действия на организм** – местные или системные;

4) **по месту применения** – наружные, назальные, оромукозальные;

5) **по фармакологическому эффекту** классифицируют на антисептические [31], противовоспалительные [14], ранозаживляющие [14], обезболивающие, противоотечные, противовирусные [30] и др.

6) **по типу дозирования** спреи бывают дозированные и недозированные.

В процессе фармацевтической разработки спрея можно выделить два критических состояния: (1) жидкость (раствор, суспензия, эмульсия), содержащая активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), и (2) композиция АФИ со вспомогательными веществами (ВВ), помещенная во флакон с распыляющим устройством (первичная упаковка).

Для каждого из этих состояний в зависимости от дисперсионного состояния, способа применения и фармакологического действия существует набор фармацевтико-технологических показателей, требующих изучения, однако показатели качества, включенные в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи», в полной степени не охватывают весь процесс фармацевтической разработки спреев.

В связи с этим **целью** данной работы явилось научное обоснование дизайна фармацевтической разработки спрея.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный поиск проводили в сети Интернет по электронным базам данных E-library, Google Scholar по следующим запросам: «спрей», «спрей лекарственный», «спрей назальный», «разработка спрея», «факел распыла спрея», «угол распыла спрея».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результату проведенного анализа нормативной документации и научной литературы выявили 26 показателей качества, по которым можно проводить фармацевтико-технологическую оценку спрея:

### 1. Показатели качества жидкости с АФИ

**1) Описание** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») включает такие параметры, как цвет, запах, отметка о необходимости

встряхивания для реэмульгирования/ресуспендирования [5].

**2) pH** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») по ОФС «Ионометрия», поскольку он может влиять на проникновение активных фармацевтических ингредиентов через барьеры организма [2, 5, 22, 33].

**3) Плотность** по ОФС «Плотность». Показатель влияет на объем жидкости, проходящей через форсунку распылителя (расход), и, как следствие, влияет на дозирование АФИ [5,26].

**4) Вязкость** по ОФС «Вязкость» (суспензии – методом ротационной вискозиметрии). Влияет на расход и дозирование АФИ [26,33]. Наличие петли гистерезиса показывает токситропные свойства жидкости, что рекомендуют при разработке спреев, поскольку при распылении оказываемое усилие снижает вязкость, в связи с чем улучшаются параметры распыла [2].

**5) Вода** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») по ОФС «Определение воды» – проводят для водных растворов.

**6) Микробиологическая чистота** по ОФС «Микробиологическая чистота».

**7) Содержание спирта этилового** по ОФС «Определение спирта этилового в лекарственных средствах» – проводят для спиртовых растворов.

**8) Размер частиц** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для спреев-суспензий, не предназначенных для ингаляций) – методики должны быть указаны в ФС или НД, однако в ОФС «Суспензии» и ОФС «Эмульсии» прописан данный показатель без указаний нормативов размера частиц, определение которого проводят по ОФС «Оптическая микроскопия». В литературе встречается использование сканирующей электронной микроскопии [33].

**9) Седиментационная устойчивость** (суспензии) по ОФС «Суспензии» – время ресуспендирования должно быть не более 1 минуты, начало седиментации – не ранее чем через 2–3 минуты после ресуспендирования.

**10) Коллоидная устойчивость** эмульсий – методом центрифугирования. Условия: 5 мин. при 6000 об/мин. Эмульсию считают стабильной, если после центрифугирования в пробирках наблюдают выделение не более капли водной фазы или слоя масляной фазы не более 0,5 см (ГОСТ 29188.3-91) [22,24].

**11) Осмотическая активность** показывает количество адсорбированной воды (гравиметрически). Согласно литературным данным, показатель позволяет характеризовать возможность применения спрея при гнойных процессах, сопровождающихся обильной экссудацией [5,13,27].

**12) Микробиологическая чистота** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для нестерильных спреев) в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**13) Стерильность** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») в соответствии с ОФС «Стерильность».

Важной особенностью спреев является то, что первичная упаковка (флакон с распылителем) должна обеспечивать не только

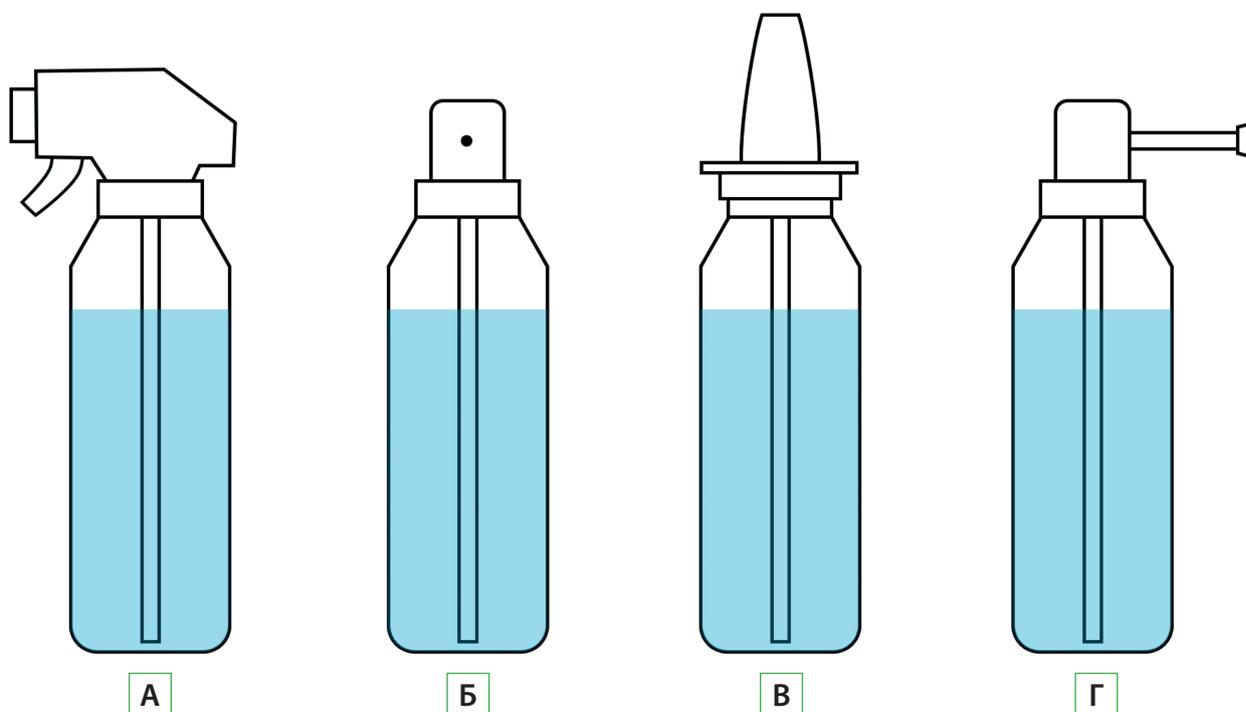
стабильность композиции АФИ с ВВ при хранении, но и распыление [34]. В зависимости от способа применения используют различные варианты конструкции распыляющего устройства.

Спреи, которые требуется наносить на большую площадь поверхности (антисептики и др.), наносят с помощью флаконов с триггером (рис. 1А) или кнопочным распылителем (рис. 1Б) [8].

Флаконы спреев местного и назального применения часто оснащены дополнительными насадками для интраназального [30] (рис. 1В) или оромукозального применения [7] (рис. 1Г) с целью более точного (локального) воздействия.

## 2. Показатели качества композиции АФИ с ВВ в первичной упаковке (флакон с механическим распылителем насосного типа)

**14) Масса содержимого упаковки** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи») по ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».



**РИС. 1.** Флаконы для применения спреев: А – флакон с триггером; Б – флакон с кнопочным распылителем; В – флакон с назальной насадкой; Г – флакон с горловой насадкой

**15) Количество холостых нажатий** до выхода первой дозы (образования полноценного конуса распыла) из упаковки. В разных исследованиях результаты показывают от 3 до 5 [5,22].

**16) Однородность массы дозы** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для дозированных спреев) в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

**17) Количество доз в упаковке** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для дозированных спреев).

**18) Однородность дозирования** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для дозированных спреев-суспензий и спреев-эмульсий) в соответствии с ОФС «Лекарственные формы для ингаляций».

**19) Выход содержимого упаковки** (включен в ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи» для недозированных спреев) – для данного показателя отсутствуют нормативы, однако очевидно, что чем он выше, тем лучше. В ли-

тературе встречаются различные значения – 88,6% [3], (99,2±0,9) %, (98,5±0,6) % [5].

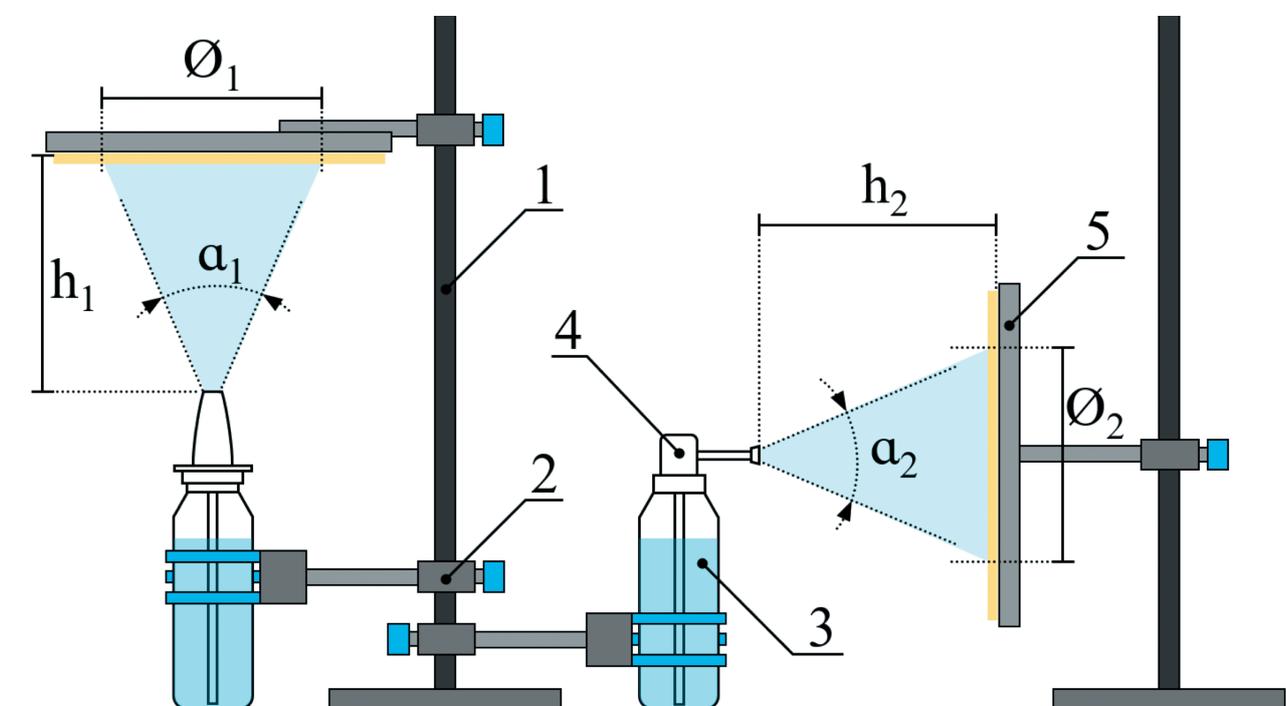
**20) Угол конуса распыла** ( $\alpha$ , °) вычисляется с помощью приборов или через тангенс угла (формула 1):

$$\operatorname{tg}\alpha = \frac{R}{H} = \frac{1}{2} = \frac{\varnothing}{H} \quad (1)$$

где R – радиус факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см;  $\varnothing$  – диаметр факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см; H – длина факела распыла (расстояние от распылителя до экрана), см.

Предлагаются различные классификации угла конуса распыла: менее 30° – узкий, 30–45° – средний, более 45° – широкий [29]; 40–50° – узкий, 60–75° – широкий [17].

**21) Статический отпечаток факела распыла** на экран (фильтровальная бумага, пластины с тонким слоем сорбента) [28] (рис. 2). Выявляют три зоны: S1 – зона крупных



**РИС. 2.** Схема установки для изучения факела распыла спрея:

1 – штатив; 2 – держатель; 3 – флакон со спреем; 4 – распылитель; 5 – экран для получения статического отпечатка факела распыла; h – длина факела;  $\alpha$  – угол конуса распыла, град;  $\varnothing$  – диаметр отпечатка факела распыла

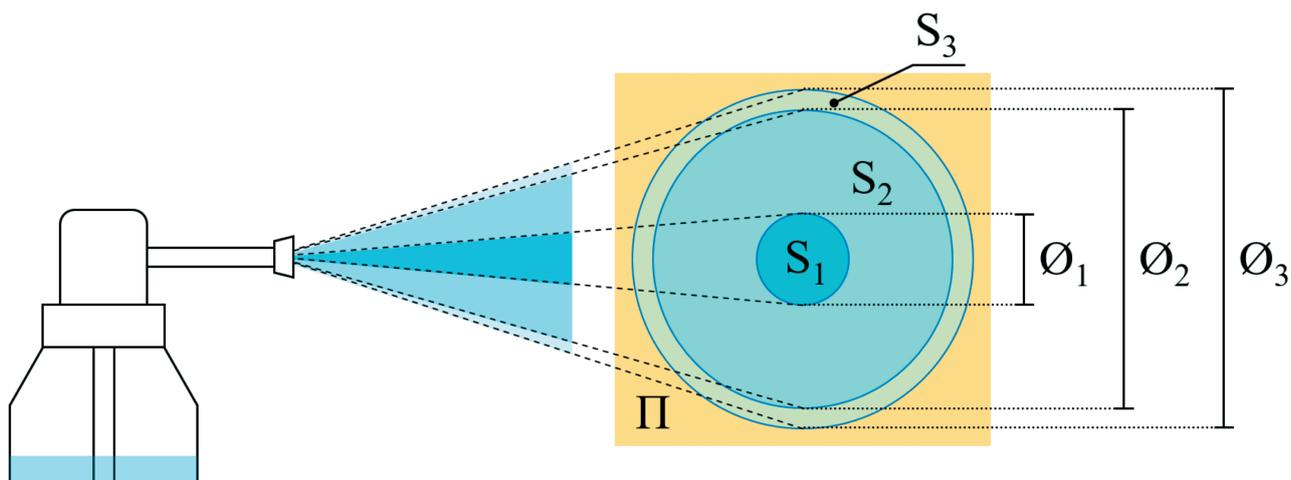


РИС. 3. Статический отпечаток факела распыла

частиц (внутренний плотный участок) должна иметь наименьший диаметр [2],  $S_2$  – рабочая зона (полезная площадь),  $S_3$  – внешняя зона распределения мелких частиц (зона разброса частиц) [2,5,22] (рис. 3). Используют различные способы проявления факела распыла, например, окрашивают раствор спрей-композиции красителями (эриохром черный [5], метиленовый синий [28]), или смачивают экран для получения отпечатка в реактиве-проявителе, или выдерживают экран с нанесенным спреем в парах реактива-проявителя [20].

**Выбор расстояния** распыления – актуальный вопрос, поскольку в разных исследованиях используют значительно различающиеся условия: 7 см – как расстояние от преддверия носа до хоан [11], 20 см [20], однако во многих работах расстояние распыления не указывают.

Ведутся исследования по разработке объемной имитационной модели для оценки качества назальных спреев [19], а в исследованиях профессора Карпищенко С.А. с соавт. проводили эндоскопическое изучение полости носа после введения окрашенного метиленовым синим препарата [31]. Проведены исследования по разработке компьютерной модели носовой полости, симулированию процесса распыления с оценкой эффективности распределения препарата. Установили,

что эффективность распыления при наклоне флакона в  $60^\circ$  повышается в 8 раз [32].

**22) Длительность распыла** ( $T$ ) – время от начала распыления до завершения выхода струи из распылителя (активная фаза распыления) (мс) [11]. Предлагается следующая классификация: менее 100 мс – малая, более 100 мс – средняя [29].

**23) Равномерность распределения частиц** – визуально (анализ изображений) [11].

**24) Площадь поверхности распыления** ( $S_{\text{пр}}$ ) вычисляют по формуле 2 [11]:

$$S_{\text{пр}} = \pi R L \quad (2)$$

где  $R$  – радиус факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см;  $L$  – образующая факела распыла, см.

**25) Объемную зону распыления** ( $S_{\text{зр}}$ ) вычисляют по формуле 3 [11]:

$$S_{\text{зр}} = \frac{1}{3} \cdot \pi R^2 H \quad (3)$$

где  $R$  – радиус факела распыла (или отпечатка факела распыла на экране), см;  $H$  – длина факела распыла (расстояние от распылителя до экрана), см.

Изучая **площадь поверхности распыления** и **объемную зону распыления**, необхо-

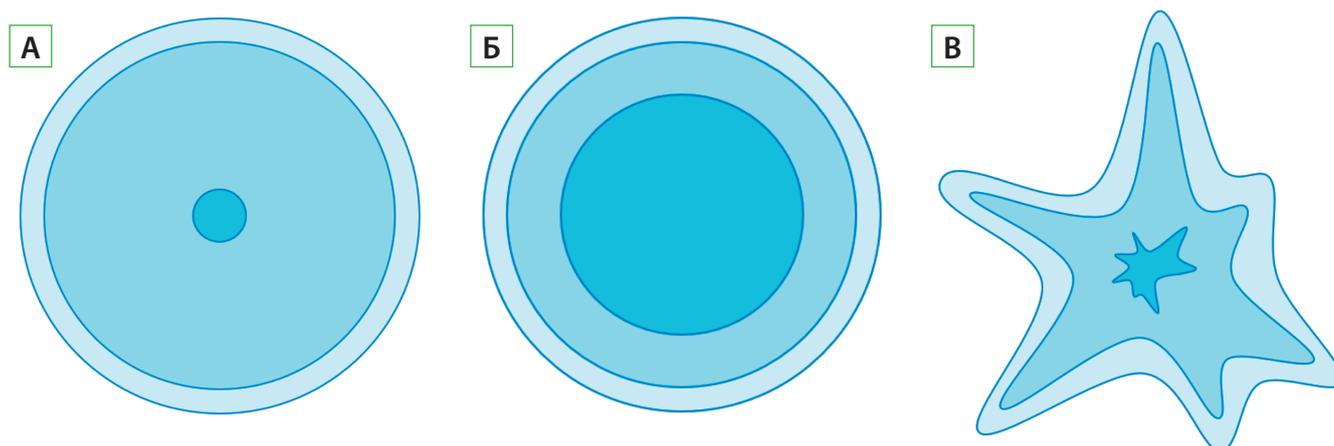


РИС. 4. Типы распыления: А – капельный; Б – струйный; В – неравномерный

димо учитывать, что расчеты связаны с допущением о том, что образуется полноконусный факел распыла [26].

**26) Тип распыления** – по статическому отпечатку факела распыла. В исследовании Янковой В.Г. с соавт. обнаружили следующие варианты: «капельный» – широкий диаметр распыла,  $S1 < (S2-S1)$  (рис. 4А), «струйный» – узкий диаметр распыла,  $S1 > (S2-S1)$  (рис. 4Б) и «неравномерный» – неправильная форма распыла (звездчатая и др.) (рис. 4В) [20].

В общей сложности при разработке спрея лекарственного можно проводить исследования по 25 показателям, всесторонне характеризующим экспериментальные образцы. Также необходимо проводить качественный и количественный контроль, количество показателей качества в которых будет зависеть от количества АФИ в составе спрея.

Литературные данные и требования нормативной документации обобщили в схему «дизайн фармацевтической разработки спреев лекарственных» (рис. 5).

## ВЫВОДЫ

Проведенный литературный поиск выявил, что в зависимости от дисперсионного состояния и способа применения фармацевтическая разработка спреев лекарственных

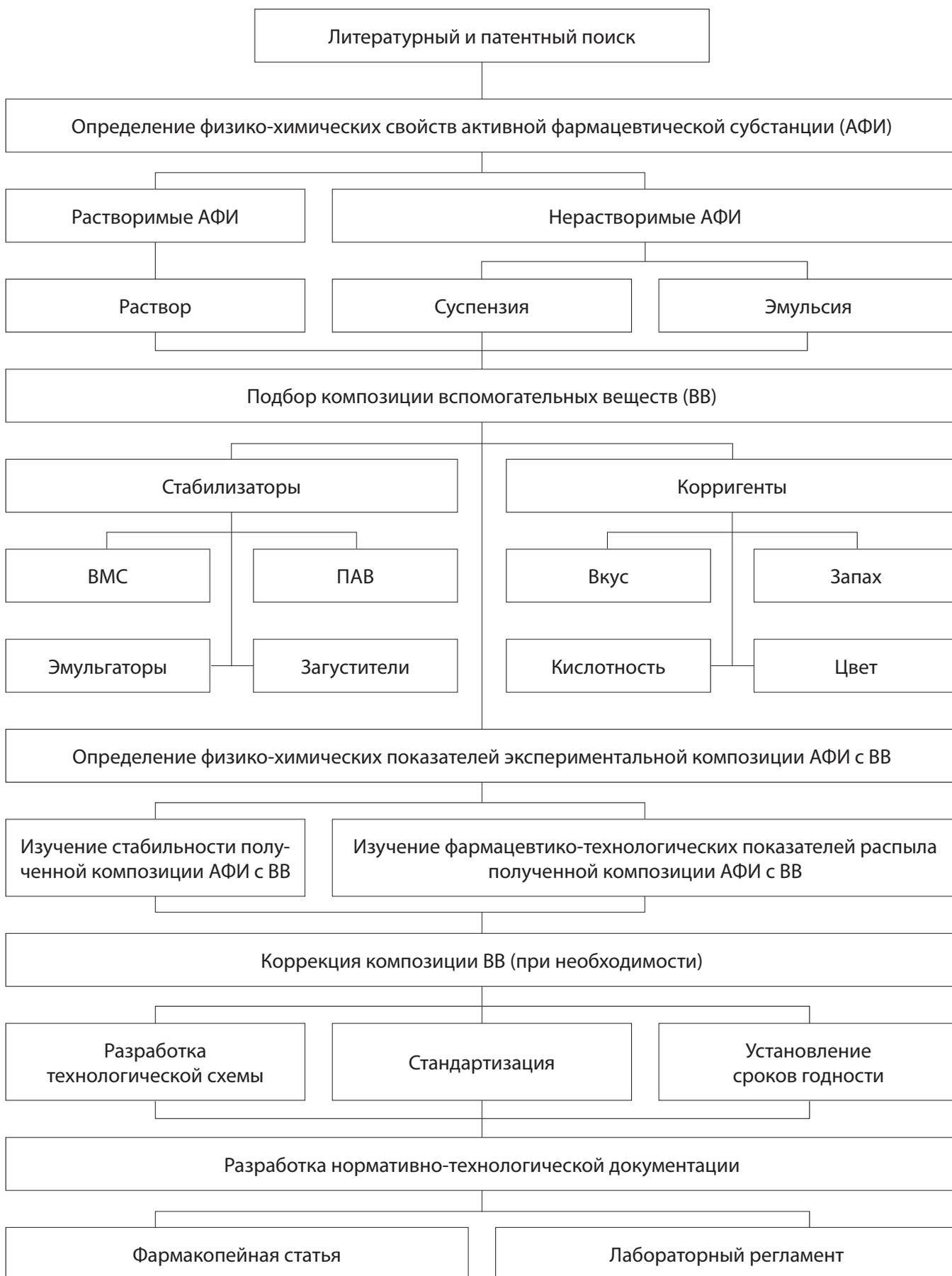
может включать изучение до 25 фармацевтико-технологических показателей качественного и количественного анализа на всех этапах разработки. Для большинства показателей, включенных в ОФС «Аэрозоли и спреи», отсутствуют количественные нормативы и (или) интервалы рекомендованных значений, на которые могут опираться разработчики. В связи с этим авторы считают необходимым проведение дополнительных исследований и внесение дополнений в фармакопейную статью на лекарственную форму «спрей».

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках темы FGUU-2022-0011 (ФГБНУ ВИЛАР).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арисов М.В., Катаева Т.С., Данилевская Н.В. «РольфКлуб 3D» капли, спрей, ошейники – эффективные препараты против эктопаразитозов собак и кошек // *VetPharma*. – 2015. – №2(24). – С. 38–44.
2. Беляков С.В. и др. Фармацевтическая разработка спрея для лечения заболеваний полости рта на основе «ОГМГ-ГХ» // *Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации*. – 2019. – С. 50–52.



**РИС. 5.** Дизайн фармацевтической разработки спрея лекарственного

3. Газизова А.А., Устенова Г.О., Амирханова А.Ш. Технологические показатели спрея с жидким экстрактом травы дурнишника обыкновенного (*xanthium strumarium*) // Фармацевтическая наука та практика: проблеми, досягнення, Ф 24 перспективи розвитку = *Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, – Харків, 15–16 квіт. 2021 р./ред. кол.: ЛВ Галій та ін. – Х.: НФаУ, 2021. – 460 с. – 2021. – С. 30–31.*
4. Данилевская Н.В. и др. Спрей антисептический – эффективное средство для лечения повреждений кожи и слизистых оболочек у собак и кошек // *Ветеринарный врач. – 2017. – №4. – С. 40–44.*
5. Краснова И.Ю. Разработка состава и норм качества спрея на основе минерала бишофит глубокой очистки и кислоты глицирризиновой // *Актуальные проблемы медицины. – 2014. – Т. 28. – №24(195). – С. 195–200.*
6. Ленева И.А. и др. Местная противовирусная активность препарата «Тимоген®», спрей назальный дозированный, в отношении коронавируса SARS-CoV-2 *in vitro* // *Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66. – С. 11–16. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-5-6-11-16*
7. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 632 718 С2. Спрей для орального применения, содержащий холина альфосцерат: №2015155975: заяв. 25.12.2015: опубл. 30.06.2017 / Гомжин А.М., Тимко В.Г., Олейников Д.С., Савяк Р.П. – 13 с.
8. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 674 445 С1. Спрей для наружного применения спиртовой: №2017143260: заяв. 11.12.2017: опубл. 10.12.2018 / Емельянов В.Н., Шабров В.Н. – 6 с.
9. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 677 338 С2. Лекарственная форма диоксотетрагидрокситетрагидро-нафталина: №2015142501: заяв. 06.10.2015: опубл. 16.01.2019 / Алексенко П.В. – 13 с.
10. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 687 745 С1. Комбинированное лекарственное средство в виде раствора для получения спрея для лечения заболеваний ротовой полости: №2018109980: заяв. 21.03.2018: опубл. 16.05.2019 / Шаталов Д.О., Кедик С.А., Панов А.В., Айдакова А.В., Иванов И.С., Беляков С.В. – 26 с.
11. Рязанцев С.В. и др. Топическая антибактериальная терапия в лечении воспалительных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и профилактике осложнений // *РМЖ. – 2019. – Т. 27. – №8–1. – С. 55–59.*
12. Сушинская О.А., Голяк Н.С. Анализ ассортимента лекарственных средств в виде спреев в Республике Беларусь // *Материалы научно-практической конференции молодых ученых. – 2016. – С. 814–818.*
13. Сысуев Б.Б., Спасов А.А., Митрофанова И.Ю. Обоснование возможности использования офтальмологического спрея бишофита и кислоты глицирризиновой при гнойных инфекциях глаз // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №1(37). – С. 62–64.*
14. Хаджиева З.Д. и др. Изучение фармакологической активности спрея на основе густого экстракта корня солодки и листьев эвкалипта // *Фундаментальные исследования. – 2013. – №4–5. – С. 1169–1171.*
15. Хаджиева З.Д., Зилфикаров И.Н., Крахмалев И.С. Выбор оптимального состава композиции спрея на основе густого экстракта хлорофиллипта // *Актуальные проблемы медицины. – 2010. – Т. 12. – №22(93). – С. 133–136.*
16. Шумкова М.М., Сергиенко Ф.С., Бахрушина Е.О. Обоснование дизайна фармацевтической разработки спрей-пленок для использования в терапии раневых поверхностей // *Фармацевтическое образо-*

- вание СамГМУ. История, современность, перспективы. – 2021. – С. 151–156.
17. Янкова В.Г. и др. Изучение динамических характеристик распыла дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом скоростной теневой фотографии // Фармация. – 2015. – №6. – С. 38–41.
  18. Янкова В.Г. и др. Изучение дисперсного состава капель дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом теневой фотографии // Фармация. – 2015. – №5. – С. 29–33.
  19. Янкова В.Г. и др. Использование объемной имитационной модели как способ оценки эффективной дозы назальных спреев оксиметазолина // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – №4. – С. 94–98.
  20. Янкова В.Г. и др. Разработка имитационных моделей для оценки качества распыления лекарственной формы «назальный дозированный спрей» ксилометазолина гидрохлорида // Фармация. – 2015. – №3. – С. 29–32.
  21. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 376 010 С2. Косметические спреи: №2007101517/15: заяв. 27.07.2008: опубл. 20.12.2009 / Коксон Э.Ч., Ширмур Т.Э., Кьютей С.М. – 17 с.
  22. Петров Е.С. и др. Разработка спрея – лекарственной формы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний на основе производных 5-бромникотиновой кислоты // Вестник Технологического университета. – 2019. – Т. 22. – №8. – С. 90–94.
  23. Флюрик Е.А., Бондаренко Ж.В., Валовень Н.В. Получение настойки из ягод голубики высокорослой и исследование ее влияния на свойства косметической эмульсии // Известия высших учебных заведений. Лесной журнал. – 2018. – №6(366). – С. 160–171.
  24. Кудасова Д.Е. и др. Микрокапсулирование биологически активных веществ методом двойных эмульсий // Современные научные исследования и разработки. – 2018. – №9. – С. 188–191.
  25. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 732 429 С2. Устройство распыления назального спрея: №2017109412: заяв. 21.03.2017: опубл. 16.09.2020 / Фельдман Й., Примор Н. – 15 с.
  26. Иванов Б. и др. Теория распыливания жидкости форсунками // Вестник Казанского государственного аграрного университета. – 2019. – Т. 53. – №2. – С. 95–99.
  27. Анурова М.Н. и др. Изучение осмотической активности офтальмологических гелей // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – №3. – С. 30–34.
  28. Загорулько Е.Ю., Теслев А.А. Способы определения характеристик распыления спреев // Инновации в здоровье нации. – 2018. – С. 128–131.
  29. Ложкин Ю.А. и др. Анализ дисперсного состава и динамических характеристик распыла аэрозольно-спрейных форм препаратов для горла // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11. – №6. – С. 30–35.
  30. Патент Российской Федерации на изобретение RU 2 652 296 С2. Композиция назальной вакцины против гриппа: №2015130634: заяв. 23.10.2013: опубл. 25.04.2018 / Хасегава Х., Сузуки Т., Аинаи А., Камисита Т., Миязаки Т. – 15 с.
  31. Карпищенко С.А. и др. Топическая антимикробная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – №5. – С. 26–30.
  32. Гордеев Е.Ю. Создание цифровой модели носовых путей для улучшенной доставки препарата // Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии». – 2021. – С. 296–305.
  33. Jokicevic K. et al. Probiotic nasal spray development by spray drying // European Journal of

- Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2021. – V. 159. – P. 211–220. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.11.008>
34. Кинев М.Ю. Фармацевтический рынок упаковки для аэрозолей и спреев: требования к ней, представленные в фармако-  
неях / М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров, О.А. Дудорова // *Фармация*. – 2020. – Т. 69. – №5. – С. 12–17.
35. Губин М.М. Сравнительный анализ лекарственных форм: спрей и аэрозоль / М.М. Губин, Г.В. Азметова // *Фармация*. – 2008. – №7. – С. 40–48.
- 
- 

## SPRAYS – PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT DESIGN (REVIEW)

**A.S. Gulenkov, P.G. Mizina**

*All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia*

*The publication reviews quality indicators of various medicinal sprays included in the Russian Pharmacopeia (14th Edn). The authors compiled a list of 26 indicators used in the design and development of sprays and constructed a scheme “spray design and development” for use in research laboratories and higher education institutions for the training of pharmacists and chemists.*

**Keywords:** medicinal sprays, pharmaceutical sprays, spray jet, study design, static spray pattern, spray angle

## 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](mailto:journal@humanhealth.ru)

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

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >