



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. 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 №2412-24

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)

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

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

Джавахан М.А., д.ф.н. (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)

Суслина С.Н., д.ф.н. (Москва)

Эйгель М.Я., к.э.н. (Москва)

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



СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РУДБЕККИ ШЕРШАВОЙ ЦВЕТКОВ 4

Р.И. Лукашов, Н.С. Гурина

АНАЛИЗ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ *ALLIUM URSINUM L.*, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ 13

А. Ю. Айрапетова, А.М. Алиев, Д.А. Коновалов

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ Веществ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦ СИБИРСКОЙ И ГМЕЛИНА 20

Г.Н. Ковальская, Е.С. Колмакова

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЗМАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ В БИОМАССЕ ЛАВАНДЫ УЗКОЛИСТНОЙ (*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILL*) 36

М.О. Рудомётова, А.Б. Зеленцова,

Н.С. Пивоварова, Н.Ю. Сипкина,

Т.С. Шебитченко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАПТОПРИЛА В ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОСКОПИИ 43

Т.Н. Цокова, Л.И. Котлова

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИОННО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В КОНТЕКСТЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ 51

Т.А. Угрюмова, Н.Д. Бреднева, Н.П. Фирсенко,

Е.И. Чикаренко, Т.Г. Анисимова

ФИНАНСОВЫЙ АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБОРАЧИВАЕМОСТИ ЗАПАСОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ 62

И.А. Занина, А.С. Черникова, М.В. Прохоров

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

РЕЦЕПТОВ И СХЕМ ОТПУСКА НЕКОТОРЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 69

Н.Ю. Порсева, А.В. Солонина, Е.Л. Вьюгова,
О.Н. Дворская

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА СТОИМОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ: ТЕПЛОВАЯ КАРТА КАК ИНСТРУМЕНТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БОЛЬШИХ ДАННЫХ 77

А.А. Кондрашов, М.М. Курашов, Е.Е. Лоскутова

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

РАЗРАБОТКА СОСТАВА РАСТВОРОВ ДЛЯ СТРУЙНОЙ ПЕЧАТИ ПЛЕНОК, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА, НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ- 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА МЕТОДОМ ОБОБЩЕННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА 84

С.В. Тишков, Е.В. Блынская, В.К. Алексеев,

С.Н. Суслина

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НА ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ 96

А.Ю. Певнева

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА СМЕШИВАНИЯ ПОРОШКОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ДИСКРЕТНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ 103

В.Б. Маркеев, Е.В. Блынская, В.П. Виноградов,

С.В. Тишков, К.В. Алексеев, В.Л. Дорофеев

ОБЗОР

ПРОБЛЕМА ПРИРОДНОГО ДЕФИЦИТА ЙОДА И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ 119

Е.Н. Зайцева, И.И. Мунина, Т.Ю. Савирова,

М.В. Булатова, О.В. Шарова, Е.О. Ударцева

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОДОСТУПНОСТИ БАД И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D 127

Т.С. Гутнова, Д.И. Поздняков

CONTENTS

PHARMACEUTICAL ANALYSIS

AND QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS

EFFECT OF DEFATTING ON THE PHENOLIC COMPOUNDS EXTRACTION FROM RUDBECKIA HIRTA FLOWERS 4

R.I. Lukashov, N.S. Gurina

ANALYSIS OF THE COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM THE LEAVES OF *ALLIUM URSINUM* L., GROWING IN THE NORTH CAUCASUS 13

A.Yu. Ayrapetova, A.M. Aliev, D.A. Konovalov

PROMISING RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF MEDICINES BASED ON EXTRACTIVE SUBSTANCES OF SIBERIAN LARCH AND GMELIN WOOD 20

G.N. Kovalskaya, E.S. Kolmakova

QUANTITATIVE DETERMINATION OF ROSMARINIC ACID IN LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILL BIOMASS 36

M.O. Rudomyotova, A.B. Zelentsova,

N.S. Pivovarova, N.Yu. Sipkina,

T.S. Shebitchenko

DETERMINATION OF CAPTOPRIL IN METERED-DOSE MEDICINES FROM VARIOUS MANUFACTURERS BY UV SPECTROSCOPY 43

T.N. Tsokova, L.I. Kotlova

PHARMACY MANAGEMENT AND ECONOMICS

ANALYSIS OF THE MODERN ORGANIZATIONAL AND FUNCTIONAL STRUCTURE OF MEDICAL ORGANIZATIONS IN THE TYUMEN REGION IN THE CONTEXT OF DRUG SUPPLY 51

T.A. Ugryumova, N.D. Bredneva, N.P. Firsenko,

E.I. Chikarenko, T.G. Anisimova

FINANCIAL ANALYSIS OF REGIONAL INVENTORY TURNOVER RATIOS OF PHARMACY ORGANIZATIONS 62

I.A. Zanina, A.S. Chernikova, M.V. Prokhorov

DEVELOPMENT OF AN ALGORITHM FOR PHARMACEUTICAL EXAMINATION OF PRESCRIPTIONS AND DISPENSING SCHEMES FOR CERTAIN GROUPS OF MEDICINES 69

N.Yu. Porseva, A.V. Soloninina,

E.L. Vyugova, O.N. Dvorskaya

SEASONAL DYNAMICS OF THE COST OF PHARMACEUTICAL CARE

FOR CHILDREN: HEATMAP AS A BIG DATA VISUALIZATION TOOL 77

A.A. Kondrashov, M.M. Kurashov,

E.E. Loskutova

FORMULATION OF MEDICINES

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF SOLUTIONS FOR INJET PRINTING OF FILMS DISPERSED IN THE ORAL CAVITY BASED ON THE SUBSTANCE 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE BY THE GENERALIZED HARRINGTON DESIRABILITY METHOD 84

S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya,

V.K. Alekseev, S.N. Suslina

STUDY OF THE INFLUENCE OF THE ELECTROSTATIC EFFECT ON THE PRODUCTION PROCESS IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY 96

A.Yu. Pevneva

MATHEMATICAL MODELING OF THE POWDER MIXING PROCESS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION USING THE DISCRETE ELEMENT METHOD 103

V.B. Markeev, E.V. Blynskaya,

V.P. Vinogradov, S.V. Tishkov,

K.V. Alekseev, V.L. Dorofeev

REVIEW

THE PROBLEM OF NATURAL IODINE DEFICIENCY AND THE MAIN DIRECTIONS OF PREVENTION OF THYROID DISEASES IN THE POPULATION 119

E.N. Zaitseva, I.I. Munina,

T.Yu. Savirova, M.V. Bulatova,

O.V. Sharova, E.O. Udartseva

PHARMACOLOGY. CLINICAL PHARMACOLOGY

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE BIOAVAILABILITY OF DIETARY SUPPLEMENTS AND VITAMIN D DRUGS 127

T.S. Gutnova, D.I. Pozdnyakov

УДК 615.451.16:582.991

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.54.21.001>

ВЛИЯНИЕ ОБЕЗЖИРИВАНИЯ НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РУДБЕКИИ ШЕРШАВОЙ ЦВЕТКОВ

Р.И. Лукашов, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь
r_lukashov@mail.ru

Н.С. Гурина, доктор биол. наук, профессор, декан фармацевтического факультета, Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Предварительное обезжиривание рудбекии шершавой цветков при помощи малополярных растворителей повышает экстракцию фенольных соединений. Подобраны следующие параметры обезжиривания, обеспечивающие наибольший выход фенольных соединений: обезжиривающий агент – петролейный эфир; продолжительность – 2 ч; соотношение сырья и агента – 1 к 5; кратность – однократное. Обезжиренное сырье содержит остаточные растворители в количестве меньшем, чем фармакопейные нормы. Обезжиривание значимо не влияет на качественный состав основных фенольных соединений. После отгонки петролейного эфира из липофильных извлечений, образовавшихся после обезжиривания, и растворения твердого маслянистого остатка в подсолнечном масле получены масляные экстракты, в которых содержание каротиноидов значимо не отличалось от исходного.

Ключевые слова: рудбекии шершавой цветки, фенольные соединения, обезжиривание, повышение экстракции, каротиноиды, липофильные извлечения, масляные экстракты

Повышение эффективности экстракции биологически активных веществ (БАВ) – одна из важных научно-практических задач совре-

менного фармацевтического производства фитопрепаратов [1]. Получение экстракционных лекарственных форм (настойки, экстракты и др.) должно быть обеспечено применением способов, позволяющих увеличить выход БАВ в готовый продукт и повысить истощаемость сырья, что лежит в основе рационального природопользования [2,3]. Одним из вариантов повышения эффективности экстракции БАВ может являться предварительная обработка сырья с использованием химических факторов, например, обезжиривание сырья [4].

Обезжиривание предполагает использование малополярного агента для обработки сырья с последующим его удалением. В результате обезжиривания получают липофильное извлечение (побочный продукт), содержащее липофильные БАВ (например, каротиноиды, хлорофиллы) [5]. Использование такого подхода позволяет рационально использовать одно и то же сырье для получения нескольких групп БАВ (например, основной группы – фенольные соединения (ФС) и каротиноиды – БАВ, содержащиеся в побочном продукте) и, соответственно, увеличить степень его истощения, что достигается путем повышения степени экстракции основной группы БАВ.

Рудбекии шершавой цветки являются новым лекарственным растительным сырьем (ЛРС), включенным в Государственную

фармакопею Республики Беларусь (ГФ РБ), для которого стандартизацию проводят по ФС [6]. Однако цветки богаты каротиноидами [7], которые обладают ценными фармакологическими свойствами, поэтому **целью** работы является оценка возможности использования обезжиривания рудбекии шершавой цветков для повышения эффективности экстракции ФС и обоснование возможности использования полученного в ходе обезжиривания липофильного извлечения как источника каротиноидов.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние обезжиривания рудбекии шершавой цветков на экстракцию ФС.
2. Экспериментально подобрать параметры обезжиривания, обеспечивающие максимальный выход ФС.
3. Сравнить качественный состав основных ФС обезжиренного и нативного (необработанного) сырья.
4. Определить содержание каротиноидов в липофильном извлечении, твердом маслянистом остатке и масляных экстрактах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись рудбекии шершавой цветки, заготовленные от культивируемых форм в ботаническом саду БГМУ в д. Новое Поле в фазу массового цветения в июле – августе в 2020, 2021 и 2022 годах и высушенные воздушно-теневым способом. При расчете критерия Кохрейна ($g=4$; $v=2$) получили: $G_{\text{табл}}=0,8709$ и $G_{\text{экс}}=0,5901$, т. е. результаты, полученные для сырья, собранного в разные годы, можно объединить для формирования объединенного среднего.

Изучали влияние следующих параметров обезжиривания на экстракцию ФС: природа обезжиривающего агента (вязкость, относительная плотность, температура кипения, диэлектрическая постоянная), соотношение

«сырье: обезжиривающий агент» (г:мл) (1:5, 1:10, 1:25, 1:50 и 1:100), продолжительность (1–4 ч) и кратность обезжиривания (одно-, двух- и трехкратное). Подбор факторов осуществляли последовательно, на каждой последующей стадии учитывали параметр, подобранный на предыдущей стадии. Механическое перемешивание при обезжиривании осуществляли при помощи орбитального шейкера KS 130 basic Package (IKA, Германия) при 240 об/мин.

В качестве обезжиривающих агентов использовали органические растворители (все – х.ч., ОДО «ХимХром», Республика Беларусь): гексан, гептан, петролейный эфир 40–70, диэтиловый эфир, бензол, о-ксилол, толуол, дихлорэтан, дихлорметан и хлороформ.

После проведения обезжиривания липофильное извлечение отфильтровывали, сырье с фильтра отжимали и оставляли до пяти дней при комнатной температуре под вытяжкой для естественного улетучивания обезжиривающего агента.

Количественное спектрофотометрическое определение суммы ФС в пересчете на патулитрин проводили по методике частной фармакопейной статьи «Рудбекии шершавой цветки» 07/2016: РБ0099 из ГФ РБ на спектрофотометре Solar PB 2201 (ЗАО «Солар», Республика Беларусь).

Расчет содержания суммы ФС в пересчете на патулитрин в необработанном и обезжиренном сырье производили по формуле:

$$X = \frac{C \cdot 500}{m},$$

где X – содержание (массовая доля) суммы ФС в пересчете на патулитрин, %; C – содержание ФС в пересчете на патулитрин по градуировочному графику, мг/мл; m – масса навески испытуемого сырья, г [6].

Расчет содержания ФС проводили на массу навески необработанного сырья (до обезжи-

ривания), т. е. потерю липофильных веществ при обезжиривании при расчете содержания в обезжиренных рудбекии шершавой цветках не учитывали. Таким способом получали сопоставимые значения содержания ФС для необработанного и обезжиренного ЛРС, что позволяет говорить о повышении экстракции или выхода БАВ из обезжиренного сырья в сравнении с нативным. Учитывая, что во всех экспериментах использованы навески одинаковой массы, одни и те же параметры экстракции (коэффициент пересчета для всех проб один и тот же), расчет концентрации ФС в полученных экстрактах отдельно не представлен (но был произведен при расчете содержания ФС в пересчете на массу навески), т. к. содержание (массовая доля) фактически отражает значения концентрации, однако использует для этого иные единицы измерения, а именно %, а не мг/мл.

Качественный состав основных ФС устанавливали методом ВЭЖХ. После выполнения экстракции извлечение фильтровали через бумажный фильтр. Полученный фильтрат центрифугировали при 5000 об/мин в течение 10 мин. на центрифуге Sigma 3-16L (Sigma-Aldrich). Надсадочную жидкость использовали для инжeksiрования в хроматограф.

Анализ проводили на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 с насосом LPG-3400SD на четыре растворителя и устройством для вакуумной дегазации элюента, автосамплером WPS-3000 TLS с термостатом, термостатом для колонок TSS-3000SD с краном переключения, диодно-матричным детектором DAD3000 и флуоресцентным детектором FLD3000. Обработку хроматограмм и спектров поглощения проводили с помощью компьютерной программы Chromeleon 7. Идентификацию ФС проводили путем сопоставления времен удерживания и спектров поглощения веществ в извлечении со стандартными образцами кверцетина 3-О-диглюкозида, патулетина 3-О-галактозида, патулитрина, мирицетина, кверцетагетина, патулетина и хлорогеновой

кислоты (все – Sigma-Aldrich). Относительное содержание ФС рассчитывали методом внутренней нормализации.

В липофильных извлечениях определяли содержание суммы каротиноидов. Для оценки возможности использования этих извлечений как источников указанной группы БАВ провели удаление петролейного эфира путем отгонки при температуре 70°C в роторном испарителе RV 3 есо с баней НВ есо (IKA) и повторное определение каротиноидов, также установили их содержание в твердом маслянистом остатке – плотной массе желто-оранжевого цвета с каплями жирного масла.

Для оценки возможности получения из данного остатка масляных экстрактов вводили масло подсолнечное в объеме, эквивалентном первоначальному объему извлечения, и контролировали полноту растворения визуальным и путем определения содержания каротиноидов. Процесс растворения проводили при комнатной температуре в течение 1 ч при механическом перемешивании на орбитальном шейкере KS 130 basic Package (IKA) при 240 об/мин.

Содержание суммы каротиноидов определяли методом прямой спектрофотометрии при длине волны 442 нм [8] на спектрофотометре Solar серии PB2201 (ЗАО «Солар», Республика Беларусь).

Оценку содержания остаточных количеств органических растворителей в обезжиренном сырье выполняли методом газовой хроматографии. Во флакон емкостью 20 мл помещали 1,0 мл тестовой смеси, которая включала 25 стандартных легколетучих веществ, и 8,0 мл воды, закрывали пробкой, закатывали металлическим колпачком и помещали в парофазную приставку на 15 мин. Условия пробоподготовки в приставке: температура нагрева пробы – 90°C; стабилизация бани – 1 мин.; время нагрева образца – 15 мин.; миксер – 1 мин. (мощность встряхивания – 1); вторая стабилизация образца – 1 мин.; установка

давления – 0,4 мин.; давление – 15 psi; стабилизация давления – 0,4 мин.; наполнение петли – 0,3 мин.; стабилизация петли – 0,3 мин.; время инъекции – 0,4 мин.; температура петли – 100°C; температура линии – 105°C. Парогазовая фаза автоматически вводилась в газовый хроматограф.

В аналогичных условиях выдерживали исследуемые пробы (1,0 г обезжиренного или нативного сырья и 8,0 мл воды), после чего пробы охлаждали до комнатной температуры и вводили в хроматограф.

Использовали газовый хроматограф с масс-спектрометрическим детектором Agilent Technologies 7890В (США), колонку кварцевую капиллярную 30 м × 0,25 мм, $\Delta F = 0,25$ мкм с неподвижной жидкой фазой 100% полидиметилсилоксаном (HP-1), детектор – масс-селективный MSD 5977В, тип «квадруполь» (температура 280°C), интервал сканируемых масс – 40–300 m/z. Условия хроматографического анализа: температура термостата колонки (начальная температура – 35–40°C – 6 мин.; программирование температуры – 10°C/мин до 100°C, выдержка 1 мин при 100°C, подъем температуры 15°C/мин до 180–200°C, выдержка 7 мин. при температуре 180–200°C); температура инжектора – 280°C, Transfer Line – 300°C; объем вводимой газовой пробы – 0,2–1,0 мл;

газ-носитель – гелий со скоростью 1,0–2,0 мл/мин; деление потока в инжекторе – 1:10–1:20.

Идентификацию остаточных органических растворителей проводили путем сопоставления времен удержания веществ исследуемых проб и веществ тестовой смеси. Расчет содержания растворителей проведен методом одного стандарта.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016 (пакет «Анализ данных»). Каждое испытание выполняли три раза ($n=3$; $p=0,95$). Результаты представляли в виде $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{X}}$, где \bar{X} – среднее значение выборки; $\Delta_{\bar{X}}$ – полуширина доверительного интервала средней величины. Сравнение двух групп значений проводили при помощи t -критерия Стьюдента. Влияние параметров на выход БАВ оценивали при помощи дисперсионного анализа. Значения статистически значимо различались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1–4 представлены результаты изучения влияния природы обезжиривающего агента, продолжительности обезжиривания,

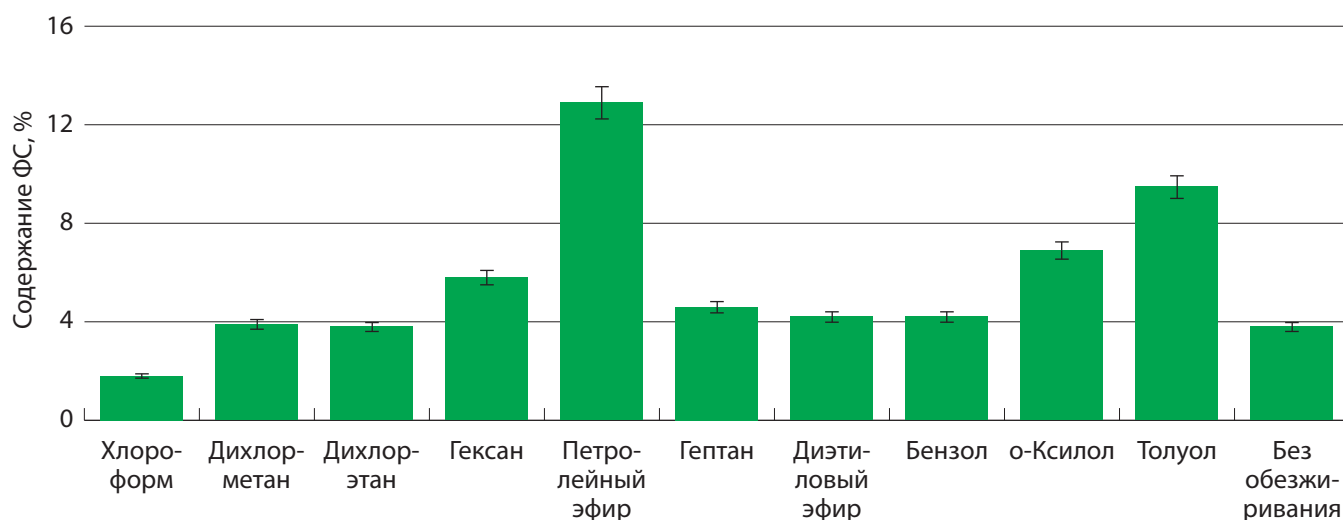


РИС. 1. Зависимость содержания ФС от природы обезжиривающего агента

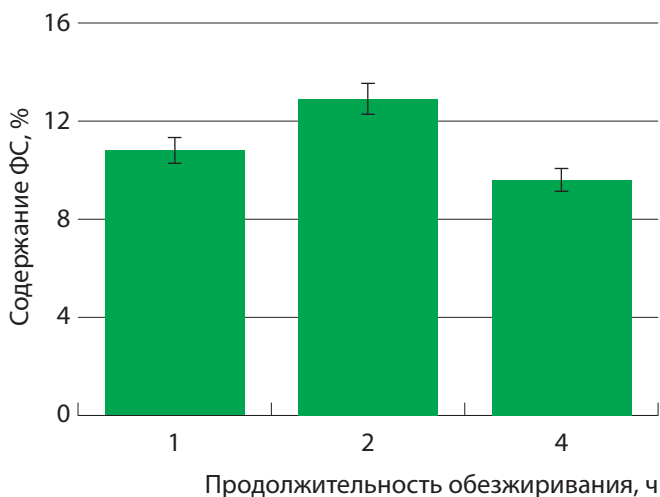


РИС. 2. Зависимость содержания ФС от продолжительности предварительного обезжиривания

соотношения сырья и обезжиривающего агента и кратности обезжиривания соответственно на экстракцию ФС из рудбекии шершавой цветков.

При предварительном обезжиривании рудбекии шершавой цветков гексаном, петролейным эфиром, гептаном, ксилолом и толуолом содержание ФС значительно увеличивалось в 1,53 ($p=0,039$); 3,40 ($p=0,0055$); 1,21 ($p=0,045$); 1,82 ($p=0,010$) и 2,50 ($p=0,0079$) раза соответственно по сравнению с ЛРС, которое не подвергалось обезжириванию (нативное сырье).

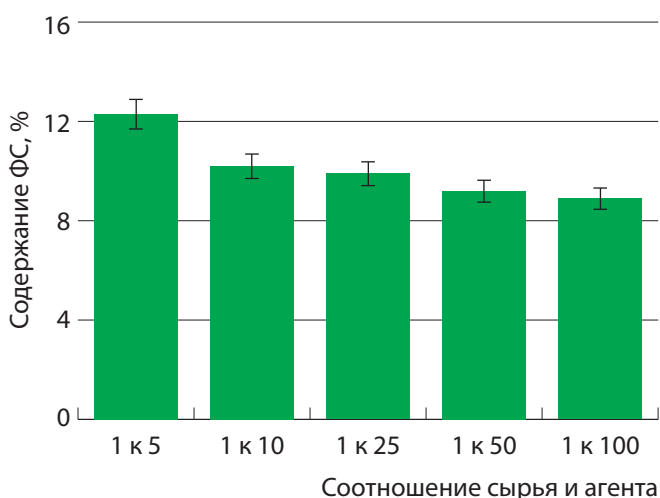


РИС. 2. Зависимость содержания ФС от продолжительности предварительного обезжиривания

Обезжиривание дихлорметаном, диэтиловым эфиром и бензолом не значительно повышало экстракцию ФС на 2,6% (отн.) ($p=0,29$), 10,5% (отн.) ($p=0,098$) и 10,1% (отн.) ($p=0,13$) соответственно. При этом результаты, полученные для петролейного эфира, значимо ($p=0,012$) больше по сравнению с толуолом на 35,8% (отн.) – рис. 1.

Содержание ФС в сырье, которое предварительно обезжирено петролейным эфиром в течение 2 ч, на 19,4% (отн.) ($p=0,045$) больше, чем при обезжиривании в течение 1 ч (рис. 2). Дальнейшее увеличение продолжительности обезжиривания (до 4 ч) приводило к снижению содержания на 33,4% (отн.) ($p=0,028$).

Содержание ФС при соотношении сырья и обезжиривающего агента к 1 к 5 на 20,6% (отн.) ($p=0,040$) больше по сравнению с соотношением 1 к 10 (рис. 3). Дальнейшее увеличение соотношения сырья и обезжиривающего агента за счет увеличения объема прибавляемого агента приводило к снижению выхода ФС ($r=-0,7615$).

Выявлено, что однократное обезжиривание увеличивало в 2,0 раза ($p=0,0062$) и на 39,5% (отн.) ($p=0,029$) экстракцию ФС по сравнению с дву- и трехкратным обезжириванием соответственно (рис. 4).

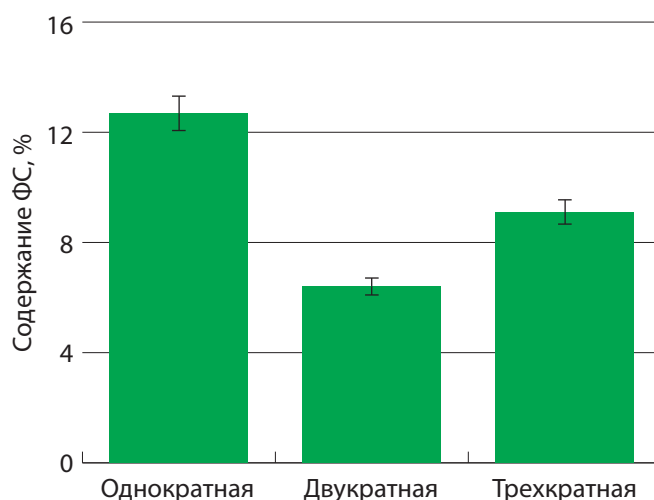


РИС. 4. Зависимость содержания ФС от кратности предварительного обезжиривания

При проведении дисперсионного анализа влияния параметров обезжиривания на экстракцию ФС установлено, что вязкость ($p=1,9 \cdot 10^{-3}$), относительная плотность ($p=2,9 \cdot 10^{-3}$), температура кипения ($p=4,2 \cdot 10^{-3}$) обезжиривающего агента, соотношение сырья и обезжиривающего агента ($p=2,9 \cdot 10^{-3}$), продолжительность ($p=3,1 \cdot 10^{-3}$) и кратность обезжиривания ($p=7,4 \cdot 10^{-3}$) статистически значимо ($p<0,05$) влияли на экстракцию ФС. Диэлектрическая постоянная ($p=0,083$) не влияла на процесс экстракции ФС статистически значимо.

На основе экспериментально подобранных параметров предложен следующий способ обезжиривания рудбекии шершавой цветков: отвешивают 100 г измельченного ЛРС с размером частиц 2000 мкм и менее, помещают в плотно закрывающуюся или укупоренную емкость, добавляют 500 мл петролейного эфира, плотно закрывают или укупоривают и помещают на механическую мешалку или перемешивают иным способом при комнатной температуре в течение 2 ч. Далее проводят фильтрацию и отжим сырья, обезжиренное ЛРС после фильтрования и отжима оставляют до 5 сут. под вытяжкой для естественного удаления остатков обезжиривающего агента. Затем обезжиренное ЛРС используют для экстракции ФС.

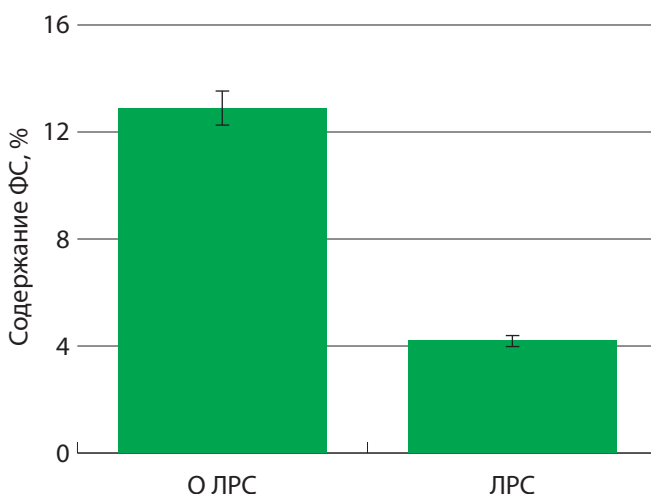


РИС. 5. Содержание ФС в обезжиренных рудбекии шершавой цветках (О ЛРС) и нативных цветках (ЛРС)

При использовании предложенного способа обезжиривания выход ФС возрастал в три раза ($p=2,6 \cdot 10^{-4}$) по сравнению с ЛРС, которое не прошло предварительную обработку (рис. 5).

Также оценили влияние обезжиривания на качественный состав извлекаемых ФС (табл. 1).

Относительное содержание ФС в обезжиренных и нативных цветках практически одинаково, что указывает на то, что обезжиривание не влияло на качественный состав извлекаемых ФС.

Таблица 1

КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ФС ОБЕЗЖИРЕННЫХ И НАТИВНЫХ РУДБЕКИИ ШЕРШАВОЙ ЦВЕТКОВ

Название ФС	Обезжиренное ЛРС, %	ЛРС, %	Значение p
Кверцетина 3-О-диглюкозид	14,5±1,8	14,9 ±1,3	0,29
Патулетина 3-О-галактозид	14,1±1,0	13,9±1,0	0,24
Патулитрин	25,0±1,7	25,0±1,5	0,60
Мирицетин	19,2±1,3	19,0±1,2	0,59
Кверцетагетин	10,1±1,0	9,6±1,0	0,18
Патулетин	9,6±1,3	10,6±1,0	0,14
Хлорогеновая кислота	8,0±1,0	7,1±1,0	0,56

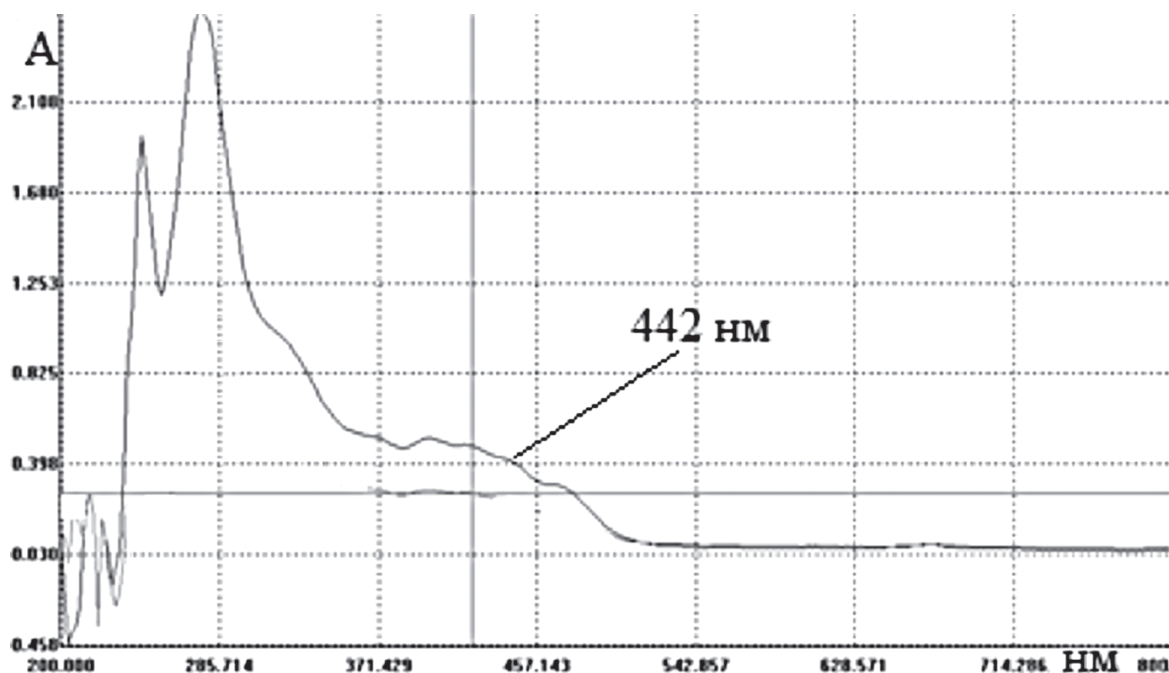


РИС. 6. Спектр поглощения липофильного извлечения из рудбекии шершавой цветков

В результате газохроматографического анализа в обезжиренных цветках идентифицированы пентан (класс 3: малоопасные растворители) и гексан (класс 2: растворители, использование которых нужно ограничивать), их содержание в сырье составило 0,013% (предел 0,5%) и 0,016% (предел 0,028%). Таким образом, рассчитанное содержание указанных

растворителей не превышало предельные значения из ГФ РБ [9].

Для липофильных извлечений на спектрах поглощения отмечен характерный для каротиноидов максимум поглощения при 422 нм (рис. 6).

На рис. 7 представлено содержание каротиноидов в липофильном извлечении

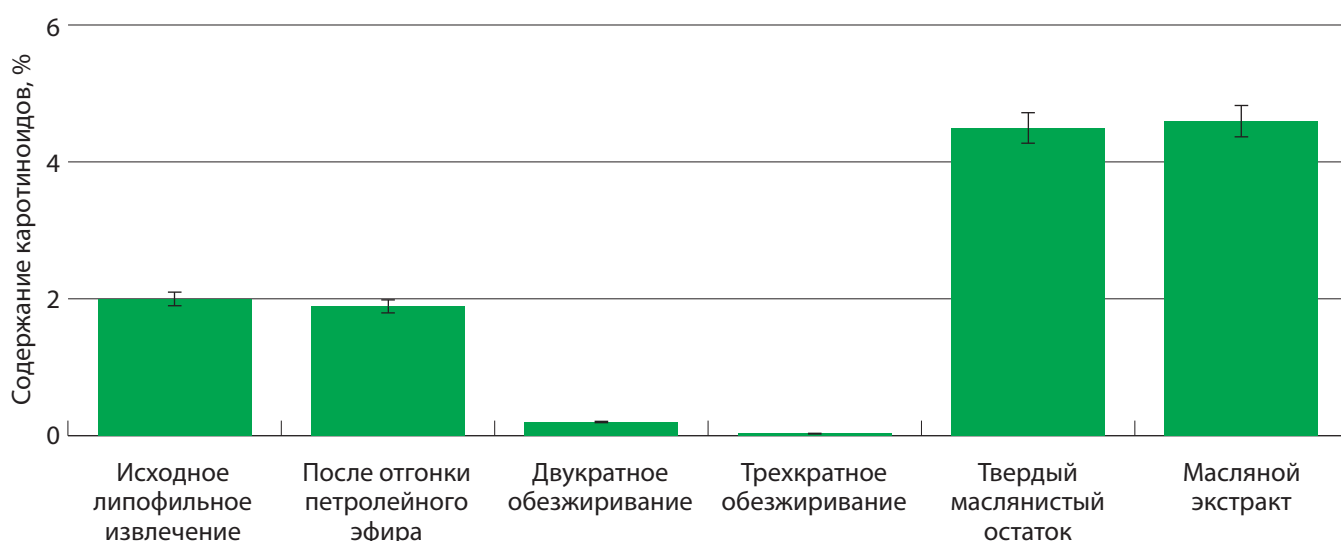


РИС. 7. Содержание каротиноидов в липофильном извлечении при одно-, дву- и трехкратном обезжиривании, до и после отгонки петролейного эфира, а также в твердых маслянистых остатках и масляных экстрактах

при различной кратности обезжиривания, до и после отгонки петролейного эфира, а также в твердом маслянистом остатке и масляном экстракте.

Отгонка петролейного эфира не влияла на содержание каротиноидов ($p=0,48$). Двукратное и трехкратное обезжиривание снижало содержание каротиноидов в десять и более раз. Содержание каротиноидов в твердом маслянистом остатке и масляном экстракте сопоставимо ($p=0,39$), что говорит о возможности получения из остатка масляного экстракта.

ВЫВОДЫ

Предварительное обезжиривание гексаном, петролейным эфиром, гептаном, ксилолом и толуолом рудбекии шершавой цветков статистически значимо увеличивает экстракцию ФС. Наибольший выход ФС наблюдали при обезжиривании петролейным эфиром. Вязкость, относительная плотность, температура кипения обезжиривающего агента, соотношение сырья и обезжиривающего агента, продолжительность и кратность обезжиривания статистически значимо влияли на экстракцию ФС.

Подобраны следующие параметры проведения обезжиривания данного ЛРС: обезжиривающий агент – петролейный эфир; продолжительность – 2 ч; соотношение сырья и агента – 1 к 5; кратность – однократное. Обезжиренное сырье содержит пентан и гексан в количестве меньшем, чем фармакопейные нормы на данные остаточные растворители.

Относительное содержание основных ФС, относящихся к флавоноидам и гидроксикоричным кислотам, в обезжиренном и нативном сырье рудбекии статистически значимо не различается.

Липофильные извлечения могут быть использованы для получения масляных экстрак-

тов после отгонки петролейного эфира и растворения полученного твердого маслянистого остатка в подсолнечном масле, т. к. данные операции значимо не влияют на содержание каротиноидов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белокуров С.С., Наркевич И.А., Флисюк Е.В., Каухова И.Е., Ароян М.В. Современные методы экстрагирования лекарственного растительного сырья (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, №6. – С. 48–53.
2. Сайбель О.Л. Принцип комплексного использования растительного сырья как инструмент ресурсосберегающих технологий получения лечебных и профилактических средств // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – №12(24). – С. 3–10.
3. Куркин В.А., Запесочная Г.Г., Авдеева Е.В., Правдивцева О.Е., Браславский В.Б., Куркина А.В. Создание ресурсосберегающих технологий переработки лекарственного растительного сырья // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2010. – №12. – С. 737–740.
4. Лукашов Р.И. Обезжиривание календулы цветков как способ повышения экстракции флавоноидов // Вестник фармации. – 2022. – №1(95). – С. 48–56.
5. Зилфикаров И.Н., Челомбитько В.А., Алиев А.М. Обработка лекарственного растительного сырья сжиженными газами и сверхкритическими флюидами / Под редакцией Челомбитько В.А. – Пятигорск, 2007. – 244 с.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья // Под общ.

- ред. Марченко С.И. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.
7. Дойко И.В. Влияние спектральных режимов облучения на биохимический состав экологически чистой биомассы *Echinacea purpurea* L. и *Rudbeckia hirta* L. в условиях светокультуры и ее использование в качестве функциональной добавки: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Красноярск, Красноярский гос. аграрный ун-т, 2003. – 16 с.
 8. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Определение гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла в листьях крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) // Химия растительного сырья. – 2015. – №3. – С. 105–110.
 9. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2-х т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств // Под общ. ред. Шерякова А.А. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

EFFECT OF DEFATTING ON THE PHENOLIC COMPOUNDS EXTRACTION FROM RUDBECKIA HIRTA FLOWERS

R.I. Lukashov, N.S. Gurina

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Pre-treatment defatting of Rudbeckia hirta flowers using low-polar solvents increases the extraction of phenolic compounds. The following defatting parameters were selected to ensure the highest yield of phenolic compounds: defatting agent – petroleum ether; duration – 2 hours; medicinal plant raw material and agent ratio – 1 to 5; multiplicity – single. The defatting medicinal plant raw material contains residual solvents in quantities lower than pharmacopoeial standards. Defatting does not significantly affect the qualitative composition of the main phenolic compounds. After distilling off petroleum ether from lipophilic extracts formed after defatting and dissolving the solid oily residue in sunflower oil, oil extracts were obtained in which the carotenoid content did not change significantly from the initial level.

Keywords: *Rudbeckia hirta* flowers, phenolic compounds, defatting, extraction enhancement, carotenoids, lipophilic extracts, oil extracts

УДК 58.08; 54.05

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.78.31.002>

АНАЛИЗ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ *ALLIUM URSINUM* L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО НА СЕВЕРНОМ КАВКАЗЕ

А. Ю. Айрапетова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолгГМУ) Минздрава России, г. Пятигорск, Россия

asyarpgfa@mail.ru

А.М. Алиев, старший научный сотрудник Горного ботанического сада Дагестанского Федерального исследовательского центра Российской академии наук, Республика Дагестан, г. Махачкала, Россия

Д.А. Коновалов, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по научной работе; зав. кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» (ВолгГМУ) Минздрава России, г. Пятигорск, Россия

d.a.konov1@yandex.ru

Лук медвежий (черемша) – растение, имеющее широкий спектр фармакологической активности, благодаря наличию уникального по разнообразию состава биологически активных компонентов, основными среди которых являются соединения эфирных масел. В статье представлены результаты изучения химического состава эфирного масла, полученного из листьев лука медвежьего, произрастающего в районе Кавказских Минеральных Вод. Методом хромато-масс-спектрометрии было обнаружено 40 компонентов масла, среди которых преобладали дисульфиды и трисульфиды. Сравнительный анализ собственных исследований с ранее опубликованными данными показывает, что качественный состав и количественное содержание отдельных соединений в эфирном масле черемши варьирует в зависимости от типа почвы, географического положения и части используемого растения. Это приводит к необходимости изучения эфирного масла других частей лука медвежьего, произрастающего в данном регионе, и перспектив

исследования его противомикробной и антиоксидантной активности.

Ключевые слова: лук медвежий, высушенные листья, эфирное масло, метод хромато-масс-спектрометрии, компонентный состав

Черемша, или медвежий лук (*Allium ursinum* L., Liliaceae Juss. s. l.), – многолетнее травянистое растение, используемое на протяжении многих столетий в качестве съедобного и лекарственного.

В черемше обнаружены фенольные (флавоноиды, фенольные кислоты), терпеновые (компоненты эфирного масла, стероидные гликозиды) и серосодержащие (цистеин-сульфоксиды, аллилполисульфиды) соединения, полисахариды, лецитины, жирные и аминокислоты [1]. Листья черемши также содержат хлорофиллы и каротиноиды, аскорбиновую кислоту и микроэлементы [2].

В традиционной медицине растение используется для лечения сердечно-сосудистых

заболеваний, в качестве антимикробного и противовоспалительного средства, стимулятора пищеварения, при заболеваниях дыхательных путей (простуда, бронхит). Растение также применяется в гомеопатии [3]. Некоторые этносы Кавказа ранней весной употребляют лук медвежий как противоязвенное средство [4].

Научные исследования показали, что черемша может ингибировать активность 5-липноксигеназы и циклооксигеназы [5]. Ее биоактивные компоненты оказывают влияние на артериальное давление, уровень холестерина и состояние кровеносных сосудов, снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний [6]. У хлороформного извлечения из соцветий обнаружен цитотоксический эффект в отношении линий раковых клеток меланомы В16 и саркомы ХС [7]. Антиоксидантную активность из различных частей черемши связывают с наличием серосодержащих, фенольных соединений и антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы) [8]. А. Сорга-Јапичијевић с соавторами установили, что антиоксидантная активность эфирного масла, полученного из высушенного сырья, выше ($13,5 \pm 0,64$ ммоль/г) в сравнении с образцом масла, полученного из свежего сырья ($2,04 \pm 0,28$ ммоль/г) [9]. По мнению некоторых авторов, серосодержащие компоненты черемши (аллицин и др.) защищают организм человека от окислительного стресса и инфекций, а флавоноиды обладают противовоспалительными свойствами, влияя на его иммунный статус [10,11].

Летучие вещества черемши (тиосульфиды и (поли) сульфиды), обуславливающие ее характерный запах, образуются в результате гидролиза (поли) сульфоксидов (например, S-алк (ен) ил-1-цистеина) при участии фермента аллииназы. Эти вещества в значительном разнообразии и количестве обнаруживаются в эфирном масле растения.

Антимикробные свойства эфирных масел вызывают значительный интерес ученых с точки зрения решения проблемы антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также для уменьшения неконтролируемого применения антибиотиков. Характеристики природных эфирных масел имеют значительную вариативность в пределах одного растительного вида: на них влияют географическое происхождение, время и места сбора, части растения, климат, способ экстракции и хранения эфирного масла [12].

Данных по химическому составу эфирного масла лука медвежьего, произрастающего на Северном Кавказе, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Целью данного исследования являлось изучение химического состава эфирного масла (ЭФ) листьев лука медвежьего методом хромато-масс-спектрометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явилось масло, полученное из листьев культивируемого лука медвежьего, заготовленных до начала цветения в 2023 г. на Северном Кавказе, в районе Кавказских Минеральных Вод, и высушенных на воздухе. Определение влаги в сырье проводили методом высушивания в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания. Количественное определение эфирного масла проводили в соответствии с требованиями ОФС 1.5.3.0010.15 ГФ РФ XIV издания «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [13].

Высушенные листья *Allium ursinum* измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Около 100,0 г измельченного сырья помещали в круглодонную колбу вместимостью 1000 мл, наливали 300 мл воды. Колбу соединяли с паропровод-

ной трубкой прибора, указанного в методе 2 ОФС 1.5.3.0010.15, и заполняли водой градуированную и сливную трубки прибора. Колбу с содержимым нагревали и кипятили с интенсивностью, при которой скорость стекания дистиллята составляла 60–65 капель в минуту в течение 3 часов. Через 5 минут после окончания перегонки открывали кран, постепенно спуская дистиллят, и измеряли объем эфирного масла в градуированной части трубки-приемника».

Содержание эфирного масла в пересчете на сухое сырье определяли в массообъемных процентах [13].

Компонентный состав масла определяли методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Shimadzu GCMS-QP2010 Plus на колонке Supelco SLB™ – 5 ms (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм) в режиме «split». В качестве газа-носителя использовался гелий чистотой 99,9999% в режиме стабилизации потока скоростью 1 мл/мин. Температуру колонки поднимали от 60°C (выдержка 6 минут) до 150°C со скоростью 10°C/мин, далее до 250°C со скоростью 5°C/мин. Температура инжектора, интерфейса

и детектора были 250°C. Ионизация электронным ударом с энергией электронов 70 эВ. Ток эмиссии катода 150 мкА, диапазон регистрируемых ионов с m/z 45–500. Идентификация компонентов проводилась с использованием библиотек масс-спектров NIST и FFNSC. 1 мкл разведенной в гексане пробы вводился в прибор с делением потока 1:40.

Расчет содержания каждого компонента (%) находили путем расчета каждого конкретного вещества от общего количества обнаруженных соединений (полуколичественный анализ). Для серии из трех повторностей вычисляли среднеарифметическое значение и отклонение [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание влаги в образце составило $8,44 \pm 0,07\%$. Содержание эфирного масла в пересчете на абсолютно сухое сырье составило $0,56 \pm 0,02$ об. %.

Как следует из данных табл. 1, основным компонентом эфирного масла является

Таблица 1

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА ЛИСТЬЕВ ЛУКА МЕДВЕЖЬЕГО

Номер	Соединение	Время удерживания, мин.	Содержание, %
1.	Гекс-3Z-енол	$5,89 \pm 0,10$	$1,17 \pm 0,02$
2.	1,3-Дитиан	$7,89 \pm 0,14$	$7,70 \pm 0,14$
3.	Метилпропилдисульфид	$8,33 \pm 0,15$	$0,32 \pm 0,01$
4.	Метил-2-пропенилдисульфид	$8,54 \pm 0,16$	$0,45 \pm 0,01$
5.	Не идентифицировано	$9,06 \pm 0,18$	$6,45 \pm 0,13$
6.	Диметилтрисульфид	$9,41 \pm 0,19$	$1,81 \pm 0,38$
7.	3-Гексен-1-ол, ацетат (Z)	$10,23 \pm 0,20$	$0,52 \pm 0,01$
8.	Бутилпропенил сульфид	$11,65 \pm 0,26$	$0,21 \pm 0,01$
9.	Диаллил дисульфид	$12,01 \pm 0,19$	$15,21 \pm 0,25$
10.	Гептен 6-метил-, 4,5-дитиа	$12,27 \pm 0,20$	$2,95 \pm 0,05$

Окончание таблицы 1

Номер	Соединение	Время удерживания, мин.	Содержание, %
11.	Не идентифицировано	12,40±0,26	6,32±0,13
12.	Не идентифицировано	12,473±0,21	1,44±0,02
13.	Гептен 6-метил-, 4,5-дитиа	12,70±0,33	0,14±0,29
14.	Дисульфид, метил (метилтио) метил	12,96±0,29	0,79±0,02
15.	Аллилметил трисульфид	13,10±0,20	12,61±0,19
16.	Не идентифицировано	13,42±0,24	0,39±0,01
17.	Не идентифицировано	13,67±0,31	0,54±0,01
18.	Не идентифицировано	14,15±0,26	2,19±0,15
19.	Не идентифицировано	14,39±0,25	7,72±0,10
20.	3-Винил-1,2-дитиациклогекс-5-ен	14,57±0,25	3,62±0,06
21.	Метан (метилсульфинил)	15,83±0,27	2,47±0,04
22.	Аллитридин (диаллил трисульфид)	15,93±0,28	1,50±0,03
23.	Не идентифицировано	16,14±0,29	1,02±0,02
24.	Не идентифицировано	16,31±0,32	0,62±0,01
25.	Не идентифицировано	16,35±0,35	0,38±0,35
26.	Не идентифицировано	17,01±0,37	0,27±0,01
27.	Не идентифицировано	17,30±0,32	4,19±0,08
28.	1,3-Дитиол-2-тион	17,43±0,38	0,58±0,01
29.	Дисульфид (1-(метилтио) пропил-, 1-пропенил-)	17,81±0,35	0,80±0,02
30.	2-гидрокси-3-метокси-янтарная кислота, диметиловый эфир	18,07±0,42	0,38±0,01
31.	Миристицин	19,61±0,37	1,97±0,04
32.	Тетрасульфид (диаллил-)	20,15±0,39	0,63±0,01
33.	Бисаболол оксид В (альфа-)	22,19±0,44	0,44±0,01
34.	Гексатиепан	23,94±0,46	0,52±0,01
35.	Тетрадеканоат (изопропил-)	25,13±0,53	0,52±0,01
36.	n-Гептадеканол-1	26,27±0,70	0,27±0,01
37.	Октадеканал	28,88±0,75	0,35±0,01
38.	Циклическая восьмиатомная сера	30,05±0,54	2,27±0,04
39.	Пентакозан (n-)	30,28±0,77	0,31±0,01
40.	Фитол	30,48±0,52	5,49±0,09

диаллил дисульфид (15,21%), что согласуется с результатами исследований других авторов [14]. Из 16 идентифицированных серосодержащих соединений в наибольшем количестве обнаружены диаллил дисульфид (15,21%); аллилметил трисульфид (12,61%); 1,3-дитиан (7,70%).

Исследователи из Сербии определили в качестве преобладающих в эфирном масле черемши дисульфиды, трисульфиды и тетрасульфиды [15]. Ди-2-пропенилдисульфид (24,8%), (Е)-1-пропенилдисульфид (16,65%), ди-2-пропенилтрисульфид (16,48%) и метил-2-пропенилтрисульфид (14,16%) идентифицированы в качестве основных летучих соединений в листьях *A. ursinum*. Как следует из результатов данного исследования, преобладающими компонентами в исследуемом эфирном масле являются дисульфиды и трисульфиды.

A. Ivanova с соавторами исследовали летучие компоненты свежих цветков и листьев одного и того же растения черемши болгарского происхождения методом ГХ-МС. Среди кислородсодержащих соединений в цветках были обнаружены 3-гидрокси-2-бутанон и 1-деценаль, а в листьях – 2-гексеналь, 2-гексенол, 1-тетрадеканаль, 1-гексадеканаль, 1-октадеценол, фитол и его изомер. Суммарное содержание сероорганических соединений колебалось от 52,1% до 68,7%, причем в цветках оно было выше. Самым распространенным летучим веществом в цветках был (Е) метил-2-пропенилдисульфид (11,1%), за ним следовали метил-2-пропенилтрисульфид (10,6%), диметилтрисульфид (9,7%), 3,4-дигидро-3-винил-1,2-дитиин (6,0%) и 2-винил-4Н-1,3-дитиин (5,0%). Наиболее распространенным летучим веществом в листьях был метил-2-пропенилтрисульфид (7,1%), за ним следовал ди-2-пропенилдисульфид (6,0%). Среди 17 и 18 соединений серы, выявленных в цветках и листьях *A. ursinum* соответственно, 2-пропенил-, пропилен-, 2-винил-, 1,3-дитиин-,

3,4-дигидро-3-винил-, 2-дитиин- и ди-2-пропенилтрисульфид впервые обнаружены у *A. ursinum* [16]. По данным табл. 1, в эфирном масле исследуемого сырья содержание метил-2-пропенилдисульфида составило 0,45%.

В образцах из Польши обнаружены метил-2-пропенилдисульфид (16,05%) и диметилтрисульфид (12,07%) (экотип Roztocze); фитол (17,03%) и н-гексановая кислота (16,57%) (экотип Дукла); фитолацетат (16,40%) и (Е)-В-ионон (13,33%) (экотип Бещады) [17]. В исследуемом в данной работе эфирном масле содержание диметилтрисульфида составило 1,81%, а фитола – 5,49%.

Одной из целей исследования лука медвежьего из Сливенской области Болгарии было изучение компонентов эфирного масла [18]. Выход масла составил 0,37%, а основными его компонентами оказались дисульфиды (44%), трисульфиды (41%) и тетрасульфиды (5%). В масле преобладали соединения серы (аллил-, полисульфиды).

Согласно данным Т.К. Kovačević с соавторами, основной профиль летучих компонентов луковиц растения составляли 28 (поли)сульфидов, а его листьев – 18 (поли)сульфидов [19]. Сравнивая результаты собственных исследований с ранее опубликованными данными, авторы приходят к выводу, что качественный состав и количественное содержание отдельных соединений в эфирном масле черемши зависят от типа почвы, географического положения и части используемого растения. Это предположение подтверждается результатами представленных в работе исследований и данными других авторов [19].

ВЫВОДЫ

Впервые получено эфирное масло из листьев лука медвежьего, произрастающего в районе Кавказских Минеральных Вод,

в количестве $0,56 \pm 0,02$ об. %. Установлены качественный состав и полуколичественное содержание его компонентов. Проведенные исследования позволили установить профиль эфирного масла в изучаемом растительном материале, в котором преобладают серосодержащие соединения. Результаты работы показали целесообразность дальнейшего изучения противомикробных и антиоксидантных свойств эфирного масла листьев лука медвежьего с точки зрения разработки новых лечебных и профилактических средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sobolewska D., Podolak I., Makowska-Wąs J. (2015). *Allium ursinum: botanical, phytochemical and pharmacological overview* // *Phytochem. Rev.*, 14, 81–97.
2. Krivokapic M., Bradic J., Petkovic A., Popovic M. (2018). *Phytochemical and pharmacological properties of Allium ursinum* // *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)*, 22(4), 357–362.
3. Piatkowska E., Kopec A., Leszczynska T. *Basic chemical composition, content of micro and macro elements and antioxidant activity of different varieties of garlic's leaves polish origin* // *ZYWNOSC – Nauka Technol. Jakosc* 2015, 98, 181–192.
4. Lachowicz S., Oszmianski J., Wisniewski R. *Determination of triterpenoids, carotenoids, chlorophylls, and antioxidant capacity in Allium ursinum L. at different times of harvesting and anatomical parts* // *Eur. Food Res. Technol.* 2018, 244, 1269–1280.
5. Boericke W. *New Manual of Homoeopathic Materia Medica and Repertory* // B. Jain Publishers, 2002.
6. Aliev A.M., Murtazaliev R.A., Vagabova F.A., Guseynova Z.Z., Ramazanov B.A., Islamova F.I., ... Bussmann R.W. (2023). *Ethnobotany of Dagestan* // *Ethnobotany Research and Applications*, 26, 1–63.
7. Sendl A., Elbl G., Steinke B. et al. (1992). *Comparative pharmacological investigations of Allium ursinum and Allium sativum* // *Planta Med.* 58, 1–7.
8. Rankovic M., Krivokapic M., Bradic J., Petkovic A., Zivkovic V., Sretenovic J., Jeremic N., Bolevich S., Kartashova M., Jeremic J. et al. *New Insight Into the Cardioprotective Effects of Allium ursinum L. Extract against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury* // *Front. Physiol.* 2021, 12, 690696.
9. Sobolewska D., Galanty A., Michalik M. (2012). *Preliminary evaluation of cytotoxic activity of Allium ursinum extracts* // *Czas. Aptek.* 12, 41–44.
10. Stajner D., Popović B.M., Canadanović-Brunet J. et al. (2008). *Antioxidant and scavenger activities of Allium ursinum* // *Fitoterapia.* 79, 303–5.
11. Copra-Janicijevic A., Muradic S., Huseinovic S., Tahirovic I., Toromanovic J., Sapcanin A., Sofic E. (2008). *Isolation of essential oils of Allium ursinum L. from Bosnia* // *Planta Medica*, 74(09), P142. <https://doi.org/s-0028-1084950>
12. Stupar A., Vidović S., Vladić J., Radusin T., Mišan A. *A Sustainable Approach for Enhancing Stability and Bioactivity of Allium ursinum Extract for Food Additive Applications* // *Separations.* 2024, 11, 81.
13. Stupar A., Kevrešan Ž., Bajić A., Tomić J., Radusin T., Travičić V., Mastilović J. (2024). *Enhanced Preservation of Bioactives in Wild Garlic (Allium ursinum L.) through Advanced Primary Processing* // *Horticulturae*, 10(4), 316. <https://doi.org/10.3390/horticulturae10040316>
14. Пухов А.А. *Эфирные масла с антимикробными и противовирусными свойствами для медицинской практики* // *Поликлиника.* 2022; (1): 76–79. Режим доступа: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/202201/76-79.pdf>.
15. *Государственная фармакопея РФ XIV издания.* – Москва, 2018. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>

16. Keusgen M. *Health and Alliums in Allium Crop Science: Recent Advances*; Rabinowitch H.D., Currah L., Eds.; CAB International: Wallingford, Oxon, U. K., 2002; pp. 357–378.
17. Schmitt B., Schulz H., Storsberg J., Keusgen M. (2005). *Chemical characterization of Allium ursinum L. depending on harvesting time // Journal of agricultural and food chemistry*, 53(18), 7288–7294.
18. Godevac D., Vujisic L., Mojovic M., Ignjatovic A., Spasojevic I., Vajs V. (2008) *Evaluation of anti-oxidant capacity of Allium ursinum L. volatile oil and its effect on membrane fluidity // Food Chemistry*, 107, 1692–1700.
19. Ivanova A., Mikhova B., Najdenski H., Tsvetkova I., Kostova I. (2009). *Chemical composition and antimicrobial activity of wild garlic Allium ursinum of Bulgarian origin // Natural product communications*, 4(8), 1934578X0900400808.
20. Blazewicz-Wozniak M., Kesik T., Michowska A.E. 2011. *Flowering of bear garlic (Allium ursinum L.) cultivated in the field at varied nitrogen nutrition and mulching // Acta Sci. Pol. – Hortorum Cultus*, 10 (3): 133–144.
21. Popova A., Mihaylova D., Alexieva I. (2018). *GC-MS chemical composition of volatile oil and mineral element content of Allium ursinum and Nectaroscordum siculum // Pak.J. Bot*, 50(6), 2351–2354.
22. Kovačević T.K., Major N., Franić M., Perković J., Ban D., Goreta Ban S. (2024). *Volatile compounds profile comparison between leaves and bulbs of Allium ursinum L. // Acta Hort.* 1398, 73–82. DOI: 10.17660/ActaHortic.2024.1398.10.

ANALYSIS OF THE COMPONENT COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL FROM THE LEAVES OF ALLIUM URSINUM L., GROWING IN THE NORTH CAUCASUS

A.Yu. Ayrapetova¹, A.M. Aliev², D.A. Konovalov¹

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia

² Mountain Botanical Garden, Dagestan Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russia

Bear onion (ramson) is a plant that has a wide range of pharmacological activity due to the presence of a uniquely diverse composition of biologically active components, the main ones of which are essential oil compounds. We studied the chemical composition of the essential oil obtained from the leaves of the bear onion, growing in the Stavropol region in an amount of 0.96 vol. %. Using chromatography – mass spectrometry, 40 oil components were detected, the predominant ones being disulfides and trisulfides. A comparative analysis of our own research with previously published data shows that the qualitative composition and quantitative content of individual compounds in wild garlic essential oil varies depending on the type of soil, geographical location and part of the plant used. This leads to the need to study the essential oil of other parts of the bear's onion growing in this region and the prospects for studying its antimicrobial and antioxidant activity.

Keywords: bear onion, dried leaves, essential oil, chromatography-mass spectrometry method, component composition

УДК 615.32

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.36.36.003>

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦ СИБИРСКОЙ И ГМЕЛИНА

Г.Н. Ковальская, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармациии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России), г. Иркутск, Россия

kovalskaya_gn@mail.ru

Е.С. Колмакова, ассистент кафедры фармациии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской ФГБУ ДПО (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России), г. Иркутск, Россия

elena_com85@mail.ru

В данном обзоре обобщен материал отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению химического состава древесины лиственницы, методам выделения биологически активных веществ, особенностям их получения и фармакологическим свойствам. Показан широкий спектр перспективных веществ, выделенных из лиственницы сибирской и Гмелина, в первую очередь таких, как дигидрокверцетин (ДКВ) и арабиногалактан (АГ). Освещены современные направления исследований по разработке новых лекарственных препаратов на основе биокомпозиатов ДКВ и АГ для дальнейшего применения в фармакотерапии различных заболеваний.

Ключевые слова: нанобиокомпонит, дигидрокверцетин, арабиногалактан, лиственница сибирская, лиственница Гмелина, гель

Нарастающий кризис органического сырья в мире способствует привлечению внимания исследователей к использованию возобновляемых растительных ресурсов. Древесина

является наиболее распространенным возобновляемым продуктом биосферы. Особенно актуален этот вопрос для нашей страны, располагающей громадной площадью лесного фонда, где хвойные леса составляют половину мировых запасов. Особое место среди различных хвойных пород занимает лиственница, с точки зрения уникального химического состава экстрактивных веществ и их количественного соотношения наибольший интерес представляет лиственница сибирская (*Larix sibirica* Ledeb) и лиственница Гмелина (*Larix gmelinii* Rupr., синоним *L. Dahurica* Turcz).

В РФ в 2002 году впервые был зарегистрирован и выпускался лекарственный препарат ДКВ в форме таблеток под торговым названием «Диквертин» (ИНПООО «Химия древесины», Иркутская область), на данный момент срок действия его регистрационного удостоверения истек. В 2012 году в Государственный реестр лекарственных средств РФ была включена субстанция ДКВ, которую выпускает АО «Аметис» (Амурская область), имеет на сегодня действующее регистрационное удостоверение.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ДРЕВЕСИНЫ ЛИСТВЕННИЦЫ

К экстрактивным веществам древесины и коры лиственницы относят преимущественно низкомолекулярные вещества вторичного метаболизма, не входящие в состав клеточных стенок, иногда пропитывающие их, но главным образом содержащиеся в полостях клеток и в межклеточном пространстве [1].

Экстрактивные вещества – чрезвычайно разнообразная группа соединений со сложным строением, они извлекаются из сырья нейтральными органическими растворителями и водой в отсутствие каких-либо активирующих добавок. По химической природе это вещества, представленные терпенами и их производными, смоляными кислотами, липидами, жирными кислотами, фитостеринами, полифенолами и таннинами. К экстрактивным веществам можно отнести и некоторые высокомолекулярные соединения, например водорастворимые полисахариды (камеди, пектины) или их комплексы с белками, которые легко извлекаются из сырья с помощью водной экстракции.

Практически все экстрактивные вещества обладают какой-либо биологической активностью, выполняют важные функции в жизнедеятельности древесного растения. В химии древесины их принято подразделять на группы по особенностям химического строения и физических свойств. При стандартном анализе древесины обычно экстрактивные вещества подразделяют на 3 группы:

1. Вещества, летучие с паром.
2. Вещества, экстрагируемые органическими растворителями.
3. Вещества, экстрагируемые водой (холодной или горячей) [1,2].

Химический состав экстрактивных веществ лиственницы сибирской и Гмелина представлен терпеноидами, флаваноидами,

фенолокислотами, лигнанами, липидами и полимерными соединениями (арабиногалактан, пектин).

Терпеноиды (моно-, ди-, сескви-, три-) – группа экстрактивных веществ древесины лиственницы, отгоняемых с паром: эфирные масла, имеющие температуру кипения выше 100°C, нелетучие при комнатной температуре. В их состав входят главным образом терпены и их производные, летучие кислоты, сложные и простые эфиры и т. д. Технический продукт перегонки с паром называется скипидаром, его получают при химической переработке живицы [3,4].

Фенолокислоты и лигнаны – большая группа фенольных соединений – одна из самых многочисленных и широко распространенных групп природных соединений, привлекающих внимание, особенно в последние годы, благодаря необычайно широкому спектру их биологической активности. В различных частях биомассы лиственницы содержатся самые разнообразные представители этих соединений [2,4].

Флавоноиды – арилбензо-[b]-пираны, одна из самых многочисленных и широко распространенных групп природных соединений, привлекающих внимание, особенно в последние годы, из-за их необычайно широкого спектра биологической активности.

Основным компонентом флавоноидной фракции из древесины лиственниц *L. sibirica* и *L. gmelinii* является (+)-дигидрокверцетин (синоним таксифолин, чаще встречается в зарубежной литературе) – 2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидрокси-фенил)-4H-1-бензопиран-4-он, который относится к довольно ограниченной по числу представителей группы флаваноолов. В роду *Larix* впервые ДКВ был выделен из лиственницы японской (*L. leptolepis*) и описан в литературе под названием дистилин, однако, как оказалось позже, речь шла о сумме двух флавоноидов – дигидрокверцетина и дигидрокемпферола.

Кроме обязательного присутствия этих двух флавоноидов, указывается наличие кверцетина (следы) в американской лиственнице, а в сибирских видах лиственниц обнаруживается еще и кемпферол.

ДКВ и его гликозиды встречаются в растениях различных семейств достаточно часто, но его содержание не бывает высоким, составляя лишь десятые доли процента. Содержание ДКВ в древесине лиственниц сибирской и Гмелина может достигать 4,5% от массы абсолютно сухой древесины, что является достаточно хорошим показателем. Таким образом, благодаря высокому содержанию ДКВ в древесине лиственницы, количественному соотношению флавоноидов с преобладанием ДКВ в составе флавоноидной фракции древесины и обширной сырьевой базе, именно эти два вида лиственниц явились источником промышленного получения дигидрокверцетина [5].

Благодаря значительному содержанию в растительном сырье и уникальным свойствам, водорастворимый полисахарид арабиногалактан (АГ) занимает особое место среди природных полисахаридов. АГ лиственницы составляет значительную часть компонентов древесины. Так, ядровая древесина некоторых видов лиственницы содержит до 35% АГ. Строение арабиногалактанов, выделенных из различных растительных объектов, подробно изучено во второй половине XX века. В последние годы значительно активизировались исследования биологической активности АГ, а также влияния структурных элементов его макромолекул на проявляемые им биологические функции.

Древесина двух видов лиственницы – сибирской и Гмелина, произрастающих в Сибири, содержит до 15% арабиногалактана.

Макромолекула АГ из древесины лиственницы имеет высокоразветвленное строение, главная цепь ее состоит из звеньев галактозы, соединенных гликозидными связями β -(1 \rightarrow 3),

а боковые цепи со связями β -(1 \rightarrow 6) – из звеньев галактозы и арабинозы, из единичных звеньев арабинозы. Свойства АГ определяются во многом молекулярной массой его макромолекул, которые существуют в очень компактной, вероятно, сферической форме.

Термическая и гидролитическая стабильность являются важными характеристиками АГ, во многом определяющими возможность и перспективность его использования [5–8].

СТРОЕНИЕ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

ДКВ относится к флавоноидам натурального происхождения, или биофлавоноидам.

Молекула ДКВ содержит два асимметрических атома углерода – С-2 и С-3, следовательно, существует в виде 4 энантиомеров (двух пар стереоизомеров). Основным природным изомером является *транс*(+)-2R3R-изомер ДКВ. Известно, что именно эти природные изомеры обладают наибольшей биологической активностью [9].

Сырьем для получения ДКВ, как уже говорилось выше, служит древесина лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.) или лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* Rupr., синоним *L. Dahurica* Turcz.), произрастающих на территории Сибири и Дальнего Востока [10,11].

К альтернативным источникам получения ДКВ относятся: лепестки роз, междольковые перегородки цитрусовых, красный виноград, сакура японская и др.

В связи с большим количеством сопутствующих веществ процесс выделения ДКВ представляется весьма сложным. Существует несколько способов получения ДКВ, которые условно можно разделить на несколько групп.

Обработка исходного сырья водными растворами электролитов. При экстракции водой ввиду невысокой растворимости в ней

ДКВ требуется очень большой объем растворителя – 8–10 частей на 1 весовую часть древесины. Вследствие этого после выделения ДКВ образуется большой объем сточных вод [12,13]. Из водных экстрактов ДКВ извлекается либо путем сорбции на полиамидном сорбенте с последующей десорбцией органическими растворителями [14], либо путем экстракции органическими растворителями, в частности метил-трет-бутиловым эфиром [15,16]. Сорбенты достаточно дорогие и не производятся отечественной промышленностью. К этой же группе относятся способ экстракции ДКВ водным ацетоном после предварительной промывки (десятикратным) объемом воды [17] и способ экстракции водным ацетоном без предварительной промывки материала, но при большом соотношении объема растворителя к массе древесины (10:1) [18].

А также способы, предусматривающие получение неводнорастворимых продуктов за счет обработки сырья органическими растворителями, при которых в процессе выделения ДКВ как стадии комплексной переработки древесины используется несколько растворителей:

- 2 растворителя (гексан и этилацетат, патент РФ №2034559; гексан и этанол, патент РФ №2252220),
- 3 растворителя (гексан, этанол и диэтиловый эфир, патенты РФ №2135510, РФ №2211836 и международная заявка №WO 003779),
- 4 растворителя (гексан, этанол, этилацетат и диэтиловый эфир, патент РФ №2165416).

Описанный в патенте РФ №2158598 способ получения ДКВ заключается в экстракции влажной измельченной древесины лиственницы органическим растворителем – этилацетатом с последующим упариванием экстракта, обработке его горячей водой, фильтрации водного раствора от примесей и кристаллизации из него дигидрокверцетина. Причем измельченную древесину непосредственно перед

экстракцией насыщают водой, упаренный экстракт обезжиривают гексаном или бензином, а водный раствор ДКВ перед кристаллизацией фильтруют от примесей.

Выпускаемые в настоящее время промышленные образцы ДКВ отличаются по некоторым физико-химическим параметрам, хотя сырье для их производства используется одно и то же – древесина лиственницы. Различия в характеристиках производимых образцов ДКВ можно объяснить разными технологическими условиями их производства: различные параметры процесса (температура, давление, время и т. д.), а также немалую роль играет использование разных растворителей для экстракции, очистки и кристаллизации. Любой параметр технологического процесса, особенно применение водного или безводного растворителя, может повлиять на получение продукта с разным количественным составом оптических изомеров. Соответственно, производимые образцы обладают разным уровнем антиоксидантной активности.

В табл. 1 представлены результаты анализа антиоксидантной активности некоторых образцов ДКВ, произведенных по разной технологии, определены по шкале ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity). Из приведенных данных видно, что антиоксидантная активность ДКВ зависит не столько от чистоты производимого продукта, сколько от применяемого растворителя и технологии получения экстракта.

Основным природным изомером является *транс(+)-2R3R*-изомер ДКВ. Известно, что именно эти природные изомеры обладают наибольшей биологической активностью. Описанные в литературе способы экстракции не делают акцента на количественном содержании изомеров получаемого ДКВ. Экспериментальные данные свидетельствуют, что содержание искомого изомера ДКВ в экстрактах, полученных с использованием в качестве экстрагента этилацетата, наибольшее и достигает

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ (ORAC) ОБРАЗЦОВ ДКВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПО РАЗНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Образец ДКВ, производитель	Используемый экстрагент	Содержание ДКВ % от а.с.д.	ORAC (μmol Тролакс/г)
ООО «Химия древесины», Иркутск	Этилацетат	92–93	32 743
ЗАО «АМЕТИС», Благовещенск	Водный этанол – третбутиловый эфир	88–90	15 155
«ФЛАВИТ», Пущино	Этиловый спирт (кавитационное поле)	94–95	23 000
Таксифолин (синоним ДКВ), каталог Sigma Aldrich	Этиловый спирт	96–98	11 790

99% от общего выхода ДКВ, в то время как ацетоновые и спиртовые экстракты имеют значительно более низкие показатели.

Параллельно изучено влияние растворителя на изменение энантиомерного состава ДКВ от времени его хранения в разных растворителях: этиловый спирт, ацетон и этилацетат. ДКВ при нахождении в растворе этилацетата в течение 3-х месяцев не обнаруживает изменения в энантиомерном составе. Однако при хранении вещества в ацетоне или в этиловом спирте происходит снижение содержания (+)-2R3R-изомера, что наблюдается с первого дня хранения. Процесс рацемизации ДКВ в спиртовом растворе отмечен ранее и другими исследователями.

Таким образом, разработанная в лаборатории химии древесины ИрИХ СО РАН технология с использованием в качестве экстрагента этилацетата позволяет защитить искомым продукт от рацемизации и получить не менее 97% трансизомера (+)-2R3R – дигидрокверцетина от общего количества, выделенного в процессе экстракции ДКВ. Это значительно повышает биологическую активность производимого продукта [2,9].

Если говорить о биологической активности ДКВ, то он оказывает целый спектр положи-

тельных активностей на организм человека, что объясняет повышенный интерес к данной субстанции и разработки на ее основе лекарственных препаратов и БАД, используемых в терапии различных заболеваний.

Для ДКВ проведено большое количество исследований специфической активности, показано разнообразное биологическое воздействие на различные органы и системы человека.

Антиоксидантная активность ДКВ превосходит антиоксидантный эффект кверцетина, рутина и каротина. В результате многоплановых исследований установлено, что ДКВ ингибирует свободнорадикальное окисление, при этом может действовать как ловушка активных форм кислорода, хелатор металлов с переменной валентностью или обрывающий цепь агент [19,20].

Сравнительное исследование капилляропротекторной активности ДКВ, рутина и кверцетина показало, что активность ДКВ превосходит кверцетин в 1,3–1,4 раза, причем по сравнению с кверцетином ДКВ обладает меньшими токсическими и мутагенными свойствами. Известно также, что ДКВ обладает гемореологической, антитромбоцитарной активностью.

Способность ДКВ оптимизировать кровообращение малого и большого круга и укреплять стенки сосудов, а также сердечную мышцу предотвращает возникновение инфарктов миокарда и делает его эффективным при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [21].

В исследованиях показано, что ДКВ оказывает противовоспалительное, радиозащитное, антигистаминное действие. Механизм радиозащитного действия ДКВ заключается в его способности активно инактивировать гидроксильные радикалы, которые при действии ионизирующей радиации являются основными поражающими агентами. ДКВ не только предохраняет организм от ионизирующего излучения, но и выводит радионуклиды и может использоваться как профилактическое средство в зонах с радиационным загрязнением окружающей среды [22].

Доказана гастро- и гепатопротекторная активность ДКВ на моделях экспериментальных язв желудка у крыс, вызванных ульцерогенными веществами, в сравнительных исследованиях с кверцетином. ДКВ в условиях эксперимента оказывает активирующее влияние на репаративные процессы поврежденной слизистой желудка, а также гепатопротекторное действие, что выразилось в антиоксидантной функции печени животных, торможении нарастания ферментной активности в сыворотке крови. По сравнению с кверцетином ДКВ обладает значительно более выраженным эффектом [23].

ДКВ является потенциальным химиопротекторным средством: в экспериментах было показано его ингибирующее действие на рост клеток опухоли яичника. Также это вещество стимулирует синтез и стабилизирует структуру волокон коллагена, потенцирует *in vitro* эффект антибиотиков – левофлоксацина и цефтазидима, угнетает синтез меланина и способствует осветлению кожи с такой же эффективностью, как и используемый в косметологии арбутин [24].

ДКВ нормализует липидный обмен и уровень холестерина в крови, предотвращает образование бляшек и склерозирование сосудов [23], а также может быть использован в качестве антидота при отравлении токсинами. Обезвреживающее действие основано на химической реакции ДКВ с токсином, в ходе которой образуется нетоксичное вещество. Кроме того, он ускоряет клиренс токсинов из межклеточного содержимого за счет стимуляции кровообращения в капиллярах [25].

СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ МЕДЬСОДЕРЖАЩЕГО КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Изобретение обеспечивает выраженные новые свойства комплексного соединения меди с (+)-дигидрокверцетином, обладающего непосредственной активностью в отношении вирусов гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) и прямой вирулицидной активностью по отношению к вирусу A/Duck/Potsdam (H5N2).

Флавоноиды кверцетин и ДКВ в качестве антиоксидантных препаратов используются для коррекции и лечения многих патологических состояний и болезней человека. Эти соединения рекомендованы в качестве монопрепаратов для снижения окислительного потенциала клеток и предупреждения перекисного окисления липидов при таких хронических заболеваниях, как атеросклероз, диабет и аутоиммунные заболевания, гриппозные инфекции [26].

Известно, что медь (II) является кофактором активного центра фермента супероксиддисмутазы, которая, в свою очередь, также участвует в реакциях антиоксидантной защиты организма. Таким образом, хелатированные комплексные соединения некоторых двухвалентных ионов биогенных металлов с ДКВ

способны проявлять синергизм свойств флавоноида и металлсодержащего соединения, обеспечивая тем самым противовирусную, противовоспалительную и антиоксидантную активность. Благодаря показанной противовирусной активности данного производного дигидрокверцетина, это соединение возможно использовать в разработке оригинальных эффективных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ [27].

КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА, ВКЛЮЧЕННОГО В ФОСФОЛИПИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ

Изобретение относится к профилактической медицине и касается лечебно-профилактической композиции на основе ДКВ, включенного в фосфолипидные наночастицы. Композиция состоит из наночастиц диаметром 8–30 нм на основе растительных фосфолипидов с включенным в них антиоксидантом – дигидрокверцетином. Вышеописанная композиция обладает повышенной фармакологической активностью, низкой токсичностью, способна выдерживать длительное хранение.

Использование фосфолипидов для получения лекарственных и лечебно-профилактических композиций является важной и актуальной задачей. Учитывая уникальность строения фосфолипидных молекул и их важнейшую роль в функционировании клетки и организма в целом, фосфолипиды представляют собой «эссенциальную» субстанцию, обладающую фармакологическими свойствами, на основе которой могут быть разработаны и введены в медицинскую практику высокоэффективные натуральные лечебно-профилактические препараты.

Благодаря фармакологическим свойствам ДКВ, препараты на его основе способны нормализовать работу разных клеток организма, предупреждать образование тромбов

в сосудах, снижать уровень холестерина в крови, служить регулятором обмена жиров в организме, оказывать антиаллергическое, противовоспалительное, радиозащитное и сосудорасширяющее действие; укреплять стенки кровеносных сосудов, предотвращать развитие болезней сердца и печени.

Выбор ДКВ для разработки композиции обусловлен, с одной стороны, широким спектром биологического действия и эффективностью, а с другой – плохой растворимостью в воде и низкой биодоступностью.

Выходом из подобной ситуации является применение систем для транспорта биологически активных соединений в организме. Использование наносистем для транспорта таких соединений открывает возможности не только увеличить биодоступность последних, но и обеспечить пролонгирование циркуляции биологически активного соединения в кровотоке, за счет чего повышается поступление препарата в органы, ткани и клетки. Фосфолипидные наночастицы благодаря своей химической структуре способны служить переносчиками как для растворимых, так и для нерастворимых в биологических жидкостях (гидрофобных) лекарственных препаратов. Встраивание лекарственных соединений в липидную матрицу наночастиц позволяет получить новые наноформы лекарственных препаратов с высокой эффективностью, биодоступностью и сниженными побочными действиями [28].

КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА, ОБЛАДАЮЩАЯ КАПИЛЛЯРОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Композиция на основе ДКВ, обладающая капилляропротективной активностью и отличающаяся тем, что она дополнительно содержит основной карбонат магния в соотно-

шении от 4:1 до 1:4 по весу соответственно. Способ получения композиции: смешивают субстанции дигидрохверцетина и основного карбоната магния в соотношении от 4:1 до 1:4 по весу соответственно и далее смесь подвергают механической обработке путем ударно-стирающих воздействий до образования агломератов измельченных частиц с размерами от 1 до 70 мкн. Композиция на основе ДКВ и основного карбоната магния, полученная заявленным способом, обладает повышенной растворимостью в водных растворах, увеличивает скорость кровотока в микрососудах, тем самым оказывая капилляротерапевтическое действие [29].

АРАБИНОГАЛАКТАН – ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Благодаря значительному содержанию в растительном сырье и уникальным свойствам водорастворимый полисахарид АГ занимает особое место среди природных полисахаридов. АГ лиственницы составляет значительную часть компонентов древесины – так, ядровая древесина содержит до 35% АГ [2].

АГ – растворимое ферментируемое пищевое волокно, которое не переваривается пищеварительной системой человека, но служит пищей благоприятным симбиотным бактериям в толстом кишечнике. Это позволяет кишечной флоре интенсивно продуцировать витамины В1, В2, В6, В12, К, фолиевую кислоту и биотин. Арабиногалактан также поддерживает дружественную микрофлору *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*.

АГ обладает противоопухолевой активностью, он ферментируется в толстом кишечнике с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые, согласно некоторым исследованиям, укрепляют защитные силы слизистой кишечника против ряда заболеваний

и канцерогенных веществ. Кроме того, эксперименты показали, что АГ стимулирует цитотоксичность клеток – натуральных киллеров, убивающих опухолевые клетки.

Исследование иммунологических свойств АГ выявило его эффективность по отношению к реакциям клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа. АГ в использованной дозе (50–200 мг/кг) способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию и антителогенез, что выражается в стимуляции восстановления показателей иммунитета. Это позволяет использовать его в целях профилактики и лечения заболеваний, связанных с расстройством функций иммунной системы организма [30–32].

АГ относится к полисахаридам RME-типа (receptor mediated endocytose), он увеличивает эффективность связывания субстрата, подвергаемого эндоцитозу. Эта способность, реализуемая с помощью боковых цепей, содержащих значительное количество -ОН-групп, способных к образованию водородных связей, увеличивает растворимость в водной фазе труднорастворимых веществ, поскольку гидрофобное или частично гидрофобное вещество оказывается внутри большой гидрофильной молекулы. По этой причине АГ способен выполнять функцию неспецифического контейнера адресной доставки для большого количества химических веществ, в том числе биологически активных, поскольку его участие в рецептор-опосредованном эндоцитозе предполагает, что защищенное от неспецифического окисления либо конъюгирования вещество в неизменном виде попадает в клетку-мишень.

Известно, что эффективность лекарственного препарата в значительной мере обусловлена лекарственной формой, обеспечивающей необходимую биодоступность субстанции. В настоящее время осуществляются поиски эффективных средств адресной

доставки препарата к тканям и клеткам-мишеням. Одним из таких средств как раз таки может служить АГ.

Следует отметить, что АГ как низкомолекулярный β -гетерополисахарид, масса которого сопоставима с массой гепарина, биологически индифферентен и неаллергогенен, что делает его высокоперспективным кандидатом для широкого использования в фармакологии. Можно ожидать, что на основе АГ может быть разработано новое поколение препаратов пролонгированного действия.

Эффективность АГ как носителя лекарственных препаратов была изучена на примере Мезапама, Азалептина, Индометацина и ДКВ. Например, было установлено, что комплекс ДКВ и АГ увеличивал микроциркуляцию сосудов пропорционально увеличению содержания арабиногалактана [2,33].

КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ АРАБИНОГАЛАКТАНА

Композиты АГ и продукты его деградации с различными лекарственными средствами могут найти разнообразное медицинское применение. Так, композиты АГ с аденозинмонофосфатом (АМФ) или аденин-9- β -D-арабинофуранозид-5'-монофосфатом обладают антивирусной активностью, а с 5-2-(3-аминопропиламино)-этилтиофосфорной кислотой – радиозащитными свойствами.

Композит АГ с нерастворимым антибиотиком амфотерицином В, применяющимся для лечения грибковых заболеваний, является водорастворимым, что облегчает его применение, значительно снижает токсичность и повышает эффективность лекарственного средства.

Комплекс АГ с хитозаном способствует пролиферации суставных хондроцитов, поэтому может использоваться для восстановления хрящевой ткани человека.

Железосодержащие производные АГ (ферроарабиногалактаны) предлагаются для лечения железодефицитной анемии. Продукт с максимальным содержанием железа (5,1%) и максимальным выходом (92%) получен при использовании смеси солей железа (II, III). Рентгенографические исследования показали, что ферроарабиногалактаны представляют собой микросфероиды, которые имеют ядра, состоящие либо из оксидов железа с кристаллической структурой магнетита/маггемита, либо аморфных ферригидритов, покрытых слоем молекул АГ. АГ в этом случае играет роль стабилизатора коллоидной системы. Подобные структуры получены при взаимодействии АГ с солями кальция, магния, бария, марганца, кобальта, никеля, олова, свинца, цинка, алюминия и титана. АГ также стабилизирует суспензии наночастиц благородных металлов (Pt, Pd, Au). Авторы полагают, что защитное действие АГ обусловлено уникальной сфероидальной структурой его макромолекул в водных растворах [2,34].

Получены также сульфопроизводные арабиногалактана из лиственницы сибирской, обладающие антикоагулянтной активностью. Синтезированы сульфопроизводные с содержанием серы 1,3–18,0%, некоторые из них превосходят по антикоагулянтной активности гепарин, разработаны лекарственные формы на их основе.

СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, медицине, фармакологии и касается получения твердых и мягких лекарственных форм для наружного применения системного и топического действия в виде гидрофильного геля и ректальных капсул, содержащих гидрофильный гель,

для профилактики и лечения хронической венозной недостаточности, обладающих антикоагулянтной, антитромботической, противовоспалительной, антиэкссудативной и анти-транссудативной, капилляропротекторной активностями.

В качестве действующего фармакологически активного вещества использован ранее известный полусинтетический гепариноид – сульфатированный арабиногалактан в виде калиевой соли (Агсулар®), обладающий гиполипидемической и антикоагулянтной активностью (RU 2 319 707 и свидетельство на товарный знак «Агсулар®» №398618) [35].

НАНОБИОКОМПОЗИТ ДКВ И АГ – НОВЫЙ ТИП ВЕЩЕСТВ, СИНЕРГИЗМ СВОЙСТВ МАТРИЦЫ И ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА

Одним из направлений наномедицины является разработка новых лекарственных форм, систем доставки лекарств в определенные типы клеток, тканей и органов. Создание наноразмерных частиц с участием природных биополимеров привело к появлению нового типа веществ – нанобиокомпози- тов, разнообразные уникальные свойства которых в значительной степени обусловлены размерами их частиц. Нанобиокомпози- ты могут проявлять характерный синергизм свойств как природной стабилизирующей матрицы, так и материалов центрально- го ядра. Обращение к полисахаридам природного происхождения как к полимерным компонентам в синтезе наноматериалов имеет очевидные преимущества по сравнению с применением синтетических аналогов, и связаны они со способностью первых метаболизироваться в условиях организма, а также решить проблему стабилизации наночастиц в более широком диапазоне условий (температура, экстремальные условия кислотности среды).

На основе экстрактивных веществ, получаемых из древесины лиственницы сибирской, сотрудниками лаборатории химии древесины СО РАН (г. Иркутск) разработана новая субстанция, которая представляет собой нанобиокомпозит, содержащий не менее 5% ДКВ и не более 95,0% АГ.

Для получения комплексов в лаборатории использовали мягкий режим механической обработки сухих образцов ДКВ и АГ в пропорции 1:19. Механообработка смеси проводилась с применением валковой мельницы ВМ-1 с барабаном, имеющим фторопластовую футеровку. В качестве мелющих тел использовались стальные шары (марка стали ШХ-15) диаметром 15 мм, загрузка шаров 675 г. Ускорение мелющих тел – 1 г (свободное падение). Объем барабана – 300 мл. Общая загрузка компонентов обрабатываемой смеси составляла 20 г, продолжительность механической обработки – 3 ч. В результате получен водорастворимый нанобиокомпозит, представляющий собой механохимически обработанный порошок, содержащий не более 95% природного полисахарида АГ и не менее 5% биофлавоноида ДКВ.

При исследовании их свойств методами ВЭЖХ, ЯМР ¹³С и ИК-спектроскопии установлено, что в изученных условиях химического взаимодействия АГ и ДКВ не происходит. По данным рентгенофазового и термического анализа, механообработка приводит к разрушению кристаллической структуры ДКВ и диспергированию его молекул в матрицу АГ. Полученный нанобиокомпозит отличается значительно более высокой растворимостью в воде по сравнению с исходным ДКВ (до 38 раз) и необработанной смесью АГ/ДКВ.

Технический результат изобретения – труднорастворимый в холодной воде ДКВ полностью растворяется в составе комплекса, полученного механообработкой сухой смеси ДКВ с АГ, что повышает его биодоступность.

Комплекс обладает фармакологически-ми свойствами биологически активных веществ, входящих в его состав. В исследованиях доказано, что нанобиокомпозит 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 [36,37].

Также проводились исследования композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана, при курсовом введении крысам с моделью ХВН была продемонстрирована способность композиции предотвращать увеличение объема задних конечностей и площади интерстициального пространства, снижать венозное давление и увеличивать микроциркуляцию в коже животного [38].

Таким образом, разработанный нанобиокомпозит представляет научный и практический интерес для дальнейшего исследования в качестве субстанции для разработки лекарственных препаратов, в том числе предназначенных для лечения ХВН.

Гель для наружного применения на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ

Авторами статьи был разработан оптимальный состав и технология мягкой лекарственной формы для наружного применения на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ. Гель для лечения ХВН содержит в качестве гидрофильной основы карбомер (ввиду высокой антиоксидантной активности ДКВ введение консерванта не требуется), нейтрализатор – триэтаноламин, пластификатор – пропиленгликоль и воду очищенную при следующем соотношении компонентов, масс. %:

Нанобиокомпозит ДКВ и АГ	3,0 г
Карбопол 980	0,5 г
Триэтаноламин	0,55 г
Пропиленгликоль	15,0 г
Вода очищенная	до 100 г

В процессе разработки в качестве основы для геля были использованы три марки РАП: карбопол 980, карбопол 974Р, карбопол ELT-20. 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 была выбрана данная марка карбопола. В эксперименте подобрано соотношение «карбопол:ТЭА» 1:1,1, при котором наблюдается оптимальное значение эффективной вязкости и оптимальный рН=6,0.

Наиболее оптимальным является использование полимера в концентрации 0,5%, введение карбопола 980 в меньшей концентрации приводит к образованию текучих систем, а 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. В качестве консерванта в составе геля нанобиокомпозита ДКВ и АГ выбран пропиленгликоль, так как он в составе мягких лекарственных форм используется еще и как пластификатор, пролонгатор.

Изучение реологических характеристик лекарственной формы показало, что предложенный состав обладает оптимальными структурно-механическими свойствами на основе сравнительного анализа с эталонными препаратами [39].

Также проведены исследования фармакологической активности геля на модели острого венозного застоя (отек невоспалительного генеза) в хвосте крысы. Доказано, что разработанный гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для наружного применения обладает антитранссудативной активностью. Помимо этого, экспериментально было установлено, что препарат не оказывает раздражающего действия на кожные покровы лабораторных животных [40].

По результатам проведенных исследований на данную разработку геля на основе

нанобиокомпозита ДКВ и АГ оформлен патент на изобретение №2 797 950 от 25.02.2023 «Средство для лечения хронической венозной недостаточности», авторы – Г.Н. Ковальская, Е.С. Колмакова, В.А. Бабкин.

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

Опыты на животных, проведенные зарубежными исследователями, также показали высокую антиоксидантную активность таксифолина [41,42].

В исследованиях, проведенных Jomová K. с соавторами (Словакия), изучалась антиоксидантная и прооксидантная активность таксифолина. Авторы показали, что противоопухолевую активность фенольных соединений можно объяснить их умеренными прооксидантными свойствами, которые могут стимулировать образование аденозинтрифосфорной кислоты (АФК) и убивать раковые клетки. Кроме того, незначительные прооксидантные свойства могут активировать антиоксидантные системы, включая такие, как глутатион, и таким образом действовать в качестве профилактических противоопухолевых агентов [43].

Živković L. с соавторами (Сербия) описывают антиоксидантную активность гриба чаги в сочетании с ДКВ на клетках крови человека. Установлена их способность защитить геномный материал от окислительного повреждения, вызванного перекисью водорода, *in vitro* [44].

Kandeel M., Kitade Y., Almubarak A. (США, Япония, Египет) в своей работе отмечают, что решающее значение имеет создание и разработка вакцин и лекарственных препаратов для профилактики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19. FDA одобрил многие лекарственные субстанции и лекарственные препараты для лечения данной инфекции,

в том числе были рекомендованы фитохимические вещества – например, таксифолин, обладающий общеукрепляющим, антиоксидантным, иммуностимулирующим свойствами [45].

ВЫВОДЫ

В настоящее время древесина лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина является перспективным возобновляемым растительным сырьем для разработки и получения группы инновационных отечественных лекарственных средств с различными фармакологическими свойствами.

Российскими исследователями различных научных специальностей были проведены разработки по созданию инновационных лекарственных средств на основе биологически активных веществ древесины лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина для лечения целого ряда заболеваний.

Наибольший интерес представляют работы по синтезу и очистке индивидуальных биологически активных веществ, а также по созданию на их основе различных композитов, включая нанокомпозиты дигидрокверцетина и арабиногалактана с уникальными фармакологическими свойствами, которые могут в дальнейшем использоваться в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, пищеварительной, дыхательной и других систем.

Таким образом, с учетом зарубежных исследований и фактически при отсутствии зарегистрированных в Российской Федерации отечественных лекарственных средств на основе биологически активных соединений древесины лиственницы можно сделать вывод о том, что данное направление разработки и получения современных лекарственных средств является значимым и актуальным направлением научной и практической фармации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Оболенская А.В., Ельницкая З.П., Леонович А.А. *Лабораторные работы по химии древесины и целлюлозы.* – М.: Экология. – 1991. – 320 с.
2. Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов / В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, Н.Н. Трофимова; отв. ред. А.А. Семенов; Российская академия наук, Сибирское отделение, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – 236 с.
3. Хан В.А., Дубовенко Ж.В., Пентегова В.А. Моно- и сесквитерпеноиды живицы *Larix sibirica* // *Химия природных соединений.* – 1975. – №1. – С. 100.
4. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Иванова С.З. и др. *Продукты глубокой химической переработки биомассы лиственницы. Технология получения и перспективы использования (Обзор)* // *Российский химический журнал.* – 2004. – Т. XLVIII. – №3. – С. 62–69.
5. Тюкавкина Н.А., Лаптева К.И., Медведева С.А. Фенольные экстрактивные вещества рода *Larix* // *Химия древесины.* – 1973. – №13. – С. 3–17.
6. Podner G.R., Richards G.N. *Arabinogalactan from Western Larch. Part 1. Effect of uronic acid groups on size exclusion chromatography* // *Journal of Carbohydrate Chem.* – 1997. – V. 16. – №2. – P. 181–193.
7. Adams M.F., Douglas C. *Arabinogalactan: A review of literature* // *TAPPI.* – 1963. – V. 46. – P. 544–548.
8. Антонова Г.Ф., Тюкавкина Н.А. *Водорастворимые вещества лиственницы и возможности их использования* // *Химия древесины.* – 1983. – №2. – С. 89–96.
9. 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.
10. Биологически активные вещества древесины лиственницы / В.А. Бабкин и др. // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2001. – №3 – С. 363–367.
11. Тюкавкина Н.А. *О содержании флавоноидов в древесине лиственницы сибирской* / Н.А. Тюкавкина, К.И. Лаптева, Н.Г. Девятко // *Химия древесины.* – 1972. – №11 – С.137–146.
12. Пат. №226188 РФ. *Способ комплексной переработки древесины лиственницы* / Васильева Н.А. – №2003137882/04, заявл. 29.12.2003, опубл. 10.10.2005.
13. Пат. №2270218 РФ. *Способ комплексной переработки отходов заготовки и переработки древесины лиственницы* / Уминский А. А, Уминская К.А. – №2004121546/04, заявл. 15.07.2004, опубл. 20.02.2006 – bd/patent.ru
14. Пат. №2000797 РФ. *Способ выделения дигидрокверцетина* / Бабкин В.А. и др. – №5044268, заявл. 26.05.1992, опубл. 15.10.1993.
15. Пат. 2082425 РФ. *Способ получения дигидрокверцетина* / Бабкин В. А и др. – №95107187/14, заявл. 16.05.1995, опубл. 27.06.1997.
16. Пат. №2252220 РФ. *Способ комплексной переработки древесины лиственницы* / Нифантьев Э.Е., Коротаев М.П., Казиев Г.З., Кухарева Т.С. – №2003101829/04, заявл. 23.01.2003, опубл. 10.08.2004.
17. Пат. №2165416 РФ. *Способ переработки древесины лиственницы и способ выделения нативных биофлавоноидов, полученных в процессе переработки* / Уминский А. А, Уминская К.А. – №2000111278/04, заявл. 11.05.2000, опубл. 20.04.2001 – bd/patent.ru
18. Пат. №2088256 РФ. *Средство для комплексной терапии заболеваний «Диквертин» и способ его получения* / Тюкавкина Н.А. и др. – №96122560/14, заявл. 02.12.1996, опубл. 27.08.1997.

19. Havsteen B. *Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency* // *Biochem. Pharmacol.* – 1983. – V. 32. – №7. – P. 1141–1148.
20. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Paganga G. *Antioxidant properties of phenolic compounds* // *Trends Plant. Sci.* – 1997. – V. 2. – P. 152–159.
21. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. *Лекарственные препараты на основе диквертина.* – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005. – 228 с.
22. Кондакова Н.В., Заичкина С.И., Розанова О.М. и др. *Противолучевые свойства лекарственного средства «Диквертин» по микроядерному тесту in vivo* // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2002. – №4. – С. 46–49.
23. *Изучение эффективности и безопасности препарата «Диквертин». НПО «ВИЛАР»* // *Итоговый отчет.* – 1999.
24. Тараховский Ю.С., Селезнева И.И., Васильева Н.А. и др. *Ускорение фибриллообразования и температурная стабилизация фибрилл коллагена в присутствии таксифолина (дигидрокверцетина)* // *Бюлл. экспериментальной биологии и медицины.* – 2007. – Т. 144. – №12. – С. 640.
25. Фомичев Ю.П. *Дигидрокверцетин и арабиногалактан – природные биорегуляторы в жизнедеятельности человека и животных, применение в 136 сельском хозяйстве и пищевой промышленности [текст]. Монография / Ю.П. Фомичев и др. – М.: «Научная библиотека» – 2017. – 702 с.*
26. Havsteen B.H. *The biochemistry and medical significance of the flavonoids* // *Pharmacology & Therapeutics.* 2002. V. 96, p. 367.
27. Пат. №2553627. *Средство на основе медь (ii) содержащего комплексного соединения дигидрокверцетина, обладающее противовирусной активностью* / Киселев О.И., Бабкин В.А., Трофимова Н.Н. – №2013146457/15, заявл. 17.10.2013, опубл. 20.06.2015.
28. Пат. №2536208. *Композиция на основе дигидрокверцетина, включенного в фосфолипидные наночастицы* / Ипатова О.М. и др. – №2013118038/15, заявл. 19.04.2013, опубл. 20.12.2014.
29. Пат. №2010138540. *Композиция, обладающая капилляропротективной активностью, на основе дигидрокверцетина и способ ее получения* / Душкин А.В. и др. – №2010138540/15, заявл. 20.09.2010, опубл. 27.05.2012.
30. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Макаренко О.А. и др. *Получение высокочистого арабиногалактана лиственницы и исследование его иммуномодулирующих свойств* // *Химия растительного сырья.* – 2004. – №4. – С. 17–23.
31. Дубровина В.И., Медведева С.А., Александрова Г.П. и др. *Иммуномодулирующие свойства арабиногалактана лиственницы сибирской (Larix sibirica)* // *Фармация.* – 2001. – №5. – С. 26–27.
32. Chintalwar G., Jain A., Sipahimalani A. et al. *An immunologically active arabinogalactan from Tinospora cordifolia* // *Phytochemistry.* – 1999. – V. 52. – №6. – P. 1089–1093.
33. Шлимак В.М., Антонова Г.Ф., Гусенова Ф.М. и др. *Способ получения вещества, корректирующего реологические и микрореологические свойства крови* // А.с. №1131504 СССР. – 1984. – Б. И. №48.
34. Медведева С.А., Александрова Г.П., Дубровина В.И. и др. *Арабиногалактан лиственницы – перспективная полимерная матрица для биогенных металлов* // *Butlerov. Commun.* – 2002. – №7. – P. 45–49.
35. Патент РФ №2319707. *Костыро Я.А., Ганенко Т.В. Медведева С.А. и др. Способ получения сульфатированных производных арабиногалактана, обладающих антикоагулянтной и гиполипидемической активностью.* – 2008.
36. *Нанобиокомпозит, полученный из лиственницы сибирской, как перспективное*

- лекарственное средство для лечения хронической венозной недостаточности / Г.Н. Ковальская, Е.С. Колмакова, В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова // Разработка, исследование и маркетинг фармацевтической продукции: Сборник научных трудов. – Петрозаводск: Издательство, 2019. – Вып. 74. – С. 181–185.
37. Механокомпозит на основе биологически активных веществ лиственницы как перспективное лекарственное средство / Г.Н. Ковальская, Е.С. Колмакова, В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова // Актуальные проблемы клинической медицины: Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 40-летию ИГМАПО. – Иркутск, 2019. – С. 184–188.
38. 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.
39. Разработка состава и технологии получения геля на основе нанобиокомпозита дигидрокверцетина и арабиногалактана для лечения хронической венозной недостаточности / Г.Н. Ковальская, Е.С. Колмакова // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – №3. – С. 30–35.
40. Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте / Г.Н. Ковальская, Е.С. Колмакова, С.Б. Никифоров, Е.А. Лозовская, А.В. Артемьева // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2022. – Т. 7. – №4. – С. 212–219.
41. Moon S.H., Lee C.M., Nam M. Cytoprotective effects of taxifolin against cadmium-induced apoptosis in human keratinocytes // J. Hum. Exp. Toxicol. – 2019. – Vol. 38, №8. – P. 992–1003.
42. Wei Zhou. Taxifolin Inhibits the Scar Cell Carcinoma Growth by Inducing Apoptosis, Cell Cycle Arrest and Suppression of PI3K/AKT/mTOR Pathway / Zhou Wei et al. // J. BUON. – 2019. – V. 24, №2. – P. 853–858.
43. Jomova K. A Switch between Antioxidant and Prooxidant Properties of the Phenolic Compounds Myricetin, Morin, 3',4'-Dihydroxyflavone, Taxifolin and 4-Hydroxy Coumarin in the Presence of Copper (II) Ions: A Spectroscopic, Absorption Titration and DNA Damage Study / Jomova K. et al. // Molecules. – 2019. – V. 24, №2. – P. 4335.
44. Živković Lada et al. Antigenotoxic Effects of Biochaga and Dihydroquercetin (Taxifolin) on H₂O₂-Induced DNA Damage in Human Whole Blood Cells // Oxidative medicine and cellular longevity. Volume 2019, Article ID 5039372, – 8 p. <https://doi.org/10.1155/2019/5039372>
45. Kandeel M., Kitade Y., Almubarak A. Repurposing FDA-approved phytomedicines, natural products, antivirals and cell protectives against SARS CoV-2 (COVID-19) RNA-dependent RNA polymerase // Peer J. – 2020. – V. 30, №8 – P. e10480.

PROMISING RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF MEDICINES BASED ON EXTRACTIVE SUBSTANCES OF SIBERIAN LARCH AND GMELIN WOOD

G.N. Kovalskaya, E.S. Kolmakova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia

This review summarizes the research material devoted to the study of the chemical composition of larch wood, methods for isolating valuable products, and the characteristics of the substance obtained, depending on the method of isolation. A wide range of innovative products based on the extractive substances of larch – dihydroquercetin (DKV) and arabinogalactan (AH) is shown. The most promising areas of research on the development of nanobiocomposites and a drug based on the nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan, as well as studies of the properties of these products abroad, are highlighted.

Keywords: nanobiocomposite, didroquercetin, arabinogalactan, Siberian larch, Gmelin larch, gel

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.56.24.004>

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЗМАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ В БИОМАССЕ ЛАВАНДЫ УЗКОЛИСТНОЙ (LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILL)

М.О. Рудомётова, студентка 4-го курса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
mariya.rudomyotova@spspu.ru

А.Б. Зеленцова, старший преподаватель кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
anna.zelentsova@pharminnotech.com

Н.С. Пивоварова, канд. фарм. наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
nadezhda.kuzmina@pharminnotech.com

Н.Ю. Сипкина, канд. фарм. наук, научный сотрудник центра контроля качества лекарственных средств ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
nadya.sipkina@pharminnotech.com

Т.С. Шебитченко, старший преподаватель кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
tatiana.shebitchenko@pharminnotech.com

Авторами статьи методом ВЭЖХ проведена количественная оценка содержания основного компонента полифенольного комплекса – розмариновой кислоты, в водно-спиртовом извлечении, полученном из биомассы лаванды узколистной. Исследования проведены на базе лаборатории культуры растительных клеток и ЦКП «Аналитический центр» Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета в 2023 году. Для оценки влияния таких факторов, как содержание балластных веществ в водно-спиртовом извлечении, а также наличия возможных гликозидных связей авторами проведен анализ не только

исходного извлечения, но и извлечения, для которого предварительно был проведен гидролиз фракции фенольных соединений. Авторы отмечают, что содержание розмариновой кислоты в образце, для которого не проводился гидролиз, составило 0,46%, а для образца, для которого проведен предварительный гидролиз, – 0,37%, что говорит о возможных потерях определяемого компонента в процессе очистки и гидролиза.

Ключевые слова: розмариновая кислота, количественное определение, лаванда узколистная, высокоэффективная жидкостная хроматография, гидролиз, полифенольный комплекс

В лаборатории культуры растительных клеток Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета в 2022 году начаты исследования каллусных культур лаванды узколистной. В настоящее время большую популярность набирает использование культуры клеток высших растений как источника биологически активных компонентов косметических средств. Лаванда узколистная, широко известная в косметологии и парфюмерии своими бактерицидными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, привлекает внимание научного сообщества благодаря разнообразному составу биологически активных веществ: жирные кислоты, нуклеиновые и аминокислоты, витамины, ферменты, антиоксиданты, фитогормоны и другие. Содержание данных биологически активных веществ в составе косметических средств позволяет предполагать наличие таких эффектов, как предохранение кожи от истончения, обезвоживания, уменьшение глубины и количества морщин, защита клеток кожи от стресса, а также стимулирование синтеза коллагена и эластина. Более того, использование извлечений из биомассы клеток растений представляет интерес с точки зрения оптимизации технологического процесса. Основными преимуществами являются: доступность и стабильность получения сырья, так как нет зависимости от сезонов, климатических и географических условий, доступность сырья даже из самых редких растений, технологическая гарантия на экологическую чистоту продуктов и безопасность ингредиентов, минимальное количество пигментов и других сопутствующих веществ, затрудняющих анализ сырья.

Цель настоящего исследования – анализ количественного содержания розмариновой кислоты в биомассе лаванды узколистной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали биомассу лаванды узколистной, полученную *in vitro*. В качестве первичного экспланта использованы части листа интактного растения. Питательную среду готовили по прописи Мурасиге – Скуга (MS) с добавлением фитогормонов – альфа-нафтилуксусной кислоты (α -НУК), 2,4-дихлорфеноксиксусной кислоты (2,4-Д), 6-бензиламинопурина (БАП) и кинетина. Культивирование осуществляли в бутылках объемом 250 мл (объем питательной среды в бутылке составлял 50 ± 5 мл), закрытых ватно-марлевой пробкой и бумагой, при температуре 25°C и влажности воздуха, равной 60–70%, для предотвращения испарения влаги из питательной среды и усыхания биомассы [1].

Культивирование проводили параллельно в темноте и на свету, с соблюдением фотопериода длительностью в 16 часов. Освещенность в световой комнате была равна 10 000 Лк [2].

Для анализа использовали водно-спиртовое извлечение, полученное из биомассы методом перколяции 70% спиртом этиловым, соотношение «сырье : экстрагент» – 1:12.

Для качественной и количественной оценки полифенольного комплекса использовали систему ВЭЖХ Flexar (Perkin Elmer, США) с диодно-матричным детектором. Хроматографическое разделение выполняли на колонке Kromasil 100 C18 (150 мм \times 2,1 мм \times 3,5 мкм), температура колонки составляла 35°C . Элюирование осуществлялось в градиентном режиме. Подвижная фаза, состоящая из 0,1% трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в соотношении 50:50 об. %, подавалась со скоростью 0,2 мл/мин. Объем пробы составлял 20 мкл. Детектирование выполняли в диапазоне длин волн 200–400 нм. Время анализа – 120 минут [3].

В качестве растворителя проб использовали подвижную фазу.

Стандартный раствор розмариновой кислоты с концентрацией 0,0106 мг/мл готовили путем растворения точной навески стандартного образца розмариновой кислоты («ЧДА», регистрационный номер CAS 20 283-92-5, массовая доля – 98%, Sigma-Aldrich) в растворителе. Раствор использовали свежеприготовленным.

Методика определения. Для определения розмариновой кислоты использовали водно-спиртовое извлечение из сухого образца биомассы лаванды узколистной, полученное методом перколяции. Масса навески сухой биомассы составляла около 7 г, влажность биомассы – 4,74%, в качестве экстрагента использован 70% спирт этиловый в соотношении «сырье: экстрагент» – 1:12.

Водно-спиртовое извлечение в объеме 60 мл перелили в колбу объемом 250 мл. Извлечение отфильтровали и упарили досуха на роторно-пленочном испарителе Heidolph (Германия). Сухой остаток растворили в 10 мл 96% спирта этилового и отфильтровали.

Так как розмариновая кислота может находиться в виде гликозидов, в дополнительной пробе извлечения был проведен предварительный гидролиз фракции фенольных соединений с целью разрушения гликозидных связей и перевод розмариновой кислоты в свободную форму. Для этого к 34 мл водно-спиртового извлечения, полученного ранее методом перколяции, добавили 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной. Смесь гидролизвали путем рефлюкса при 80°C в течение 2 часов [4].

После гидролиза колбу со смесью охладили и провели трехкратную экстракцию этилацетатом, который добавляли порциями по 45 мл. Полученный органический слой промыли водой до нейтрального значения pH и добавили осушающий агент (безводный сульфат натрия). Извлечение отфильтровали и упарили досуха на роторно-пленочном испарителе Heidolph (Германия). Сухой остаток растворили в 10 мл 96% спирта этилового и отфильтровали.

Для анализа методом ВЭЖХ обе аликвоты исследуемых образцов разводили подвижной фазой 1:20.

Содержание розмариновой кислоты в процентах (X) вычисляли методом внешнего стандарта по формуле:

для образца без гидролиза

$$X = \frac{C_{\text{ст}} \cdot S \cdot 10 \cdot 60 \cdot 100 \cdot 100 \cdot P}{S_{\text{ст}} \cdot 0,5 \cdot 1000 \cdot m_{\text{н}} \cdot (100 - w)} = \frac{C_{\text{ст}} \cdot S \cdot 12\,000 \cdot P}{S_{\text{ст}} \cdot m_{\text{н}} \cdot (100 - w)}$$

для образца с предварительным гидролизом

$$X = \frac{C_{\text{ст}} \cdot S \cdot 10 \cdot 60 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 \cdot P}{S_{\text{ст}} \cdot 0,5 \cdot 1000 \cdot 34 \cdot m_{\text{н}} \cdot (100 - w)} = \frac{C_{\text{ст}} \cdot S \cdot 60\,000 \cdot P}{S_{\text{ст}} \cdot m_{\text{н}} \cdot 17 \cdot (100 - w)}$$

где S – площадь пика на хроматограмме исследуемого раствора, е.о.п; C_{ст} – концентрация розмариновой кислоты в СО розмариновой кислоты, мг/мл; S_{ст} – площадь пика розмариновой кислоты на хроматограмме раствора СО розмариновой кислоты, е.о.п; m_н – навеска биомассы лаванды узколистной, г; P – степень чистоты; w – влажность биомассы, %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По литературным данным, розмариновая кислота, являющаяся основным компонентом полифенольного комплекса водно-спиртового извлечения, полученного из биомассы лаванды узколистной, обладает выраженным противовоспалительным, антимутагенным и успокаивающим действием [5].

Розмариновая кислота – один из эффективных натуральных антиоксидантов и может защищать от образования свободных радикалов,

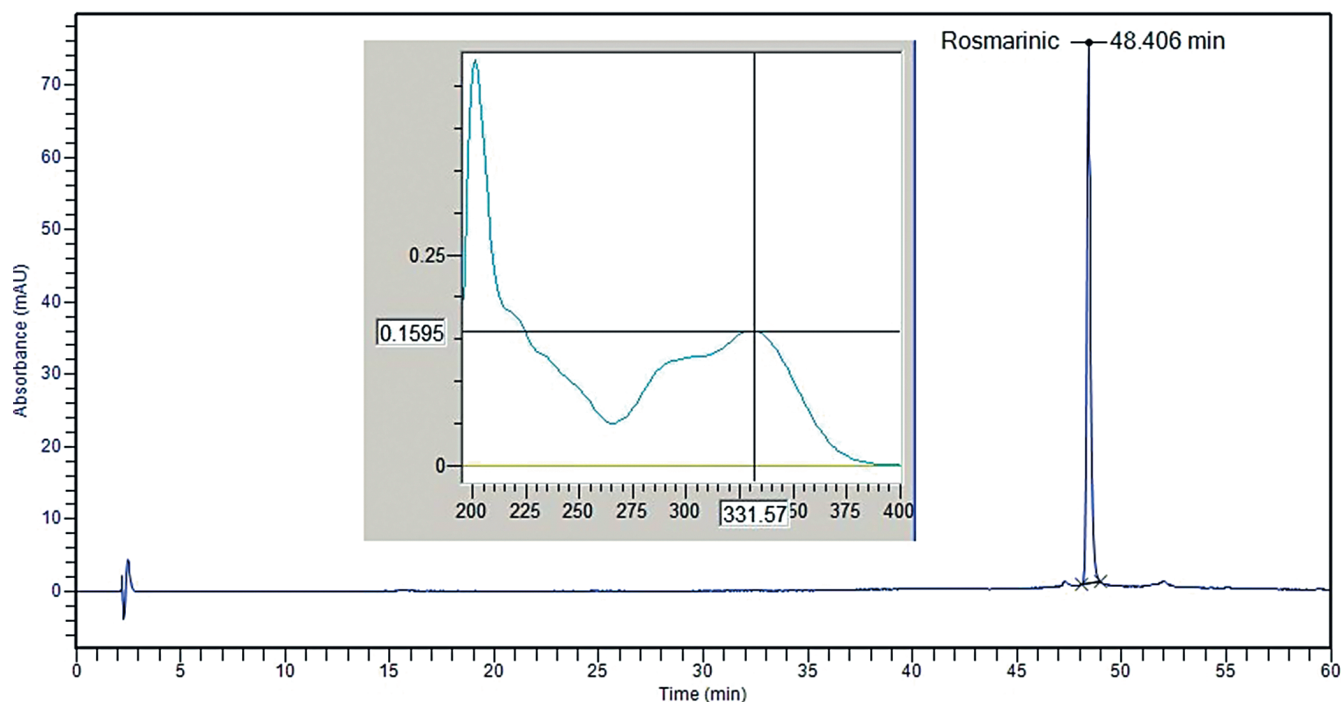


РИС. 1. Хроматограмма стандартного раствора розмариновой кислоты:
Absorbance – оптическая плотность (аналитический сигнал); *Time* – время анализа;
Rosmarinic – розмариновая кислота; *mAU* – единицы оптической плотности; *min* – минуты;
 48.406 *min* – время удерживания розмариновой кислоты; 331.57 – длина волны в нм, при которой
 наблюдается максимум пика УФ-спектра розмариновой кислоты

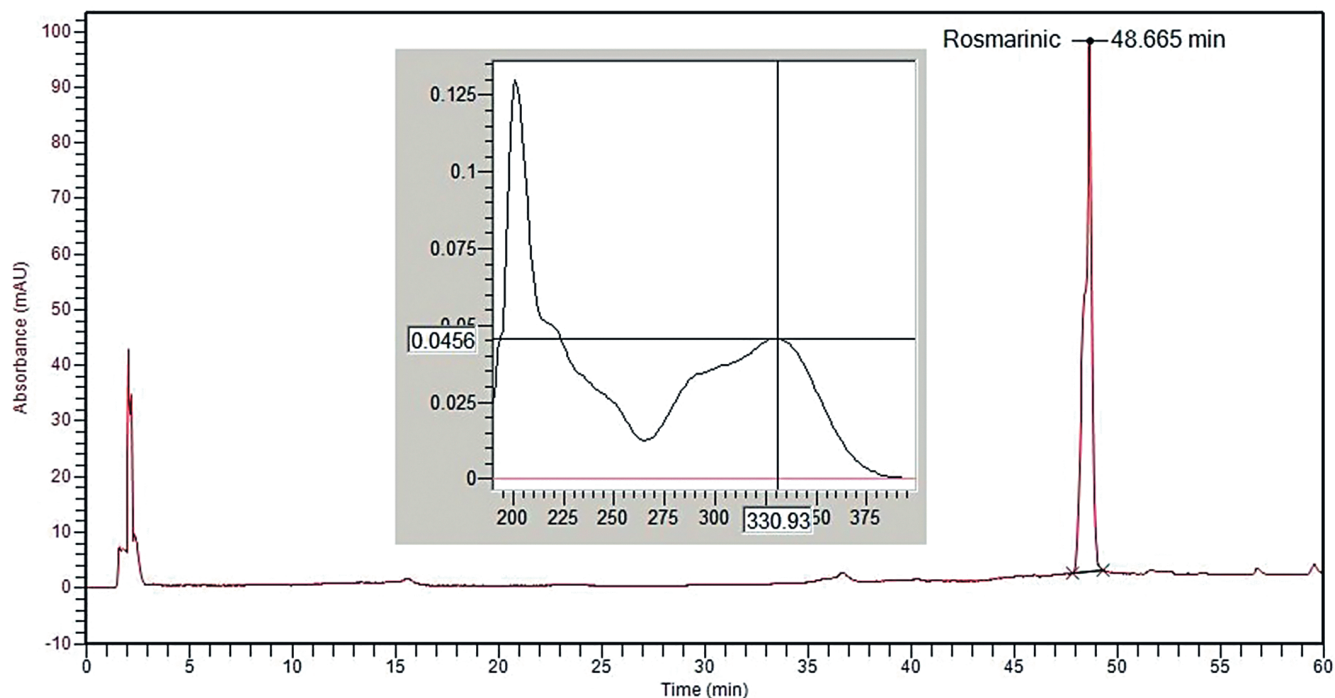


РИС. 2. Хроматограмма извлечения биомассы *Lavandula angustifolia* без гидролиза:
Absorbance – оптическая плотность (аналитический сигнал); *Time* – время анализа;
Rosmarinic – розмариновая кислота; *mAU* – единицы оптической плотности; *min* – минуты;
 48.665 *min* – время удерживания розмариновой кислоты; 330.93 – длина волны в нм, при которой
 наблюдается максимум пика УФ-спектра розмариновой кислоты

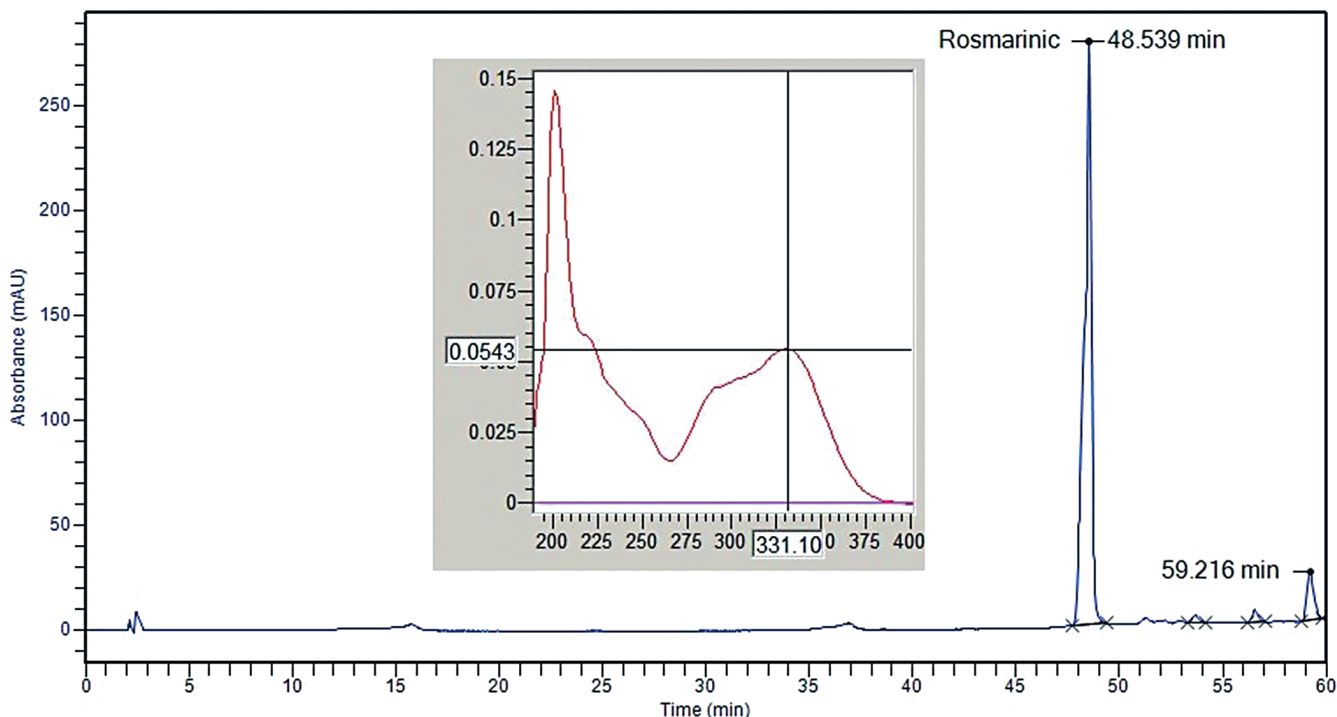


РИС. 3. Хроматограмма органического слоя извлечения биомассы *Lavandula angustifolia* после гидролиза: Absorbance – оптическая плотность (аналитический сигнал); Time – время анализа; Rosmarinic – розмариновая кислота; mAU – единицы оптической плотности; min – минуты; 48.539 min – время удерживания розмариновой кислоты; 331.10 – длина волны в нм, при которой наблюдается максимум пика УФ-спектра розмариновой кислоты

что делает ее довольно часто применяемой в косметическом производстве [6].

Вследствие этого нами были выполнены исследования по количественному определению розмариновой кислоты в биомассе лаванды узколистной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В процессе проводимых экспериментов нами были изучены и подобраны условия пробоподготовки, оценена необходимость предварительного гидролиза извлечения. Подлинность розмариновой кислоты доказана путем сравнения времени удерживания розмариновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора ($48,5 \pm 0,2$ мин.) и исследуемого раствора, а также путем сравнения УФ-спектров пика розмариновой кислоты в диапазоне длин волн 200–400 нм на хроматограммах стандартного и исследуемого растворов. В ходе эксперимента обнаружено, что наибольшее содержание розмариновой

кислоты достигается в образце без предварительного гидролиза, что подтверждает гипотезу о его нецелесообразности. В силу особенностей биологического синтеза розмариновая кислота находится в сырье преимущественно в свободном виде, без образования гликозидов. Снижение содержания розмариновой кислоты после гидролиза фракции фенольных соединений, предположительно, происходит из-за потерь определяемого вещества в результате дополнительных трудоемких этапов пробоподготовки (дополнительное кипячение, жидкость-жидкостная экстракция, осушение).

В ходе исследования также доказано, что розмариновая кислота является основным компонентом полифенольного комплекса биомассы, так как на хроматограммах исследуемых растворов практически полностью отсутствовали пики с временами удерживания других фенольных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РОЗМАРИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОБРАЗЦАХ

Таблица

Масса навески, г	Содержание розмариновой кислоты	
	Методика без гидролиза	Методика с гидролизом
6,83	0,46	0,36
6,85	0,46	0,37
6,81	0,45	0,36
Среднее значение, %	0,46	0,37
Стандартное отклонение	0,006	0,006
RSD, %	1,26	1,58

ВЫВОДЫ

1. Определено количественное содержание розмариновой кислоты в биомассе лаванды узколистной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием. Полученные результаты будут использованы при разработке состава и технологии получения косметических средств на основе биомассы лаванды узколистной.

2. Изучено влияние предварительного гидролиза на содержание розмариновой кислоты в извлечении. Определено содержание

розмариновой кислоты в образцах с предварительным гидролизом и без него, которое составило 0,37% и 0,46% соответственно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Murashige T., Skoog F. A revised medium for rapid growth and bio-assays with tobacco tissue cultures // *Physiol. Plant.* 1962. V. 15. P. 473.
2. Юрин В.М., Дитченко Т.И., Молчан О.В., Шанчиц М.П., Ромашко С.Н., Булатова А.А., Логвина А.О. Культура растительных клеток и тканей: технология получения, разнообразие фармакологически активных метаболитов и приемы регуляции их синтеза // *Труды Белорусского государственного университета.* – 2009. – №2. – С. 168.
3. Sipkina N.Yu., Skorik Yu.A. Detection and Determination of Some Phenolic and Cinnamic Acids in Plant Extracts // *Journal of Analytical Chemistry.* 2015. V. 70. P. 1406–1411.
4. Nuutila A.M., Kammiovirta K., Oksman-Caldentey K.M. Comparison of methods for hydrolysis of flavonoids and phenolic acids from onion and spinach for HPLC // *Food Chemistry.* 2002. V. 76. P. 519–525.
5. Al-Sereiti M.R., Abu Amer K.M. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials // *Indian J. Exper. Biol.* 1999. P. 124–130.
6. Malencic D.J., Gasic O., Popovic M., Boza P. Screening for antioxidant properties of *Salvia reflexa* Hornem // *Phytother. Res.* 2000. V. 14. P. 546–548.

QUANTITATIVE DETERMINATION OF ROSMARINIC ACID IN LAVANDULA ANGUSTIFOLIA MILL BIOMASS

M.O. Rudomyotova, A.B. Zelentsova, N.S. Pivovarova, N.Yu. Sipkina, T.S. Shebitchenko
Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

The authors of the article quantified the content of the main component of the polyphenolic complex – rosmarinic acid, in aqueous-alcoholic extract obtained from the biomass of Lavandula angustifolia by HPLC. The research was carried out on the basis of the laboratory of plant cell culture and CKP «Analytical Centre» St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University in 2023. To assess the influence of such factors as the content of ballast substances in the water-alcoholic extract, as well as the presence of possible glycosidic bonds, the authors analysed not only the original extract, but also the extract previously subjected to acid hydrolysis. The authors note that the content of rosmarinic acid in the sample for which no hydrolysis was carried out was 0.46%, for the sample for which preliminary hydrolysis was carried out – 0.37%, which indicates possible losses of the determined component in the process of purification and hydrolysis.

Keywords: rosmarinic acid, quantification, Lavandula Angustifolia, high-performance liquid chromatography, hydrolysis, polyphenolic complex

УДК 615.074

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.88.90.005>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАПТОПРИЛА В ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОСКОПИИ

Т.Н. Цокова, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики Института общественного здоровья и цифровой медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (ТюмГМУ), г. Тюмень, Россия; ORCID: 0000-0002-0050-1943

tcokova@mail.ru

Л.И. Котлова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (ТюмГМУ), г. Тюмень, Россия; ORCID: 0000-0001-8441-7417

cot4801@mail.ru

Разработана методика УФ-спектрофотометрии определения каптоприла, содержащегося в дозированных ЛП в монокомпонентном виде. Проведена валидация методики определения каптоприла по критериям: специфичность, предел количественного определения, линейность, правильность, прецизионность, устойчивость. На модельных растворах субстанции каптоприла доказаны специфичность, линейность, правильность методики. Коэффициент корреляции составил $r=0,99982$. Построен градуировочный график для субстанции каптоприла в водной среде. Проведена внутрилабораторная прецизионность, подтверждена стабильность растворов в течение 3 дней при температуре не выше 20°C и в темноте. Методика обладает достаточной правильностью, повторяемостью, линейностью, специфичностью, систематическая ошибка отсутствует. Разработанная методика была применена для количественного определения каптоприла в готовых ЛП различных производителей.

Ключевые слова: каптоприл, лекарственные препараты, валидация, количественное

определение, градуировочный график, УФ-спектрофотометрия

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации (РФ) появляются новые отечественные лекарственные препараты, которые ранее поставлялись зарубежными производителями. В связи с этим вопрос о качественной и конкурентной продукции является актуальным.

Объектом нашего исследования был выбран каптоприл ([2S]-1-[3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline) – лекарственное средство (ЛС), которое широко применяется как антигипертензивное и выпускается как в монокомпонентном виде, так и в виде комбинаций с другими активными веществами [1]. Традиционно количественное определение каптоприла в лекарственных препаратах (ЛП) основывается на использовании его восстановительных свойств. Разработана методика тонкослойной хроматографии (ТСХ), титрования каптоприла йодом в кислой среде [2]. Крахмал при этом используется как индикатор, точку

эквивалентности можно определять и потенциометрически [3]. При использовании спектрофотометрического метода для качественного и количественного определения каптоприла часто применяют хлорид меди [4] для образования окрашенного соединения, которое поглощает свет в области от 325 нм до 500 нм. Можно определить каптоприл в таблетках методом УФ-спектроскопии при длине волны 212 нм, используя в качестве растворителя 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной [5]. В работе [6] проведена оценка ЛП с МНН «Каптоприл» в таблетках разных производителей по двум критериям ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0008.18: однородности дозирования и теста кинетики сравнительного растворения (ТСКР).

Целью нашей работы было разработать и валидировать методику количественного определения действующего вещества каптоприл в модельных смесях методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях. По показателям валидации аналитического метода «Линейность», «Повторяемость (внутрилабораторная прецизионность)», «Устойчивость», «Правильность» провести исследование аттестуемого образца и установить соответствие полученных характеристик допустимым нормам [7]. Предложить методику количественного определения каптоприла в готовых ЛП, в водных растворах, используя УФ-спектроскопию. Выбор воды в качестве растворителя упростит и удешевит метод, что будет положительно оценено на практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования в работе использовались следующие лекарственные препараты: ЛП № 1 «Каптоприл Велфарм», таблетки 50 мг (ООО «Велфарм», Курганская обл., г. Курган, www.velpharm.ru, серия 531222, срок годности 12.2025); ЛП № 2 «Каптоприл – АКОС», таблетки 50 мг (ОАО «Синтез», Курганская

обл., г. Курган, серия: 330623, срок годности 06.2028); ЛП № 3 «Каптоприл – ФПО» таблетки 25 мг (АО «АЛИУМ», Россия, Московская обл., п. Оболенск, серия 80423, срок годности 04.2026); ЛП № 4 «Каптоприл», таблетки 25 мг (ООО OZON, Россия, www.ozonpharm.ru, серия 140922, срок годности 08.2025).

В качестве контрольного образца использовали Сартоприл (*фармацевтическая субстанция фармакопейной чистоты*) ([2S]-1-[3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline) [62571-86-2] EC N263-607-1 C₈H₃NO₃ (Sigma-C8856, Germany). В исследовании использовали воду очищенную в качестве растворителя, весы лабораторные электронные GR-120 (A&D, Япония, для взвешивания в диапазоне от 0,1 мг до 210 г, воспроизводимость менее 0,1 мг), мерную посуду. УФ-спектры снимали на спектрофотометре СФ-2000 (диапазон измерений от 190 до 1100 нм, погрешность 1%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Была разработана методика количественного определения каптоприла в дозированных ЛП методом градуировочного графика. Валидацию методики провели по показателям «Специфичность», «Предел обнаружения», «Линейность», «Прецизионность», «Правильность», «Устойчивость» [8].

Специфичность методики определения каптоприла в водной среде подтверждалась спектрофотометрическим исследованием, поглощением света в УФ-области спектра. Каптоприл растворим в воде (ФС.2.1.0106). В воде каптоприл присутствует в молекулярной форме и имеет собственную полосу поглощения. В этом случае полоса поглощения смещается в коротковолновую часть спектра вместо 212 нм при растворении в 0,1 М хлористоводородной кислоте, максимум поглощения каптоприла в воде приходится на 201 нм. На рис. 1 представлены УФ-спектры поглощения воды

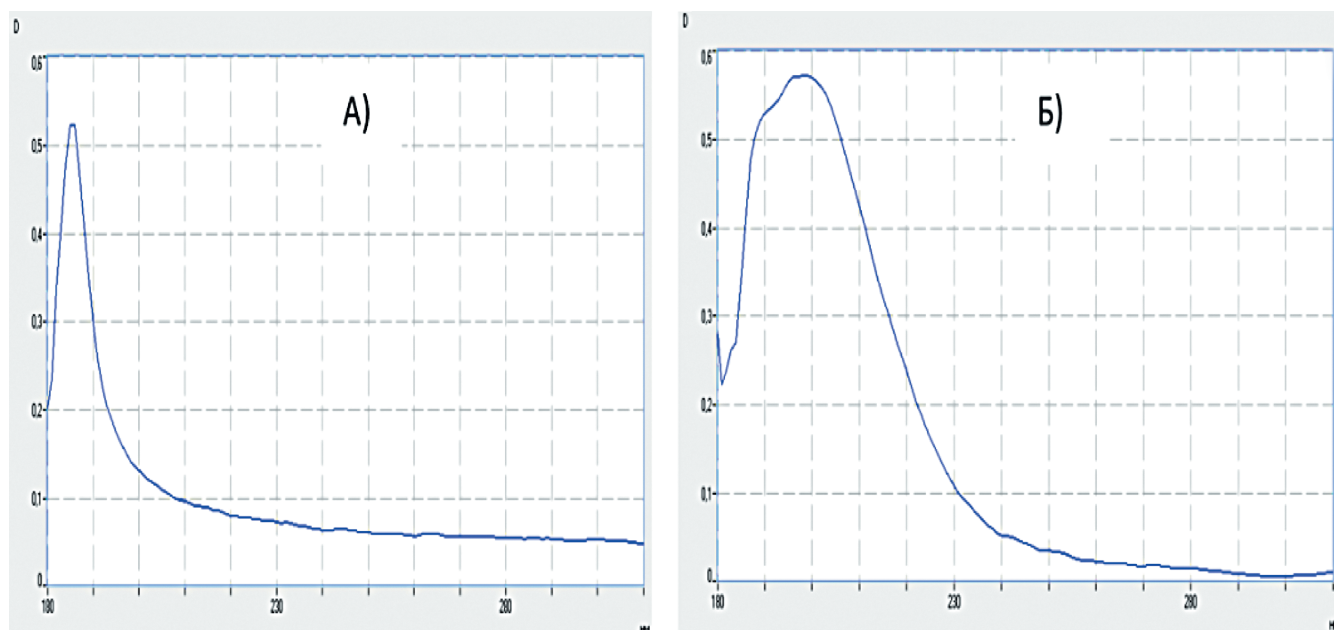


РИС. 1. Спектры поглощения (180–310 нм) (СФ-2000, шаг 1 нм).

А) УФ-спектр поглощения воды очищенной относительно воздуха.

Б) УФ-спектр поглощения каптоприла (0,0007967%), растворитель – вода очищенная

и субстанции каптоприла в воде. Вода очищенная имеет максимум поглощения (оптическая плотность $A=0,5215$) на длине волны 185 нм (рис. 1а). Раствор каптоприла имеет единственный максимум поглощения на длине волны 200 ± 2 нм (рис. 1б). Отсутствие других максимумов подтверждает отсутствие посторонних примесей в монорастворе субстанции каптоприла. Для исключения влияния воды в качестве среды разведения на поглощение каптоприла был выбран интервал от 185 нм до 255 нм.

Предел обнаружения. При проведении количественных измерений спектрофотометрическим методом следует избегать значений оптической плотности более 1,0. Для более точных определений подбирали концентрацию растворов при толщине поглощающего слоя 1 см так, чтобы измерения проводились в интервале оптической плотности 0,2–0,8. Это соответствует концентрациям каптоприла, используемым нами для спектроскопии в диапазоне (10^{-4} – 10^{-3}) %.

Линейность устанавливали между значениями оптической плотности и concentra-

циями субстанции каптоприла. Оптические плотности свежеприготовленных растворов каптоприла получены в лаборатории кафедры медицинской и биологической физики (Институт ОЗ и ЦМ ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России) – лаб. № 1. Оптические плотности (А) на длине волны максимального поглощения каптоприла и концентрации его в водном растворе указаны в табл. 1.

Определение **внутрилабораторной прецизионности (воспроизводимости)** проводили на тех же образцах, приготовленных в лаб. № 1, используя методику УФ-спектроскопии, еще в двух лабораториях: на кафедре фармацевтической химии (Институт фармации ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России) – лаб. № 2, а также в лаборатории №430 органической химии (ФГБОУ ВО «ТИУ»), одним исполнителем. Интервал между измерениями образцов в лабораториях составлял 2 часа. Для определения оптической плотности использовали спектрофотометр СФ-2000 (во всех лабораториях). Значения оптической плотности А в точках максимального поглощения 200 нм одних и тех же растворов субстанции

каптоприла, измеренных в различных лабораториях, представлены в табл. 1.

Полученные значения коэффициентов линейной корреляции во всех испытаниях – более 0,99. Уравнения линейной регрессии строили методом наименьших квадратов (МНК), используя компьютерную программу Excel. На рис. 2 представлен градуировочный график, построенный по значениям, полученным в лаб. № 1 (табл. 1), для оптической плотности в точке максимального поглощения каптоприла в водной среде (λ , нм = 200 нм). Зависимость оптической плотности от концентрации субстанции каптоприла имеет линейный характер, коэффициент линейной корреляции равен 0,99982. Уравнение линейной регрессии:

$$A_{200} = 0,011 + 459 \cdot C \cdot l \quad (1)$$

где A_{200} – значение оптической плотности в точке максимального поглощения МНН «Каптоприл», 0,011 – свободный член, C – концентрация (%), l – толщина кюветы (равна 1 см), 459 – угловой коэффициент – молярный показатель поглощения (табл. 1).

Предел обнаружения концентрации (ПО) определяли по градуировочным графикам, для вычисления использовали формулу $ПО = 3,3 \cdot S/b$, где S – свободный член, b – тангенс угла наклона линии регрессии (табл. 1). **Предел количественного обнаружения концентрации (ПКО)** – наименьшая концентрация каптоприла в образце, вычислялась по формуле $ПКО = 10 \cdot S/b$ (табл. 1). Валидация по критерию «Устойчивость» (робастность) проводилась с целью проверки стабильности водных растворов каптоприла. Все растворы

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИК ИССЛЕДОВАНИЯ

Диапазон концентраций каптоприла в растворе, %	Оптическая плотность $A_{201 \text{ нм}}$ (лаб. № 1)	Оптическая плотность $A_{201 \text{ нм}}$ (лаб. № 2)	Оптическая плотность $A_{201 \text{ нм}}$ (лаб. №430)
$23,9 \cdot 10^{-4}$	1,108	1,110	1,104
$17,9 \cdot 10^{-4}$	0,831	0,833	0,828
$12,1 \cdot 10^{-4}$	0,565	0,581	0,572
$8,1 \cdot 10^{-4}$	0,384	0,394	0,388
$5,8 \cdot 10^{-4}$	0,277	0,279	0,280
Уравнение линейной корреляции	(1) $A_{200} = 0,011 + 459 \cdot C \cdot l$	(2) $A_{200} = 0,021 + 456 \cdot C \cdot l$	(3) $A_{200} = 0,0199 + 454 \cdot C \cdot l$
Коэффициент линейной корреляции, r	0,99982	0,99843	0,99967
Предел обнаружения концентрации ($ПО = 3,3 \cdot S/b$), %	$0,8 \cdot 10^{-4}$	$1,6 \cdot 10^{-4}$	$1,45 \cdot 10^{-4}$
Предел количественного обнаружения концентрации ($ПКО = 10 \cdot S/b$), %	$2,48 \cdot 10^{-4}$	$4,79 \cdot 10^{-4}$	$4,39 \cdot 10^{-4}$

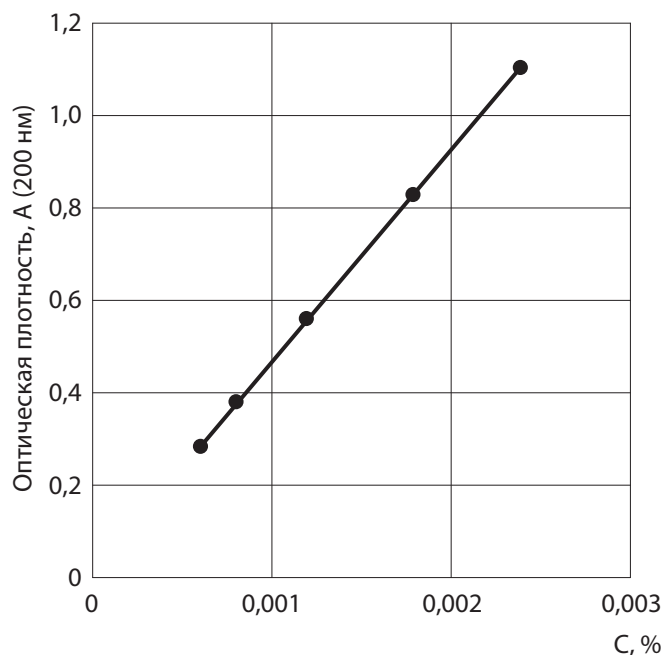


РИС. 2. Градуировочный график
($A_{200} = 0,011 + 459 \cdot C \cdot l$)

выдерживались в лаборатории в закрытых бюксах с притертой пробкой, при комнатной температуре 20°C в течение 3 дней, в темноте. На рис. 3 показаны УФ-спектры поглощения субстанции каптоприла в водной среде в день приготовления раствора и спустя 3 дня. Как видно из рис. 3, характер спектральных линий не изменился.

Значение оптической плотности свежеприготовленного раствора с концентрацией каптоприла 0,000239% в точке максимального поглощения $A_{200} = 1,11046$ спустя 3 дня изменилось до $A_{200} = 1,11635$, что с учетом фотометрической точности ($\pm 0,005$) прибора СФ-2000 говорит об устойчивости водного раствора каптоприла.

Параметр валидации «Правильность» оценивали близостью полученных значений концентраций каптоприла методом градуировочного графика и истинным содержанием каптоприла в водных растворах, используемых для исследования. В табл. 3 приведены сравнительная характеристика оптических плотностей исследуемых растворов в день приготовления (лаб. № 1) и рассчитанные значения концентрации в исследуемых растворах.

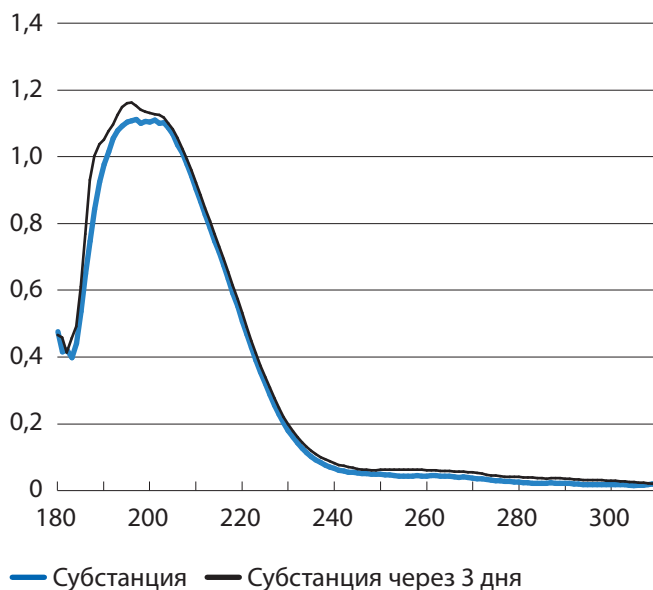


РИС. 3. Поглощение субстанции каптоприла с концентрацией 0,000239% в водной среде в день приготовления раствора и через 3 дня (СФ-2000, шаг 1 нм)

Вычисляли диапазон концентраций каптоприла в растворе в % по уравнению (1).

Регенерация определения каптоприла рассчитывалась как разность истинной и экспериментально найденной концентраций относительно истинного значения в %. Максимальное значение коэффициента регенерации 3,2% свидетельствует об удовлетворительной точности, так как соответствует

Таблица 3

ОЦЕНКА ПРАВИЛЬНОСТИ МЕТОДИКИ

Диапазон концентраций каптоприла в растворе, %	Рассчитанный диапазон концентраций каптоприла в растворе, %	Регенерация, %
0,00239	0,00239	0,0
0,00179	0,00179	0,4
0,00120	0,00121	1,0
0,00080	0,00081	1,9
0,00060	0,00058	3,2

96,67% регенерации. Интервальная оценка регенерации в процентах $98,52\% \div 100,98\%$, средний процент регенерации – 99,75%. Высокий процент регенерации свидетельствует о **«правильности»** методики использования градуировочного графика (1) для определения концентрации каптоприла в водном растворителе. Проведенная нами валидационная оценка показала, что разработанная методика отвечает всем критериям валидности по показателям: «Специфичность», «Предел обнаружения», «Линейность», «Прецизионность», «Правильность», «Устойчивость». Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования методики количественного анализа каптоприла в дозированных ЛП методом УФ-спектроскопии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАПТОПРИЛА В ТАБЛЕТКАХ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Свежеприготовленные растворы таблеток, содержащих каптоприл, исследовались методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой

области (рис. 4). Подготовка к исследованию растворов таблеток от различных производителей описана в разделе «Материалы и методы».

Полученные спектры поглощения по виду соответствуют спектру поглощения субстанции каптоприл (рис. 1Б, 3), поскольку вспомогательные вещества, присутствующие в таблетках, такие как магния стеарат, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный и др., исключались из растворов таблеток еще на стадии фильтрации в процессе подготовки образцов. Максимумы поглощения всех растворов – 200 нм.

Используя градуировочный график для каптоприла в водной среде (1), вычислили концентрацию в одной таблетке (табл. 4). Полученная концентрация в одной таблетке по ур. (1), С, %. Сравнили экспериментальные значения концентраций с исходными. Относительную погрешность вычисляли как разность исходной (истинной) и полученной по ур. (1) концентраций относительно истинного значения в %. Результаты проведенных расчетов представлены в табл. 4.

В табл. 5 представлены исходные и экспериментально найденные массы (мг) каптоприла

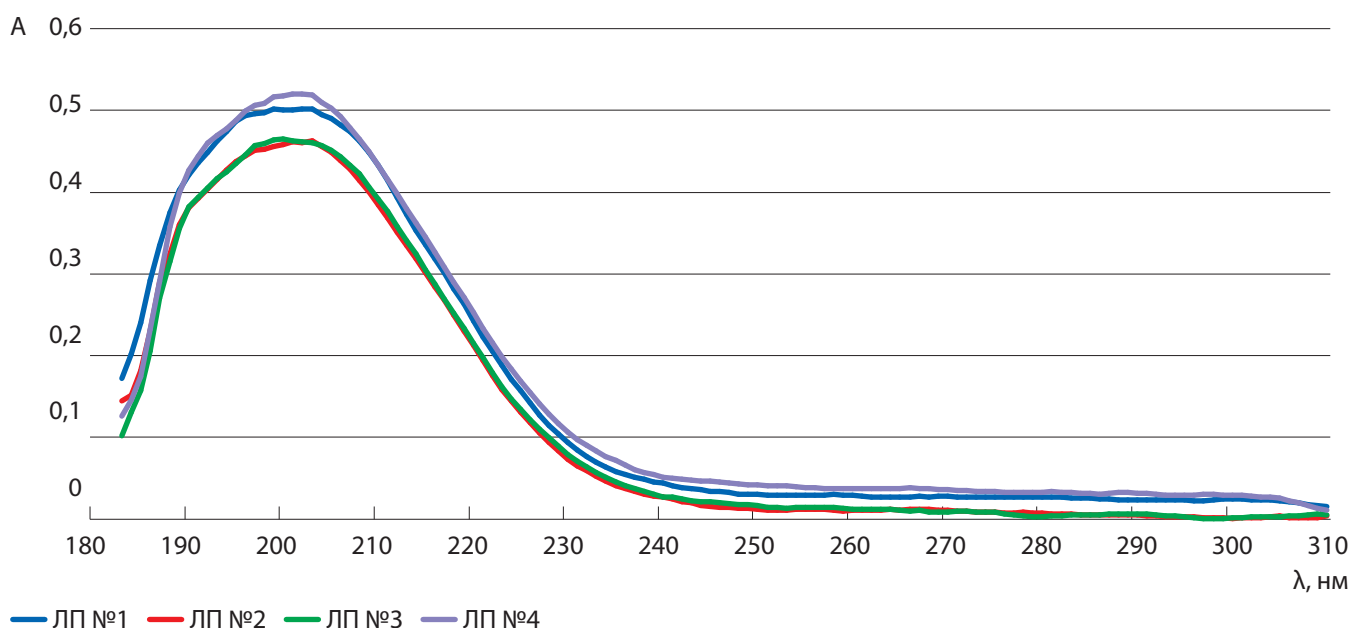


РИС. 4. УФ-спектры поглощения растворов таблеток различных производителей. Растворитель – вода очищенная (СФ-2000, шаг 1 нм)

Таблица 4

ИСХОДНЫЕ И ВЫЧИСЛЕННЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КАПТОПРИЛА В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ

Лекарственные препараты различных производителей	Оптическая плотность, А	Исходная концентрация в одной таблетке, С, %	Полученная концентрация в одной таблетке по ур. (1), С, %	Относительная погрешность, %
ЛП № 1	0,4993	0,001047	0,001063	1,5
ЛП № 2	0,4600	0,000994	0,000977	1,7
ЛП № 3	0,4639	0,000991	0,000985	4,4
ЛП № 4	0,4773	0,000987	0,001016	2,9

в одной таблетке различных производителей и относительная погрешность вычисленной массы и массы, заявленной производителем, %.

Полученные значения массы каптоприла в таблетках разных производителей соответствуют требованиям стандарта ФС [9].

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика спектрофотометрического определения АФС каптоприла в УФ-свете.

2. Проведена валидация методики по критериям: «Линейность», «Повторяемость (внутрилабораторная прецизионность)», «Устойчивость», «Правильность». Полученные метрологические характеристики не превышают

валидационные критерии. Методику можно рекомендовать заинтересованным лицам для включения в нормативную документацию.

3. По разработанной методике проведен анализ количественного содержания каптоприла в таблетках различных производителей. Получены статистические достоверные результаты содержания каптоприла в таблетках.

4. Методику целесообразно рекомендовать для использования на практике. Преимуществами методики являются отсутствие применения дорогостоящих реактивов и доступная исследователю среда растворения – вода очищенная.

5. Доказано что, каптоприл проявляет устойчивость в водной среде, поэтому исследователь не ограничен временем.

Таблица 5

ВЫЧИСЛЕННЫЕ И ЗАЯВЛЕННЫЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ ТАБЛЕТОК МАССЫ КАПТОПРИЛА В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ

№	Производитель лекарственных препаратов	Заявленная производителем масса, мг	Вычисленная масса, мг	Относительная погрешность, %
ЛП № 1.	«Каптоприл Велфарм»	50,0	50,7 ± 0,7	1,5
ЛП № 2.	«Каптоприл – АКОС»	50,0	49,1 ± 0,9	1,8
ЛП № 3.	«Каптоприл – ФПО»	25,0	23,9 ± 1,1	4,6
ЛП № 4.	«Каптоприл», ОЗОН	25,0	23,7 ± 3,0	5,2

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Государственный реестр лекарственных средств (ГР ЛС). [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 13.06.24).
2. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: учебник для вузов. – М.: Академия, 2004. – 382 с.
3. Tzanavaras P.D. Flow and Sequential Injection Manifolds for the Spectrophotometric Determination of Captopril Based on its Oxidation by Fe (III) // *Microchim. Acta.* – 2003. – Vol. 142. – P. 88–91.
4. Хабарова О.В., Серова К.А., Мажитова М.В. Спектрофотометрическое определение каптоприла по реакции образования комплексного соединения 1,10-фенантролина и меди (I) // *Астраханский медицинский журнал.* – 2017. – Т. 12. №1. – С. 64–72
5. Батырова Ф.К., Саламова Н.А. Совершенство методов химического анализа лекарственных препаратов производных пролина на примере каптоприла // *Международный студенческий научный вестник.* – 2016. – №3–3. [Электронный ресурс]. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=15080> (дата обращения: 13.06.2024).
6. Гребенкин Д.Ю., Рябова А.В., Курамшина А.М., Кисляков И.В., Жукова Е.Д. Сравнительная оценка лекарственных препаратов с МНН «Каптоприл» различных производителей, представленных на рынке РФ, на основании исследований однородности дозирования и теста кинетики растворения // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2023. – №12(1). – С. 131–141.
7. ФС.2.1.0106. Каптоприл / Минздрав РФ. – 20.07.2023.
8. ОФС.1.1.0012. Валидация аналитических методик. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmасороеia.regmed.ru>. (дата обращения 13.06.24)
9. Каптоприл, таблетки / ФС взамен ФС 42-3104-94, ВФС 42-3166-98.

DETERMINATION OF CAPTOPRIL IN METERED-DOSE MEDICINES FROM VARIOUS MANUFACTURERS BY UV SPECTROSCOPY

T.N. Tsokova, L.I. Kotlova

Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Tyumen

A method of UV spectrophotometry for the determination of Captopril contained in dosed LP in mono-component form has been developed. The validation of the Captopril determination method was carried out according to the criteria: specificity, limit of quantitative determination, linearity, correctness, precision, stability. The specificity, linearity, and correctness of the technique have been proven on model solutions of the Captopril substance. The correlation coefficient was $r=0.99982$. A calibration graph has been constructed for the Captopril substance in an aqueous medium. In-laboratory precision was carried out, the stability of the solutions was confirmed for 3 days at a temperature not exceeding 20°C and in the dark. The technique has sufficient correctness, repeatability, linearity, specificity, and there is no systematic error. The developed technique was used to quantify Captopril in finished LP from various manufacturers.

Keywords: Captopril, drugs, validation, quantitative determination

УДК 333.144:615.32

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.60.77.006>

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИОННО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРУКТУРЫ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В КОНТЕКСТЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

Т.А. Угрюмова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

UgryumovaTA@tyumsmu.ru

Н.Д. Бреднева, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

bredneva@tyumsmu.ru

Н.П. Фирсенко, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

FirsenkoNP@tyumsmu.ru

Е.И. Чикаренко, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Chikarenko_EI@72to.ru

Т.Г. Анисимова, канд. фарм. наук, ассистент кафедры фармации Института фармации ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

AnisimovaTG@tyumsmu.ru

Эффективная внутренняя координация в процессах лекарственного обеспечения медицинских организаций важна для обеспечения оказания медицинской помощи. На основе анализа организационно-функциональной структуры получена характеристика процессов лекарственного обеспечения медицинских организаций Тюменской области. Исследование позволило выявить структурные и параметрические показатели фармацевтических подразделений медицинских организаций, особенности кадрового состава. Изучение коснулось организационных аспектов и функциональных компонентов лекарственного обеспечения медицинских организаций региональной системы здравоохранения. По результатам исследования подготовлена аналитическая справка, способствующая принятию управленческих решений

по совершенствованию лекарственного обеспечения медицинских организаций Тюменской области. Спроектировано Положение об аптеке для эффективности управления процессом обеспечения лекарственными препаратами лечебного процесса.

Ключевые слова: медицинская организация, обеспечение лекарственными препаратами, аптека медицинской организации.

Ранее существовавшая система обеспечения лекарственными препаратами (ЛП) лечебного процесса предполагала наличие в структуре лечебно-профилактического учреждения больничной аптеки при наличии 100 коек. Нормировались площади аптек, количество и состав фармацевтических специалистов [1].

Изменения законодательства в области обращения лекарственных средств (ЛС) позволило предприятиям оптовой торговли осуществлять поставки лекарственных препаратов (ЛП) в медицинские организации (МО) без наличия в них аптечных структур [2].

Нормативно-правовые акты повысили требования к процессам закупа, приёмки, хранения и отпуска ЛП, в том числе в МО [3].

Положение о лицензировании фармацевтической деятельности определяет хранение и отпуск ЛП, как виды работ (услуг), входящих в фармацевтическую деятельность, объектом для осуществления которой являются аптеки – структурные подразделения учреждений здравоохранения [4].

Таким образом, современная законодательная и нормативно-правовая база регулирования фармацевтической деятельности в госпитальном сегменте не определила значимость «больничных» аптек, недооценила их роль в лекарственном обеспечении медицинской организации, что требует изучения и анализа.

Цель исследования: изучение современных подходов к организации лекарственного обеспечения медицинских организаций Тюменской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов исследования использовались нормативно-правовые акты в области лекарственного обеспечения МО, результаты анкетирования фармацевтических специалистов, реестр лицензий на фармацевтическую деятельность, осуществляемую МО (оператор Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения), литературные источники.

Выбор объектов исследования явился частью плана исследования. Для определения объектов были выбраны МО, оказывающие

специализированную стационарную медицинскую помощь и медицинскую помощь в специализированных центрах с применением высоких технологий по Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области [5].

Используя электронный сервис «Единый реестр лицензий» официального сайта Росздравнадзора определено, что 19 МО предоставлена лицензия на фармацевтическую деятельность, в которых функционируют на правах структурных подразделений аптеки. Фармацевтическую деятельность с видами работ и услуг: хранение и отпуск ЛП осуществляют все аптеки, изготовление лекарственных препаратов сохранено только в пяти из них. Процесс организации лекарственного обеспечения изучался с использованием структурно-функционального метода, метода анализа и синтеза, контент-анализа, а также посредством социологического опроса с использованием анкет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В по данным исследования было установлено соотношение различных видов АО в общей структуре МО. В составе МО, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, аптеки готовых лекарственных форм (АГЛФ) составляют 64% от общего их числа у данного уровня МО, аптеки производственные с правом асептического изготовления ЛП занимают 27% и аптечные пункты составляют 9%. В медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь, преобладают АГЛФ и только 29% аптек являются производственными без права асептического изготовления ЛП.

Таким образом, фармацевтическую деятельность в МО Тюменской области осуществляют преимущественно аптеки ГЛФ, состав-

ляя более 50% от их общего числа. На долю производственных аптек приходится 30%. Аптечные пункты чаще представлены в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь (рис. 1).

Годовой объем финансовых средств на закуп лекарственных препаратов и количество ассортиментных позиций формируют нагрузку на аптеку. Изучение этих параметров для установления взаимосвязи между ними показало отсутствие явной корреляции параметров, что объясняется различным профилем специализации МО, уровнем потребности в отличающемся ассортименте лекарственных препаратов, стратегией закупок (рис. 2).

В рамках исследования проведён анализ взаимосвязи между площадями зон хранения ЛП и количеством ассортиментных позиций. Установлена общая тенденция увеличения площади зон хранения и объёма приобретаемых упаковок ЛП. Однако, аптеки, специализирующиеся на определённом ассортименте дорогостоящих ЛП для оказания высокотехнологических видов медицинской помощи, могут приобретать меньшее количество упаковок,

но требовать дополнительного пространства для соблюдения специальных условий хранения (контролируемая температура или защита от света). Некоторые расхождения позволяют также предположить различия в эффективности использования площадей или их дефицит. Зависимость между количеством коек и площадью аптеки позволяет планировать необходимое пространство для ее деятельности (рис. 3.).

В среднем 90% ассортиментных позиций составляют ЛП и МИ в соотношении 60:40, что требует профессиональной компетенции специалистов в определении потребности в них, формирования заявки на закуп для государственных нужд. Результаты анализа ассортиментных позиций аптек МО приведены в табл. 1.

Оценка уровня материально-технической оснащённости аптек отражена на рис. 4.

Большинство респондентов высокотехнологических центров (63%) положительно оценили оснащённость аптек, однако 70% респондентов специализированных МО считают ее удовлетворительной или неудовлетворительной из-за дефицита площадей.

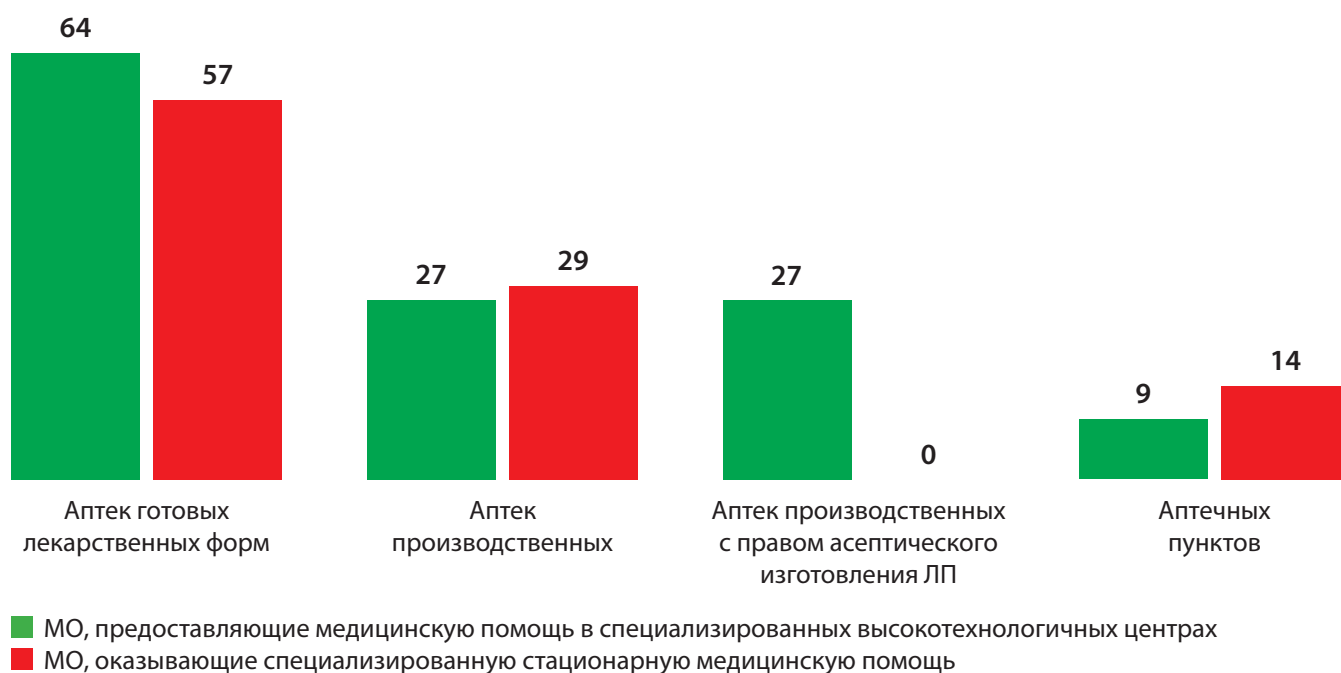
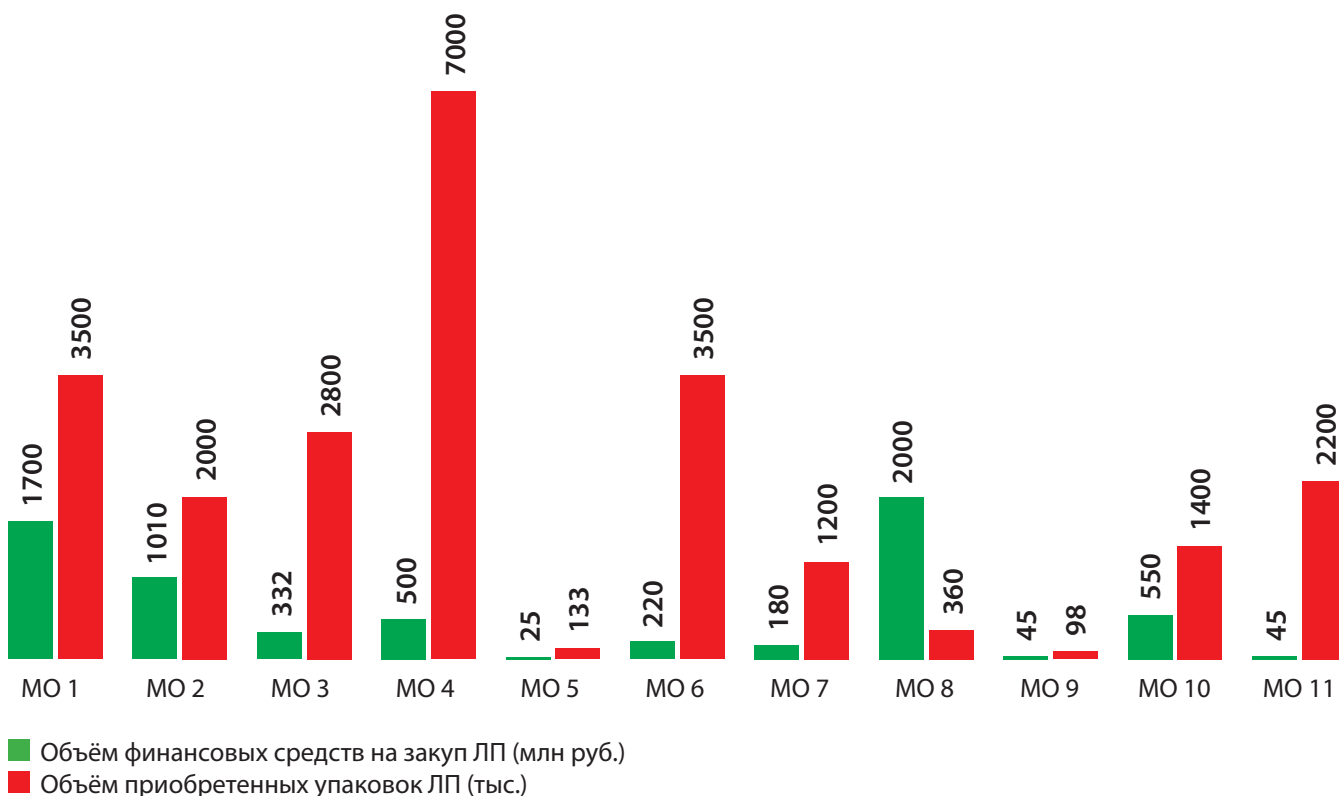


РИС. 1. Распределение видов аптечных организаций в структуре медицинских организаций (%)

МО, оказывающие специализированную стационарную медицинскую помощь



МО, оказывающие медицинскую помощь в специализированных высокотехнологичных центрах

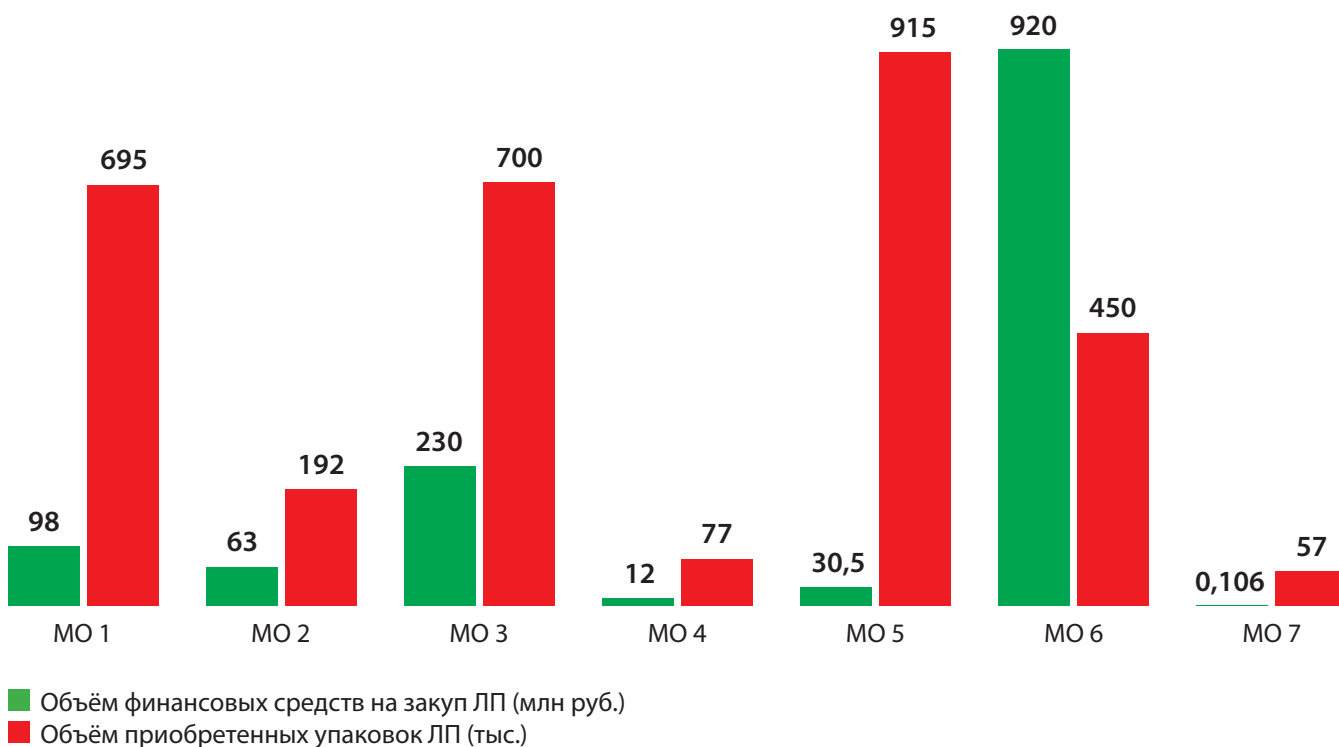
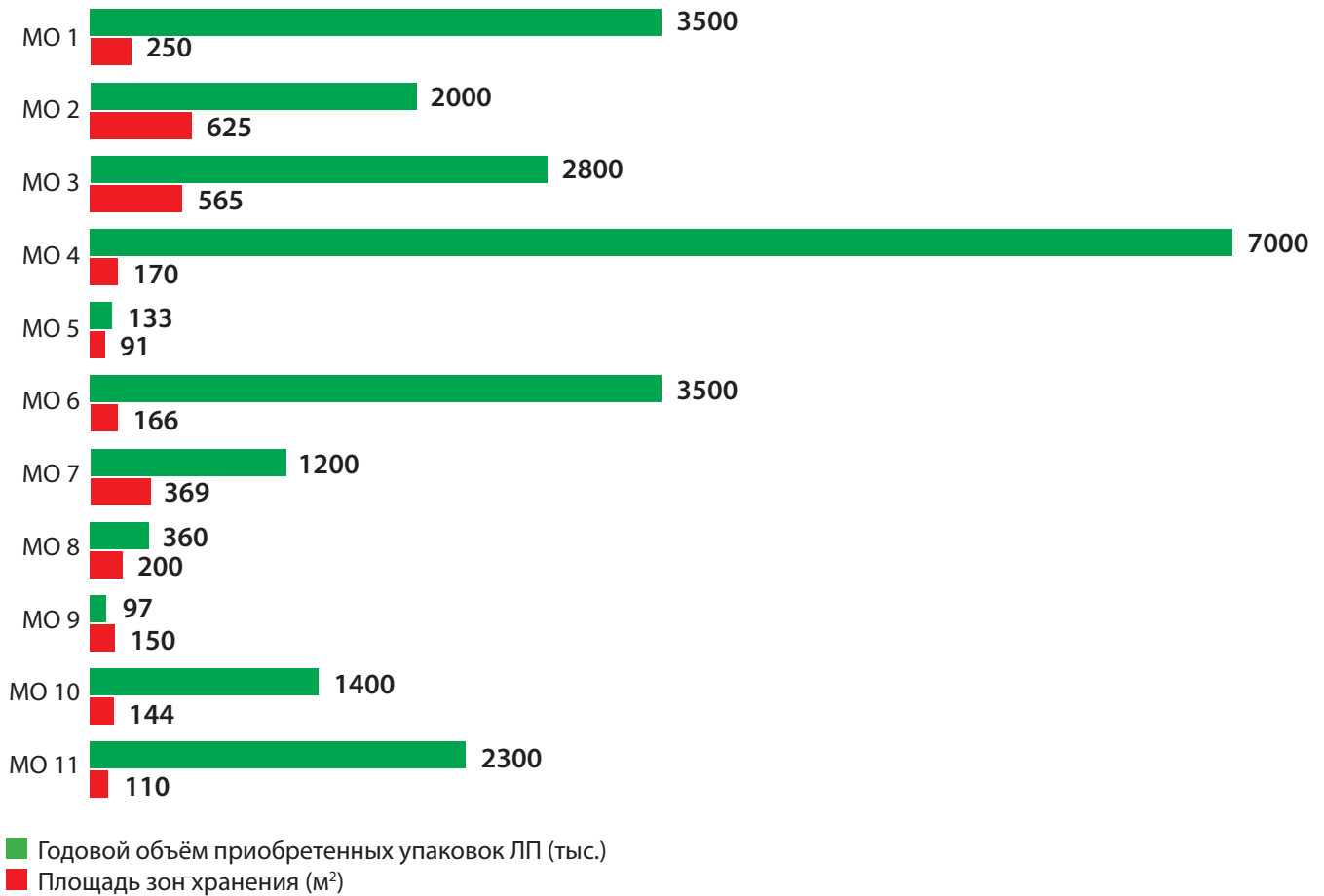


РИС. 2. Зависимость между годовым объёмом финансовых средств на закуп лекарственных препаратов и объёмом приобретённых упаковок

МО, оказывающие медицинскую помощь в специализированных высокотехнологичных центрах



МО, оказывающие специализированную стационарную медицинскую помощь

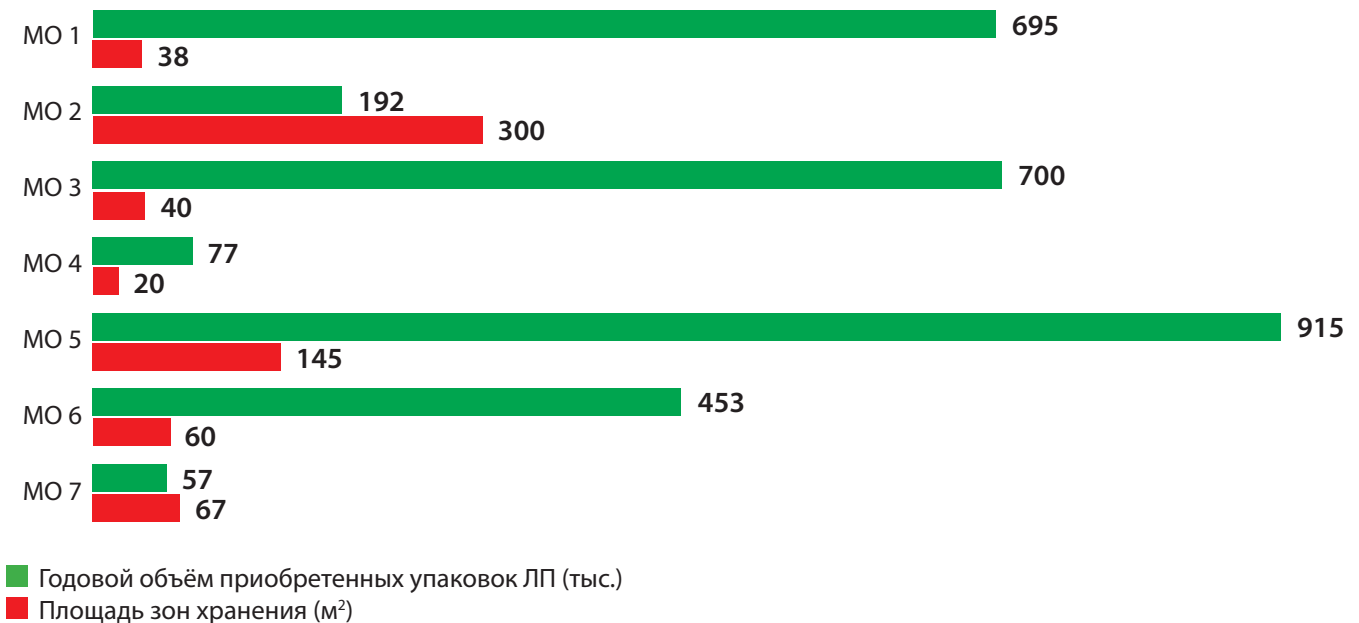


РИС. 3. Взаимосвязь между количеством упаковок лекарственных препаратов и площадью зон хранения

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ (%)**

МО, оказывающих медицинскую помощь в специализированных высокотехнологичных центрах			МО, оказывающие специализированную стационарную медицинскую помощь		
МО	Категория ассортимента		МО	Категория ассортимента	
	ЛП	МИ		ЛП	МИ
1	80	20	1	90	10
2	25	75	2	60	40
3	50	50	3	60	40
4	50	50	4	60	40
5	90	10	5	80	20
6	40	60	6	80	20
7	50	50	7	80	20
8	80	20	Среднее значение (%)	72,8	27,2
9	60	40			
10	20	80			
11	60	40			
Среднее значение (%)	55	45			

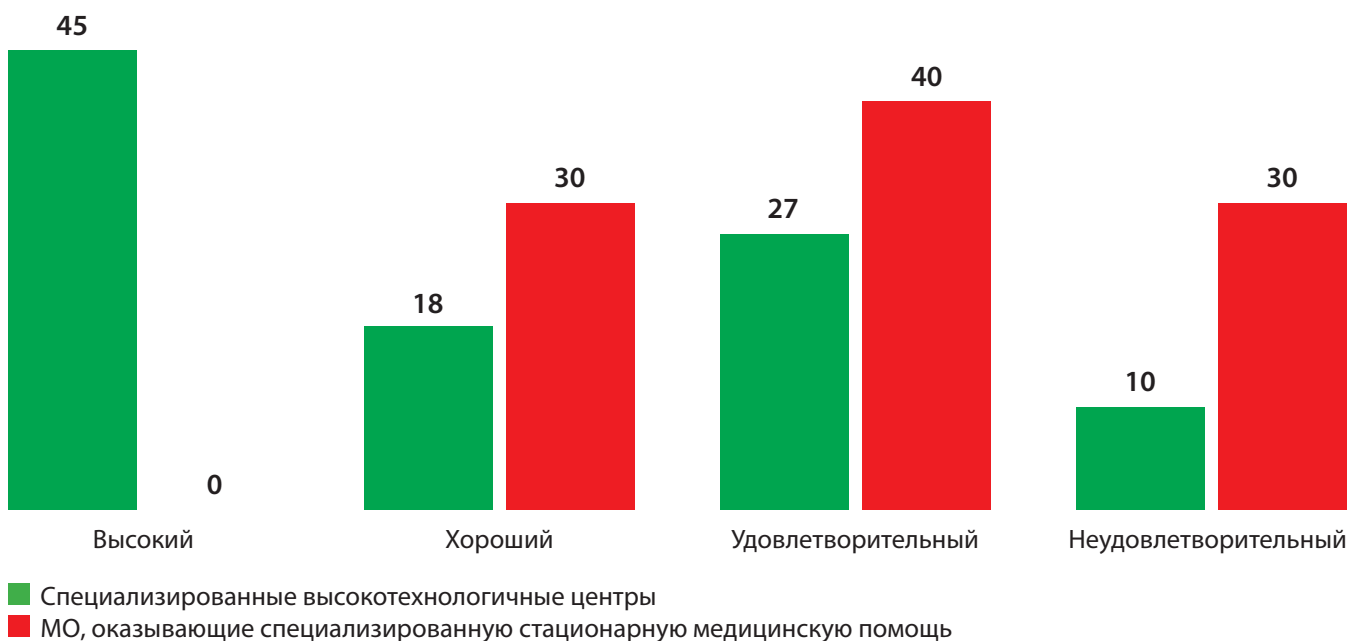


РИС. 4. Распределение респондентов по оценке уровня материально-технической оснащенности (%)

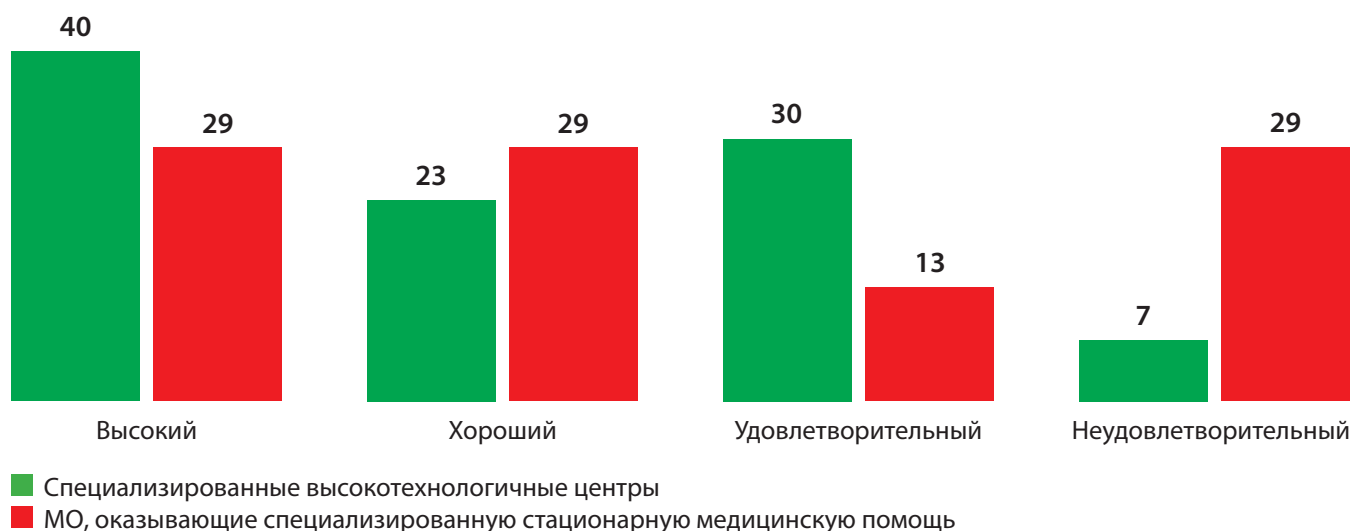


РИС. 5. Распределение респондентов по оценке уровня автоматизации основных процессов (%)

Опрос специалистов аптек по пяти-бальной шкале показал различный уровень автоматизации основных процессов лекарственного обеспечения МО. Респонденты (63%) аптек МО, оказывающих медицинскую помощь в специализированных центрах с применением высоких технологий, оценили уровень автоматизации основных процессов как «высокий» и «хороший», 30% – удовлетворительный, 7% – неудовлетворительный.

Специалисты аптек медицинских организаций, оказывающих специализированную стационарную медицинскую помощь, более низко оценили уровень автоматизации ключевых процессов. Около 30% опрошенных специалистов дали неудовлетворительную оценку уровню автоматизации (рис. 5).

Различная оценка специалистами уровня автоматизации аптек МО может быть связана с различной степенью адаптации функционала программного продукта «1С: «Медицина». Респонденты указали, что адаптация данного продукта к деятельности аптек могла бы значительно оптимизировать их работу.

Анализ кадрового состава аптек МО позволил определить его характеристику. Специалистами являются 76% сотрудников аптек. Соотношение специалистов со средним и высшим фармацевтическим образованием составляет

1:3. Средний возраст – 49 лет, 29% из них имеют квалификационную категорию (табл. 2).

Дефицит кадров испытывают 45% аптек, при этом наблюдается недостаток фармацевтов, провизоров-аналитиков. Респонденты связывают это с загруженностью аптек, проблемой привлечения специалистов, отсутствием единых требований к номенклатуре и штатам. Проблема кадров связана не только с их дефицитом, но и не соответствием номенклатуры должностей, что порождает проблему при прохождении аккредитации, аттестации на квалификационную категорию.

С использованием метода анкетирования проведена оценка значимости функций аптек МО. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Респонденты высоко оценены традиционные функции аптек медицинских организаций в настоящем периоде и на перспективу, за исключением изготовления лекарств, вместе с тем 82% специалистов и 60% соответственно считают необходимостью сохранения этой функции в аптеках МО. По их мнению, полный отказ от аптечного изготовления ЛП может стать серьезной проблемой, требующей всестороннего анализа (80% аптек МО прекратили изготовление ЛП при наличии этого вида работ в лицензии).

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КАДРОВОГО СОСТАВА АПТЕК МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

МО	Общая штатная численность	Количество штатных единиц, их них		Доля специалистов от общей штатной численности (%)	Средний возраст	Доля специалистов, имеющих квалификационную категорию (%)	Потребность в штатных единицах, в том числе		
		Фармацевтов	Провизоров				Фармацевтов	Провизоров-аналитиков	
1	18	4	9	72	51	23	1	-	
2	22	2	15	77	52	47	1	-	
3	8	3	4	88	37	0	-	-	
4	15	4	5	60	40	22	-	-	
5	12	4	6	83	48	90	-	-	
6	13	3	6	69	50	0	1	1	
7	11	2	5	64	45	0	2	-	
8	15	-	7	47	45	43	-	-	
9	3	-	3	100	45	67	2	-	
10	5	-	4	80	40	0	-	1	
11	5	-	4	80	49	25	-	-	
Средние значения	12	22	68	75	46	29	7	2	
								45% аптек испытывают дефицит кадров	
								В соотношении 1:3	

Окончание таблицы 2

МО, оказывающие специализированную стационарную медицинскую помощь									
МО	Общая штатная численность	Количество штатных единиц, их них		Доля специалистов от общей штатной численности (%)	Средний возраст	Доля специалистов, имеющих квалификационную категорию (%)	Потребность в штатных единицах, в том числе		
		Фармацевтов	Провизоров				Фармацевтов	Провизоров-аналитиков	
1	3	-	3	100	40	0	-	-	
2	5	2	1	60	54	0	-	1	
3	2,5	0,5	2	100	55	40	-	1	
4	1,5	0,5	1	100	56	0	2	-	
5	4	1	3	100	56	50	-	1	
6	5	-	5	100	42	20	-	-	
7	7	2	4	85	51	33	-	-	
Средние значения	12	0,8 (1)	2,7 (3)	78	51	20	2	3	
		В соотношении 1:3		57% аптек испытывают дефицит кадров					

АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ФУНКЦИЙ АПТЕК, ОЦЕНЕННЫЙ РЕСПОНДЕНТАМИ (%)

Функция, выполняемая аптекой	Специализированные высокотехнологические центры		МО, оказывающие специализированную стационарную медицинскую помощь	
	Оценка функции по 5 б. шкале	Доля респондентов, присвоивших оценку (%)	Оценка функции по 5 б. шкале	Доля респондентов, присвоивших оценку (%)
Планирование потребности в ЛП, МИ	5	100	4	40
			5	60
Обеспечение ЛП и МИ (приёмка, хранение, отпуск в отделении)	5	100	5	100
Участие в государственных закупках (формирование аукционной заявки или другой операции)	5	100	5	100
Информирование медицинских работников по вопросам обращения ЛС	5	100	5	100
Изготовление ЛП для обеспечения отдельной МО	1	18	1	40
	4	9	4	30
	5	73	5	30

ВЫВОДЫ

По результатам исследования подготовлен аналитический отчёт и проект Положения об аптеке – структурном подразделении медицинской организации, которые представляют собой основу для осуществления руководителями медицинских организаций решений, направленных на повышение эффективности функционирования аптечных подразделений. Эти данные обладают практической значимостью, позволяя принимать управленческие решения по совершенствованию

лекарственного обеспечения медицинских организаций Тюменской области и эффективности функционирования их аптек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бреднева, Н.Д. Роль аптеки медицинской организации в лекарственном обеспечении пациентов / Н.Д. Бреднева, Т.А. Угрюмова, Г.И. Кирушок, В.В. Мельникова // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – №2. – С. 102–108.

2. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2010. – №16. – Ст. 1815.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.08.2016 г. №646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/> (Дата обращения: 17.09.2024)
4. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2022 № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/> (Дата обращения: 17.09.2024).
5. Постановление Правительства Тюменской области от 29.12.2021 № 921-н «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/> (Дата обращения: 17.09.2024).

ANALYSIS OF THE MODERN ORGANIZATIONAL AND FUNCTIONAL STRUCTURE OF MEDICAL ORGANIZATIONS IN THE TYUMEN REGION IN THE CONTEXT OF DRUG SUPPLY

T.A. Ugryumova, N.D. Bredneva, N.P. Firsenko, E.I. Chikarenko, T.G. Anisimova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Effective internal coordination in the drug supply processes of medical organizations is important for ensuring quality medical care. Based on the analysis of the organizational and functional structure, characteristics related to the drug supply processes of medical organizations in the Tyumen region were obtained. The study revealed features of the personnel composition, as well as structural and parametric indicators of pharmaceutical units within these healthcare institutions. The study addressed organizational aspects and functional components of drug supply to medical organizations within the regional system. Based on the research results, an analytical report was prepared to facilitate management decisions on improving drug supply to medical organizations in the Tyumen region. The designed Pharmacy Regulations serve as a basis for their managers to issue directives aimed at improving the efficiency of pharmacy structures.

Keywords: medical organization, drug supply, hospital pharmacy

УДК 339.144:615

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.47.93.007>

ФИНАНСОВЫЙ АНАЛИЗ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБОРАЧИВАЕМОСТИ ЗАПАСОВ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

И.А. Занина, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия
irin-zanina@yandex.ru

А.С. Черникова, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры прикладного и математического анализа ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

М.В. Прохоров, студент 4-го курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, Россия

В работе представлены результаты анализа оборачиваемости товарных запасов в аптечных организациях Воронежской области. Замедление товарооборачиваемости свидетельствует о неэффективной закупочной деятельности аптечной организации или неправильной ассортиментной политике и увеличивает долю неликвидных товаров. Учитывая высокую значимость показателя оборачиваемости для анализа и планирования деятельности аптечной организации, для оценки конкурентной позиции организации на отраслевом рынке рассчитана региональная товарооборачиваемость для 30 выбранных аптечных организаций, разделенных на группы по критерию количества мест осуществления деятельности. Авторами установлено, что изменение показателя товарооборачиваемости не оказывает достоверного влияния на прибыльность организаций.

Ключевые слова: аптечная организация, оборачиваемость, товар

Деятельность аптечных организаций неразрывно связана с наличием товарных запасов, поэтому в финансовом анализе ключевым количественным показателем деловой

активности аптечной организации является оборачиваемость запасов, или товарооборачиваемость, характеризующая длительность периода реализации товарных ресурсов, в течение которого товары трансформируются в денежную массу. Анализ деловой активности заключается в исследовании динамики оборачиваемости. Замедление товарооборачиваемости, как правило, свидетельствует о неэффективной закупочной деятельности аптечной организации или неправильной ассортиментной политике. Чем быстрее оборачиваемость товаров, тем интенсивнее организация использует запасы, и меньше риски образования неликвидных товаров. Однако оборачиваемость сильно зависит от отраслевых особенностей и временного фактора. По отчетным данным Федеральной службы государственной статистики, в 2009–2016 гг. среднее значение оборачиваемости товарных запасов в оптовом сегменте национального рынка составило 11 дней. Самая низкая продолжительность оборота была в секторе колбасных изделий – 3 дня, в целом в розничной торговле средняя продолжительность оборачиваемости не превышала 33 дней. В 2020–2023 гг. запасы товаров в организациях розничной торговли в днях продажи составили в среднем

40 дней [1,2]. В то же время для розничного сегмента фармацевтического рынка допустимой считается оборачиваемость в пределах 90 дней – товары с оборачиваемостью более 90 дней признаются неликвидными [3].

Хотя значение оборачиваемости нельзя считать показателем финансовой эффективности работы организации, ее прибыльности, часто встречаются результаты исследований, согласно которым у организаций торговли одной отрасли оборачиваемость запасов оказывает прямое влияние на рентабельность и абсолютную сумму прибыли [4].

Учитывая высокую значимость показателя товарооборотности в анализе и планировании деятельности организаций торговли, актуальным представляется анализ региональной отраслевой товарооборотности аптек организаций.

Целью настоящего исследования явилось определение отраслевого показателя товарооборотности аптек организаций на примере Воронежской области.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Теоретико-методологическую основу работы составили современные положения финансового анализа и фармацевтической науки. Объектом исследования выступила бухгалтерская отчетность 30 аптек организаций, осуществляющих деятельность на территории Воронежской области. Источниками информации служили данные реестра лицензий территориального органа Росздравнадзора по Воронежской области по состоянию на 01.03.2024, а также данные информационного ресурса бухгалтерской (финансовой) отчетности <https://vo.nalog.ru> за 2018–2023 гг. В процессе исследования использованы общенаучные и экономико-математические методы. Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программы Microsoft Office Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе данных реестра лицензий территориального органа Росздравнадзора по Воронежской области осуществлена выборка 30 аптек организаций (с указанием для каждой количества мест осуществления деятельности) по следующим критериям:

- ИНН организации зарегистрирован в Воронежской области;
- действующая лицензия на осуществление фармацевтической деятельности в 2018–2023 гг.

Первоначально из банка финансовой отчетности для каждой из 30 выбранных организаций обобщены годовые данные об остатках товарных запасов на начало и конец года, себестоимости продаж и прибыли за период с 2018-го по 2023 г. и для каждой аптечной организации рассчитаны показатели оборачиваемости запасов по годам и в динамике. Для достижения поставленной цели исследования, учитывая особенности анализа и планирования экономических показателей аптек организаций и отраслевую специфику рынка, предложено проверить гипотезу о наличии связи между товарооборотностью и прибылью аптечной организации.

В рамках факторного анализа установлено, что из 30 АО только у 12 прослеживается корреляция товарооборотности с размером прибыли, однако в 40% случаев наблюдается прямая связь (динамика товарооборотности такая же, как и величины прибыли), а в 60% случаев – связь обратная (динамика товарооборотности обратна динамике величины прибыли). Интересно, что в 2018 и 2019 годах наблюдалась обратная связь величины прибыли от количества мест осуществления деятельности, но уже с 2020 г. подобная корреляция отсутствует. Из полученных данных следует, что связь между товарооборотностью и величиной прибыли выявить не удалось (табл. 1).

Таблица 1

**ДААННЫЕ ДЛЯ АНАЛИЗА КОРРЕЛЯЦИИ ТОВАРООБОРАЧИВАЕМОСТИ С ВЕЛИЧИНОЙ ПРИБЫЛИ
ИССЛЕДУЕМЫХ АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ**

ООО	Товарооборачиваемость, дни						Прибыль, тыс. руб.						Кол-во мест	К корре- ляции
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
ООО №1	314	47	34	10	5		103	94	8	313	394		1	-0,383
ООО №2	15	6	7	6	9		58	61	65	73	64		2	-0,653
ООО №3	30	32	13	19	13		-2496	-1420	2460	2148	3867		1	-0,953
ООО №4	62	71	71	136	17		7163	-11341	-4702	170	1160		14	-0,096
ООО №5	20	15	17	19	21		856	8605	6201	6194	3500		4	-0,830
ООО №6	31	28	21	25	26	31	-15	-184	-81	-14	31	17	1	0,199
ООО №7	68	46	30	32	30		131	178	658	-45	44		1	-0,172
ООО №8	33	34	32	39	33		4165	3259	1480	-1604	1969		2	-0,775
ООО №9	71	64	68	55	41		3254	6343	8642	7057	425		10	0,579
ООО №10	46	43	41	44	48		285	1687	8010	9856	3077		10	-0,491
ООО №11	50	46	46	49	50		610	3555	6530	3097	1825		18	-0,840
ООО №12		33	46	59	52			6675	844	232	-26072		6	-0,440
ООО №13	41	41	45	55	60		-7761	21352	28688	22796	5777		33	0,038
ООО №14			61	63	68	82			48191	11094	10976	2677	12	-0,678
ООО №15		33	30	60	70			-28662	-4575	6701	10250		6	0,788

Окончание таблицы 1

ООО	Товарооборачиваемость, дни						Прибыль, тыс. руб.						Кол-во мест	К корре- ляции
	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
ООО №16	22	29	53	62	74		-47099	-62801	-31242	-18454	-4628		100	0,933
ООО №17		69	78	81	77		-14799	616	97	-1126			7	0,954
ООО №18	108	107	87	82	79	64	-417	-15449	57	579	661	-211	1	-0,568
ООО №19	37	37	34	63	80	73	2555	-5168	98	-454	583	1276	1	0,286
ООО №20			64	70	82			23444	7573	6085			12	-0,804
ООО №21	65	71	89	96	86		-8657	-11733	699	1109	-908		10	0,922
ООО №22	92	91	87	88	87		23313	15349	29813	35105	15526		23	-0,307
ООО №23	212	60	65	70	173		2702	15030	13026	15040	10396		3	-0,919
ООО №24	90	150	119	153	180		-121	-12	-1	-177	-92		1	-0,066
ООО №25	196	271	186	168	339	482	-2652	-817	418	279	361	468	1	0,353
ООО №26				141	120	105				-4005	-1727	-508	2	-0,997
ООО №27			85	71	227	255			1777	4910	1074	318	3	-0,808
ООО №28			130	36	44	40			-526	374	-610	3818	4	-0,426
ООО №29				59	69	63				-120	2567	2757	1	0,766
ООО №30	33	74	11	12	16		44	99	83	0	101		3	0,384

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДНЕЙ
ТОВАРОБОРАЧИВАЕМОСТИ
ДЛЯ ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП АПТЕЧНЫХ
ОРГАНИЗАЦИЙ**

Группы	ООО	Средняя товарообра- чиваемость, дни
1 (1 место осу- ществления деятельности)	ООО № 1	91
	ООО №18	
	ООО № 7	
	ООО № 3	
	ООО №29	
	ООО № 6	
	ООО №19	
	ООО №24	
2 (2–9 мест осу- ществления деятельности)	ООО № 2	77
	ООО № 8	
	ООО №26	
	ООО №23	
	ООО №27	
	ООО №30	
	ООО № 5	
	ООО №28	
	ООО №12	
	ООО №15	
ООО №17		
3 (10–35 мест осуществления деятельности)	ООО № 9	60
	ООО №10	
	ООО №21	
	ООО №14	
	ООО №20	
	ООО № 4	
	ООО №11	
	ООО №22	
ООО №13		
4 (100 мест осуществления деятельности)	ООО №16	74

Таким образом, расчет отраслевой товарооборачиваемости методом группировки аптечных организаций по показателю прибыли и формирование прогнозов оборачиваемости является невозможным.

Учитывая значительный интервал количества мест осуществления деятельности аптечных организаций (от 1 до 100), для сопоставимости результатов целесообразно осуществлять расчет товарооборачиваемости, распределив исследуемую совокупность объектов на группы по признаку количества мест деятельности. Методом группировки по указанному признаку выделены 4 статистические группы аптечных организаций, и для каждой группы рассчитана средняя товарооборачиваемость (табл. 2).

Как следует из полученных результатов, наилучший показатель товарооборачиваемости наблюдается у аптечных организаций с 10–35 местами осуществления торговли, а самый длительный период нахождения запасов в организации отмечен для компаний с одним местом торговли.

Для эффективного управления, достижения целевых финансовых показателей важен трендовый анализ товарооборачиваемости в сравнении с предыдущими периодами. В ходе настоящего исследования проведен динамический анализ показателя товарооборачиваемости в разрезе выделенных групп. Установлено, что в первой группе из 9 аптечных организаций 6 имеют положительный тренд к снижению или стабилизации оборачиваемости товаров, во второй группе аналогичная тенденция отмечена для 8 из 11 организаций, в третьей группе наиболее стабильные значения товарооборачиваемости выявлены для 5 из 9 организаций, в четвертой группе у единственного представителя отмечен рост показателя. На рис. 1 в качестве примера приведен анализ стабильности или снижения показателя товарооборачиваемости аптечных организаций первой группы.

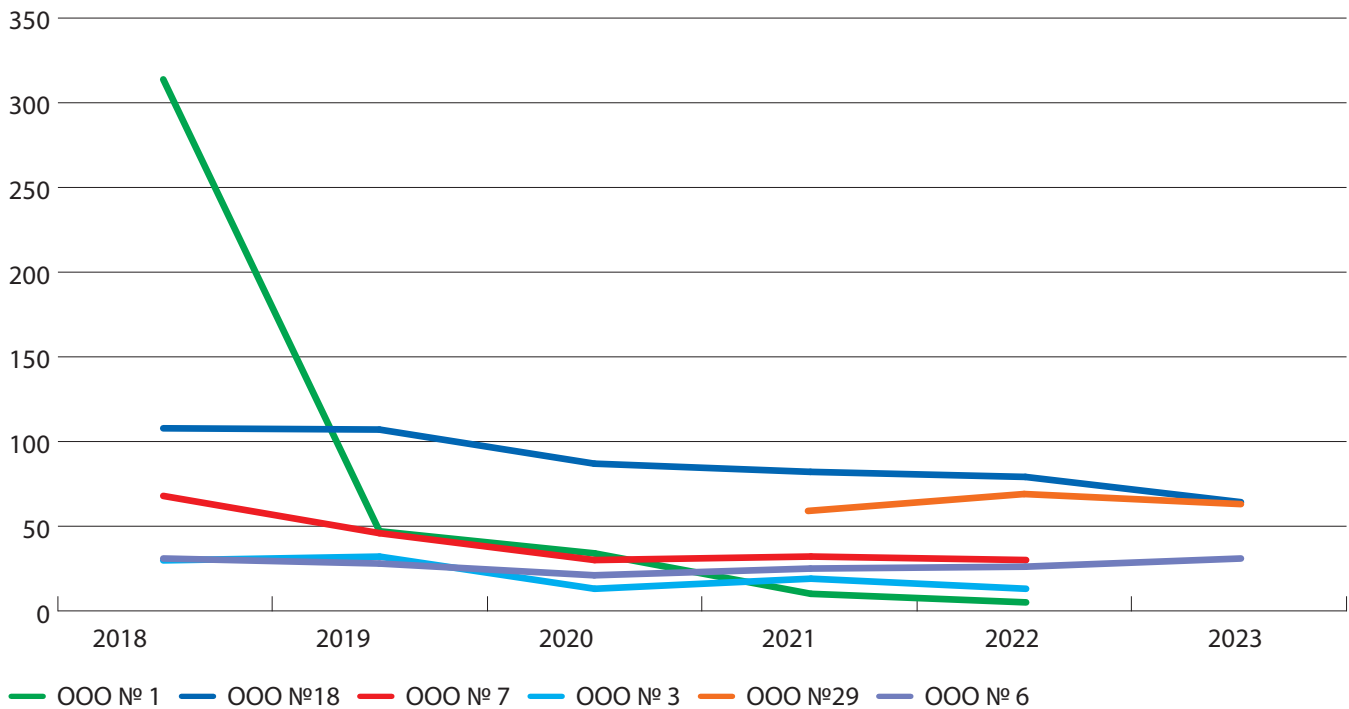


РИС. 1. Анализ стабильности (снижения) товарооборачиваемости аптечных организаций первой группы

Таким образом, в 63% случаев выявлена положительная тенденция стабильности (снижения) товарооборачиваемости с более выраженным ее доминированием во второй группе.

ВЫВОДЫ

Анализ данных финансовой отчетности позволил рассчитать отраслевую региональную товарооборачиваемость для аптечных организаций, показывающую эффективность аптечных продаж. С помощью динамического анализа построен временной ряд изменения показателя оборачиваемости для каждой аптечной организации из выборки и определена тенденция его изменения. Сравнительный анализ позволил рассчитать средние значения товарооборачиваемости для выделенных статистическим методом групп организаций, что обеспечило сопоставимость компаний в рамках одной отрасли. Установлено, что критическое значение оборачиваемости

наблюдается для юридических лиц, имеющих одно место осуществления деятельности. В целом отмечена тенденция к стабильности (снижению) исследуемого показателя. Полученные результаты составляют основу управления товарными запасами, в том числе оценки рыночной деловой активности и резервов высвобождения оборотных средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Маклаков Г.В. Влияние времени на эффективность товарного обращения / Г.В. Маклаков // ЦИТИСЭ. – 2016. – №3 (7).
2. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики <https://rosstat.gov.ru/search?q=%D0%B7%D0%B0%D0%BF%D0%B0%D1%81%D1%8B+%D1%82%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%80%D0%BE%D0%B2>
3. Лисовский П.А. Аптека в плюсе. Под редакцией Г.В. Иноземцева / П.А. Лисовский – М.: ООО «Бионика Медиа», 2018. – 256 с.

4. Савельева Л.А. Факторный анализ товарооборотачиваемости в организациях потребительской кооперации Новосибирской области / Л.А. Савельева // Вестник Белгородского университета кооперации, экономики и права. – 2011. – №2(38). – С. 332–338.
5. Штокаленко В.Р. Анализ структуры товарооборота и товарооборотачиваемости России / В.Р. Штокаленко, В.Ю. Голик, Н.Р. Зиятдинова // Национальные экономические системы в контексте трансформации глобального экономического пространства: сборник научных трудов / Под общей редакцией З.О. Адамановой. – Симферополь: ООО «Издательство Типография «Ариал», 2023.
6. Яковлев К.С. Значение показателя товарооборотачиваемости в оценке деятельности торговой организации / К.С. Яковлев, Я.В. Белгородцева, В.С. Кондраткова // Инновационное развитие экономики: российский и зарубежный опыт: сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, Волгоград, 8 мая 2019 года. – Волгоград: ООО «Агентство международных исследований», 2019. – С. 121–124.
7. Чиркова А.Р. Подход к управлению запасами на предприятии малого и среднего бизнеса / А.Р. Чиркова, А.А. Бессонова // Интерна-ука. – 2020. – №17–2(146). – С. 76–78.

FINANCIAL ANALYSIS OF REGIONAL INVENTORY TURNOVER RATIOS OF PHARMACY ORGANIZATIONS

I.A. Zanina, A.S. Chernikova, M.V. Prokhorov

Voronezh State University, Voronezh, Russia

The paper presents the results of an analysis of inventory turnover in pharmacy organizations in the Voronezh region. A slowdown in turnover ratio indicates ineffective purchasing activities of a pharmacy organization or incorrect assortment policy and increases the share of illiquid goods. Considering the high importance of the turnover ratio for analyzing and planning the activities of a pharmacy organization, to assess the competitive position of the organization in the industry market, regional turnover was calculated for 30 selected pharmacy organizations, divided into groups according to the criterion of the number of places of activity. The authors found that changes in the turnover ratio do not have a significant impact on the profitability of organizations.

Keywords: pharmacy organization, turnover, product

УДК 614.283

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.51.20.008>

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ РЕЦЕПТОВ И СХЕМ ОТПУСКА НЕКОТОРЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н.Ю. Порсева, канд. фарм. наук, доцент ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь

p9124909966@yandex.ru

А.В. Солонина, доктор фарм. наук, профессор ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь

soloninina@mail.ru

Е.Л. Вьюгова, канд. фарм. наук, главный специалист-эксперт отдела мониторинга и контроля обращения лекарственных средств Территориального органа Росздравнадзора по Пермскому краю, г. Пермь

vyugovael@reg59.roszdravnadzor.ru

О.Н. Дворская, доктор фарм. наук, доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

dvoksnik@gmail.com

В статье представлены результаты изучения стандартных операционных процедур аптечных организаций по рецептурному отпуску лекарственных препаратов. Предложены алгоритмы фармацевтической экспертизы рецептов и отпуска лекарственных препаратов из групп антипсихотических средств, анксиолитиков, снотворных и седативных средств, антидепрессантов, которые при выписывании рецептов имеют наибольшее число нарушений.

Ключевые слова: антидепрессанты, анксиолитики, антипсихотические средства, снотворные и седативные средства, фармацевтическая экспертиза рецепта, правила отпуска

Приоритетная задача государственной политики России в сфере обращения лекарственных средств – повышение качества

оказания лекарственной помощи населению. Важным направлением деятельности аптечных организаций (АО) является отпуск лекарственных препаратов (ЛП), при осуществлении которого должны соблюдаться требования действующего законодательства РФ [1].

Проблема нарушений при отпуске ЛП продолжает оставаться актуальной, что подтверждается результатами проверок Федеральной службы по контролю в сфере здравоохранения, исследованиями ряда авторов, а также проведенным изучением оформления рецептов на их соответствие установленным правилам [2–6].

Результаты проведенных ранее исследований на примере анксиолитиков (код N05B), антидепрессантов (код N06A), антипсихотических (код N05A), снотворных и седативных (код N05C) средств, не подлежащих предметно-количественному учету, показали, что более

половины рецептов (53,6%), которые находились на хранении в АО, были выписаны с нарушениями [3].

Данный факт подтверждает, что нарушения допускают не только медицинские работники при выписывании рецептов, но и специалисты АО, отпускающая ЛП по неправильно оформленным рецептам. Такая ситуация, возможно, связана с динамично меняющимся законодательством в сфере обращения лекарственных средств, несвоевременной информированностью работников системы здравоохранения об обновлениях нормативных правовых актов и др.

В своей профессиональной деятельности фармацевтические работники должны руководствоваться правилами надлежащей аптечной практики, осуществляя процесс отпуска ЛП согласно утвержденной стандартной операционной процедуре (СОП), а руководителями АО до сведения работников должна доводиться информация об изменениях законодательства, в том числе о правилах отпуска ЛП [7].

Следует отметить, что нарушение правил отпуска ЛП негативно сказывается на качестве оказания соответствующей фармацевтической услуги, а также является нарушением лицензионных требований, что подтверждает целесообразность изучения СОП, содержащих требования к отпуску рецептурных ЛП, и необходимость разработки мероприятий по минимизации возникновения рисков, связанных с обращением лекарственных средств.

Цель работы – анализ СОП аптечных организаций по рецептурному отпуску ЛП, разработка алгоритма фармацевтической экспертизы рецептов и схем отпуска антипсихотических средств (код N05A), анксиолитиков (код N05B), снотворных и седативных средств (код N05C), антидепрессантов (код N06A), не подлежащих предметно-количественному учету.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе исследования изучались нормативные правовые документы по оформлению рецептурных бланков и отпуску ЛП, СОП по отпуску ЛП. Для изучения содержания СОП, содержащих требования к отпуску рецептурных ЛП в АО, нами был сделан запрос в АО, представленные на фармацевтическом рынке г. Перми и Пермского края, Челябинской, Кировской, Свердловской областей, Республики Башкортостан, Удмуртской Республики. В исследовании, проведенном в 2020–2022 годах, приняли участие 18 аптечных сетей, относящихся как к крупным аптечным сетям (более 2000 АО), так и небольшим региональным (не более 3 АО).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе СОП по отпуску ЛП нами было установлено, что они разработаны и утверждены во всех аптечных сетях, однако представляют собой объемный и трудный для восприятия информации текстовый документ, содержание которого практически дублирует приказы Минздрава России, регламентирующие порядок оказания фармацевтических услуг в части требований к оформлению рецептурных бланков, отпуску ЛП, действий с неправильно оформленными рецептами, хранению рецептов в АО и др. В некоторых СОП есть отдельный раздел, включающий «Алгоритм действий фармацевтического работника при выполнении процедуры отпуска ЛП по рецепту», однако и он представлен в виде текста, что затрудняет его использование в практической деятельности.

По нашему мнению, гораздо более удобным и наглядным при формировании СОП является более сжатое представление информационного материала в виде таблиц, схем или алгоритмов рабочих шагов при описании порядка

осуществления процессов, так как схематичная подача информации легче воспринимается специалистами АО.

Кроме того, анализ СОП показал, что в них не всегда содержится актуализированная информация, соответствующая действующим нормативным правовым актам, регламентирующим порядок отпуска ЛП. Так, не во всех СОП отражены изменения правил при оформлении рецептов, а также порядка отпуска ЛП из АО, в том числе: возможность указывать в рецепте наименование ЛП не только на латинском, но и на русском языке; необходимость указания способа введения ЛП; отсутствие требования заверять печатью медицинского работника надписи «По специальному назначению» для рецептов №107-1/у на бумажном носителе со сроком действия до 1 года и др. [9].

С целью оказания методической помощи работникам АО и предотвращения нарушений при отпуске ЛП нами разработаны алгоритм проведения фармацевтической экспертизы рецептов и схемы отпуска для антипсихотических средств (код N05A), анксиолитиков (код N05B), снотворных и седативных средств (код N05C), антидепрессантов (код N06A), не подлежащих предметно-количественному учету, так как при назначении и отпуске этих групп препаратов было выявлено наибольшее количество нарушений в оформлении рецептов [3].

В алгоритме представлены этапы проведения фармацевтической экспертизы рецептов работником АО, включающие:

- соответствие формы рецептурного бланка выписанному ЛП;
- наличие и правильность оформления реквизитов в рецепте (штампа МО; даты выписки рецепта и др.); необходимо отметить, что Минздрав России «считает возможным не указывать дату выписки (дату оформления) рецепта на ЛП в штампе МО», так как форма бланка №107-1/у содержит дату оформления рецепта отдельной строкой [10];

- регламентированное количество наименований ЛП на рецептурном бланке формы №107-1/у (одно наименование);
- особенность оформления рецепта при увеличении срока его действия до 1 года и др. (рис. 1).

В схемах содержится информация:

- о случаях, когда отпуск ЛП возможен, либо невозможен, и действиях фармацевтического работника при осуществлении отпуска ЛП;
- о действиях фармацевтического работника при отпуске ЛП из АО (предложение пациенту всех МНН (ТН) производителей ЛП данной группы, имеющихся в наличии в АО, в первую очередь о ЛП нижнего ценового сегмента; перерасчете ЛП на курсовую дозу в случае дозировки меньше указанной в рецепте; возможности деления вторичной потребительской упаковки ЛП [11]);
- о необходимых отметках на рецептах (отметки об отпуске ЛП; о порядке отпуска в случае отличия дозировки, имеющейся в аптеке, от указанной в рецепте, указание Ф. И. О. медицинского работника при согласовании отпуска ЛП в большей дозировке, чем указано в рецепте, и единовременном отпуске всего количества ЛП по рецепту со сроком действия до 1 года);
- о соблюдении установленных требований при выявлении нарушений в оформлении рецепта медицинским работником (регистрация рецепта в специальном журнале, погашение штампом «Рецепт недействителен» и возвращение пациенту, информирование о данном факте руководителя соответствующей МО) и др. (рис. 2 и 3).

ВЫВОДЫ

Использование предложенного алгоритма проведения фармацевтической экспертизы и схем отпуска антидепрессантов (код N06A),

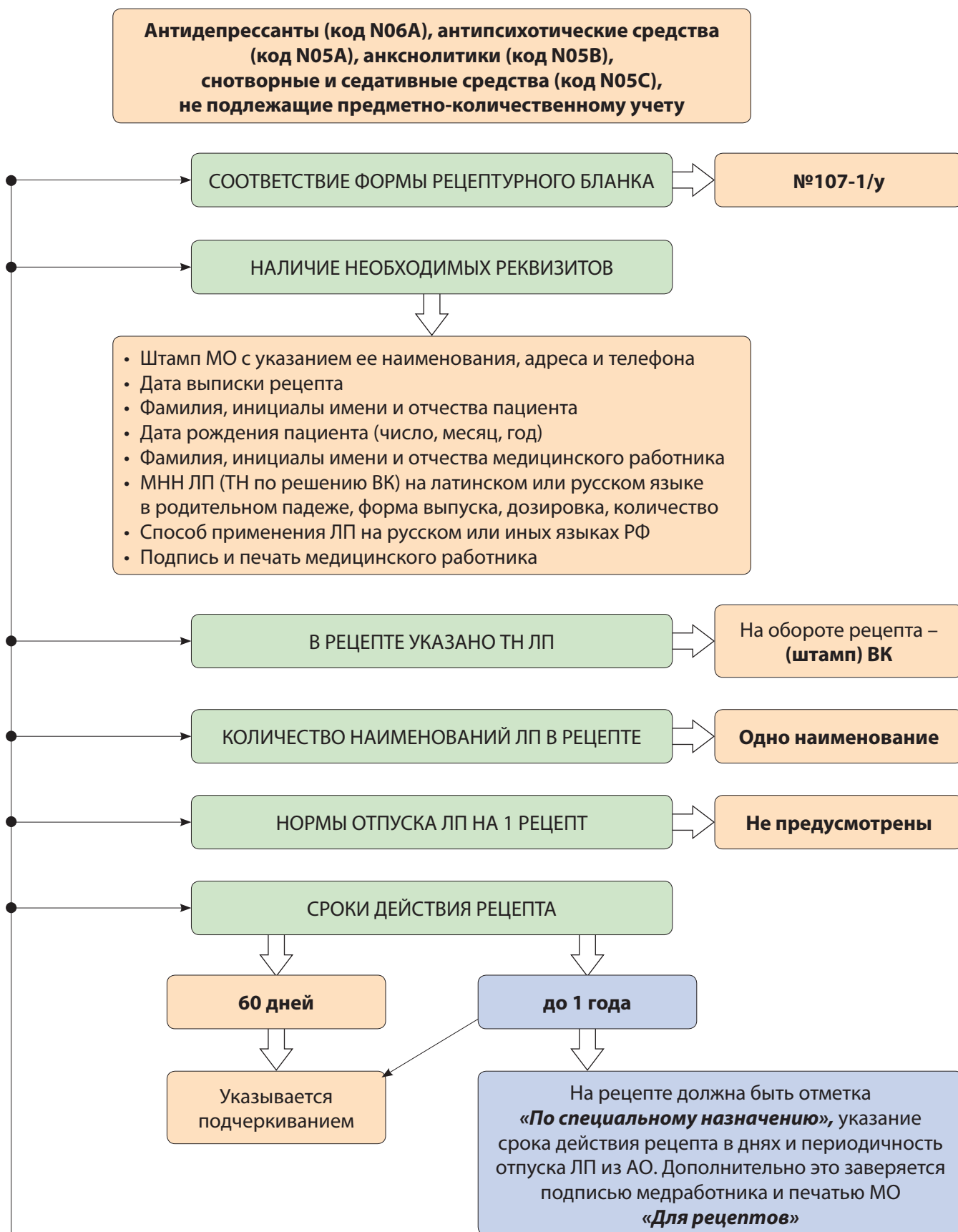


РИС. 1. Алгоритм проведения фармацевтической экспертизы рецептов на антидепрессанты (код N06A), антипсихотические средства (код N05A), анксиолитики (код N05B), снотворные и седативные средства (код N05C), не подлежащие предметно-количественному учету

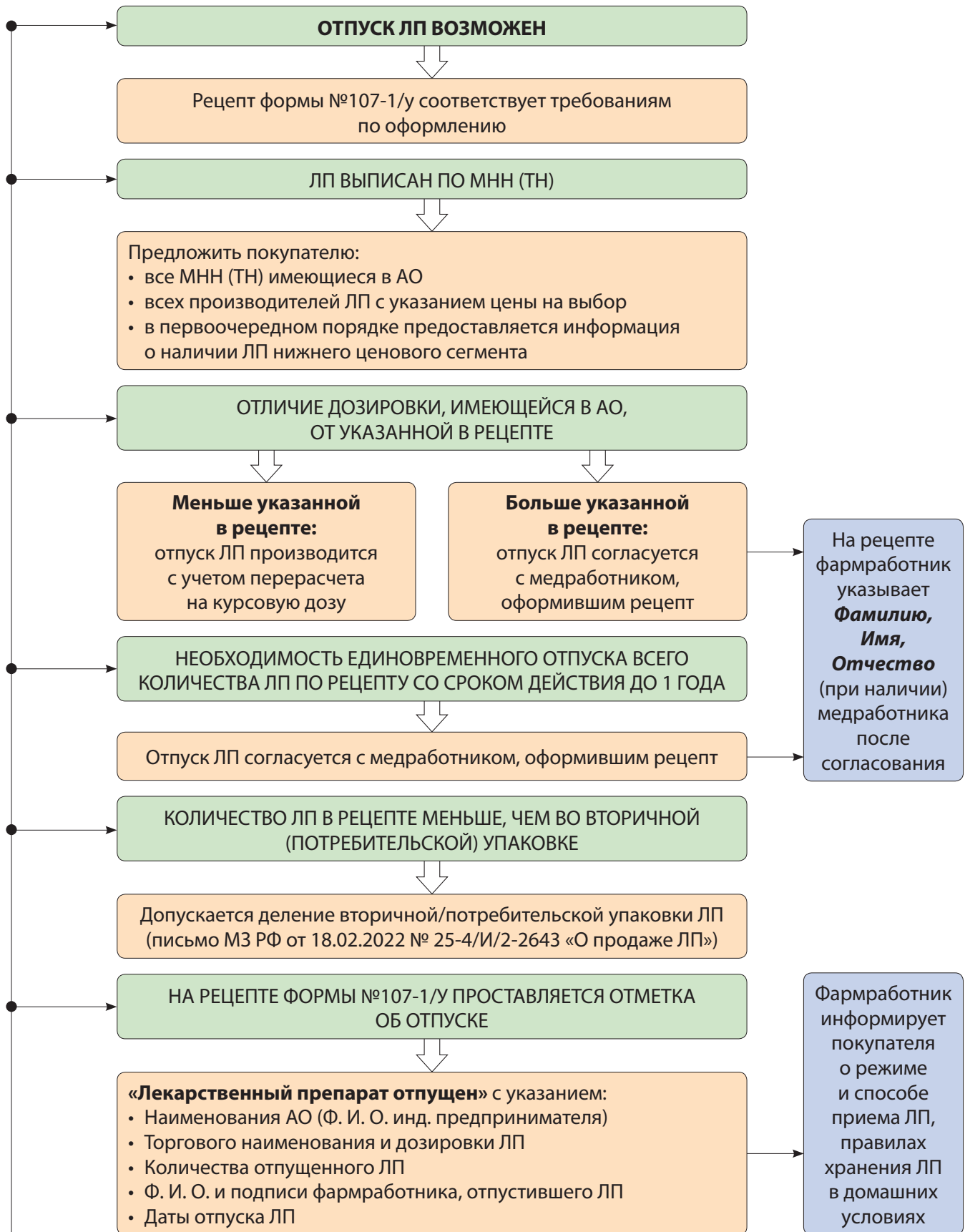


РИС. 2. Схема отпуска антидепрессантов (код N06A), антипсихотических средств (код N05A), анксиолитиков (код N05B), снотворных и седативных средств (код N05C), не подлежащих предметно-количественному учету

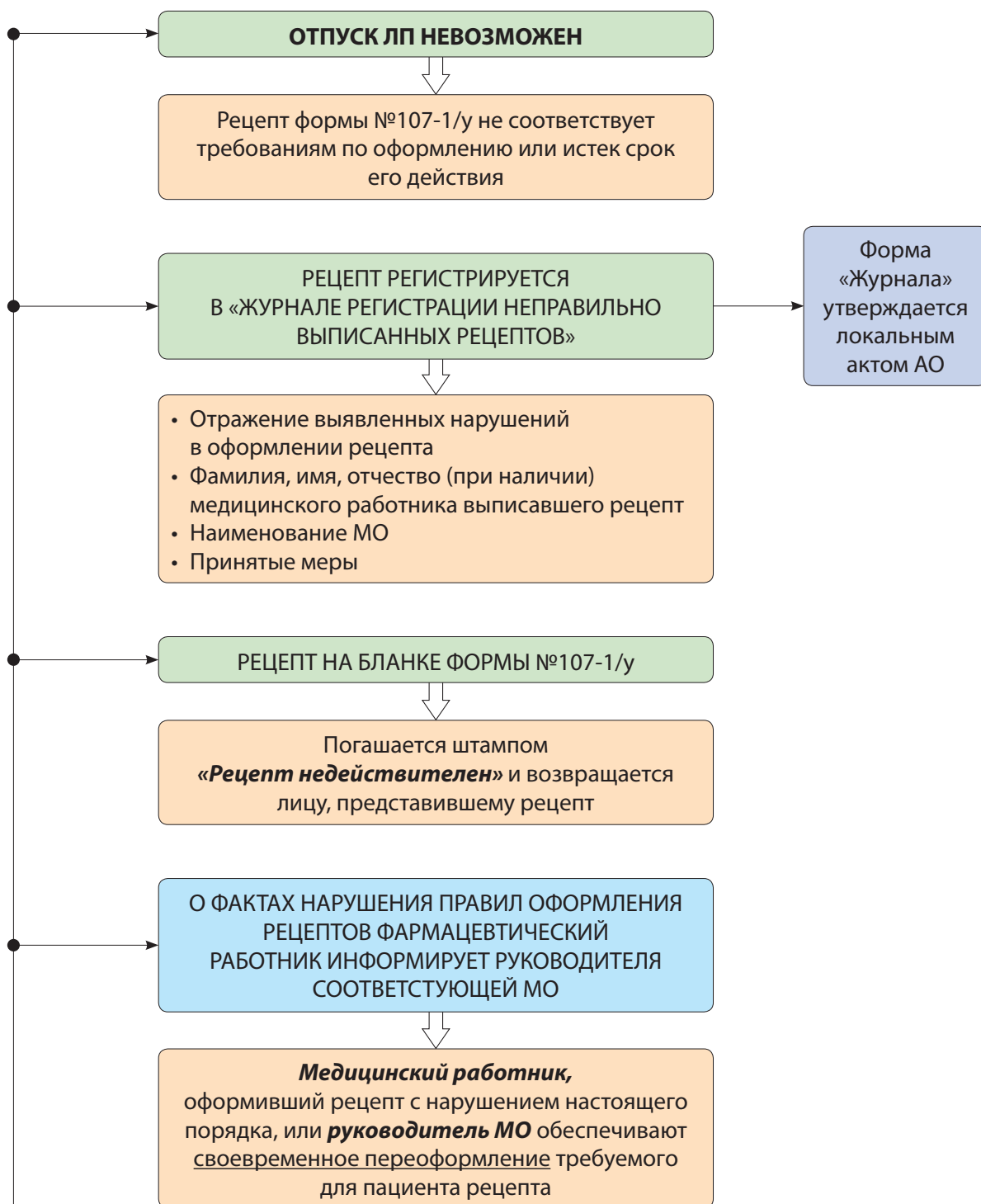


РИС. 3. Схема действий специалиста аптечной организации при невозможности отпуска антидепрессантов (код N06A), антипсихотических средств (код N05A), анксиолитиков (код N05B), снотворных и седативных средств (код N05C), не подлежащих предметно-количественному учету

анксиолитиков (код N05B), антипсихотических (код N05A), снотворных и седативных (код N05C) средств, не подлежащих предметно-количественному учету, в практической деятельности будет способствовать соблюдению

лицензионных требований, а также оказанию методической помощи специалистам АО при формировании СОП и осуществлению процессов, связанных с порядком отпуска данных групп ЛП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.11.2021 №1093н «Об утверждении Правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, медицинскими организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также Правил отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов для медицинского применения, лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, в том числе Порядка отпуска аптечными организациями иммунобиологических лекарственных препаратов».
2. Обзор правоприменительной практики контрольно-надзорной деятельности Федеральной службы по контролю в сфере здравоохранения 2019, 2020, 2021 гг. URL: <https://www.roszdravnadzor.ru/discussion/control/prevention/doc11> (дата обращения 25.04.2024).
3. Порсева Н.Ю., Солонина А.В., Вьюгова Е.Л., Дворская О.Н. Изучение соответствия рецептов установленным требованиям и алгоритм их выписывания // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – №5(2). – С. 66–71.
4. Дриго А.Е., Лаврентьева Л.И., Желткевич О.В., Корчкова Н.В. Анализ соблюдения порядка оформления рецептурных бланков и правил отпуска рецептурных лекарственных препаратов // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – №5(2). – С. 79–84.
5. Мороз Т.Л. Анализ соблюдения правил отпуска рецептурных лекарственных препаратов из аптек / Т.Л. Мороз, О.А. Рыжова // Ремедиум. – 2019. – №5. – С. 52–55.
6. Осипова В.А., Мищенко М.А., Коннова М.А., Пономарева А.А., Мищенко Е.С. Фармацевтическая экспертиза рецептов на лекарственные препараты: нормативно-правовое регулирование и анализ наиболее распространенных ошибок при оформлении // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2019. – №12(1). – С. 51–53.
7. Приказ Минздрава России от 31 августа 2016 №647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».
8. Постановление правительства РФ от 31 марта 2022 №547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности».
9. Приказ Минздрава России от 24.11.2021 №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».
10. Письмо Минздрава России от 27.04.2022 №25-4/3812 «О рассмотрении обращения».
11. Письмо Минздрава России от 18.02.2022 №25-4/И/2-2643 «О продаже лекарственных препаратов».

DEVELOPMENT OF AN ALGORITHM FOR PHARMACEUTICAL EXAMINATION OF PRESCRIPTIONS AND DISPENSING SCHEMES FOR CERTAIN GROUPS OF MEDICINES

N.Yu. Porseva¹, A.V. Soloninina¹, E.L. Vyugova², O.N. Dvorskaya³

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

² Territorial body of Roszdravnadzor in the Perm Territory, Perm, Russia

³ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

The article presents the results of a study of standard operating procedures of pharmacy organizations for the dispensing of prescription drugs. Algorithms for pharmaceutical examination of prescriptions and dispensing of drugs from the groups of antipsychotics, anxiolytics, hypnotics and sedatives, and antidepressants, which have the largest number of violations when writing prescriptions, are proposed.

Keywords: antidepressants, anxiolytics, antipsychotics, sleeping pills and sedatives, pharmaceutical examination of a prescription, dispensing rules

УДК 614.2; 615.1

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.88.52.009>

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА СТОИМОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ: ТЕПЛОВАЯ КАРТА КАК ИНСТРУМЕНТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БОЛЬШИХ ДАННЫХ

А.А. Кондрашов, аспирант кафедры фармацевтической химии и организации фармацевтического дела ФГАОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», г. Москва; ORCID: 0009-0004-0601-3205; SPIN: 1222-7345

kondrasasha@mail.ru

М.М. Курашов, канд. фарм. наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва; ORCID: 0000-0002-0349-905X; SPIN: 8741-3469

kurashov-mm@rudn.ru

Е.Е. Лоскутова, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва; ORCID: 0000-0002-1514-0941; SPIN: 1133-0394

loskutova-ee@rudn.ru

Цель исследования – анализ сезонной динамики стоимости фармацевтической помощи в детской практике с использованием тепловой карты для визуализации больших данных по категориям заболеваний. Были использованы данные о назначениях лекарственных препаратов в детских амбулаторных клиниках Москвы за период с января 2021-го по декабрь 2023 года и ценах на лекарственные препараты за август 2024 года. Выделены 10 наиболее распространенных групп заболеваний по МКБ-10, которые разделены на три категории по уровню ежемесячных затрат. Тепловая карта наглядно отразила сезонные изменения расходов, позволив выявить ключевые тенденции и аномалии, связанные с особенностями эпидемиологической обстановки и сезонными факторами. Полученные результаты могут быть использованы для разработки таргетированных программ профилактики и персонализированных страховых продуктов, что способствует повышению

доступности и качества фармацевтической помощи для детей.

Ключевые слова: сезонная динамика, фармацевтическая помощь, дети, тепловая карта, большие данные

Для планирования стратегии оказания медицинской и фармацевтической помощи детям требуется глубокий анализ сезонных факторов заболеваемости, обусловленных как особенностями детского организма и иммунитета, так и распространением инфекционных и хронических заболеваний [1]. Понимание сезонных паттернов в использовании лекарственных препаратов (ЛП) позволяет лечебно-профилактическим медицинским организациям (МО) и страховым организациям определять и прогнозировать ключевые тенденции потребления и принимать превентивные меры по обеспечению доступности необходимых лекарственных средств. В условиях

ограниченных ресурсов, а также сложностей, связанных с напряженной политической и эпидемиологической обстановкой, очень важно обеспечить доступность качественной фармацевтической помощи детям, не создавая дополнительной нагрузки на семейный бюджет [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркивает важность обеспечения доступности фармацевтической помощи детям и считает решение этой проблемы глобальной приоритетной задачей, поскольку улучшение доступности ЛП для детей способствует достижению оптимальных показателей их здоровья и снижению детской смертности [3]. Современные методы анализа больших данных, визуализации и машинного обучения открывают много новых возможностей для выявления скрытых закономерностей и принятия обоснованных мер с целью решения возникающих актуальных проблем [4,5].

Целью исследования является анализ больших данных сезонной динамики стоимости фармацевтической помощи в детской практике с использованием тепловой карты по категориям заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве информационной базы исследования использовались записи о назначениях лекарственных препаратов из медицинской информационной системы сети детских амбулаторных клиник Москвы за период с января 2021-го по декабрь 2023 года. Таблица данных о ценах на ЛП из открытых источников была сформирована в начале августа 2024 года. Обработка, объединение и анализ данных проводились с помощью языка программирования Python и среды разработки Jupyter Notebook. Для анализа применялись библиотеки Python: Pandas версии 2.2.2 для работы с табличными данными, а также Seaborn версии 0.13.2 и Matplotlib версии 3.9.2 для визуализации

результатов в виде графиков и тепловых карт (от англ. heatmap). Нормализация данных проводилась путем расчета отношения стоимости фармацевтической помощи в каждом месяце к среднему значению для соответствующей группы заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования проведена предварительная обработка данных с целью обеспечения достоверности и точности анализа. В первую очередь данные о назначениях ЛП были дополнены информацией об их стоимости из созданной таблицы с ценами за август 2024 года. Далее дополненные данные были трансформированы и преобразованы в таблицу, содержащую записи о визитах к врачам отдельных пациентов.

Следующий этап предварительной обработки данных состоял в написании на языке программирования Python функции, извлекающей при помощи таких инструментов, как регулярные выражения, из неструктурированных записей информацию о поставленном в рамках приема пациенту диагнозе и коде по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Эта операция позволила систематизировать данные и выделить наиболее релевантные группы заболеваний для последующего анализа.

Таким образом, в базе исследования идентифицированы 10 наиболее распространенных групп заболеваний у детей. Для каждой из выделенных групп вычислена средняя стоимость фармацевтической помощи за исследуемый период. Кроме того, рассчитаны стандартные отклонения, что позволило оценить вариабельность затрат внутри каждой группы. Результаты проведенных вычислений приведены в табл. 1.

Согласно данным полученной табл. 1, болезни органов дыхания не только наиболее

Таблица 1

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТОИМОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПО ОСНОВНЫМ ГРУППАМ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

№	Класс по МКБ-10	Диапазон кодов	Частота встречаемости	Средняя стоимость фармацевтической помощи, руб.	Стандартное отклонение, руб.
1	Болезни органов дыхания	J00-J99	191 219	2336,88	±2037,56
2	Болезни уха и сосцевидного отростка	H60-H95	54 803	2154,97	±1327,60
3	Болезни органов пищеварения	K00-K93	43 836	1721,01	±1577,00
4	Болезни кожи	L00-L99	34 574	2261,20	±2178,31
5	Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	A00-B99	22 175	1667,13	±1302,76
6	Болезни глаза и его придаточного аппарата	H00-H59	16 891	1182,34	±1269,15
7	Психические расстройства	F00-F99	14 122	1609,11	±1306,34
8	Болезни мочеполовой системы	N00-N99	10 928	864,64	±915,02
9	Болезни нервной системы	G00-G99	9336	1157,27	±1051,70
10	Болезни эндокринной системы	E00-E90	4715	1071,16	±1282,56

распространены среди детей (191 219 случаев), но и сопровождаются самой высокой средней стоимостью фармацевтической помощи (2336,88 руб.). Примечательно, что болезни кожи и подкожной клетчатки имеют почти сопоставимую среднюю стоимость (2261,20 руб.) при значительно меньшей частоте встречаемости (34 574 случая). Наименьшая средняя стоимость отмечается при болезнях мочеполовой системы (864,64 руб.), что при относительно низкой частоте (10 928 случаев) может свидетельствовать о менее затратных схемах лекарственной терапии заболеваний этой группы.

Для каждой выделенной группы заболеваний проведена сезонная декомпозиция и вычислена средняя стоимость фармацевтической

помощи по месяцам за исследуемый период. Полученные в результате вычислений данные легли в основу графика на рис. 1, отражающего распределение затрат на фармацевтическую помощь по месяцам для различных групп заболеваний.

Полученный график также определяет болезни органов дыхания как самую затратную группу по ежемесячным расходам на фармацевтическую помощь, которые в апреле достигают своего пика (2552,52 руб.). У большинства групп заболеваний отмечается U-образная тенденция: снижение средней стоимости фармацевтической помощи в середине года с последующим повышением к концу. Исследуемые группы заболеваний можно разделить

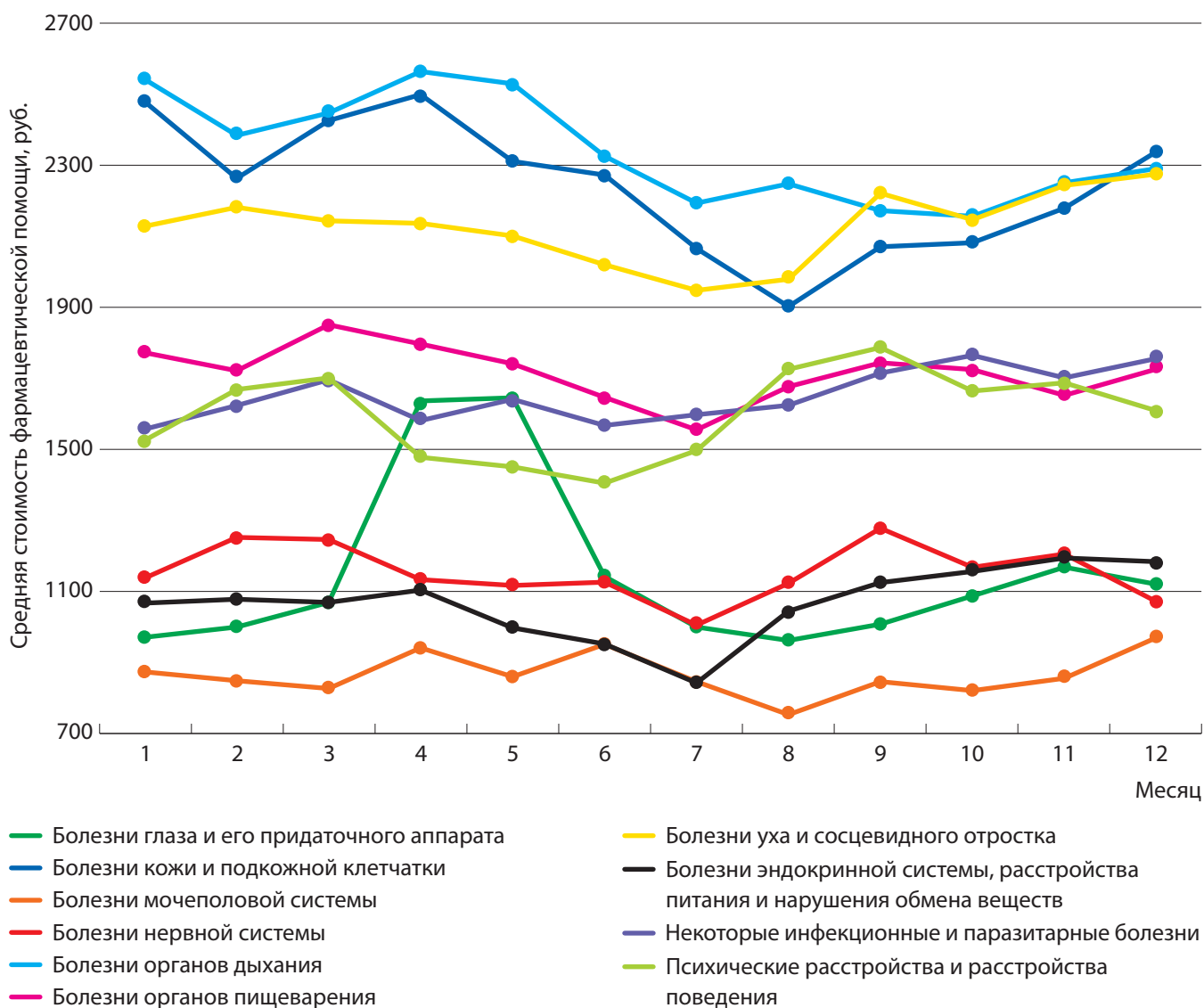


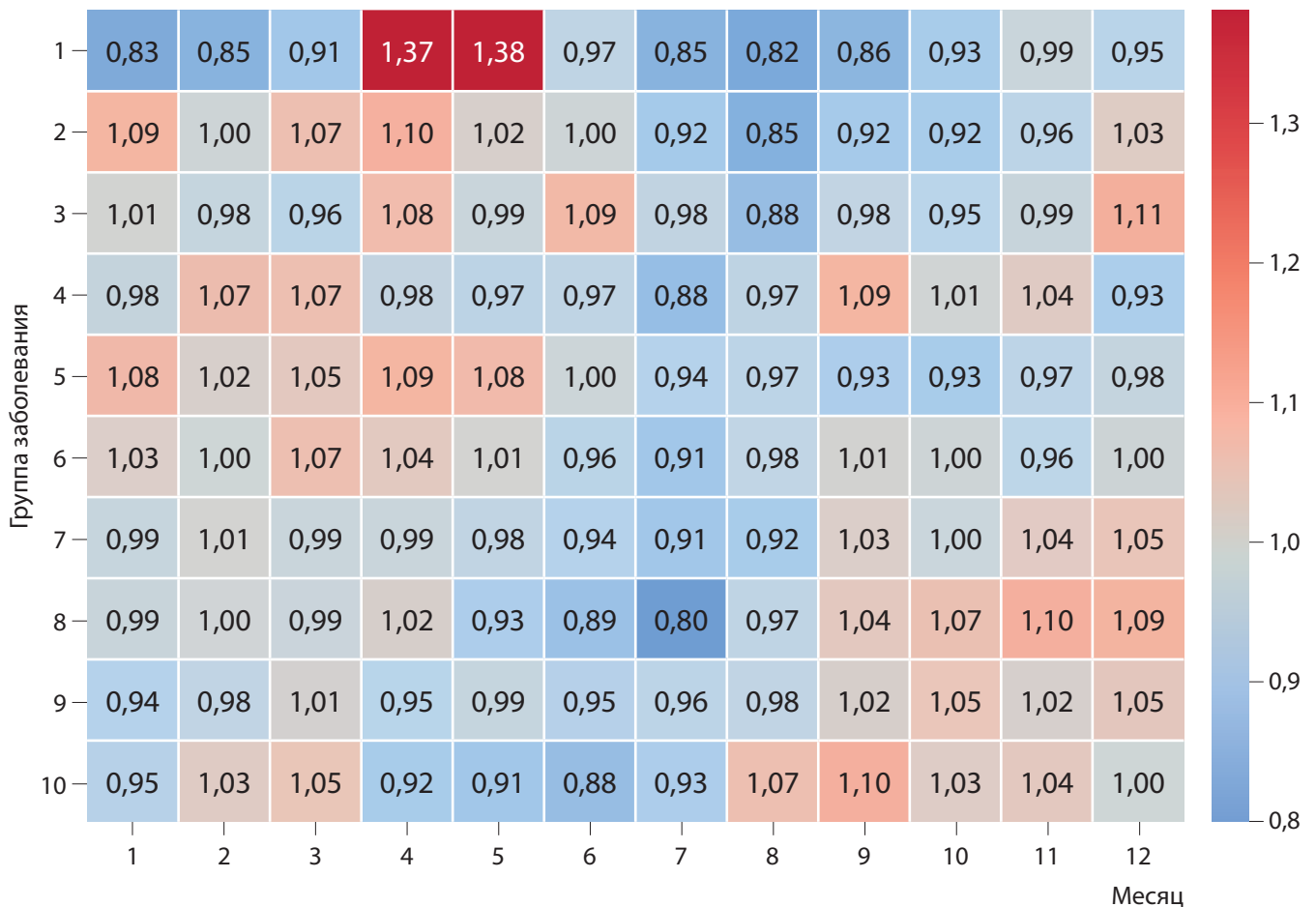
РИС. 1. Сезонная динамика затрат на фармацевтическую помощь по группам заболеваний

на три категории по уровню ежемесячных затрат на фармацевтическую помощь: высокий уровень (например, болезни органов дыхания), средний уровень (например, болезни органов пищеварения), низкий уровень (например, болезни эндокринной системы).

С целью сравнения затрат между разными группами заболеваний была проведена нормализация данных; нормализация позволяет нивелировать влияние различий в абсолютных значениях затрат между группами и определить относительные изменения во времени. Полученные нормализованные данные удобно отобразить графически в виде тепловой

карты. Визуализация данных в виде тепловой карты представляет собой полезный инструмент для интуитивного и многомерного представления сложных взаимосвязей между различными группами заболеваний и временными интервалами. Высокая наглядность данной визуализации обусловлена применением градиентной цветовой схемы, которая позволяет мгновенно идентифицировать ячейки с экстремальными значениями нормализованных затрат на фармацевтическую помощь.

Тепловая карта на рис. 2 позволяет отчетливо проследить тренды сезонной изменчивости нормализованной стоимости фарма-



1 – Болезни глаза и его придаточного аппарата
 2 – Болезни кожи и подкожной клетчатки
 3 – Болезни мочеполовой системы
 4 – Болезни нервной системы
 5 – Болезни органов дыхания

6 – Болезни органов пищеварения
 7 – Болезни уха и сосцевидного отростка
 8 – Болезни эндокринной системы
 9 – Некоторые инфекционные и паразитарные болезни
 10 – Психические расстройства и расстройства поведения

РИС. 2. Тепловая карта нормализованных затрат на фармацевтическую помощь по группам заболеваний и месяцам

цевтической помощи по месяцам и группам заболеваний. Цветовая шкала карты была настроена таким образом, что значения выше среднего (нормализованная стоимость больше 1,0) отображались красными оттенками с тенденцией к насыщению при увеличении нормализованной стоимости, тогда как значения ниже среднего (меньше 1,0) – синими.

В ряде случаев затраты на лечение увеличиваются в определенные месяцы года, что может свидетельствовать, например, об особенностях эпидемиологической обстановки или разнице в подходах к терапии и структуре обращений за медицинской помощью в разные периоды

времени года. Так, наибольшие колебания наблюдаются в группе заболеваний глаза и его придаточного аппарата, где пик затрат приходится на апрель (1,37) и май (1,38). В ходе дополнительного анализа данных было определено, что это явление связано с весенним сезоном аллергий и повышением заболеваемости детей такими заболеваниями, как аллергический конъюнктивит и блефарит. Аналогичная тенденция наблюдается и в группе заболеваний органов дыхания, где расходы стабильно высокие в начале года (январь – 1,08, апрель – 1,09), что может быть связано с повышенной частотой респираторных болезней в холодное

время года. В группе инфекционных и паразитарных заболеваний также отмечается рост затрат в осенне-зимний период, достигая пика в ноябре и декабре (1,05 и 1,04 соответственно), что также совпадает с увеличением частоты вирусных инфекций в этот сезон.

Некоторые группы заболеваний показывают устойчивую динамику в течение года, с незначительными колебаниями: расходы на лечение заболеваний кожи и подкожной клетчатки остаются относительно стабильными, за исключением снижения летом, когда показатели затрат падают до 0,91 и 0,85 в июле и августе соответственно. В группе заболеваний нервной системы заметен рост затрат в сентябре (1,09), что можно связать с началом учебного года и возрастанием количества стрессовых ситуаций у детей. В группе «Психические расстройства и расстройства поведения» пики затрат приходятся на начало осени и начало весны, что может быть связано с фазами обострения психических заболеваний в весенне-осенний период и адаптацией детей к школьной жизни.

Общей тенденцией для большинства групп заболеваний является снижение затрат на фармацевтическую помощь в летние месяцы, особенно в июле, что может свидетельствовать как о сезонном снижении заболеваемости, так и о сокращении числа обращений за медицинской помощью в период каникул.

ВЫВОДЫ

Анализ полученных данных о средней ежемесячной стоимости фармацевтической помощи детям и их визуализация в виде линейной диаграммы позволили выделить 10 наиболее распространенных классов заболеваний по МКБ-10 и разделить их на три группы по уровню затрат. Фармацевтическая помощь при болезнях органов дыхания, кожи и подкожной жировой клетчатки, уха и сосцевидного отростка является самой дорогостоящей.

Тепловая карта наглядно отображает сезонные изменения затрат на фармацевтическую помощь по различным группам заболеваний, облегчая выявление ключевых тенденций и аномалий. Особенности эпидемиологической обстановки, производственного календаря и природных явлений, связанных со сменой времен года, являются факторами, определяющими направления изменений ежемесячных затрат на фармацевтическую помощь детям.

Полученные данные о сезонной динамике стоимости фармацевтической помощи могут быть использованы для разработки концепций таргетированных программ профилактики и персонализированных страховых продуктов, что будет способствовать повышению доступности и качества фармацевтической помощи для детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Audi A. *Seasonality of Respiratory Viral Infections: Will COVID-19 Follow Suit?* / A. Audi, M. Allbrahim, M. Kaddoura et al. // *Frontiers in public health*. – 2020. – Vol. 8. – P. 567184.
2. Lindley L.C. *Children with special health care needs: Impact of health care expenditures on family financial burden*. / L.C. Lindley, B.A. Mark // *Journal of child and family studies*. – 2010. – Vol. 19. – № 1. – P. 79–89.
3. WHO. *Roadmap for access to medicines, vaccines and health product 2019–2023: comprehensive support for access to medicines, vaccines and other health products* / WHO. – 2019.
4. South E. *Data visualisation in scoping reviews and evidence maps on health topics: A cross-sectional analysis* / E. South, M. Rodgers // *Systematic Reviews*. – 2023. – Vol. 12. – № 1. – P. 142.
5. Wiens J. *Do no harm: a roadmap for responsible machine learning for health care* / J. Wiens, S. Saria, M. Sendak et al. // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25. – № 9. – P. 1337–1340.

SEASONAL DYNAMICS OF THE COST OF PHARMACEUTICAL CARE FOR CHILDREN: HEATMAP AS A BIG DATA VISUALIZATION TOOL

A.A. Kondrashov¹, M.M. Kurashov², E.E. Loskutova²

¹ *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

² *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia*

The aim of the study is to analyze the seasonal dynamics of pharmaceutical assistance costs in pediatric practice using a heatmap for big data visualization across disease categories. Data on prescriptions from pediatric outpatient clinics in Moscow from January 2021 to December 2023 and drug prices from August 2024 were utilized. Ten most common disease groups according to ICD-10 were identified and divided into three categories based on monthly cost levels. The heatmap clearly displayed seasonal changes in expenses, allowing the identification of key trends and anomalies associated with epidemiological conditions and seasonal factors. The results can be applied to develop targeted prevention programs and personalized insurance products, thereby enhancing the availability and quality of pharmaceutical assistance for children.

Keywords: seasonal dynamics, pharmaceutical care, children, heatmap, big data

УДК 615.45

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.84.48.010>

РАЗРАБОТКА СОСТАВА РАСТВОРОВ ДЛЯ СТРУЙНОЙ ПЕЧАТИ ПЛЕНОК, ДИСПЕРГИРУЕМЫХ В ПОЛОСТИ РТА, НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА МЕТОДОМ ОБОБЩЕННОЙ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТИ ХАРРИНГТОНА

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>, eLIBRARY Author ID: 899148

sergey-tishkov@ya.ru

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, зав. лабораторией технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доцент Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>, eLIBRARY Author ID: 668905

blynskaya_ev@academpharm.ru

В.К. Алексеев, инженер 1-й категории лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3542-0024>, eLIBRARY Author ID: 625715

conwieck@yandex.ru

С.Н. Суслина, доктор фарм. наук, доцент, зав. кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7333-2263>, eLIBRARY Author ID: 236968

suslina-sn@rudn.ru

Струйная технология печати представляет собой один из подходов для получения персонализированных лекарственных форм с возможностью «гибкого» изменения дозы при получении лекарственных форм (ЛФ), в частности, в виде пленок, диспергируемых в полости рта. Данная ЛФ подходит для создания ЛС на основе активных фармацевтических субстанций (АФС), характеризующихся большой широтой фармакологических эффектов и применением в различных

сферах медицины со своими схемами лечения и, соответственно, эффективными терапевтическими дозами. Представленными свойствами обладает АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, для которой перспективно не только создание ЛФ для системного действия, но и местное применение в полости рта. В данном исследовании проводится разработка состава растворов, используемых для получения пленок, диспергируемых в полости рта, с применением струйной

печати. Для разработки составов используют вспомогательные вещества полимерной природы (полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль-400), обеспечивающие необходимые вязкость, плотность, поверхностное натяжение, число Онезорге, число Z и улучшающие растворимость фармацевтической субстанции, а следовательно, уменьшающие необходимость повторения циклов печати пленок. Разработку проводили с применением функции обобщенной желательности Харрингтона для изучения влияния факторов состава на изучаемые фармацевтико-технологические характеристики растворов. В результате применения метода обобщенной желательности Харрингтона с двухсторонним и односторонним ограничением, расчета числа Z для двух типов печатающих систем и растворимости АФС для модельных растворов удалось выделить состав, обладающий наиболее оптимальными фармацевтико-технологическими характеристиками.

Ключевые слова: струйная печать, двумерная печать, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, обобщенная желательность Харрингтона, число Онезорге, число Z , модификаторы вязкости

Одним из наиболее перспективных направлений в современной медицине является переход к персонализированной медицине, которая учитывает индивидуальные метаболические, генетические, морфологические особенности организма. В отличие от традиционной медицины, в персонализированной особое внимание уделяется как диагностике особенностей пациентов (рост, вес, возраст, активность ферментов), так и подбору необходимой дозы для осуществления терапии. В соответствии с вызовами для фармацевтической технологии, которые ставит персонализированная медицина, разрабатываются концепции, направленные на разработку

лекарственных форм и технологий, обладающих повышенной гибкостью дозирования, и изготовление лекарственных препаратов (ЛП) для каждого пациента. Данные направления в настоящее время составляют в основном разработки по аддитивным системам печати и струйным технологиям. Аддитивные технологии представлены 3D-печатью, в которой объект создается послойным осаждением и отвержением полимерного материала. Для технологии струйной, или, по-другому, 2D-печати, характерно осаждение жидкого раствора, содержащего АФС, на подложке, представляющей собой пленку из растворимого или биodeградируемого материала. Зачастую данным методом получают пленки лекарственные, диспергируемые в полости рта, и мукоадгезивные пленки. В технологиях двумерной печати гибкость дозирования достигается либо за счет изменения расстояния между каплями (разрешения), площади печати, либо путем нанесения нескольких слоев друг на друга. Среди струйной технологии печати выделяют два основных типа печатающих систем: пьезоэлектрическая и термическая (или пузырьковая) печать [3–5]. Данные виды печатающих систем отличаются как по степени термического воздействия на АФС, так и по величине сопел и принципам работы. В пьезоэлектрической печати выталкивающее воздействие создается за счет изменения кривизны мембраны из полупроводникового материала, а в термоструйной печати дозирование производится за счет формирования пузырька расширяющегося газа при воздействии температуры. Представленные виды печатных систем имеют наибольшее распространение и определенные особенности, связанные с формированием капли раствора для фармацевтической печати, например, различные размеры сопел, поэтому разработка состава, удовлетворяющего критериям пригодности для данных видов печатных систем, представляет собой особенно актуальную задачу.

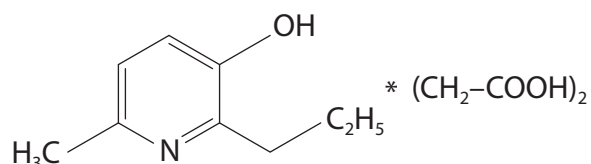


РИС. 1. Структурная формула 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината

Среди ЛС, для которых был бы желателен персонализированный подбор доз, особое место занимают АФС, обладающие широким спектром фармакологической активности. Например, 2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат (ЭГПС) применяется в различных сферах медицины, в частности в кардиологии, неврологии, психиатрии, офтальмологии и наркологии со своими схемами лечения и эффективными дозировками. Кроме того, одной из областей применения данной АФС в настоящее время рассматривается стоматология, где предполагается использовать ее в составе местного применения при комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита, гингивита и других заболеваний.

В связи с показанным широким спектром фармакологической активности и необходимости в адекватной терапии в рамках индивидуализации перспективным направлением является разработка пленок, диспергируемых в полости рта, с применением технологий струйной печати на основе АФС ЭГПС. Кроме того, пленки, диспергируемые в полости рта, обладают рядом преимуществ. Среди них увеличение скорости всасывания, улучшение биодоступности, применение при дисфагии, возможность местного применения, поскольку пленки диспергируются в ротовой полости или медленно высвобождают АФС в ротовую полость.

Цель данной статьи заключается в разработке состава и технологии получения пленок с АФС ЭГПС, диспергируемых в полости рта, с использованием функции обобщенной желательности для пьезоэлектрической и термоструйной печатающих систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используемые материалы: АФС 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭГПС) (ООО «Бион», Россия) (рис. 1).

Вспомогательные вещества (ВВ): Полипропиленгликоль (1,2 Propylene glycol USP, BASF, SE, Ludwigshafen, Germany), Глицерин (Глицерин безводный pure EP, USP (pharma grade), neoFroxx GmbH, Einhausen, Germany), Неосорб (сорбитол/сорбит) (Neosorb®, Roquette, Франция), Мальтодекстрин (Maldex® Maltodextrin 1925 QS, Tereos Syral, Франция), Полиэтиленгликоль-400 (PEG-400, Sigma-Aldrich, a subsidiary of Merck KGaA, Burlington, MA, USA), Твин-80 (Полисорбат-80, EMPROVE® ESSENTIAL, Sigma-Aldrich, a subsidiary of Merck KGaA, Burlington, MA, USA).

Используемое оборудование и методики. Измерение вязкости (Фармакопея ЕврАзЭС 2.1.2.9. 201020009-2019) – ВПЖ-4 1.12 (Yancheng Jingwei Int'l Group Co., Ltd., КНР), измерение поверхностного натяжения – пузырьковый тензиометр (Sensadyne PC 900, M&H Technologies Inc., Флагстафф, США), Определение относительной плотности (Фармакопея ЕврАзЭС 2.1.2.5. 201020005-2019) – пикнометр, пьезоэлектрический струйный принтер EPSON L805 (Epson America, Inc., Los Alamitos, CA, США), оснащенный печатающей головкой Epson Micro Piezo Thin Film Piezo, Epson F180010; термоструйный принтер Canon PIXMA TS5040 (Canon Inc, Япония), оснащенный печатающей головкой QY6-0089-000000.

Расчет числа Онезорге и числа Z

Пригодность к печати модельных растворов можно предсказать на основе Z-значения, которое обратно числу Онезорге (ур. 1) и показывает отношение сил поверхностного натяжения к инерциальным силам (с учетом вязких сил), а выражено уравнением 2. Данное значение основано на показателях вязкости, поверхностного натяжения и плотности

растворов для печати, а также диаметра сопла [8].

Число Онезорге и число Z :

$$Oh = \frac{\eta}{\sqrt{d\rho\gamma}} \quad (1)$$

$$Z = \frac{\sqrt{d\rho\gamma}}{\eta} \quad (2)$$

Диаметр отверстия (d), плотность (ρ), поверхностное натяжение (γ) и вязкость (η) используются для расчета значения Z [8].

Число Z характеризует применимость физико-химических свойств растворов для печати. В частности, неудовлетворительные значения числа Z говорят об образовании капель с длинными хвостами, или капель-сателлитов, движущихся рядом с реальной каплей [9]. Существует несколько общепринятых допустимых значений интервала числа Z , например, Фромм (1984) определил значение больше 2 для достижения однородных капель [9,10], Рейс и др. (2005) – диапазон от 1 до 10 [11]. Несколько лет спустя Jang с соавторами (2009) проводили исследование, в результате которого диапазон значений Z слегка сместился: от 4 до 14 [12]. Kuscer и др. (2012) сузили диапазон до 5–9 для оптимального образования капель. Тем не менее во многих источниках описаны данные, согласно которым растворы для печати как с более низкими, так и с более высокими значениями числа Z пригодны для печати [13]. Для данного исследования в качестве допустимого диапазона числа Z принят усредненный диапазон от 4 до 9.

Функция обобщенной желательности Харрингтона

Для математического анализа результатов использовали функцию обобщенной желательности, позволяющую определить наиболее оптимальный модельный состав с помощью объединения частных откликов технологических, физико-химических свойств.

Применение функции желательности позволяет осуществить данный процесс в одном измерении [14] и дает возможность определить наиболее подходящий состав по всем критериям желательности.

Комбинация откликов в функции обобщенной желательности требует вычисления индивидуальных функций желательности [15,16], которые могут иметь односторонние и двухсторонние ограничения. В рамках данного исследования необходимо применение как односторонних, так и двухсторонних ограничений, поскольку используемые параметры оптимизации имеют как верхнюю, так и нижнюю границу допустимых значений, а при одностороннем ограничении улучшение функции желательности происходит только при однонаправленном изменении показателя (уменьшении или увеличении) и лишь один из параметров имеет только нижние ограничения. При одностороннем ограничении для преобразования выбранных частных параметров оптимизации в некоторую субъективную оценку или частную желательность необходимо использовать следующие уравнения:

$$d = \exp[-\exp(-y)] \quad (3)$$

Перевод значений размерных (натуральных) показателей (фармацевтико-технологических характеристик) (x) в безразмерные (y) показатели при принятом нами условии линейной зависимости между ними осуществляется следующим образом; и данное выражение возможно рассчитать с помощью следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} a_0 + k_1 a_1 = 1,51 \\ a_0 + k_2 a_2 = 0,01 \end{cases} \quad (4)$$

где k_1 – наилучшее значение параметра, k_2 – наихудшее значение параметра.

Для двухстороннего ограничения функция желательности имеет вид формулы:

$$d = \exp[-(|y'|)^n] \quad (5)$$

где n – показатель степени, который может изменяться от 0 до ∞ .

Если функция желательности определяется по формуле (5), то значение параметра y' можно определить по формуле (6):

$$y = \frac{(2y - (y_{\max} + y_{\min}))}{(y_{\max} - y_{\min})} \quad (6)$$

Показатель степени n можно определить по формуле (7), предварительно присвоив некоторому значению параметра y желательность d (предпочтительно в интервале $0,6 < d < 0,9$).

$$n = \frac{\ln \ln 1/d}{\ln |y'|} \quad (7)$$

Значение же обобщенной желательности Харрингтона рассчитывается путем преоб-

зования частных показателей желательности (D) в единую комплексную оценку по формулам:

без учета коэффициентов весомости

$$D = \sqrt[n]{\prod_i^n d_i} \quad (8)$$

с учетом коэффициентов весомости

$$D = \prod_{i=1}^n (d_i)^{m_i} \quad (9)$$

где n – число используемых показателей параметров сравнения в данной системе, m_i – коэффициент весомости [17–20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подбор наиболее оптимального состава и технологии осуществлялся после изучения свойств АФС (табл. 1) по основным фармацев-

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОШКА ЭГПС, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Показатели	Размерность	Результаты
pH	–	4,59±0,5
Потери в массе при высушивании	%	0,06±0,02
Растворимость	г/100 мл	Легко растворим в воде (20 г/100 мл) и в спирте 95%, мало растворим в эфире, практически нерастворим в хлороформе
Прозрачность раствора	–	5% раствор не превышает эталон I
Цветность раствора	–	Не превышает эталонные растворы бб и бв
Сыпучесть	г/с	1,050±0,002
Насыпная плотность до уплотнения	г/см ³	1,296±0,014
Удельная поверхность	см ² /г	0,179±0,0163
Средний диаметр частиц	мкм	80,19±2,338
Прессуемость	Н	41,2

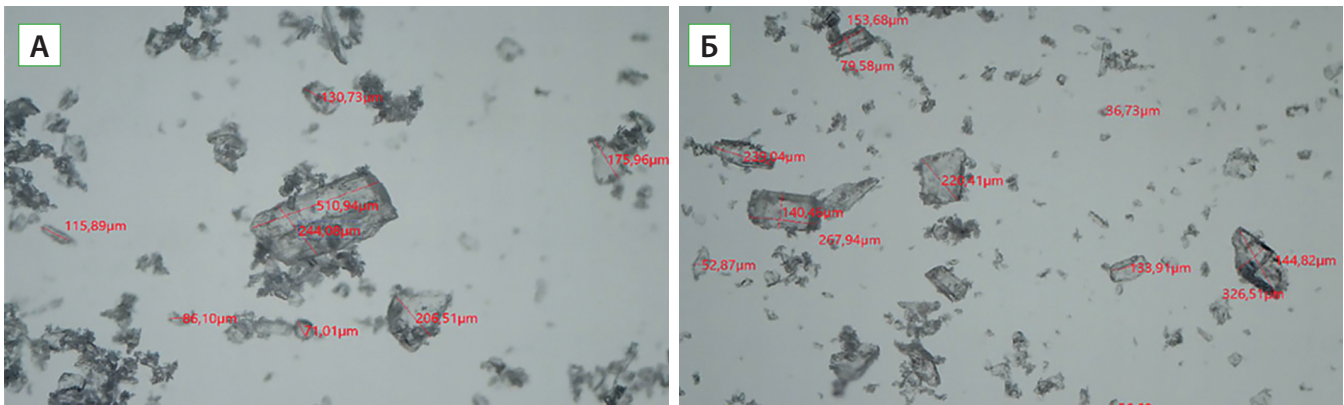


РИС. 2. Оптическая микроскопия фармацевтической субстанции этилметилгидроксипиридина сукцината: А – увеличение 195х, Б – 190х

тико-технологическим и физико-химическим характеристикам АФС ЭГПС.

Используя электронную микроскопию, согласно ОФС 1.2.1.0009.15, и лазерную дифракцию, установлено, что АФС представляет собой несколько фракций кристаллов преимущественно планкообразной, кубической и неопределенной формы, а также мелкие агломераты. По размерам частицы распределены в интервале от 4,15 мкм до 333,65 мкм с фракциями размером от 4,5 до 32 мкм и содержанием $39 \pm 0,35\%$, фракцией от 32 до 80 мкм ($29,040 \pm 0,53\%$) и фракцией от 80 до 333,65 мкм ($31,87 \pm 0,58\%$) и преимущественным содержанием частиц размером около 80 мкм (рис. 3).

В результате исследований установлено, что АФС легко растворима в воде, обладает низкой сыпучестью, насыпной массой, пресуемостью, высоким уровнем удельной поверхности и удовлетворительным уровнем рН для применения в ротовой полости.

Для разработки модельных составов растворов для фармацевтической печати использовали модификаторы вязкости и поверхностного натяжения, указанные в разделе 2 «Материалы и методы». Представлены модельные составы (табл. 2) с различным соотношением ВВ, в растворы которых вводили АФС в концентрациях, индивидуально подобранных в результате исследований растворимости.

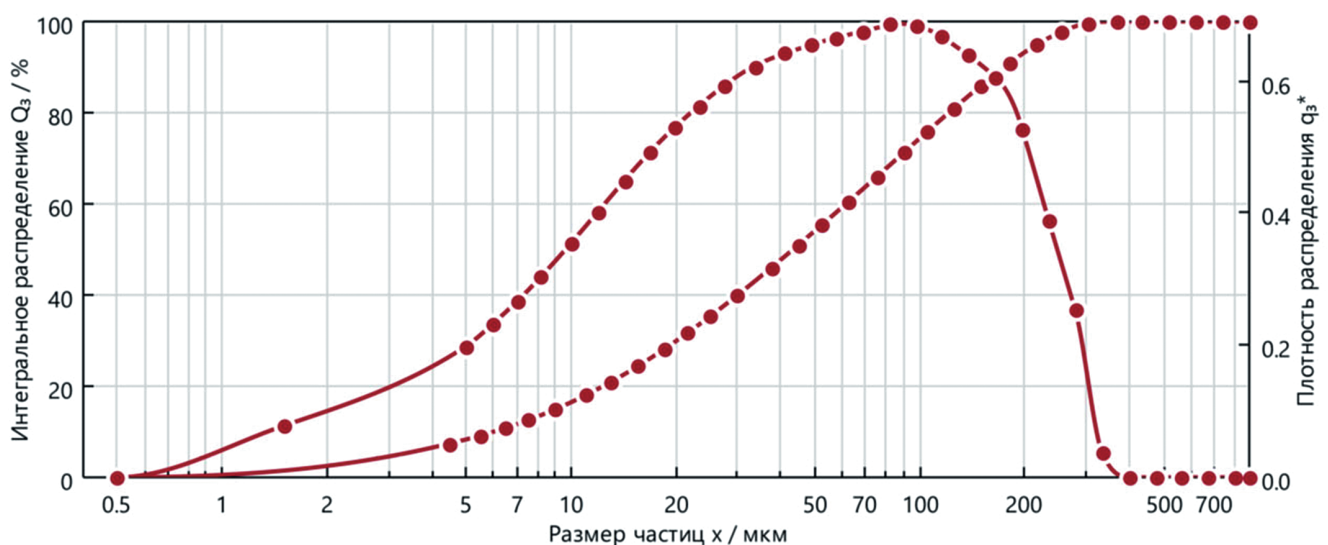


РИС. 3. Распределение среднего размера частиц ЭГПС

СОСТАВЫ МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ АФС И СТРУЙНОЙ ПЕЧАТИ

№	Полипропиленгликоль, г	Глицерин, г	Сорбит, г	Полиэтиленгликоль-400, г	Твин-80, г	Вода очищенная, г	Сумма
1	10					90	100
2	20					80	100
3	30					70	100
4	10				1	89	100
5	20				1	79	100
6	30				1	69	100
7		10				90	100
8		20				80	100
9		30				70	100
10		10			1	89	100
11		20			1	79	100
12		30			1	69	100
13			10			90	100
14			20			80	100
15			30			70	100
16			10		1	89	100
17			20		1	79	100
18			30		1	69	100
19				10		90	100
20				20		80	100
21				30		70	100
22				10	1	89	100
23				20	1	79	100
24				30	1	69	100

Данные составы исследовали по таким характеристикам, как динамическая вязкость (Па·с), истинная плотность (г/см³), поверхностное натяжение (Н/м), растворимость АФС (г/мл), число Онезорге и чис-

ло Z . Для расчета числа Онезорге и числа Z использовали различные размеры капель жидкости, определяющиеся диаметрами сопел. Данные показатели продемонстрированы в табл. 3.

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ СТРУЙНОЙ ПЕЧАТИ

№	Z (для термо- струйного принтера)	Z (для пьезоэлек- трического принтера)	Динамиче- ская вязкость, $\times 10^3$ Па·с	Истинная плотность, г/см ³	Поверх- ностное натяжение, Н/м	Раствори- мость АФС, г/100 мл
1	9,925 ±0,298	14,796±0,444	2,665 ±0,08	1,031 ±0,031	0,075 ±0,002	20 ±0,6
2	5,616 ±0,168	8,372±0,251	4,495 ±0,135	1,073 ±0,032	0,066 ±0,002	20 ±0,6
3	3,75 ±0,113	5,591±0,168	6,51 ±0,195	1,069 ±0,032	0,062 ±0,002	20 ±0,6
4	9,611 ±0,288	14,328±0,43	2,676 ±0,08	1,052 ±0,032	0,07 ±0,002	17,7 ±0,531
5	6,421 ±0,193	9,572±0,287	3,843 ±0,115	1,064 ±0,032	0,064 ±0,002	21,1 ±0,633
6	4,466 ±0,134	6,657±0,2	5,343 ±0,16	1,067 ±0,032	0,059 ±0,002	23,6 ±0,708
7	13,109 ±0,393	19,542±0,586	2,24 ±0,067	1,064 ±0,032	0,09 ±0,003	17,6 ±0,528
8	11,134 ±0,334	16,598±0,498	2,515 ±0,075	1,081 ±0,032	0,081 ±0,002	14 ±0,42
9	7,81 ±0,234	11,642±0,349	3,716 ±0,111	1,094 ±0,033	0,086 ±0,003	11,8 ±0,354
10	15,07 ±0,452	22,466±0,674	1,713 ±0,051	1,041 ±0,031	0,071 ±0,002	24,4 ±0,732
11	12,091 ±0,363	18,024±0,541	2,263 ±0,068	1,093 ±0,033	0,076 ±0,002	23 ±0,69
12	7,855 ±0,236	11,709±0,351	3,285 ±0,099	1,098 ±0,033	0,067 ±0,002	22,1 ±0,663
13	9,66 ±0,29	14,401±0,432	2,819 ±0,085	1,064 ±0,032	0,077 ±0,002	21,2 ±0,636
14	7,49 ±0,225	11,165±0,335	3,828 ±0,115	1,07 ±0,032	0,085 ±0,003	18,1 ±0,543
15	5,626 ±0,169	8,387±0,252	4,999 ±0,15	1,075 ±0,032	0,082 ±0,002	12,7 ±0,381
16	8,732 ±0,262	13,017±0,391	2,848 ±0,085	1,053 ±0,032	0,065 ±0,002	18,7 ±0,561
17	6,561 ±0,197	9,781±0,293	3,831 ±0,115	1,065 ±0,032	0,066 ±0,002	14 ±0,42
18	4,577 ±0,137	6,824±0,205	5,391 ±0,162	1,074 ±0,032	0,063 ±0,002	12,5 ±0,375
19	14,422 ±0,433	21,499±0,645	2,017 ±0,061	1,076 ±0,032	0,087 ±0,003	14 ±0,42
20	9,288 ±0,279	13,846±0,415	3,098 ±0,093	1,1 ±0,033	0,084 ±0,003	13,5 ±0,405
21	7,195 ±0,216	10,725±0,322	3,93 ±0,118	1,129 ±0,034	0,079 ±0,002	10,3 ±0,309
22	10,581 ±0,317	15,773±0,473	2,431 ±0,073	1,071 ±0,032	0,069 ±0,002	16,4 ±0,492
23	7,522 ±0,226	11,213±0,336	3,51 ±0,105	1,102 ±0,033	0,07 ±0,002	14,9 ±0,447
24	5,704 ±0,171	8,503±0,255	4,539 ±0,136	1,134 ±0,034	0,066 ±0,002	11,3 ±0,339

Исходя из полученных свойств, отбирали наиболее подходящий состав для печати, который должен находиться в наиболее оптимальном диапазоне печати для двух типов печатающих систем по реологическим

характеристикам и имел наиболее высокое содержание АФС.

В результате сравнения экспериментальных данных выявлены составы, находящиеся в наиболее оптимальных диапазонах значений

**ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЗНАЧЕНИЯ ЧАСТНЫХ
И ОБОБЩЕННЫХ ЖЕЛАТЕЛЬНОСТЕЙ МОДЕЛЬНЫХ СОСТАВОВ РАСТВОРОВ
ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПЕЧАТИ**

№	Z=1/Oh (для термоструй- ного принтера)	Z=1/Oh (для пьезоэлектри- ческого принтера)	Растворимость АФС, г/100 мл	d ₁	d ₂	d ₃	D
1	9,925 ±0,298	14,796±0,444	20 ±0,6	0,354	0,138	0,703	0,442
2	5,616 ±0,168	8,372±0,251	20 ±0,6	0,871	0,949	0,703	0,779
3	3,75 ±0,113	5,591±0,168	20 ±0,6	0,368	0,869	0,703	0,644
4	9,611 ±0,288	14,328±0,43	17,7 ±0,531	0,364	0,152	0,637	0,428
5	6,421 ±0,193	9,572±0,287	21,1 ±0,633	0,985	0,365	0,731	0,675
6	4,466 ±0,134	6,657±0,2	23,6 ±0,708	0,995	0,971	0,786	0,860
7	13,109 ±0,393	19,542±0,586	17,6 ±0,528	0,196	0,050	0,634	0,301
8	11,134 ±0,334	16,598±0,498	14 ±0,42	0,292	0,093	0,513	0,326
9	7,81 ±0,234	11,642±0,349	11,8 ±0,354	0,851	0,265	0,430	0,447
10	15,07 ±0,452	22,466±0,674	24,4 ±0,732	0,130	0,026	0,802	0,281
11	12,091 ±0,363	18,024±0,541	23 ±0,69	0,242	0,069	0,774	0,378
12	7,855 ±0,236	11,709±0,351	22,1 ±0,663	0,852	0,261	0,754	0,625
13	9,66 ±0,29	14,401±0,432	21,2 ±0,636	0,363	0,150	0,733	0,463
14	7,49 ±0,225	11,165±0,335	18,1 ±0,543	0,863	0,290	0,649	0,585
15	5,626 ±0,169	8,387±0,252	12,7 ±0,381	0,872	0,954	0,464	0,608
16	8,732 ±0,262	13,017±0,391	18,7 ±0,561	1,000	0,200	0,667	0,569
17	6,561 ±0,197	9,781±0,293	14 ±0,42	0,988	0,359	0,513	0,545
18	4,577 ±0,137	6,824±0,205	12,5 ±0,375	0,967	0,943	0,457	0,614
19	14,422 ±0,433	21,499±0,645	14 ±0,42	0,149	0,033	0,513	0,231
20	9,288 ±0,279	13,846±0,415	13,5 ±0,405	0,368	0,168	0,494	0,376
21	7,195 ±0,216	10,725±0,322	10,3 ±0,309	0,891	0,314	0,372	0,428
22	10,581 ±0,317	15,773±0,473	16,4 ±0,492	0,322	0,112	0,596	0,377
23	7,522 ±0,226	11,213±0,336	14,9 ±0,447	0,861	0,288	0,545	0,526
24	5,704 ±0,171	8,503±0,255	11,3 ±0,339	0,880	0,990	0,411	0,570

поверхностного натяжения, согласно данным литературы. Для конечного подбора состава с применением функции обобщенной желательности Харрингтона использовали следующие показатели, характеризующие модельные составы растворов для печати, и рассчитывали для них частные желательности: d_1 – число Z для составов с использованием термоструйной печатающей головки Canon QY6-0089-000000; d_2 – число Z для составов с использованием пьезоэлектрической печатающей головки Epson F180030; d_3 – растворимость АФС, г/100 мл.

Поскольку число Z имеет оптимум, который будет желательным в интервале значений от 4 до 9, использовали уравнения для функции обобщенной желательности с двухсторонними ограничениями. Параметр растворимости АФС обладал односторонним ограничением желательности в области с наибольшими значениями, которые являлись наиболее предпочтительными. После получения откликов по каждому из свойств и представления их в виде безразмерных величин (частных желательностей) вычисляли обобщенную желательность, используя дифференциацию весов отдельных значений, которым присвоили коэффициенты 0,2 двум значениям Z и 0,6 параметру растворимости АФС. По шкале желательности определяли состав со значением обобщенной желательности (D), максимально близким к 1. Составу № 6 соответствует наибольшее значение, равное 0,860, что позволяет сделать вывод о наибольшем соответствии его выбранным критериям: он представляет собой наиболее оптимальный состав для печати растворов с ЭГПС на представленном оборудовании.

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований физико-химических и фармацевтико-техно-

логических свойств АФС сделан вывод о ее применимости для получения растворов для фармацевтической печати. При разработке модельных растворов использовали модификаторы вязкости и поверхностного натяжения для получения состава, находящегося в допустимом диапазоне значений числа Z для двух типов печатающих систем – термоструйной и пьезоэлектрической. Подбор состава осуществлен с помощью применения функции обобщенной желательности Харрингтона – с двухсторонним ограничением для числа Z и односторонним ограничением для растворимости АФС в предложенных растворах с учетом веса каждого фактора. Полученный состав растворов для печати обладает наилучшими значениями желательности и обеспечивает печать предпочтительно на большинстве печатающих систем с минимальным количеством циклов печати.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chan I.S., Ginsburg G.S. *Personalized medicine: progress and promise // Annual review of genomics and human genetics*. 2011. – V. 12. – P. 217–244.
2. Everett J.R., Loo R.L., Pullen F.S. *Pharmacometabonomics and personalized medicine // Annals of clinical biochemistry*. 2013. – V. 50. – №6. – P. 523–545.
3. Wickström H. et al. *Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing // European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. – V. 75. – P. 91–100.
4. Edinger M., Bar-Shalom D., Sandler N., Rantanen J., Genina, N. *QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing // International journal of pharmaceutics*. 2018. – V. 536. – №1. – P. 138–145.
5. Daly R. et al. *Inkjet printing for pharmaceuticals – A review of research and manufacturing //*

- International journal of pharmaceutics.* – 2015. – V. 494. – №2. – P. 554–567.
6. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В. и др. Особенности двумерной печати лекарственных форм в фармацевтической технологии // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – №2. – С. 28–39.
 7. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Тишков С.В. и др. Технология двумерной печати лекарственных форм в системе персонализированной медицины // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12. – №3. – С. 14–21.
 8. Kamyshny A., Magdassi S. Inkjet ink formulations // *Inkjet-Based Micromanufacturing*; Korvink, J. G., Smith, P. J., Shin, D.-Y., Eds. – 2012.
 9. Genina N. et al. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates – Effect of print density in inkjet printing // *International journal of pharmaceutics.* – 2013. – V. 453. – №2. – P. 488–497.
 10. Fromm J.E. Numerical calculation of the fluid dynamics of drop-on-demand jets // *IBM Journal of Research and Development.* – 1984. – V. 28. – №3. – P. 322–333.
 11. Reis N., Ainsley C., Derby B. Inkjet delivery of particle suspensions by piezoelectric droplet ejectors // *Journal of Applied Physics.* – 2005. – V. 97. – №9.
 12. Jang D., Kim D., Moon J. Influence of fluid physical properties on inkjet printability // *Langmuir.* – 2009. – V. 25. – №5. – P. 2629–2635.
 13. Kuscer D. et al. Formulation of an aqueous titania suspension and its patterning with inkjet printing technology // *Journal of the American Ceramic Society.* – 2012. – V. 95. – №2. – P. 487–493.
 14. Lewis G.A., Mathieu D., Phan-Tan-Luu R. *Pharmaceutical experimental design.* – CRC press, 1998.
 15. Wu J., Jiang Z., Wan L., Song H., Abbass K. Robust Optimization for Precision Product using Taguchi-RSM and Desirability Function // *Arabian Journal for Science and Engineering.* – 2021. – V. 46, №3. – P. 2803–2814. DOI: 10.1007/s13369-020-05326-4
 16. D’Addona D.M., Raykar S.J., Singh D., Kramar D. Multi Objective Optimization of Fused Deposition Modeling Process Parameters with Desirability Function // *Procedia CIRP.* – 2021. – V. 99. – P. 707–710. DOI: 10.1016/j.procir.2021.03.117
 17. Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К., Минаев С.В. Разработка состава и технологии таблеток-лиофилизатов ГК-2 // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – №3(25). – С. 18–25.
 18. Dadhich M., Prajapati O.S., Sharma V. Investigation of boiling heat transfer of titania nanofluid flowing through horizontal tube and optimization of results utilizing the desirability function approach // *Powder Technology.* – 2021. – V. 378. – P. 104–123. DOI: 10.1016/j.powtec.2020.09.077
 19. Abd Aziz N., As N.A., Noraziman S.N. Modified Desirability Function For Optimization of Multiple Responses // *Journal of Mathematics & Computing Science.* – 2018. – V. 3, №1. – P. 39–54. DOI: 10.1080/00224065.1996.11979684
 20. Costa N.R., Lourenço J., Pereira Z.L. Desirability function approach: A review and performance evaluation in adverse conditions // *Chemo-metrics and Intelligent Laboratory Systems.* – 2011. – V. 107, №2. – P. 234–244. DOI: 10.1016/j.chemolab.2011.04.004
 21. Tabachnick B.G., Fidell L.S. *Experimental designs using ANOVA.* – Belmont, CA: Thomson / Brooks / Cole, 2007. – V. 724.
 22. Cardinal R.N., Aitken M.R. F. *ANOVA for the behavioral sciences researcher.* – Psychology Press, 2013.
 23. Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V. et al. Use of analysis of variance to select excipients for lyophilized tablets GK-2 // *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2019. – №1. – P. 117–126.

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF SOLUTIONS FOR INJET PRINTING OF FILMS DISPERSED IN THE ORAL CAVITY BASED ON THE SUBSTANCE 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE BY THE GENERALIZED HARRINGTON DESIRABILITY METHOD

S.V. Tishkov^{1,2}, E.V. Blynskaya¹, V.K. Alekseev^{1,2}, S.N. Suslina²

¹ Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Inkjet printing technology is one of the approaches for obtaining personalized dosage forms with the possibility of "flexibly" changing the dose when obtaining dosage forms (DF), in particular, in the form of films dispersible in the oral cavity. This dosage form is suitable for the creation of drugs based on active pharmaceutical ingredient (API), characterized by a wide range of pharmacological effects and use in various fields of medicine, with their own treatment regimens and, accordingly, effective therapeutic doses. The presented properties are possessed by the API 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, for which it is promising not only to create a dosage form for systemic action, but also for local use in the oral cavity. This study is aimed at developing the composition of solutions used to obtain films dispersible in the oral cavity using inkjet printing. To develop formulations, excipients of a polymeric nature (polypropylene glycol, polyethylene glycol 400) are used to provide the necessary viscosity, density, surface tension, Ohnesorge number, Z number and improve the solubility of the pharmaceutical substance, and, therefore, reduce the need to repeat film printing cycles. The development was carried out using Harrington's generalized desirability function to study the influence of composition factors on the studied pharmaceutical and technological characteristics of solutions. As a result of applying Harrington's generalized desirability method with two-sided and one-sided restrictions, calculating the Z number for two types of printing systems and the solubility of the API for model solutions, it was possible to identify a composition with the most optimal pharmaceutical and technological characteristics.

Keywords: inkjet printing, two-dimensional printing, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, generalized Harrington desirability, Ohnesorge number, Z number, viscosity modifiers

УДК 66-91

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.45.27.011>

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НА ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

А.Ю. Певнева, магистрант 2-го курса, кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение», «Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза», ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», г. Тольятти

Цель исследования – понять, как электростатический заряд, возникающий в основном из-за контактной электризации, влияет на качество продукции и эффективность производственных процессов. В статье обсуждаются различные факторы, которые могут влиять на уровень электростатического заряда, что включает в себя природу и функцию контактирующих поверхностей, их шероховатость, размер частиц, химический состав материала, атмосферные условия и другие факторы. В статье рассматривается влияние электростатического заряда на процессы в фармацевтическом производстве, такие как сушка распылением, транспортировка, подача и смешивание порошков. Подчеркивается, что для фармацевтической промышленности важно учитывать электростатический эффект, так как присутствует сильное влияние на качество продукции.

Ключевые слова: электростатический эффект, фармацевтическая технология, качество продукции, однородность, сегрегация

Все объекты содержат заряженные частицы с положительной и отрицательной полярностью, которые в обычном состоянии находятся в равновесии, что обеспечивает нейтральность тела. Появление заряда связано с нарушением этого равновесия, что инициирует электризацию. Заряды распределены

по поверхности объекта, если объект не заземлен, они будут находиться на контактной поверхности. Заземление помогает быстро устранить статическое электричество. Электризация возникает, когда объект накапливает большое количество зарядов. Промышленные предприятия включают в себя множество различных технологических процессов, многие из которых могут вызывать образование статических зарядов: трение, перекачка или транспорт сухих смесей, заполнение емкостей, дробление, измельчение, смешивание и другие.

Воздействие статического электричества может иметь серьезные последствия на различные производственные процессы. При производстве лекарственных препаратов электростатический эффект может оказать влияние на однородность перемешивания смесей и их однородность дозирования.

При столкновении частиц различного материала со стенками оборудования происходит их электризация. В процессах подачи твердых материалов, когда гранулы соприкасаются друг с другом, энергия гранул стремится к равновесию, основанному на разнице поверхностной энергии материалов. Таким образом, электростатические заряды могут возникать как при соприкосновении гранул, так и по отдельности.

Заряд частиц зависит от многих факторов, включая внешние условия. Два основных способа контактного заряда между гранулой

и поверхностью – это электризация при столкновении и электризация при трении.

Одна из распространенных причин возникновения заряда частиц – трибоэлектрификация, то есть при трении. Столкновения между гранулами могут переводить захваченные электроны из высокоэнергетического состояния в низкоэнергетическое. Кроме того, при трении двух различных материалов генерируемый электростатический заряд больше, чем без трения [15].

Контакты и столкновения между гранулами и их стенками вызывают перенос ионов, а степень этого переноса увеличивается при движении гранул в процессе производства. Электризация и ее влияние на поток гранул были широко изучены, но электростатическая сила часто не учитывается в соответствующих производственных системах. Электризация гранул изучена с учетом многих факторов, таких как относительная влажность, модель движения гранул, скорость движения гранул, нормальное напряжение, шероховатость поверхности, размер и форма гранул.

Электрические свойства твердых дисперсных систем определяются их физико-химическими свойствами. У большинства порошкообразных лекарственных веществ диэлектрическая проницаемость невелика, что говорит о сравнительно малой их поляризации и проводимости. По этим значениям таблетлируемые вещества можно отнести к категории характерных твердых диэлектриков – асимметричных кристаллов с молекулярной связью и определенным содержанием полярных групп, в частности гидроксилон OH-, входящих в структуру молекулы или в состав адсорбционной пленки воды. Такие вещества в какой-то мере поляризуются при механическом воздействии, и на поверхности их частиц образуются заряды. Факты явления электризации порошкообразных лекарственных веществ при их обработке и прессовании позволяют сделать вывод, что диэлектрические характеристики наряду с деформационными также необходимы

при рассмотрении механизма связи частиц в таблетках. При изучении электрических свойств порошкообразных лекарственных веществ оказалось, что в процессе прессования одновременно с ориентацией частиц, трением поверхностей, сжатием в каком-либо направлении происходит их поляризация и возникновение поверхностных зарядов. При соприкосновении частиц между собой или со стенкой матрицы электрические заряды, находящиеся на поверхности, притягивают равные по величине и обратные по знаку заряды. На границе возникает контактная разность потенциалов, величина которой зависит от электропроводимости поверхностей контактирующих частиц и плотности зарядов. Увеличение контактной разности потенциалов неизменно влечет и увеличение сил когезии. Когезионная способность гидрофильных веществ значительно больше, так как они обладают большей поверхностной электропроводимостью, гидрофобных – меньше.

Активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества в большинстве случаев представляют собой органические вещества, которые имеют удельное сопротивление более 10^{13} Ом. Снижение заряда занимает продолжительное время, что приводит к электростатическому эффекту при производстве. Твердые вещества накапливают заряды во время технологических операций и многократного контакта (табл. 1) [14]. Электростатический заряд влияет на многие технологические процессы в фармацевтической промышленности. Производство препаратов значительно осложняется наличием данного эффекта, так как происходит прямое влияние на качество продукта [3].

ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС ПСЕВДООЖИЖЕНИЯ

Псевдооживление – это важный процесс, который используется в фармацевтической

Таблица 1

ЗАРЯДЫ ТВЕРДЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Процесс	Массовая плотность заряда (мкКл/кг)
Просеивание	10^{-5} – 10^{-3}
Розлив	10^{-3} – 10^{-1}
Прокручивание	10^{-2} –1
Измельчение	10^{-1} –1
Микронизация	10^{-1} – 10^2
Пневмотранспортирование	1– 10^2

промышленности для гранулирования, сушки и нанесения покрытий на материалы. Во время этого процесса материалы контактируют с воздухом и стенками камеры с псевдооживленным слоем, что приводит к образованию электростатического заряда. Этот заряд можно легко наблюдать визуально, поскольку материал прилипает к стенкам камеры. Образующийся заряд может быть опасным, так как искры могут вызвать воспламенение или, по крайней мере, снизить эффективность процесса [3].

Муртомаа и его коллеги изучали электризацию микрокристаллической целлюлозы и лактозы в камере с псевдооживленным слоем [8]. Оказалось, что микрокристаллическая целлюлоза имеет первоначальный положительный заряд до процесса псевдооживления. Однако, когда она соприкасается со стенкой камеры во время псевдооживления, ее поверхность становится отрицательно заряженной. Лактоза, в свою очередь, изначально несет отрицательный заряд и во время псевдооживления прилипает к поверхности аппарата, придавая ему отрицательный заряд. Частицы лактозы остаются прилипшими к стенкам аппарата, в отличие от микрокристаллической целлюлозы. Было замечено, что заряд, образующийся

на стенке камеры с псевдооживленным слоем выше уровня псевдооживления, может быть вызван контактом порошка со стенкой или адгезией заряженного порошка.

В другом исследовании проводилось непрерывное измерение напряженности поля во время псевдооживления, гранулирования и сушки лактозы и кукурузного крахмала. Для этого использовался миниатюрный датчик электростатического поля [13]. На начальном этапе псевдооживления и гранулирования первоначальный отрицательный заряд лактозы постепенно нейтрализовался с увеличением времени высыхания. Затем регистрировали положительный заряд, когда содержание влаги снижалось до менее 3%. Также было замечено, что более мелкие частицы несли больший заряд.

ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКИ

В технологии распылительной сушки исходный материал растворяется или превращается в дисперсию в растворителе, а затем эта смесь дополнительно распыляется через специальную форсунку [1]. Горячий воздух в камере распылительной сушилки испаряет растворитель, что приводит к затверждению материала. Однако у некоторых материалов может не хватить времени для полной кристаллизации, и тогда образующиеся частицы становятся более аморфными.

Характеристики материала, высушенного распылением, сильно зависят от каждого этапа процесса, и электростатический заряд играет важную роль на каждой стадии [9]. Раствор или дисперсия, приготовленные для распылительной сушки, могут быть заряжены еще до попадания в камеру, например, при доставке в пластиковом тюбике. На этапе распыления жидкость также может приобретать заряд. Кроме того, стадии испарения растворителя

и отделения от него частиц также подвержены электростатическому эффекту. В своих экспериментах с распылительной сушкой авторы статьи [9] сообщили о сложном процессе биполярного приобретения заряда. Раствор приобрел заряд при прохождении через процесс распыления, а частицы – при контакте со стенкой распылительной сушилки в процессе сушки. В целом оценка заряда с использованием измерений электрического поля и прибора Фарадея показала, что процесс распылительной сушки очень чувствителен к электростатическому заряду.

ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС ТРАНСПОРТИРОВКИ И ПОДАЧИ

Эффективная подача порошка является важным аспектом на многих этапах фармацевтического производства. Одним из факторов, влияющих на этот процесс, является плотность загрузки порошка.

Пингали и его коллеги подробно изучили это явление [10–12]. Они доказали, что существует прямая связь между электропроводностью фармацевтических смесей, содержащих различные активные ингредиенты и вспомогательные вещества, и их текучестью [10]. То есть чем выше электропроводность, тем лучше текучесть смеси.

Было установлено, что электрический импеданс, коэффициент текучести и расширение хорошо коррелируют со свойствами текучести. Это означает, что изменение этих параметров может влиять на способность порошка свободно перемещаться по контейнеру или другому оборудованию. Кроме того, такие добавки, как тальк, стеарат магния, диоксид кремния и кукурузный крахмал, которые являются антифрикционными вспомогательными материалами, помимо уменьшения трения, снижают и электростатический эффект. Это может помочь улучшить текучесть порошка.

Концепция предполагает, что правильное расположение статических нейтрализаторов может снизить требования к этим добавкам. Также был предложен правильный выбор катионных или анионных добавок для улучшения текучести фармацевтических смесей.

В другом исследовании той же группы были измерены три электрических свойства: плотность монополярного заряда, импеданс и масса прилипания на заряженную поверхность. Было замечено, что деформация сдвига оказывает значительное влияние на электрические свойства фармацевтических смесей. Также было обнаружено, что наличие или отсутствие смазки, стеарата магния, влияет на свойства заряда. В целом результаты исследования показали, что электростатические силы существенно влияют на свойства фармацевтических порошков и могут предсказывать их текучесть.

Также изучено влияние диэлектрических электростатических сил, генерируемых неоднородными электрическими областями, на адгезионные и текучие свойства различных материалов, включая фармацевтические вещества [7]. Было замечено, что приложенные неоднородные поля существенно уменьшили поток частиц из бункеров, вызывая агломерацию. Изменения в свойствах текучести из-за электростатического заряда также могут быть причиной изменения содержания лекарственного средства. В этом исследовании [7] также обнаружили, что небольшое количество заряженных частиц может прилипнуть к незаряженным частицам и образовывать агломераты. Кроме того, заряженное технологическое оборудование может передавать заряды частицам. При таких условиях удаление частиц не решит проблему, если оборудование уже заряжено.

Единичная величина заряда может не оказывать существенного влияния на большинство проблем, связанных с обращением с порошком, таких как застревание частиц,

сегрегация и агломерация. Частицы несут не только положительный или отрицательный заряд, но и обе полярности заряда, присутствующие в системе, вносят свой вклад [11].

ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС СМЕШИВАНИЯ

Практически во всех процессах фармацевтического производства присутствуют операции смешивания. Электростатический за-

ряд может существенно влиять на качество смешивания. Для более глубокого изучения этого явления проведено исследование [6], где определены входные переменные, такие как размер частиц, объем блендера или емкости для смешивания и количество мелких частиц. В результате исследования обнаружена прямая корреляция между электростатическим зарядом и размером смесителя, а также количеством мелких частиц. Кроме того, выявлено косвенное влияние размера частиц

Таблица 2

ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ

Факторы	Эффект
Природа и функция контактирующей поверхности	Рабочая функция считается основной движущей силой генерации трибоэлектрического заряда.
Шероховатость контактной поверхности	Гладкая контактная поверхность приводит к большему значению трибоэлектрического заряда.
Загрязнение контактной поверхности	Загрязнение контактирующей поверхности влияет на полярность и величину трибоэлектрического заряда.
Размер частиц	Уменьшение размера частицы увеличивает величину трибоэлектрического заряда. Однако некоторые исследования сообщают об увеличении величины трибоэлектрического заряда с увеличением размера частицы.
Форма и шероховатость частиц	Более шероховатая поверхность частиц приводит к большему значению трибоэлектрического заряда.
Химия материала	Химическая структура, функциональные группы и поверхностная химия могут значительно повлиять на трибоэлектризацию.
Кристалличность и аморфность	Более высокая кристалличность приводит к более высокой склонности к трибоэлектрическому заряду.
Соотношение смеси	Увеличение доли вспомогательных веществ в смесях порошков с субстанцией склонно уменьшать окончательный трибоэлектрический заряд.
Частота контактов	Увеличение частоты контактов частиц порошка увеличивает величину трибоэлектрического заряда.
Атмосферные условия	По мере уменьшения относительной влажности заряд на образце порошка увеличивается. Однако некоторые исследования сообщают об увеличении склонности к электростатическому заряду при увеличении относительной влажности.

ВЫВОДЫ

на заряд: с уменьшением размера частиц значение заряда увеличивалось. Также обнаружено, что материал контейнера и характеристики поверхности, такие как чистая поверхность или поверхность, покрытая порошками, влияют на заряд.

Влияние электростатического заряда на однородность смеси также изучалось другими исследователями [5]. Была выдвинута гипотеза, что после достижения однородности смеси электростатический заряд порошковых смесей, собранных из разных пространственных местоположений, будет сходиться, и различия в значениях заряда будут сведены к минимуму. С другой стороны, если смесь не является однородной, то будет заметен широкий диапазон и высокое стандартное отклонение значений электростатического заряда порошковых смесей. В рамках этого исследования проведено смешивание кофеина, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарата магния с помощью V-образного смесителя. Измерялось количество порошковых смесей через разные промежутки времени и в разных пространственных точках. В результате обнаружена сильная корреляция между значениями электростатического заряда и однородностью смеси.

Показано, что электростатический заряд, который возникает в основном из-за контактной электризации, непредсказуемо и значительно влияет на различные фармацевтические процессы и характеристики продукта.

В большинстве случаев электростатический заряд частиц порошка, возникающий в процессе производства и использования фармацевтических продуктов, объясняют явлением трибоэлектрификации и сопровождающей ее адгезией частиц порошка – процессами, зависящими от множества факторов [2,4]. Подробное описание всех ключевых факторов, которые влияют на перенос электростатического заряда, приведено в табл. 2.

В различных исследованиях имитированы этапы и условия обработки и измерено количество генерируемых электростатических зарядов. Хотя некоторые исследования предоставляют полезную информацию о сложном процессе электростатических зарядов, полной теории, которая применима к различным типам зарядов частиц в разных условиях, все еще недостаточно.

Во многих исследовательских статьях делается вывод о том, что необходимы дополнительные усилия для объяснения сложной природы электростатического заряда. Хорошее понимание электростатического заряда особенно важно при планировании производства в фармацевтической промышленности, поскольку влияние электростатического заряда на качество продукции доказано рядом исследований. В результате можем сделать вывод, что в ходе планирования технологического процесса необходимо производить тщательный подбор композиции вспомогательных веществ, учитывая возможное влияние электростатического эффекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Conte U. *Spray dried polylactide microsphere preparation: influence of the technological parameters // Drug development and industrial pharmacy*. 1994. №3(20). P. 235–258.
2. Conway B.R., Ghori M.U. *Triboelectrification of Pharmaceutical powders: A critical review // British Journal of Pharmacy*. 2018. №1(3).
3. Desai P. *Impact of Electrostatics on Processing and Product Performance of Pharmaceutical Solids // Current Pharmaceutical Design*. 2015. №40(21). P. 5923–5929.
4. Engers D.A. *Triboelectrification of pharmaceutically relevant powders during low-shear tumble*

- blending // *Journal of Electrostatics*. 2006. №12(64). P. 826–835.
5. Hao T. Probing pharmaceutical powder blending uniformity with electrostatic charge measurements // *Powder Technology*. 2013. (245). P. 64–69.
 6. Karner S., Urbanetz N A. Arising of electrostatic charge in the mixing process and its influencing factors // *Powder Technology*. 2012. (226). P. 261–268.
 7. LaMarche K.R. Granular flow and dielectrophoresis: The effect of electrostatic forces on adhesion and flow of dielectric granular materials // *Powder Technology*. 2010. №2(199). P. 180–188.
 8. Murtomaa M. Electrostatic measurements on a miniaturized fluidized bed // *Journal of Electrostatics*. 2003. №1(57). P. 91–106.
 9. Murtomaa M. Static electrification of powders during spray drying // *Journal of Electrostatics*. 2004. №1(62). P. 63–72.
 10. Pingali K.C. Use of a static eliminator to improve powder flow // *International Journal of Pharmaceutics*. 2009. №1–2(369). P. 2–4.
 11. Pingali K.C. An observed correlation between flow and electrical properties of pharmaceutical blends // *Powder Technology*. 2009. №2(192). P. 157–165.
 12. Pingali K.C. Effect of shear and electrical properties on flow characteristics of pharmaceutical blends // *AIChE Journal*. 2010. №3(56). P. 570–583.
 13. Watano S. Numerical simulation of electrostatic charge in powder pneumatic conveying process // *Powder Technology*. 2003. (135–136). P. 112–117.
 14. Wong J. Electrostatics in pharmaceutical solids // *Chemical Engineering Science*. 2015. (125). P. 225–237.
 15. Zhao Y. Electrostatics of granules and granular flows: A review // *Advanced Powder Technology*. 2023. №1(34). P. 103895.

STUDY OF THE INFLUENCE OF THE ELECTROSTATIC EFFECT ON THE PRODUCTION PROCESS IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

A.Yu. Pevneva

Tolyatti State University, Tolyatti, Samara region, Russia

The main goal of the study is to understand how electrostatic charge, which arises mainly due to contact electrification, affects product quality and the efficiency of production processes. The article discusses various factors that can influence the level of electrostatic charge, which includes: the nature and function of the contacting surfaces, their roughness, particle size, chemical composition of the material, atmospheric conditions and other factors. The article examines the effects of electrostatic charge on pharmaceutical manufacturing processes such as spray drying, conveying, feeding and powder mixing. In conclusion, it is emphasized that it is important for the pharmaceutical industry to take into account the influence of electrostatic charge, since there is a strong influence on product quality.

Keywords: electrostatic effect, pharmaceutical technology, product quality, uniformity, segregation

УДК 615.45

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.67.66.012>

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА СМЕШИВАНИЯ ПОРОШКОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ДИСКРЕТНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

В.Б. Маркеев, младший научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2930-9397>, eLIBRARY Author ID: 1123769

markeev_vb@academpharm.ru

Е.В. Блынская, доктор фарм. наук, зав. лабораторией технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доцент Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1332>, eLIBRARY Author ID: 668905

blynskaya_ev@academpharm.ru

В.П. Виноградов, младший научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», аспирант кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-6407>, eLIBRARY Author ID: 1127705

vinogradov_vp@academpharm.ru

С.В. Тишков, канд. фарм. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8321-6952>, eLIBRARY Author ID: 899148

tishkov_sv@academpharm.ru

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3506-9051>, eLIBRARY Author ID: 625715

alekseev_kv@academpharm.ru

В.Л. Дорофеев, доктор фарм. наук, профессор, исполняющий обязанности генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>, eLIBRARY Author ID: 529740

dorofeev_vl@academpharm.ru

В современных исследованиях процесса смешивания используются математические модели на основе метода дискретных элементов. Решение задачи взаимодействия лопастей или барабана для эффективного при контакте частиц друг с другом и рабочи-

ми частями барабана аналитически описано в середине XX века. Основываясь на теории Герца для отношения нормального контактного усилия и смещения, Миндлином и Дересевичем разработано уравнение, математически моделирующее процесс смешивания. Вычислительные возможности современных процессоров позволили численно решать задачу смешивания частиц и прогнозировать их расслоение в зависимости от размера и плотности. В статье представлен анализ современных исследований по применимости уравнения Герца – Миндлина – Дересевича в качестве прогностической модели смешивания при производстве таблеток.

Ключевые слова: модель Герца – Миндлина – Дересевича, смешивание, таблетка, математическое моделирование, расслоение

Неэффективность смешивания фармацевтических порошков является одной из проблем при производстве лекарственных препаратов. Она влечет за собой неоднородность дозирования активных фармацевтических субстанций (АФС) и несоответствие таблеток технологическим характеристикам, заявленным в нормативных документах. Процесс смешивания относится к одному из начальных этапов в технологической цепочке. По этой причине любые проблемы, возникающие при смешивании, увеличивают экономические издержки при производстве. К источникам проблем во время данного технологического процесса относят аэрацию компонентов, налипание на поверхности оборудования, колебания влажности, истирание оборудования, перегрев материала. Сложность масштабирования при проведении технологического трансфера и последующие энергозатраты во время подбора оптимальных параметров для смешивания сделали перспективными исследования по разработке и внедрению математических моделей, способных оптимизировать этот процесс.

РАССЛОЕНИЕ В ПРОЦЕССЕ СМЕШИВАНИЯ

Порошковая смесь в процессе смешивания может вести себя как твердое тело, течь, как жидкость, или находиться во взвешенном состоянии (во время сушки и смешивания в псевдооживленном слое) [1]. Как правило, помимо АФС и наполнителя, таблеточная масса содержит антифрикционные вещества и дезинтегранты, которые, в свою очередь, подвержены явлению расслоения по размеру частиц и плотности (иногда используются термины «разделение частиц» и «сегрегация»). Это происходит из-за различий гранулометрического состава и насыпной плотности ингредиентов.

Основная причина расслоения – различие в размере смешиваемых компонентов, однако в случае псевдооживления или присутствия жидкости в порах частиц и гранул разница в плотности может быть доминирующим фактором [2]. С технической точки зрения определяющее влияние на поведение порошка и весь процесс смешивания оказывают конструкция и рабочие параметры смесителя.

В целом порошковые смесители подразделяются на два класса: с вращающимся корпусом (барабанные) и тип со стационарным положением корпуса. В первом случае вещество смешивается за счет вращения корпуса, который может принимать различные формы, такие как цилиндрический барабан, барабан наклонный (типа «пьяная бочка»), двухконусный и V-образный смеситель [3]. Смешивание происходит преимущественно за счет механизмов диффузии и сдвига. Во втором классе смесителей корпус остается неподвижным, в то время как материал перемещается с помощью движущихся лопастей, например, в коническом шнековом смесителе, горизонтальном смесителе с механическим псевдооживлением и вибрационном смесителе [4]. Здесь преобладают конвекция и сдвиг, вызванные действием лопастей.

Таким образом, разнообразие происходящих во время процесса смешивания физиче-

ских процессов, а также зависимость от конструкции и принципа действия порошкового смесителя делает проблематичным использование математических моделей, описывающих процесс с помощью уравнений первого порядка. В связи с этим в настоящее время разработаны модели, использующие дифференциальные уравнения второго порядка, которые могут быть решены методом конечных элементов.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДОМ ДИСКРЕТНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ (DEM)

Первые математические модели, описывающие процесс смешивания гранул, относятся к 50–70-м годам прошлого столетия [5–7]. В начале 2000-х наиболее передовыми являлись модели описания континуума, модели, основанные на кинетической теории, модели Монте-Карло и клеточных автоматов [8–11]. Однако с увеличением вычислительных возможностей и появлением нового программного обеспечения стало возможным применение сложных механистических моделей, описывающих движение каждой отдельно взятой частицы [12]. Один из вариантов метода конечных элементов, получивший название дискретный, в настоящее время применяется в достаточно большом количестве программ, которые позволяют вычислять траекторию движения каждой отдельно взятой частицы.

Метод дискретных элементов (DEM) – это численный метод, используемый для моделирования движения частиц, взаимодействующих друг с другом посредством столкновения [13]. Первоначально DEM использован Кандэллом и Стрэком для исследования двумерных задач при смешивании гранул [14]. Позже он применен к имитационным моделям смешивания гранул [15–17], работы шаровой мельницы [18] и заполнения бункера [19]. Фактически DEM моделирует динамику каждой

частицы индивидуально и численно интегрирует их ускорения, которые зависят от суммы всех сил, включая силы контакта и силы тяжести [20,21]. Положение частиц отслеживается и их взаимодействие оценивается на каждом временном шаге. Затем вычисляются все силы, действующие на каждую частицу, и для определения ускорений применяется второй закон Ньютона. После этого ускорения интегрируются по времени, чтобы найти скорость и положение каждой частицы в новом состоянии. Этот процесс повторяется до конца моделирования [14]. Силы, действующие на частицу, складываются из контактной силы f_c и гравитационной F_G . Контактную силу, в свою очередь, можно разделить на нормальную (\vec{F}^n) и касательную (\vec{F}^t) составляющую:

$$\vec{f}_c = \vec{F}^n + \vec{F}^t \quad (1)$$

Для моделирования этих двух сил Герц разработал несколько нелинейных моделей упругого контакта, например Герца – Миндлина – Дересевича. Все эти модели расширили оригинальный подход Герца, ограничив упругие контакты между частицами [22].

МОДЕЛЬ ГЕРЦА – МИНДЛИНА – ДЕРЕСЕВИЧА

В основе модели Герца – Миндлина – Дересевича лежит динамический контакт двух сферических частиц (i и j) с радиусами R_i и R_j из разных материалов. С целью учета упругой деформации введены теория Герца для описания нормального контакта и модель Миндлина – Дересевича для тангенциального контакта между частицами [22]. Кроме того, в качестве диссипативных механизмов введены вязкая амортизация по нормали (демпфирование) и трение в тангенциальном направлении (по касательной). Реологическая схема этой модели показана на рис. 1.

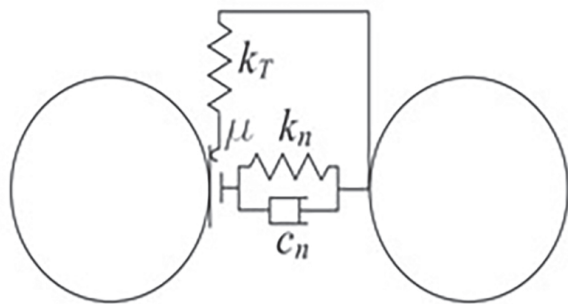


РИС. 1. Реологическая схема контактной модели [22]: μ – коэффициент трения, k_T – касательная составляющая жесткости пружины, k_n – нормальная составляющая жесткости пружины, c_n – нормальная составляющая гашения за счет вязкого трения, осуществляемая с помощью демпфера

Нормальная составляющая контактного усилия F^n – это сумма упругой силы в пружине F_e^n и компонент F_d^n , характеризующий затухание при столкновении (т. е. F_d^n – это амортизационная сила).

$$F^n = F_e^n + F_d^n \quad (2)$$

Упругая часть нормальной контактной силы F_e^n оценивается в соответствии с нелинейным уравнением Герца.

$$F_e^n = -\frac{4}{3} E^* \sqrt{R^*} |h|^{\frac{3}{2}} \quad (3)$$

$$\frac{1}{E^*} = \frac{1-v_i^2}{E_i} + \frac{1-v_j^2}{E_j} \quad (4)$$

$$\frac{1}{R^*} = \frac{1}{R_i} + \frac{1}{R_j} \quad (5)$$

$$h = d_{ij} - R_i - R_j \quad (6)$$

где E^* – эффективный модуль упругости, определяемый через модули Юнга (E_i и E_j), v_i и v_j – коэффициенты Пуассона контактирующих частиц i и j , R^* – эффективный радиус, определяемый через радиус R_i и R_j , h – показатель наложения частиц, d_{ij} – расстояние между центрами частиц.

Поскольку сцепления с точки зрения физики недопустимы, значение h должно быть меньше или равно 0, в противном случае:

$$F_e^n = F^n = 0 \quad (7)$$

Предполагается, что амортизационная сила F_d^n является линейной функцией нормальной относительной скорости частиц v_m :

$$F_d^n = -c_n v_m \quad (8)$$

где c_n – нормальное гашение за счет вязкого трения, выраженное в виде коэффициента амортизации. Значение c_n может быть принято как доля ξ критического коэффициента затухания C_{cr} для системы из двух твердых тел с массами m_i и m_j , соединенных пружиной жесткостью k_n :

$$c_n = \xi C_{cr} \quad (9)$$

Коэффициент критического затухания может быть рассчитан как:

$$C_{cr} = 2 \sqrt{\frac{m_i m_j k_n}{m_i + m_j}} \quad (10)$$

Далее представлен результат одного из вариантов приближенного решения для нормальной составляющей коэффициента жесткости частиц вспомогательных веществ, АФС и гранул, полученных в псевдооживленном слое:

$$k_n = \sqrt[3]{6R^*(E^*)^2 |F_e^n|} \quad (11)$$

Уравнение (11) можно выразить через модуль жесткости с помощью подстановки контактной силы F_e^n из уравнения (3):

$$k_n = 8G^* \sqrt{R^* |h|} \quad (12)$$

где G^* – модуль жесткости.

Уравнение (12) вместе с приближенным решением для нормальной и тангенциальной составляющих амортизирующей силы (F_d^n и F_d^t), нормальной и тангенциальной составляющих контактной силы (F^n и F^t) определяются как [23]:

$$\bar{F}^n = \frac{4}{3} \left(\frac{2G_i G_j}{G_2(1-\nu_i) + G_1(1-\nu_j)} \right) \sqrt{\frac{R_i + R_j}{R_i R_j}} (\xi \sqrt{\xi}) \quad (13)$$

$$\bar{F}_d^t = -\frac{\sqrt{\frac{10}{3}} \bar{v}_m \ln e}{\sqrt{\ln^2 e + \pi^2}} \sqrt{\frac{k_T(m_i + m_j)}{m_i m_j}} \quad (14)$$

$$\bar{F}_d^n = -\frac{\sqrt{\frac{10}{3}} \bar{v}_m \ln e}{\sqrt{\ln^2 e + \pi^2}} \sqrt{\frac{k_n(m_i + m_j)}{m_i m_j}} \quad (15)$$

$$\bar{F}^t = -k_T \bar{\delta}_t \quad (16)$$

где e – коэффициент восстановления, $\bar{\delta}_t$ – тангенциальное смещение.

Используя уравнение Герца – Миндлина – Дересевича, стало возможным моделировать с помощью метода дискретных элементов процесс смешивания вспомогательных веществ и АФС в смесителях разного типа. Однако в последнее время выросло количество моделей, учитывающих сопротивление качению (μ_c) и скручиванию (μ_{tw}) во время контакта между частицами, что позволило оценить влияние формы частиц АФС, гранул и ВВ, которые, как правило, сильно отличаются от идеальной геометрической.

МОДЕЛИ, УЧИТЫВАЮЩИЕ СОПРОТИВЛЕНИЯ КАЧЕНИЮ И СКРУЧИВАНИЮ

Трением качения называют локальное сопротивление, возникающее при качении одного тела по отношению к другому, которое обусловлено деформациями этих тел в зоне их контакта (рис. 2). Кручение – это вид

деформации, при котором в поперечном сечении возникает крутящий момент.

Свободное качение определяется как движение в отсутствие результирующей тангенциальной силы. Сопротивление качению проявляется в виде момента M_r , возникающего из-за асимметрии распределения контактного давления (рис. 2).

Появляющееся по этой причине трение качения имеет особое значение при моделировании DEM, когда используются сферические частицы правильной формы.

При смешивании на сопротивление качению также могут оказывать влияние другие факторы, включающие:

а) Микропроскальзывание и трение

Микропроскальзывание и трение на контактной поверхности возникают на границе раздела, когда тела качения имеют разные упругие константы и коэффициенты трения скольжения μ_s [25].

б) Пластическая деформация

Этот фактор является основным источником рассеивания энергии во время контакта частиц при качении. Здесь энергия обычно рассеивается не на границе раздела, а внутри твердого тела – в месте максимального напряжения сдвига, вызванного контактом.

в) Поверхностная адгезия

Когда присутствует сцепление между частицами в межфазном контакте, энергия рассеивается при разрыве адгезионной связи в точке деления во время движения качения. Этот механизм наиболее важен при контактах

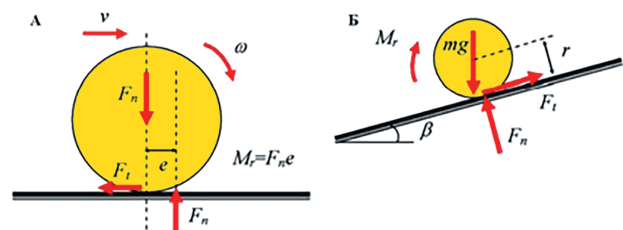


РИС. 2. Сопротивление качению и угол сопротивления качению: А) механизм сопротивления качению; Б) угол сопротивления качению [24]

между (суб) микронными частицами, так как для них характерно образование адгезивных агрегатов [26].

г) Эффект формы

Сопротивление качению может также возникать из-за влияния несферичности частиц. Это имеет особое значение при моделировании DEM, так как при вычислениях предполагается, что частицы АФС и ВВ имеют правильную сферическую форму. Помимо влияния на сопротивление качению, данный фактор оказывает сильное влияние на площадь контакта частиц.

Существуют модели, учитывающие это обстоятельство путем ввода в локальную систему координат углов Эйлера и суперквадратичного уравнения [25].

Так как моделирование идет только в точках контакта или вокруг них, вклад сопротивления воздуха в сопротивление качению не учитывается.

По причине достаточно большого количества факторов, влияющих на сопротивление качению и скручиванию, математические модели изначально разделены на 4 категории:

- а) модели с постоянным крутящим моментом;
- б) вязкие модели;
- в) модели с упругой пластичной пружиной;
- г) модели, не зависящие от контакта.

На данный момент модели категории А и В являются наиболее применимыми для моделирования DEM процесса смешивания фармацевтических порошков, как достоверно оценивающие поведение вспомогательных веществ, АФС и гранул.

В моделях категории А к частице прикладывают постоянный крутящий момент для определения величины трения качения. Направление крутящего момента в данном случае всегда направлено против относительного вращения между двумя контактными элементами. При двумерном рассмотрении крутящий момент между двумя контактирующими частицами i и j может быть выражен как:

$$M_r = \frac{\omega_{rel}}{|\omega_{rel}|} \mu_r R_r F^n \tag{17}$$

$$\omega_{rel} = \omega_i - \omega_j \tag{18}$$

где ω_i и ω_j – угловые скорости частиц i и j соответственно, ω_{rel} – относительная угловая скорость между ними, $|\omega_{rel}|$ – абсолютное значение ω_{rel} , μ_r – коэффициент сопротивления качению, согласно рис. 2. определяемый как:

$$\mu_r = \tan(\beta) \tag{19}$$

Для моделей типа В сопротивление качению определяется поэтапно следующим образом.

Суммарный момент сопротивления качению M_r состоит из момента пружины M_r^k и момента вязкого гашения M_r^d :

$$M_r = M_r^k + M_r^d \tag{20}$$

Крутящий момент пружины в момент времени $t+\Delta t$ определяется как:

$$M_{r,t+\Delta t}^k = \begin{cases} M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t, & \text{если } |M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t| < \mu_r R_r |F^n| \\ \mu_r R_r |F^n| \frac{M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t}{|M_{r,t}^k - k_r \omega_{rel} \Delta t|} & \\ \text{при иных условиях} & \end{cases} \tag{21}$$

где k_r – параметр, известный как жесткость при качении, характеризующий податливость.

Момент вязкого гашения, применяемый A_i J. с соавторами [24], имеет вид:

$$M_{r,t+\Delta t}^d = \begin{cases} -C_r \omega_{rel}, & \text{при условии} \\ \text{что } M_{r,t+\Delta t}^d < \mu_r R_r |F^n| & \\ 0 & \text{при иных условиях} \end{cases} \tag{22}$$

где скорость демпфирования C_r определяется как доля критического демпфирования; R_r – эквивалент момента инерции.

Конечное сопротивление качению модели В определяется суммой этих двух составляющих. В динамической ситуации модели А (без гашения) и В должны сходиться к одному и тому же поведению. В статической ситуации А и В с соавторами показали, что модель В лучше описывает смешивание [24]. На рис. 3 представлена зависимость момента сопротивления качению для моделей типов А и В (только упругий компонент) от крутящего момента (θ_r) при ситуации, когда одиночная частица АФС, ВВ или гранула катится по плоской поверхности. Частица прокатывается на фиксированное угловое расстояние, прежде чем остановиться и начать двигаться в противоположном направлении.

Цзян и др. представили новую модель контакта DEM, включающую моменты качения и скручивания [26]. Она включает в себя два дополнительных параметра по сравнению с обычными моделями линейных пружинно-вязких затухающих контактов. В уравнение введен параметр формы (γ), который позволяет учесть зависимость между площадью контакта и размером частиц и, таким образом, численно объясняет неправильную

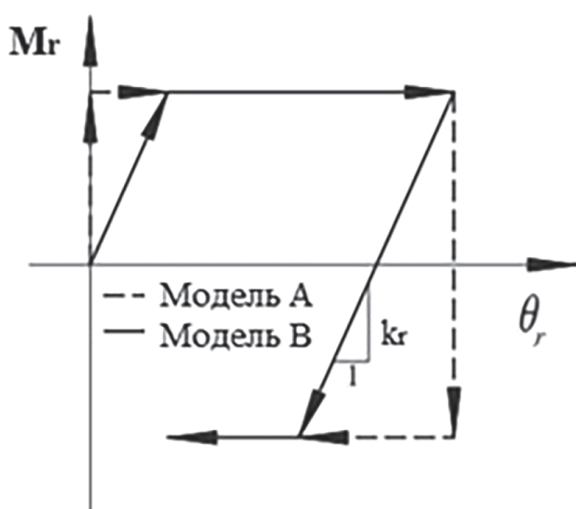


РИС. 3. Моменты сопротивления качению для моделей типов А и В (только упругий компонент) при прокатке частицы АФС, ВВ или гранулы по поверхности [27]

форму частиц. Параметр дробления (ξ_c) дает локальное контактное сопротивление дроблению.

Коэффициенты сопротивления качению и скручиванию в модели не выводились в аналитическом виде, вместо этого использовались числовые константы. На рис. 4 представлены передаваемые силы и крутящий момент при контакте в локальной декартовой системе координат, где ось Oz является нормальным направлением контакта, а плоскость x-y прикреплена к тангенциальной плоскости. Обозначим через F_n , F_{sx} (F_{sy}), M_{rx} (M_{ry}) и M_t нормальную силу, обусловленную сжатием, тангенциальную силу, вызванную относительным смещением в тангенциальной плоскости, момент, возникающий при сопротивлении качению, и крутящий момент, имеющий место по причине сопротивления скручиванию, соответственно.

Результирующая сила F_{sx} и F_{sy} обозначается F_s , а результирующий момент M_{rx} и M_{ry} обозначается M_r .

На рис. 5 (А) представлена физическая модель в нормальном направлении, которая включает в себя линейную пружину, демпфер и сепаратор.

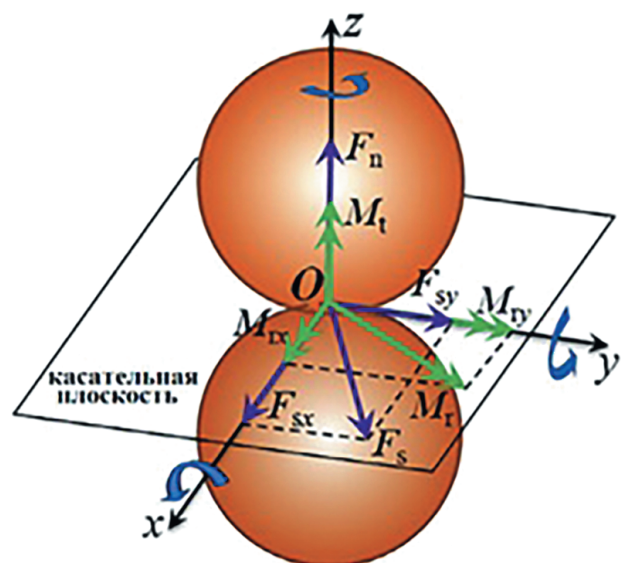


РИС. 4. Силы и крутящие моменты при взаимодействии частиц ВВ и АФС в декартовой системе координат [26]

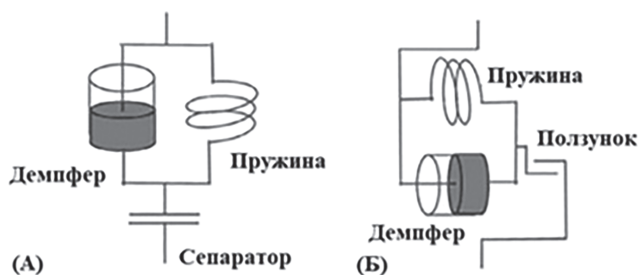


РИС. 5. Физические модели взаимодействия двух частиц в нормальном (А) и тангенциальном (Б) направлениях [26]

По причине ввода функции времени $F=F(t)$ для моделей, учитывающих сопротивление качению и скручиванию, индексы составляющих силы для удобства были переобозначены, а именно: $F^n \rightarrow F_n, F^t \rightarrow F_s$.

Нормальная составляющая силы контакта F_n и силы демпфирования F_n^v рассчитываются как:

$$F_n = k_n u_n \quad (23)$$

$$F_n^v = -c_n \dot{u}_n \quad (24)$$

где k_n – нормальная жесткость пружины, c_n – коэффициент нормального вязкого демпфирования, а u_n – относительная скорость сближения.

На рис. 5 (Б) представлена физическая модель в тангенциальном направлении, которая включает в себя линейную пружину, вязкий демпфер и ползунок. Обменная касательная контактная сила F_s и сила демпфирования F_s^v рассчитываются как:

$$F_s \leftarrow F_s + K_s \Delta u_s \quad (25)$$

$$F_s^v = -c_s \dot{u}_s \quad (26)$$

Нормальная и угловая составляющая силы в итоге выражаются как:

$$F_n = k_n u_n n - c_n v_n \quad (27)$$

$$F_s^t = F_s^{t-\Delta t} + k_n v_s \Delta t - c_s v_s \quad (28)$$

Гашение (демпфирование) качения и скручивания:

$$k_r = 0,25 k_n \left[\gamma \frac{2R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right]^2 \quad (29)$$

$$k_{tw} = 0,5 k_s \left[\gamma \frac{2R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right]^2 \quad (30)$$

Крутящие моменты при прокатке и скручивании:

$$M_r^t = M_r |_{t-\Delta t} + k_r v_r \Delta t - c_r \omega_r \quad (31)$$

$$M_{tw}^t = M_{tw} |_{t-\Delta t} + k_{tw} v_{tw} \Delta t - c_{tw} \omega_{tw} \quad (32)$$

Донг и др. провели моделирование с использованием модели линейного пружинного контакта, в ходе которого они применяли крутящий момент сопротивления качению с чисто пружинным компонентом, но не применяли крутящий момент сопротивления скручиванию [27]. Вязкое гашение не использовалось ни на уровне контактного момента, ни на уровне момента сопротивления.

Нормальные и касательные силы в модели Донга и др. представлены как:

$$F_n = k_n u_n \quad (33)$$

$$F_{s|t-\Delta t} + k_s \Delta u_s \quad (34)$$

Жесткость пружин качения и скручивания:

$$k_r = k_s \left[\frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right]^2 \quad (35)$$

Крутящие моменты при прокатке и скручивании:

$$\Delta M_r = k_r \Delta \theta_{rel} \quad (36)$$

МОДЕЛЬ ЛИНЕЙНОГО ВЯЗКОУПРУГОГО КОНТАКТА

В модели линейного вязкоупругого контакта (ЛВК) применялась нормальная и тангенциальная результирующая коэффициента вязкого гашения ($c_n; c_s$), значения которых учитывались коэффициентами пропорциональности ($\beta_{ni}; \beta_{ti}$ где $i = 1;2$) [28].

В расчетах использовались критические значения вязкого гашения ($c_{n,crit} c_{s,crit}$), массы соударяющихся частиц ($m_1; m_2$), а также нормальная и тангенциальная жесткости пружины (k_n, k_t), возникающие в точке контакта [29]:

$$c_n = c_{n,crit} \frac{\beta_{n1} + \beta_{n2}}{2} = 2 \sqrt{k_n \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \frac{\beta_{n1} + \beta_{n2}}{2}} \quad (37)$$

$$c_s = c_{s,crit} \frac{\beta_{s1} + \beta_{s2}}{2} = 2 \sqrt{k_t \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \frac{\beta_{s1} + \beta_{s2}}{2}} \quad (38)$$

В разработанной модели контакта ЛВК учитывается вязкое гашение между стенкой и частицами (рис. 6) [30].

Когда частица сталкивается с элементом конструктивной стенки, из-за разницы в плотности и массе на барабан со стороны частицы оказывается пренебрежимо малое воздействие, в результате чего массой стенки в уравнениях (37, 38) можно пренебречь ($m_2 = 0$ кг). В итоге вместо уравнений (37) и (38) используются следующие уравнения:

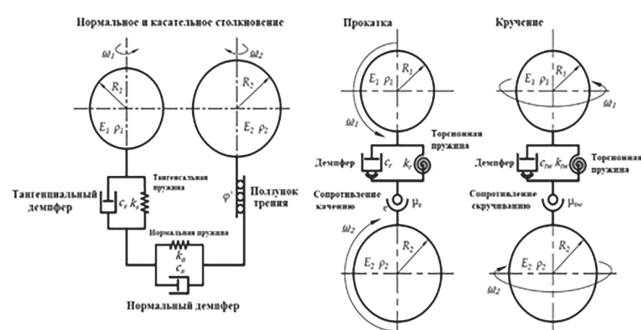


РИС. 6. Схема контактной модели ЛВК [30]

$$c_n = 2 \sqrt{k_n m_1} \frac{\beta_{n1} + \beta_{n2}}{2} \quad (39)$$

$$c_s = 2 \sqrt{k_t m_1} \frac{\beta_{s1} + \beta_{s2}}{2} \quad (40)$$

Суммарный вектор силы во время столкновения:

$$\vec{F} = F_n + F_s^{elas} + F_s^{visc} \quad (41)$$

где F_n – нормальная составляющая силы, F_s^{elas} – касательная составляющая упругой силы, F_s^{visc} – касательная составляющая силы гашения (демпфирования).

Крутящие моменты прокатки и скручивания, которые могут численно учитывать форму частиц, также состоят из упругих и вязких компонентов:

$$M_r^{elas} = M_r|_{t-\Delta t} - k_r \omega_r \Delta t \quad (42)$$

$$M_{tw}^{elas} = M_{tw}|_{t-\Delta t} - k_{tw} \omega_{tw} \Delta t \quad (43)$$

$$M_s^{visc} = -c_s \omega_r \quad (44)$$

$$M_{tw}^{visc} = -c_{tw} \omega_{tw} \quad (45)$$

Модель подходит для дискретного элементного моделирования процесса смешивания фармацевтических порошков, гранул и таблеток, а также других сыпучих материалов, в которых необходимо учитывать влияние формы и деформации [30].

Для численной оценки эффективности смешивания фармацевтических порошков используются индексы смешивания. В большинстве современных работ применяется индекс Лейси, однако общее количество индексов смешивания достаточно велико. Для оценки эффективности смешивания для данной математической модели используют индекс Лейси (LI) [15]:

$$LI = \frac{VAR_0 - VAR}{VAR_0 - VAR_R} \quad (46)$$

где VAR – степень дисперсии смеси, VAR_0 – отклонение в полностью изолированной системе, VAR_R – отклонение в идеально смешанной системе.

$$VAR = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \left(\frac{n_i}{N_i} - P \right)^2 \quad (47)$$

$$VAR_0 = P(1 - P) \quad (48)$$

$$VAR_r = P(1 - P)/N \quad (49)$$

где P – общая доля частиц одного типа в системе, k – общее количество ячеек, n_i – количество частиц одного типа в ячейке i , N_i – общее количество частиц в i -й ячейке, N – средний размер выборки, а именно среднее количество частиц в ячейках.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА СМЕШИВАНИЯ С УЧЕТОМ ФОРМЫ ЧАСТИЦ

При рассмотрении посредством микроскопии, как правило, форма частиц АФС и ВВ оказывается неидеально круглой, поэтому математические модели не всегда адекватно описывают их поведение при столкновении. Новые разрабатываемые АФС, параметры частиц которых могут сильно варьироваться, также подвержены влиянию формы на эффективность смешивания. Рассмотренные выше модели не в полной мере учитывают это обстоятельство, так как частицы, имеющие одинаковый объем, в случае несферичности обладают разной площадью контакта, что можно принять во внимание с помощью изменения системы координат.

Таким образом, в дополнение к описанным выше моделям следует рассмотреть методы, направленные на анализ поведения частиц разной формы при смешивании. Учет геометрии АФС и ВВ дает возможность точнее

оценивать эффективность смешивания, упрощая задачу масштабирования технологического процесса смешивания из лаборатории на опытно-промышленную площадку.

К настоящему времени разработаны различные методы, с помощью которых можно описать форму частиц, а именно:

- **комплексный** (на основе сферических элементов),
- **эллипсоидный** (на основе квадратичной функции),
- **расширенного многогранного элемента** (на основе концепции суммы Минковского),
- **суперквадрический** (на основе углов Эйлера),
- **произвольных несферических элементов** (на основе коэффициента перекрытия),
- **случайных звездообразных частиц** (на основе ортогональных решений уравнения Лапласа).

Далее рассматривается один из подходов к моделированию этого процесса для частиц ВВ и АФС – использование углов Эйлера и кватернионов для описания несферичности посредством суперквадрического уравнения.

Суперквадрическое уравнение – это общий метод математического описания несферических частиц, его можно использовать для представления форм частиц с различной блочностью поверхности и соотношением сторон.

Суперквадрическое уравнение выглядит следующим образом [32]:

$$\left(\left| \frac{x}{a} \right|^{n_2} + \left| \frac{y}{b} \right|^{n_2} \right)^{n_1/n_2} + \left| \frac{z}{c} \right|^{n_1} - 1 = 0 \quad (50)$$

где x, y, z – координатные оси, a, b, c – длины полуосей суперквадрических элементов, а n_1 и n_2 определяют форму частиц и блочность поверхности.

Суперквадрическое уравнение обычно используется для представления дискретных элементов с различными соотношениями

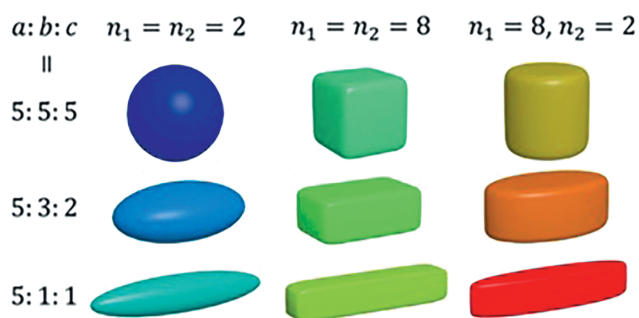


РИС. 7. Модели частиц различной формы, полученные с помощью суперквадрических уравнений [31]

ми сторон и шероховатостью поверхности. Оно использовано для построения около 80% форм частиц, более сложные могут быть получены с помощью гиперквадрики [31]. На рис. 7 показано построение частиц различной формы путем изменения параметров в уравнении (51).

Модель сферы или эллипсоида получается, если $n_1 = n_2 = 2$, цилиндроподобная частица получается, если $n_1 > n_2$ и $n_2 = 2$. Кубическая частица получается, если $n_1 = n_2 > 2$.

В несферической системе DEM локальные координаты могут быть использованы для описания ориентации частиц. В общем, кватернионы (система гиперкомплексных чисел, образующая векторное пространство размерностью четыре над полем вещественных чисел) и углы Эйлера – это два основных алгоритма, которые определяют взаимосвязь между локальной системой координат тела и глобальной пространственной системой координат.

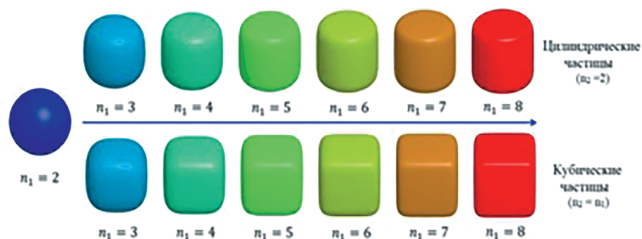


РИС. 8. Влияние параметров блокности на форму частиц [31]

Ортогональная матрица (матрица вращения R), соответствующая вращению по часовой стрелке/влево (если смотреть вдоль положительной оси к началу координат) на единичный кватернион $q = q_0 + iq_1 + jq_2 + kq_3$, задается однородным выражением:

$$R = \begin{bmatrix} q_0^2 + q_1^2 - q_2^2 - q_3^2 & 2(q_1q_2 + q_0q_3) & 2(q_1q_3 - q_0q_2) \\ 2(q_1q_2 - q_0q_3) & q_0^2 + q_1^2 + q_2^2 - q_3^2 & 2(q_2q_3 + q_0q_1) \\ 2(q_1q_3 + q_0q_2) & 2(q_2q_3 + q_0q_1) & q_0^2 - q_1^2 - q_2^2 + q_3^2 \end{bmatrix} \quad (51)$$

Следовательно, взаимосвязь между системой координат тела e^b и глобальной фиксированной системой e^s может быть описана как $e^b = Re^s$ или $e^s = R^Te^b$. Более того, матрица вращения удовлетворяет условию $R^T = R^{-1}$.

В работе Цзы, Ван и Джоу диаметр эквивалентной по объему сферы составлял 2,9 мм, а соотношение сторон получается как $\alpha = c/a(=b)$. Кубические ($n_2 = n_1$) и цилиндрические ($n_2 = 2$) частицы с разной блокностью (параметром n_1 из уравнения 50) получают изменением параметра n_1 , как показано на рис. 8.

Соотношения сторон цилиндров и кубов варьируются от 0,25 до 3,0, как показано на рис. 9.

Основные параметры моделируемых частиц перечислены в табл. 1. Значение модуля Юнга в 1 ГПа задано с целью сокращения времени работы и повышения эффективности вычислений при моделировании матрицы

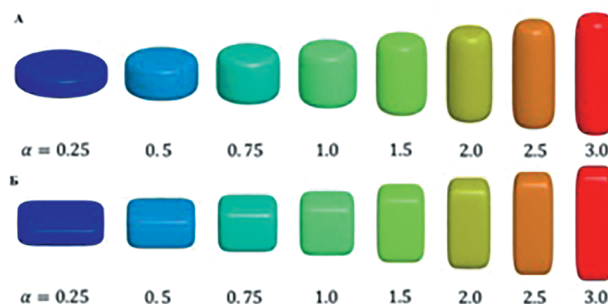


РИС. 9. Примеры суперквадрических частиц с различными соотношениями сторон: (А) – частицы цилиндрической формы, (Б) – частицы кубической формы [31]

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ СУПЕРКВАДРИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ [31]

Параметры	Размерность	Значения
Модуль Юнга	ГПа	1,0
Коэффициент Пуассона	–	0,2
Плотность	кг/м ³	2500
Коэффициент трения между частицами	–	0,45
Нормальная составляющая коэффициента затухания	–	0,1
Тангенсальная составляющая коэффициента затухания	–	0,1
Коэффициент трения между частицами и барабаном	–	0,85
Временной шаг	с	1×10 ⁻⁶

высот. Сообщалось, что модуль Юнга мало влияет на результаты смешивания гранулированных материалов [32]. При моделировании для ограничения влияния на результаты деформации и проскальзывания частиц относительно друг друга в качестве материала было выбрано стекло.

Для анализа степени смешивания выбрана адаптированная модель, учитывающая контакты между частицами несферической формы. Нормальная составляющая силы упругости (F_n^e) и сила вязкого гашения (F_n^d) тогда равны:

$$F_n^e = \frac{4}{3} E^* \sqrt{R^* \delta_n} \delta_n^{3/2} \quad (52)$$

$$F_n^d = C_n (8m \cdot E \sqrt{R^* \delta_n})^{1/2} v_{n,ij} \quad (53)$$

$$R^* = \frac{R_i R_j}{R_i + R_j} \quad (54)$$

$$E^* = \frac{E}{2(1-\nu^2)} \quad (55)$$

$$m^* = \frac{m_i m_j}{m_i + m_j} \quad (56)$$

где E – модуль Юнга, ν – коэффициент Пуассона, C_n – нормальный коэффициент

демпфирования. Для сфер R_i и R_j – радиусы частиц i и j . Но для суперквадрических элементов R_i и R_j связаны с эквивалентным радиусом кривизны [32]. Здесь $R=1/K_{cp}$, где K_{cp} – локальная средняя кривизна, определяемая как [33]:

$$K_{cp} = \left[\nabla F^T \cdot \nabla^2 F \cdot \nabla F - |\nabla F|^2 \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial z^2} \right) \right] / (2 \cdot |\nabla F|^3) \quad (57)$$

$$F_t^d = C_t \left(6\mu_s m^* |F_n^e| \left(1 - \frac{\min(\delta_t, \delta_{t,max})}{\delta_{t,max}} \right)^{1/2} / \delta_{t,max} \right)^{1/2} \cdot v_{t,ij} \quad (58)$$

Касательная контактная сила F_s включает в себя силу упругости F_t^e и демпфирования F_t^d :

$$F_t^e = \mu_s |F_n^e| \left(1 - \left(1 - \frac{\min(\delta_t, \delta_{t,max})}{\delta_{t,max}} \right)^{3/2} \right) \cdot \bar{t} \quad (59)$$

$$F_t^d = C_t \left(6\mu_s m^* |F_n^e| \left(1 - \frac{\min(\delta_t, \delta_{t,max})}{\delta_{t,max}} \right)^{1/2} / \delta_{t,max} \right)^{1/2} \cdot v_{t,ij} \quad (60)$$

где μ_s и \bar{t} – коэффициент трения скольжения и тангенциальный единичный вектор соответственно, δ_t – тангенциальное относительное смещение, полученное как $\delta_t = \delta_t + v_{t,ij} dt$, $\delta_{t,max}$ – максимальное тангенциальное смещение, выраженное как:

$$\delta_{t,max} = \mu_s(2 - \nu)/2(1 - \nu)\delta_n \quad (61)$$

Момент трения качения M_r используется для предотвращения относительного вращения между элементами, который задается:

$$M_r = \mu_r R_i |F_n| \hat{\omega}_{ij}^n \quad (62)$$

где μ_r – коэффициент трения качения, $\hat{\omega}_{ij}^n$ – относительная скорость вращения, полученная по формуле:

$$\hat{\omega}_{ij}^n = \hat{\omega}_{ij}^n / |\hat{\omega}_{ij}^n| \quad (63)$$

На рис. 10 показаны результаты моделирования смешивания в разные моменты времени для сферических, цилиндрических и кубических частиц.

Очевидно, что поток частиц достиг каскадного режима и наблюдалась S-образная поверхность разделения между частицами-индикаторами. Частицы при вращении барабана непрерывно поднимаются, затем попадают в лавины и стекают вниз по свободным поверхностям. Поскольку за время моделирования было сделано 4 полных оборота, область разделения между частицами разного цвета приобретает спиралевидную форму, и постепенно

появляется сложный узор. Когда время вращения превышает 6 с, структурированность рисунка исчезает и частицы равномерно распределяются в барабане.

На рис. 11 показано распределение скорости потока частиц в сечении барабана при 10, 20, 40, 60, 80 об/мин для частиц различной формы. Поле течения можно четко разделить на три части: слой у стенки барабана, статичная область в середине и лавинообразная свободная поверхность с большой общей площадью раздела сред в верхней части смесителя. Между тем ламинарный характер потока частиц становится более выраженным по мере увеличения скорости вращения барабана и шероховатости частиц.

Как правило, несферические частицы, расположенные непосредственно на поверхности рабочей части смесителя, поднимаются легче, что приводит к большей скорости частиц.

Следовательно, скорость смешивания на поверхности потока для несферических частиц сравнительно выше. По мере увеличения скорости вращения площадь контакта частиц со средой увеличивается, а количество частиц, находящихся в статичном состоянии (в системе координат, связанной с барабаном смесителя), уменьшается.

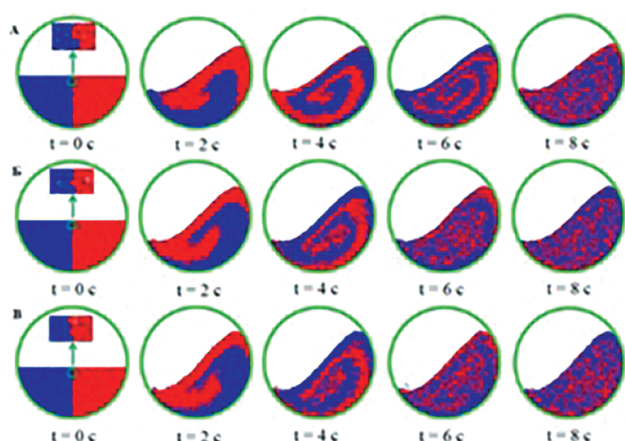


РИС. 10. Графическое изображение, полученное в результате моделирования процесса смешивания частиц различной формы при 30 об/мин: (А) – сферы, (Б) – цилиндры, (В) – кубы [31]

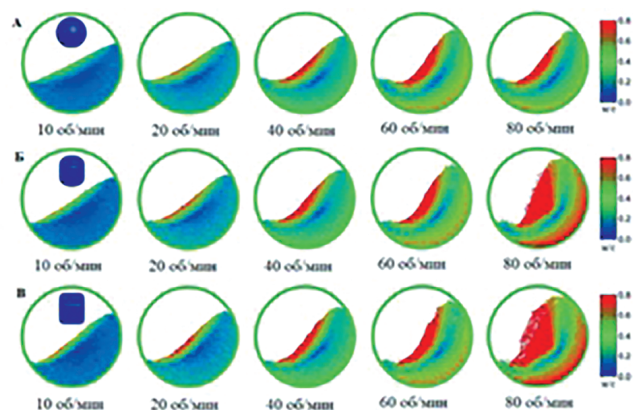


РИС. 11. Профили скорости в сечении барабана при 10, 20, 40, 60, 80 об/мин для частиц различной формы: (А) – сфера, (Б) – цилиндр, (В) – куб [31]

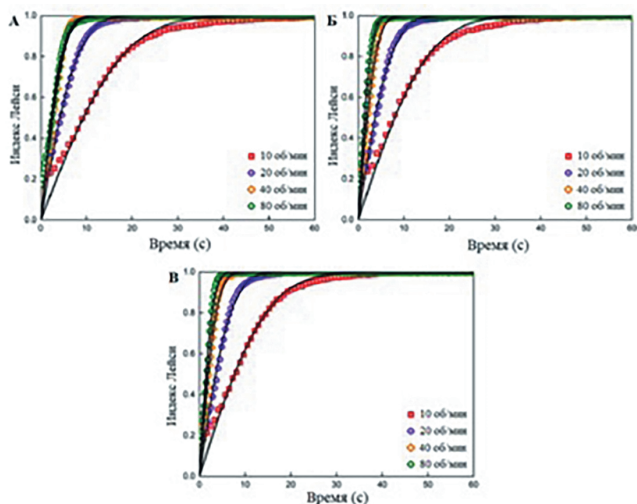


РИС. 12. Индекс смешивания Лейси как функция времени для частиц различной формы: (А) – сфера, (Б) – цилиндр, (В) – куб. Сплошные кривые являются результатами подгонки с помощью уравнения Лейси для различных форм частиц [31]

В результате средняя скорость частиц в этой системе координат значительно возрастает. Когда скорость вращения составляет 80 об/мин, несферические частицы поднимаются и ускоряются, т. е. перестают находиться в тесном контакте друг с другом (псевдооживленный слой), в результате чего происходит их активное смешивание, оцененное с помощью индекса Лейси (рис. 12).

Для частиц разной формы значение индекса смешивания с течением времени замедляет рост и приближался к единице. Следовательно, скорость смешивания частиц при разных скоростях можно оценить относительно скорости вращения барабана, как показано на рис. 13.

Стоит отметить, что несферические частицы смешиваются быстрее, чем сферы при той же скорости вращения, т. е. скорость цилиндрических и кубических частиц более чувствительна к изменению скорости вращения. Незначительная разница в эффективности смешивания для данных несферических частиц связана с близкими по значению показателями блочности поверхности.

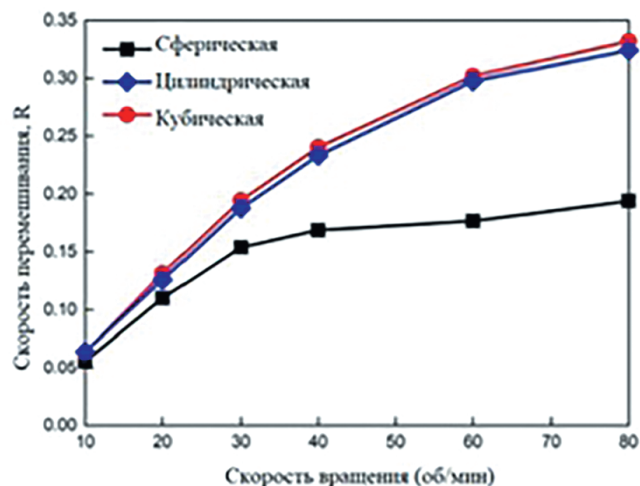


РИС. 13. Влияние скорости вращения на скорость смешивания для различных форм частиц [31]

ВЫВОДЫ

Подбор оптимальных параметров, обеспечивающих эффективное смешивание фармацевтических порошков, остается сложной и дорогостоящей в выполнении эмпирической задачей. Современные математические пакеты позволяют использовать метод дискретных элементов в качестве инструмента решения, не проводя ресурсозатратные эксперименты. Анализ представленных современных исследований позволил сделать вывод о том, что данный подход применим при исследовании смешивания гранул, а также различных ВВ, используемых в технологии прямого прессования таблеток, что делает исследования в данном направлении достаточно перспективными.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kamesh R., Vaddaganja S., Sumana C. et al. Six-directional sampling method and mean mixing indices for solids blending performance analysis of DEM simulations // Powder Technology. 2022. V. 398, 117051.

2. Fan L., Chen Y., Lai F. Recent Developments in Solids Mixing // *Powder Technology*. 1990. V. 61, P. 255–287.
3. Bridgwater J. Mixing of powders and granular materials by mechanical means – A perspective // *Particuology*. 2012. V. 10. P. 397–427.
4. Qi F., Heindel T., Wright M. Numerical study of particle mixing in a lab-scale screw mixer using the discrete element method // *Powder Technology*. 2017. V. 308. P. 334–345.
5. Cooke M., Bridgwater J. Interparticle percolation – statistical mechanical interpretation // *Industrial Engineering and Chemistry Fundamentals*. 1979. V. 18, №1. P. 25–27.
6. Cooke M., Stephens D., Bridgwater J. Powder mixing – A literature survey // *Powder Technology*. 1976. V. 15. P. 1–20.
7. Li S., Kajiwara S., Sakai M. Numerical investigation on the mixing mechanism in a cross-torus paddle mixer using the DEM-CFD method // *Powder Technology*. 2021. V. 377, P. 89–102.
8. Horváth D., Tamás K., Poós T. Viscoelastic contact model development for the discrete element simulations of mixing process in agitated drum // *Powder Technology*. 2022. V. 397. 117038.
9. Ji S., Wang S., Zhou Z. Influence of particle shape on mixing rate in rotating drums based on superquadric DEM simulations // *Advanced Powder Technology*. 2020. V. 31, №8. P. 3540–3550.
10. Palmer J., Reynolds G., Tahir F. et al. Mapping key process parameters to the performance of a continuous dry powder blender in a continuous direct compression system // *Powder Technology*. 2020. V. 362. P. 659–670.
11. Siiriä S., Yliruusi J. Determining a value for mixing: Mixing degree // *Powder Technology*. 2009. V. 196, №3, P. 309–317.
12. Bertrand F., Leclaire A.-L., Levecque G. DEM-based models for the mixing of granular materials // *Chemical Engineering Science*. 2005. V. 60, №8–9, P. 2517–2531.
13. Wang S., Fan Y., Ji S. Interaction between superquadric particles and triangular elements and its application to hopper discharge // *Powder Technology*. 2018. V. 339. P. 534–549.
14. Cundall P., Strack O. A discrete numerical model for granular assemblies // *Geotechnique*. 1979. V. 29, №1. P. 47–65.
15. Asmar B., Langston P., Matchett A. A generalised mixing index in distinct element method simulation of vibrated particulate beds // *Granul. Matter*. 2002. V. 4. P. 129–138.
16. Cleary P. The filling of dragline buckets // *Math. Eng. Ind.* 1998. V. 7. P. 1–24.
17. Rojek J., Nosewicz S., Jurczak K. et al. Discrete element simulation of powder compaction in cold uniaxial pressing with low pressure // *Computational Particle Mechanics*. 2015. V. 3, №4. P. 513–524.
18. Ottino J., Khakhar D. Scaling of granular flow processes: from surface flows to design rules // *AIChE Journal*. 2002. V. 48, №10. P. 2157–2166.
19. Hopkins M., Shen H. A Monte Carlo solution for rapidly shearing granular flows based on the kinetic theory of dense gases // *Journal of Fluid Mechanics*. 1992. V. 244. P. 477–491.
20. Holst J., Rotter J., Ooi J. et al. Numerical modelling of silo filling – Part 1: problem description and finite element analyses // *Journal of Environmental Engineering*. 1999. V. 125. P. 104–110.
21. Labuz J., Zang A. Mohr-coulomb failure criterion // *The ISRM Suggested Methods for Rock Characterization // Testing and Monitoring: 2007–2014*. 2015. P. 227–231.
22. Saeed M., Siraj M. Mixing study of non-spherical particles using DEM // *Powder Technology*. 2019. V. 334. P. 617–627.
23. Alian M., Ein-Mozaffari F., Upreti S. Analysis of the mixing of solid particles in a plowshare mixer via discrete element method (DEM) // *Powder Technology*. 2015. V. 247, P. 77–87.
24. Ai J., Chen J., Rotter M. et al. Assessment of rolling resistance models in discrete element simulations // *Powder Technology*. 2011. V. 206, №3. P. 269–282.
25. Zhang Z., Gui N., Ge L. et al. Numerical study of particle mixing in a tilted three-dimensional

- tumbler and a new particle-size mixing index // *Advanced Powder Technology*. 2019. V. 30, № 10. P. 2338–2351.
26. Alizadeh M., Asachi M., Ghadiri M. et al. A methodology for calibration of DEM input parameters in simulation of segregation of powder mixtures, a special focus on adhesion // *Powder Technology*. 2018. V. 339. P. 789–800.
27. Jin X., Chandratilleke G., Wang S. et al. DEM investigation of mixing indices in a ribbon mixer // *Particuology*. 2022. V. 60. P. 37–47.
28. Dong Y., Fatahi B., Khabbaz H. et al. Influence of particle contact models on soil response of poorly graded sand during cavity expansion in discrete element simulation // *J. Rock Mech. Geotech. Eng.* 2018. V. 10, №6. P. 1154–1170.
29. Tijssens E., Ramon H., Baerdemaeker J. Discrete element modelling for process simulation in agriculture // *J. Sound Vib.* 2003. V. 266. P. 493–514.
30. Lacey P.M. C. Developments in the theory of particulate mixing // *Journal of Applied Chemistry*. 1954, V. 4. P. 257–268.
31. Jaspers M., Kulkarni S., Tegel F. et al. Batch versus continuous blending of binary and ternary pharmaceutical powder mixtures // *International Journal of Pharmaceutics: X*. 2022. V. 4. 100111.
32. Jiang M., Shen Z., Wang J. A novel three-dimensional contact model for granulates incorporating rolling and twisting resistances // *Computers and Geotechnics*. 2015. V. 65. P. 147–163.
33. Poux M., Fayolle P., Bertrand J. et al. Powder mixing – Some practical rules applied to agitated systems // *Powder Technology*. 1991. V. 68. P. 213–234.
34. Wen Y., Liu M., Liu B. et al. Comparative Study on the Characterization Method of Particle Mixing Index Using DEM Method // *Procedia Engineering*. 2015. V. 102. P. 1630–1642.

MATHEMATICAL MODELING OF THE POWDER MIXING PROCESS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION USING THE DISCRETE ELEMENT METHOD

V.B. Markeev, E.V. Blynskaya, V.P. Vinogradov, S.V. Tishkov, K.V. Alekseev, V.L. Dorofeev

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

In modern studies of the mixing process of pharmaceutical powders, mathematical models based on the discrete element method are used to estimate the time and speed of rotation of the blades or drum for effective mixing. The solution of the problem of interaction when particles come into contact with each other and the working parts of the drum was analytically described in the middle of the 20th century. Based on the Hertz theory for the ratio of normal contact force and displacement, Mindlin and Deresevich developed an equation mathematically modeling the mixing process. The computational capabilities of modern processors have made it possible to numerically solve the problem of mixing particles and predict their stratification depending on size and density. The article presents an analysis of modern research on the applicability of the Hertz-Mindlin-Deresevich equation as a predictive mixing model in the production of tablets.

Keywords: Hertz-Mindlin-Deresevich model, mixing, tablet, mathematical modeling, layering

УДК 615.036

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.52.61.013>

ПРОБЛЕМА ПРИРОДНОГО ДЕФИЦИТА ЙОДА И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ

Е.Н. Зайцева, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0000-0001-5689-2077
e.n.zaitceva@samsmu.ru

И.И. Мунина, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0000-0002-9766-5054

Т.Ю. Савирова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0009-0006-8823-7214

М.В. Булатова, канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0000-0003-4189-9895

О.В. Шарова, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (СамГМУ) Минздрава России, г. Самара, Россия; ORCID: 0000-0002-5346-1842

Е.О. Ударцева, врач-эндокринолог ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 6»

Цель работы – оценка риска развития тиреодной патологии у детей в условиях природного дефицита йода, изучение влияния терапевтических доз препаратов йода на показатели обмена йода в организме, анализ информированности студентов о недостатке природного дефицита йода в Самарской области. Первым этапом изучали интенсивность йодурии на здоровых добровольцах-студентах на кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ. Вторым этапом исследовали йодурию, массу щитовидной железы и содержание в ней йода у белых беспородных крыс под действием органического соединения йода кордарона и неорганического соединения йода калия йодида в дозе 2,1 мг/кг. Кроме того, анализировали частоту реализации патологии

щитовидной железы у детей по данным осмотра детского эндокринолога. Также проводили анонимное анкетирование среди студентов вузов по поводу информированности населения о дефиците природного йода в Самарской области. На здоровых добровольцах-студентах была определена средняя величина медианы концентрации йода в моче, она составила 65 мкг/л, что свидетельствует об умеренном йододефиците. При анализе изменений концентрации йода в моче у крыс было отмечено достоверное увеличение йодурии при назначении всех препаратов, особенно кордарона. В то же время применение препаратов в течение 21 дня привело к уменьшению массы щитовидной железы крыс, особенно под действием кордарона. По результатам специализированных

осмотров педиатра-эндокринолога детского поликлинического отделения № 1 ГБУЗ СО СГБ № 6, в 2023 г. на диспансерном наблюдении с патологией щитовидной железы находилось 130 детей в возрасте 0–14 лет и 62 подростка в возрасте 15–17 лет. Согласно проведенному анкетированию, с проблемой дефицита йода в России знакомы 96% студентов медицинских вузов и 68% студентов немедицинских вузов, при этом Самарскую область относят к зонам с умеренным дефицитом йода 73,5% и 33% соответственно. Проблема природного дефицита йода сохраняет актуальность, для ее решения требуется комплексный подход, включающий регулярное информирование населения, проведение групповой профилактики, своевременную диагностику и динамическое наблюдение, применение неорганических и органических препаратов йода.

Ключевые слова: йод, калия йодид, кордарон, профилактика дефицита йода, йододефицит, щитовидная железа, тиреотоксикоз, узловой зоб, йодурия

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания, связанные с йододефицитом, на протяжении многих лет остаются наиболее распространенными неинфекционными болезнями населения планеты. В условиях природного дефицита йода живут около двух миллиардов человек.

Проблема природного дефицита йода сохраняет свою актуальность и для многих регионов Российской Федерации. К зонам с умеренным дефицитом йода относится и Самарская область, в которой ситуация усугубляется достаточно высокой техногенной нагрузкой на население.

Заболевания, связанные с дефицитом йода, являясь серьезной медико-социальной проблемой, не всегда имеют четкие клинические проявления и требуют консультации у специалистов различных профилей.

Общеизвестно, что микроэлемент йод участвует в синтезе гормонов щитовидной железы: трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), влияющих на многие метаболические процессы и формирующих различные функции организма человека, в том числе активность мозга.

Тиреоидные гормоны активируют транскрипцию генов в ядре клетки. Гормоны щитовидной железы усиливают синтез ферментов, структурных и транспортных белков, повышают активность митохондрий и ядерных рецепторов, стимулируя процесс транскрипции. Синтез большого количества разнообразных типов информационных РНК способствует образованию множества новых внутриклеточных белков, необходимых для работы клеток [1].

Гипофункция щитовидной железы сопровождается снижением активности тиреоидных гормонов на органы-мишени, что характеризуется нарушением анаболических и катаболических процессов, повышением проницаемости клеточных мембран. Результатом данных изменений является накопление в тканях недоокисленных продуктов обмена, что приводит к развитию функциональных и органических нарушений различных систем организма.

Оптимальный уровень гормонов щитовидной железы необходим во всех возрастных периодах жизни человека, в том числе на этапе эмбриогенеза и антенатального периода, когда происходит рост плода, дифференцировка тканей, созревание нервной, кроветворной, иммунной и других систем организма. К числу ведущих причин неонатальной смертности, заболеваемости, инвалидизации ребенка относятся и преждевременные роды. По современным оценкам, ежегодно в мире происходит более 15 млн преждевременных родов, 1,1 млн из которых заканчиваются смертью новорожденного [6]. Значительное ослабление репродуктивного потенциала развитых стран происходит за счет привычного невынашивания беременности, к числу ведущих причин которого (до 15% беременностей) относят

эндокринные факторы, включая заболевания щитовидной железы [5].

Общеизвестно, что экотоксиканты затрудняют поступление йода в щитовидную железу, блокируя ферменты, необходимые для синтеза тиреоидных гормонов. В условиях природного дефицита йода и значительной техногенной нагрузки даже у женщин без предшествующей тиреоидной патологии во второй половине беременности отмечается более быстрое снижение запасов неорганического йода, необходимого для функционирования фетоплацентарного комплекса, что приводит к тиреоидным нарушениям у матери и плода.

В условиях природного дефицита йода и техногенной нагрузки Самарской области регистрируется риск преждевременных родов у женщин с гипофункцией щитовидной железы и патологическое течение периода адаптации новорожденных. Согласно результатам исследования, проведенного в специализированном отделении выхаживания недоношенных детей, у 2% детей от женщин с гипофункцией щитовидной железы был диагностирован врожденный гипотиреоз со значительным повышением уровня ТТГ и снижением Т4. Была выявлена группа недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 30–35 недель с транзиторной гипофункцией щитовидной железы по повышению уровня ТТГ и нормальным показателям Т3 и Т4 [2].

Щитовидная железа закладывается у малыша уже на 4–5-й неделе внутриутробного развития. На ее формирование огромное влияние оказывает состояние йодонасыщения организма мамы и главное – достаточный синтез гормонов железы во время беременности. Установлено, что даже субклинические формы тиреоидной патологии у матери могут крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного. Дисфункцию щитовидной железы в период гестации принято связывать с возникновением относительного дефицита йода, подавлением функции

аденогипофиза и снижением уровня тиреотропина за счет усиленной секреции хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), повышением уровня эстрогена, концентрации сывороточного тиреоид-связывающего глобулина в сыворотке, дейодированием тироксина под влиянием плаценты [7]. Время особой уязвимости плода к дефициту гормонов щитовидной железы приходится на первые 12 недель беременности, далее щитовидная железа плода начинает вырабатывать собственные гормоны. Некорректируемая дисфункция щитовидной железы у беременных женщин может приводить к нарушению плацентации, преэклампсии, следствием чего являются преждевременные роды, низкая оценка новорожденного по шкале Апгар, отслойка плаценты, мертворождение и т. д. [8]. Неонатальная адаптация детей с гипофункцией щитовидной железы характеризуется затяжной гипербилирубинемией, патологической убылью массы тела, стойкой гипогликемией. В дальнейшем дети должны находиться под наблюдением детского эндокринолога [2]. Функциональные нарушения щитовидной железы в неонатальном периоде влияют на дальнейшее развитие детей, однако в условиях природного дефицита йода заболевания щитовидной железы выявляются у детей различных возрастных групп, не имеющих отягощенного неонатального анамнеза.

Цель работы – оценить риск развития тиреоидной патологии у детей в условиях природного дефицита йода, изучить влияние терапевтических доз препаратов йода на показатели обмена йода в организме, проанализировать информированность студентов о недостатке природного дефицита йода в Самарской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первым этапом изучалась интенсивность йодурии на 29 добровольцах 20–22-летнего возраста на кафедре фармакологии имени

з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ. Экспериментальная часть второго этапа исследования включала опыты на 120 белых беспородных крысах-самцах массой 180–250 г. Животные содержались в виварии на стандартном рационе при свободном доступе к воде. В ходе исследования изучался эффект органического соединения йода (кордарона), а также неорганического соединения йода (калия йодида) в терапевтической дозе 2,1 мг/кг. Препараты вводились внутривентрикулярно в течение 21 дня, в конце эксперимента определялось содержание йода в моче. Для определения массы щитовидной железы и содержания в ней йода под наркозом производился забор органа. Концентрация йода в моче и щитовидной железе крыс определялась колориметрическим церий-арсенидовым методом Sandell-Kolthoff.

Анализировалась частота реализации патологии щитовидной железы у детей по данным осмотров детского эндокринолога.

Выявление информированности населения о дефиците природного йода в Самарской области проводилось методом экспресс-интервью среди студентов вузов в виде анонимного анкетирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях йодного дефицита, помимо увеличения объема щитовидной железы, нарушается физическое, интеллектуальное и половое развитие детей. Интересным представляется анализ динамики изменения структуры заболеваний щитовидной железы у детей и подростков. По данным специализированных осмотров детских эндокринологов г. Самары, в 2002 г. у 47,3% детей было выявлено диффузное увеличение щитовидной железы. Были диагностированы следующие увеличения размеров щитовидной железы у детей: I степени – 19,8%, II степени – 78,8%, III степени – 1,6%. Преимущественно регистрировались

эутиреоидные состояния, в 12% случаев были диагностированы признаки субклинического гипотиреоза, а у 1,5% детей – гиперфункция щитовидной железы [3].

Формирование диффузного увеличения щитовидной железы у детей и подростков носит компенсаторный характер, связанный с несколькими механизмами, к которым могут быть отнесены:

- увеличение активного захвата и поглощения йода щитовидной железой;
- усиление синтеза наиболее активного тиреоидного гормона трийодтиронина (Т3);
- усиление биосинтеза тиреоидных гормонов за счет снижения почечной секреции йода и увеличение его реутилизации;
- изменение структуры щитовидной железы с образованием мелких фолликулов, содержащих незначительное количество коллоида в результате преимущественного синтеза моноидтирозина, а не дийодтирозина.

Формирование паренхиматозного зоба расценивают как результат адаптации к дефициту йода.

Согласно результатам специализированных осмотров педиатра-эндокринолога детского поликлинического отделения № 1 ГБУЗ СО СГБ № 6, в 2023 г. на диспансерном наблюдении с патологией щитовидной железы находились 130 детей в возрасте 0–14 лет и 62 подростка в возрасте 15–17 лет. При этом у 81 ребенка и 17 подростков заболевание щитовидной железы было выявлено впервые. В структуре заболеваний щитовидной железы преобладали нетоксический диффузный зоб и различные формы узлового зоба: у 52 (40%) детей и 36 (58,1%) подростков, данная патология была впервые выявлена у 31 ребенка и 7 подростков. Заболевания щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, были диагностированы у 16 (12,3%) детей, из них 15 впервые выявленных случаев, и у 3 (4,8%) подростков. По поводу субклинического гипотиреоза вследствие йодной не-

достаточности и других причин наблюдались 24 (18,5%) ребенка, из них 15 впервые выявленных случаев, и 2 подростка. Диспансерная группа с аутоиммунным тиреоидитом включала 32 (24,6%) ребенка, у 15 детей диагноз был поставлен впервые, и 19 (30,7%) подростков, из них 9 впервые выявленных случаев. С диагнозом «гипертиреоз» наблюдалось 5 (3,9%) детей и 2 (3,2%) подростка.

В период с января по июнь 2024 г. педиатром-эндокринологом было осмотрено 74 ребенка с патологией щитовидной железы, при этом у 37 детей заболевание было диагностировано впервые, из 38 подростков 17 имели впервые выявленную тиреоидную патологию. В структуре впервые выявленных случаев продолжали преобладать нетоксический диффузный зоб и различные формы узлового зоба (9 случаев у детей и 8 – у подростков). Гипотиреоз, в том числе субклинический, впервые был выявлен у 14 детей и 3 подростков. Заболевания щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, были впервые диагностированы у 8 детей и 5 подростков. Аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 4 детей и 1 подростка. Клинические проявления тиреотоксикоза имелись у 1 ребенка, как и синдром нарушения эутиреоза.

Полученные результаты подтверждают, что на протяжении длительного периода патология щитовидной железы достаточно часто регистрируется в детском возрасте, при этом увеличивается число функциональных нарушений, аутоиммунной патологии щитовидной железы.

В условиях природного дефицита йода сохраняется актуальность диагностики и последующей коррекции йододефицитных состояний.

На кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России было проведено исследование по изучению влияния терапевтических доз препаратов йода на показатели обмена йода в организме.

На первом этапе исследования определялась средняя величина медианы концентрации йода в моче в группе 29 здоровых добровольцев в возрасте 20–22 лет, не получавших никаких лекарственных препаратов. По результатам исследования медиана йодурии в данной группе составила 65 мкг/л (норма для школьников и взрослого населения превышает 100 мкг/л), что является признаком умеренного йододефицита, характерным для регионов с природным дефицитом йода.

Экспериментальная часть второго этапа исследования, выполненная на 120 белых беспородных крысах, заключалась в изучении эффекта органического соединения йода (кордарона) и неорганического соединения йода (калия йодида) в терапевтической дозе 2,1 мг/кг. Препараты вводились внутривенно в течение 21 дня, в конце эксперимента определялось содержание йода в моче. При анализе изменений концентрации йода в моче было отмечено достоверное увеличение йодурии при назначении всех препаратов. При введении калия йодида концентрация йода в моче достоверно возрастала с $5,4 \pm 0,56$ мкг/дл до $28,2 \pm 2,19$ мкг/дл ($p < 0,001$), а при применении кордарона – до $117,0 \pm 16,7$ мкг/дл ($p < 0,001$), что свидетельствует об увеличении концентрации йода в моче более чем в 5 и 20 раз соответственно.

Применение препаратов в течение 21 дня приводило к уменьшению массы щитовидной железы. Если в контрольной группе крыс масса щитовидной железы была $71,6 \pm 6,06$ мг, то под влиянием калия йодида она снижалась до $60,0 \pm 7,3$ мг, а при применении кордарона – до $42,6 \pm 3,0$ мг ($p < 0,001$). Концентрация йода в щитовидной железе также значительно увеличилась при применении кордарона. Если концентрация йода в единице массы щитовидной железы в контрольной группе была $1,02 \pm 0,17$ нг/мг, то в группе, получавшей калия йодид, уровень йода в единице массы железы повысился до $2,0 \pm 0,15$ нг/мг ($p < 0,001$), а в группе,

получавшей кордарон, до $4,23 \pm 0,18$ нг/мг ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение терапевтических доз йода в виде таких соединений, как кордарон и калия йодид, приводит к уменьшению объема щитовидной железы, возрастанию в ней концентрации йода, увеличению йодурии. В большей степени данными свойствами обладает кордарон, что можно объяснить его пролонгированным действием, накоплением в щитовидной железе. Результаты исследования свидетельствуют о более выраженном эффекте органических соединений йода, что имеет значение при необходимости быстрого насыщения йодом щитовидной железы.

В ряде исследований также подтверждена эффективность препаратов органического йода. Органический йод водорослей находится в связанном состоянии и в химические реакции с органическими соединениями организма не вступает. После всасывания препарата из кишечника в виде йодаминокислот (в основном моно- и дийодтирозина) йод поступает через воротную вену в печень, где происходит метаболизм органического йода при участии ферментов дейодиназ, затем поступает в кровь и щитовидную железу. Расщепление органического йода идет строго индивидуально: организм получает йода ровно столько, сколько ему нужно. Избыточное количество йодированных аминокислот при участии трансфераз печени превращается в глюкурониды, через желчные пути поступает обратно в кишечник и выводится из организма. Излишний органический йод без метаболических изменений также может выводиться из организма с мочой. В связи с особенностями метаболизма органического йода водорослей снижается риск каких-либо негативных последствий для организма [4]. Таким образом, наряду с препаратами калия йодида, которые широко используются для групповой и индивидуальной профилактики дефицита йода, в определенных ситуациях

могут быть использованы препараты, содержащие органический йод водорослей.

В условиях природного дефицита йода эффективным методом профилактики развития патологии щитовидной железы является массовая профилактика. В связи с этим интерес представляет информированность студентов самарских вузов о проблеме дефицита йода. Среди 50 студентов вузов гуманитарного и экономического профиля и 50 студентов-медиков методом экспресс-интервью было проведено анонимное анкетирование по 10 вопросам, отражающим информированность о проблеме дефицита йода и методах профилактики заболеваний щитовидной железы у населения.

Среди студентов немедицинских вузов правильно информировано о геохимических особенностях окружающей среды, связанных с эндемическим дефицитом йода, было 68% опрошенных, при этом только каждый третий студент относит Самарскую область к зонам с природным дефицитом йода. Сведения о влиянии на организм недостатка йода 32% респондентов получили в период обучения в вузе или от медицинских работников, 48% – из средств массовой информации и интернета. Несмотря на информированность о проблеме йододефицита, только каждый 4-й респондент знал о необходимости массовой йодной профилактики йодированной солью. Группы повышенного риска по формированию йододефицитных состояний, требующих назначения препаратов йода, к которым относятся дети раннего и других возрастных групп с задержкой роста, беременные и кормящие женщины, смогли назвать 15% респондентов.

С проблемой дефицита йода на территории Российской Федерации знакомы 96% студентов, обучающихся по медицинским специальностям, 73,5% относят Самарскую область к зонам с умеренным дефицитом йода. Информацию об актуальности природного дефицита йода 39% респондентов получили в период обучения в вузе, 47% – из средств массовой

информации и интернета. Биохимическую роль микроэлемента йода в организме человека смогли назвать 89% опрошенных. Однако 37% респондентов не знают групп повышенного риска по формированию тиреоидной патологии. К способам массовой профилактики дефицита йода 30% респондентов отнесли употребление йодированной соли, 26% – продуктов с высоким содержанием йода, 16% – йодированной соли и продуктов, однако 28% опрошенных не знали о существовании массовой профилактики. Несмотря на информированность о способах массовой профилактики дефицита йода, только 16% респондентов ежедневно используют для приготовления пищи йодированную соль. О необходимости применения препаратов йода для групповой и индивидуальной профилактики у групп высокого риска формирования тиреоидной патологии информированы 42% опрошенных. По данным опроса, 14% респондентов в разное время принимали препараты йода и (или) L-тироксин в связи с диагностированными заболеваниями щитовидной железы, у 18% опрошенных отягощен семейный анамнез по тиреоидной патологии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проблема природного дефицита йода сохраняет актуальность, и для ее решения требуется комплексный подход, включающий:

1. Регулярное информирование населения, проживающего в зонах с природным дефицитом йода, о необходимости массовой профилактики, включающей использование йодированной соли, употребление продуктов питания, богатых йодом.

2. Проведение групповой профилактики дефицита йода в рамках стандартов наблюдения за беременными женщинами, своевременное выявление и медикаментозная коррекция заболеваний щитовидной железы у беременных

с целью снижения риска формирования тиреоидной патологии у новорожденных.

3. Своевременную диагностику и динамическое наблюдение за течением заболеваний щитовидной железы и лечение детей разных возрастных групп с целью снижения риска прогрессирования заболевания.

4. Применение препаратов калия йодида для групповой и индивидуальной профилактики в долгосрочной перспективе.

5. При необходимости быстрого насыщения щитовидной железы йодом могут быть использованы препараты органического йода.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А. Ревматические проявления гипотиреоза // *Современная ревматология*. 2017. №11(2). С. 47–53.
2. Баранова О.А., Савирова Т.Ю., Пупынина Т.И., Логовинская М.Л. Особенности адаптационного периода недоношенных новорожденных с гипофункцией щитовидной железы в йододефицитном районе / *Сборник материалов IV съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины*. – Москва, 2002 г. С. 253–254.
3. Козлова Т.В., Коромыслов В.А., Савирова Т.Ю. Риск формирования тиреоидной патологии у детей в условиях природного дефицита йода и техногенной нагрузки / *Сборник материалов VIII Международного конгресса «Актуальные проблемы экологии человека»*. – Самара, 2002 г. С. 105–106.
4. Беспалов В.Г., Туманян И.А. Дефицит йода в питании как мультидисциплинарная проблема // *Лечащий Врач*. 2019. №3. С. 8–13.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х; 2005. – 304 с.
6. Rysavy M.A., Li L., Bell E.F., Das A., Hintz S.R., Stoll B.J. et al. *Between hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm*

- infants // *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(19): 1801–1811. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1410689>
7. Zhang Y., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. 2017; 12(4): e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>
8. Kiran Z., Sheikh A., Humayun K.N., Islam N. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism // *Ann. Med.* 2021; 53(1): 1560–1568. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1970798>

THE PROBLEM OF NATURAL IODINE DEFICIENCY AND THE MAIN DIRECTIONS OF PREVENTION OF THYROID DISEASES IN THE POPULATION

E.N. Zaitseva, I.I. Munina, T.Yu. Savirova, M.V. Bulatova, O.V. Sharova, E.O. Udartseva

Samara State Medical University, Samara, Russia

Assessment of the risk of thyroid pathology in children with natural iodine deficiency, study of the effect of therapeutic doses of iodine preparations on iodine metabolism in the body, analysis of students' awareness of the lack of natural iodine deficiency in the Samara region.

The first stage was to study the intensity of ioduria in healthy volunteer students at the Department of Pharmacology named after Professor A.A. Lebedev of the Russian State Medical University. The second stage was to study ioduria, thyroid mass and iodine content in white outbred rats under the action of the organic iodine compound cordarone and the inorganic iodine compound potassium iodide at a dose of 2.1 mg/kg. In addition, the frequency of thyroid pathology in children was analyzed according to the data of pediatric endocrinologist examinations. An anonymous survey was also conducted among university students regarding public awareness of the natural iodine deficiency in the Samara region. The average value of the median concentration of iodine in urine was determined on healthy student volunteers, it was 65 micrograms/l, which indicates moderate iodine deficiency.

When analyzing changes in the concentration of iodine in the urine of rats, a significant increase in ioduria was noted with the appointment of all drugs, especially cordarone. At the same time, the use of drugs for 21 days led to a decrease in the mass of the thyroid gland of rats, especially under the influence of cordarone. According to the results of specialized examinations by a pediatrician – endocrinologist at the Children's polyclinic department No. 1 of City budgetary healthcare institution of the Samara region city hospital No. 6 in 2023, 130 children aged 0–14 years and 62 adolescents aged 15–17 years were under dispensary supervision with thyroid pathology.

According to the survey, 96% of medical university students and 68% of non-medical university students are familiar with the problem of iodine deficiency in the Russian Federation, while the Samara Region is classified as a zone with moderate iodine deficiency of 73.5% and 33%, respectively. The problem of natural iodine deficiency remains relevant, and its solution requires an integrated approach that includes regular public awareness, group prevention, timely diagnosis and dynamic monitoring, and the use of inorganic and organic iodine preparations.

Keywords: iodine, potassium iodide, cordarone, prevention of iodine deficiency, iodine deficiency, thyroid gland, thyrotoxicosis, nodular goiter, ioduria.

УДК 615.356

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2024.65.35.014>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОДОСТУПНОСТИ БАД И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВИТАМИНА D

Т.С. Гутнова, старший лаборант кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

tgutnova@mail.ru

Д.И. Поздняков, канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Пятигорского ГНИИК ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, г. Пятигорск

pozdniackow.dmitry@yandex.ru

По сравнению с другими известными витаминами витамин D уникален по своей физиологической роли. Во многом это связано с небольшим количеством источников данного витамина. Например, эргокальциферол (витамин D₂) синтезируется в результате УФ-облучения эргостерина – стероида, обнаруженного в некоторых растениях, но в основном в грибах. Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется из 7-дегидрохолестерина под влиянием УФ-облучения (290–320 нм). На первой стадии в коже образуется превитамин D₃, который в дальнейшем подвергается термической изомеризации с образованием витамина D₃. Кроме того, витамин D₃ присутствует в продуктах питания (яичные желтки и жирная рыба), обогащенных продуктах питания (маргарин и сухие завтраки, которые обычно обогащены витамином D₂) и витаминных биологически активных добавках (доступны оба витамина – D₂ и D₃). Таким образом, в рамках типичного образа жизни люди получают достаточное количество витаминов D₂ и D₃ из разных источников.

Ключевые слова: эргокальциферол, холекальциферол, биодоступность, метаболизм,

фармакодинамика, фармакокинетика, фармакокинетические параметры

Витамин D играет важную роль в поддержании оптимального здоровья человека, что было отражено в многочисленных исследованиях. Chiang et al. (2017) в метаанализе продемонстрировали, что применение добавок витамина D₃ спортсменами от 18 до 45 лет курсом от 4 недель до 6 месяцев в дозах от 600 до 5000 международных единиц (МЕ) в день приводило к повышению выносливости скелетных мышц [5].

В другом метаанализе Reid et al. (2014), посвященном изучению рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности применения добавок витамина D₃ с целью повышения минеральной плотности костей, было найдено шесть РКИ со значительной пользой, два со значительным вредом, а остальные были незначительными. Только одно исследование показало значительную эффективность, при этом средняя доза витамина D₃ равнялась 800 МЕ [6,7].

Метаанализ наблюдательных исследований выявил обратную корреляцию уровня

25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с заболеваемостью 12 типами рака. Анализ заболеваемости показал, что при достижении концентрации 80 нг/мл 25-гидроксивитамина D уровень заболеваемости раком может уменьшиться на $70 \pm 10\%$ [8].

Необходимо подчеркнуть высокую роль витамина D в лечении инфекционных заболеваний и при постинфекционной реабилитации. Например, Caragnano et al. (2020) обнаружили высокую распространенность дефицита витамина D у пациентов с COVID-19 с острой дыхательной недостаточностью [9–11].

Оптимальная концентрация витамина D необходима и для функционирования сердечно-сосудистой системы. Savanelli et al. (2014) сообщают, что дефицит витамина D – важнейший предиктор распространенности дислипидемии и гипертонии у пациентов с ишемической болезнью сердца [12,13].

Таким образом, высокое медицинское значение витамина D предопределяет необходимость поддержания его оптимальной концентрации в организме, чего можно добиться посредством рационального применения добавок, содержащих витамин D.

Цель исследования: провести сравнительную оценку фармакокинетических и фармакодинамических свойств нескольких наименований БАД, содержащих витамин D, в сравнении с лекарственным препаратом витамина D.

Задачи исследования:

1. Оценить изменение фармакокинетических параметров (AUC , C_{max} и степень биодоступности) витамин D-содержащих БАД в сравнении с лекарственным препаратом витамина D у крыс обоего пола.

2. Оценить влияние витамин D-содержащих БАД и лекарственного препарата витамина D на изменение содержания витамина D в сыворотке крови крыс при курсовом применении.

3. Оценить влияние витамин D-содержащих БАД и лекарственного препарата вита-

мина D на изменение содержания витамина D и кальция в сыворотке крови крыс при курсовом применении в условиях дефицита витамина D.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные и их содержание

Исследование выполнено на 240 половозрелых крысах Wistar обоего пола (120 самцов и 120 самок), массой тела 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская обл.). Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали общепринятым нормам экспериментальной этики (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Исследуемые объекты

В качестве изучаемых объектов в данном исследовании выступали: лекарственный препарат Аквадетрим, водный раствор (фармацевтический завод АО «ПОЛЬФАРМА»), БАД Детримакс Актив, масляный раствор (CURTIS HEALTH S. A., Польша), БАД Солгар Витамин D3 (Solgar, США), БАД Эвалар Витамин D3 (ЗАО «Эвалар», Россия), БАД Витамир Витамин D3 (ООО «Квадрат-С, Россия» [14]. Вводимая доза витамина D рассчитана с учетом потребности животных в витамине D и составляла 36 мкг/кг, что эквивалентно 230 МЕ/кг массы для человека. Способ введения: перорально, через атравматичный зонд [15]. Исследование выполнено в два этапа. На первом этапе оценивали изменение фармакокинетических параметров анализируемых витамин D-содержащих средств после их однократного введения. В ходе каждого экспериментального блока были сформированы следующие экспериментальные группы (крысы – самцы и самки):

- группа 1 ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Аквадетрим водный раствор (далее – Аквадетрим);
- группа 2 ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Детримакс Актив масляный раствор (далее – Детримакс);
- группа 3 ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Солгар Витамин D₃ (далее – Солгар);
- группа 4 – ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Эвалар Витамин D₃ (далее – Эвалар);
- группа 5 – ($n=10$ ♂; $n=10$ ♀) – группа крыс, которой вводили Витамир Витамин D₃ (далее – Витамир).

На первом этапе определяемыми параметрами выступали: площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) исходя из временных интервалов 15 мин.; 30 мин.; 60 мин.; 120 мин.; 180 мин.; 240 мин.; 300 мин.; 360 мин.; 420 мин.; 480 мин. после введения, максимальная концентрация витамина D (C_{max}) и биодоступность (%). Забор крови осуществляли из подъязычной вены (на первом этапе через промежутки времени: 15 мин.; 30 мин.; 60 мин.; 120 мин.; 180 мин.; 240 мин.; 300 мин.; 360 мин.; 420 мин.; 480 мин.; на втором этапе – на 0-й; 5-й, 10-й, 20-й и 30-й день эксперимента) в стерильные пробирки типа «Эппендорф» с цитратным наполнением. Кровь центрифугировали 15 мин. при 4°C и ускорении 1000g. Полученную сыворотку удаляли для проведения исследования.

В работе содержание витамина D оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании использовали наборы реактивов производства компании Cloud clone (Хьюстон, США). Ход анализа и подготовка биологического материала соответствовали инструкции производителя, прилагаемой к набору. Считывание результатов осуществляли с применением полуавтоматического планшетного ИФА-ридера F50 (Tecan, Австрия). Обработку входящего сигнала производили в системе Magellan 50.

Расчет определяемых показателей.

Статистический анализ

Биодоступность витамина D определяли как отношение детектируемой в сыворотке крови концентрации витамина к введенной дозе, выраженной в процентах. AUC, нг/мин, рассчитывали методом трапеций, C_{max} , нг/мл, оценивали исходя из полученных значений содержания витамина D в сыворотке крови. Все тесты выполнены минимально в трехкратном повторении. Статистическую обработку полученных результатов производили с применением пакета статистического анализа Statplus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Данные выражали в виде $M \pm SD$. Нормальность распределения оценивали в тесте Шапиро – Уилка. Дальнейший статистический анализ результатов исследования осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с посттестом Ньюмена – Кейлса или в тесте Краскелла – Уолиса с постпроцессингом в тесте Данна. Сравнение показателей с группой интактных животных осуществляли в тесте Даннета. Сравнение зависимых выборок осуществляли с применением критерия Уилкоксона. Отличия между экспериментальными группами считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные фармакокинетические параметры при введении крысам-самцам анализируемых средств, содержащих витамин D₃, представлены в табл. 1.

Как видно из полученных данных, наиболее оптимальная фармакокинетика витамина D₃ отмечена при введении крысам-самцам препарата Аквадетрим. При этом у животных, получавших Аквадетрим, AUC превосходила таковую в случае применения БАД Солгар, Детримакс, Эвалар и Витамир на 52,0% ($p < 0,05$);

Таблица 1

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ВВЕДЕНИИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ КРЫСАМ-САМЦАМ

Показатель	AUC, нг/мин	C _{max} , нг/мл	БД, %
Аквадетрим	5603895±15763#	29208,3±498,7#	81,1±3,9#
Солгар	3686026±22715#*	23184,7±120,4#	63,8±2,4#*
Детримакс	3540620±23704#*	23101,1±303#	64,2±3,6#*
Эвалар	3501115±19169#*	15044,7±325,3#	41,8±3,6#*
Витамир	1949442±23931	9999±253	27,8±2,6

Примечание: * – достоверно относительно группы животных, получавшей Аквадетрим (тест Ньюмена – Кейлса, p<0,05); # – достоверно относительно группы животных, получавшей Витамир (тест Ньюмена – Кейлса, p<0,05)

58,3% (p<0,05); 30,1% (p<0,05) и 187,5% (p<0,05) соответственно. Аналогично изменялась C_{max}: на фоне введения Аквадетрима данный показатель был выше, чем при применении БАД Солгар, на 26,0% (p<0,05); Детримакс – на 26,4% (p<0,05); Эвалар – на 94,1% (p<0,05) и Витамир – 192,1% (p<0,05). Биодоступность витамина D₃ у крыс-самцов, получавших Аквадетрим, была выше таковой у животных, которым вводили БАД Солгар, Детримакс, Эвалар и Витамир на 27,1% (p<0,05); 26,3% (p<0,05); 94,0% (p<0,05) и 191,7% (p<0,05) соответственно. Следует отметить, что между группами животных, получавших БАД Солгар, Детримакс и Эвалар, достоверных отличий анализируемых фармакокинетических параметров не установлено, тогда как в случае применения БАД Витамир наблюдались статистически значимо (p<0,05) более низкие показатели AUC, C_{max}, а также биодоступности (табл. 1).

Изменение некоторых фармакокинетических параметров витамин D₃-содержащих средств у крыс-самок

Полученные фармакокинетические параметры при введении крысам-самкам исследу-

емых объектов, содержащих витамин D₃, представлены в табл. 2.

Как видно из результатов, представленных в табл. 2, у крыс-самок, которым вводили Аквадетрим, значение AUC было выше такового у животных, получавших Солгар, на 54,3% (p<0,05); Детримакс – на 54,5% (p<0,05); Эвалар – 73,5% (p<0,05) и Витамир – на 231,9% (p<0,05). Также стоит отметить, что на фоне введения Аквадетрима C_{max} превосходила аналогичные показатели в группах животных, которым вводили Солгар, Детримакс, Эвалар и Витамир на 27,0% (p<0,05); 25,3% (p<0,05); 92,0% (p<0,05) и 419,4% (p<0,05) соответственно. Максимальная биодоступность витамина D₃ у крыс-самок зафиксирована при применении лекарственного препарата Аквадетрим, при этом данный показатель был выше, чем у животных, получавших Солгар, на 27,1% (p<0,05); Детримакс – на 25,3% (p<0,05); Эвалар – на 92,0% (p<0,05) и Витамир – на 418,3% (p<0,05).

Достоверных отличий фармакокинетических параметров в группах крыс-самок, которым вводили БАД Солгар, Детримакс и Эвалар, не наблюдалось. При применении БАД Витамир значение AUC было ниже, чем в случае

Таблица 2

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ВВЕДЕНИИ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ КРЫСАМ-САМКАМ

Показатель	AUC, нг/мин	C _{max} , нг/мл	БД, %
Аквадетрим	4649843±19258#	28538,5±391,5#	79,3±4,4#
Солгар	3014279±16860#*	22470,5±488,7#*	62,4±4,7#*
Детримакс	3009572±14032#*	22774,3±328,8#*	63,3±3,2#*
Эвалар	2680212±10510#*	14862,2±233,1#*	41,3±3,4#*
Витамир	1400842±18870	5494,8±226,9	15,3±3,7

Примечание: * – достоверно относительно группы животных, получавшей Аквадетрим (тест Ньюмена – Кейлса, p<0,05); # – достоверно относительно группы животных, получавшей Витамир (тест Ньюмена – Кейлса, p<0,05)

применения БАД Солгар, Детримакс и Эвалар, на 75,5% (p<0,05); 75,9% и 63,0% (p<0,05) соответственно. Кроме того, у животных, которым вводили Витамир, C_{max} и биодоступность уменьшились в сравнении с группами крыс-самок, получавших Солгар, соответственно на 75,5% (p<0,05) и 74,9% (p<0,05); Детримакс – на 75,9% (p<0,05) и 75,8% (p<0,05); Эвалар – 63,0% (p<0,05) и 63,1% (p<0,05).

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что наиболее оптимальными фармакокинетическими параметрами при однократном введении крысам обоего пола обладает лекарственный препарат Аквадетрим. Среди анализируемых БАД самые низкие показатели AUC, C_{max} и степени биодоступности получены при введении животным БАД Витамир.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chau Y.Y. Vitamin D in chronic kidney disease / Y.Y. Chau, J. Kumar // *Indian J. Pediatr.* – 2012. –

№79(8). – P. 1062–1068. DOI: 10.1007/s12098-012-0765-1.

2. Bouillon R. Vitamin D status in Africa is worse than in other continents / R. Bouillon // *Lancet Global Health.* – 2020. – 8(1). – P. 20–21. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30492-9

3. Kulda V. Metabolizmus vitaminu D [Vitamin D metabolism] / V. Kulda // *Vnitr. Lek.* 2012. – №58(5). – P. 400–404.

4. Tripkovic L. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis / L. Tripkovic, H. Lambert, K. Hart, C.P. Smith et al. // *Am.J. Clin. Nutr.* – 2012. – №95 (6). – P. 1357–64. DOI: 10.3945/ajcn.111.031070.

5. Chiang C.M. Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review / C.M. Chiang, A. Ismaeel, R.B. Griffis, S. Weems // *J. Strength. Cond. Res.* – 2017. – №31(2). – P. 566–574. DOI: 10.1519/JSC.0000000000001518

6. Reid I.R. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis / I.R. Reid, M.J. Bolland, A. Grey // *Lancet.* – 2014. – №383(9912). – P. 146–155. doi:10.1016/S0140-6736(13)61647-5

7. Jones G. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D / G. Jones, D.E. Prosser, M. Kaufmann // *J. Lipid. Res.* – 2014. – №55. – P. 13–31. DOI: 10.1194/jlr.R031534
8. Muñoz A. Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms / A. Muñoz, W.B. Grant // *Nutrients.* – 2022. – №14(7). – P. 1448. DOI: 10.3390/nu14071448
9. Carpagnano G.E. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 / G.E. Carpagnano, Di V. Lecce, V.N. Quaranta, A. Zito et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021. – 44(4). – P. 765–771. DOI: 10.1007/s40618-020-01370-x.
10. Ghelani D. Vitamin D and COVID-19: An Overview of Recent Evidence / D. Ghelani, S. Alesi, A. Mousa // *International journal of molecular sciences.* – 2021. – № 22(19). – P. 10559. <https://doi.org/10.3390/ijms221910559>
11. Glinsky G. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells / G. Glinsky // *Biomedicines.* – 2020. – 8. – 129. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050129>
12. Savanelli M.C. Cardiovascular risk in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: is there a role for vitamin D? / M.C. Savanelli, E. Scarano, G. Muscogiuri et al. // *Endocrine.* – 2016. – № 52(1). – P. 111–119. DOI: 10.1007/s12020-015-0779-3
13. Reid I.R. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis / I.R. Reid, M.J. Bolland, A. Grey // *Lancet.* – 2014. – №383(9912). – P. 146–155. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61647-5
14. Российская ассоциация эндокринологов. ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России. Клинические рекомендации “Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика”. – Москва, 2015. – 75 с.
15. Saande C.J. Dietary Whole Egg Consumption Attenuates Body Weight Gain and Is More Effective than Supplemental Cholecalciferol in Maintaining Vitamin D Balance in Type 2 Diabetic Rats. / C.J. Saande, S.K. Jones, K.E. Hahn, C.H. Reed, M.J. Rowling, K.L. Schalinske // *J. Nutr.* – 2017. – №147(9). – P. 1715–1721. DOI: 10.3945/jn.117.254193

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE BIOAVAILABILITY OF DIETARY SUPPLEMENTS AND VITAMIN D DRUGS

T.S. Gutnova¹, D.I. Pozdnyakov²

¹ North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russia, Vladikavkaz, Russia

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Pyatigorsk, Russia

Vitamins D₂ and D₃ act as prohormones (they do not have biological activity), and the only difference between them lies in the structure of their side chains, and thus these vitamins theoretically act on targets in an identical way. It is worth noting that the rate of reactions is under the homeostatic control of parathyroid hormone. After activation, the biological effect of calcitriol is focused on the regulation of phosphorus-calcium metabolism. The non-calcemic functions of vitamin D are also known. It is estimated that

~3% of the human genome is regulated by 25-hydroxyvitamin D. This mechanism regulates two main functions: cell proliferation and differentiation. Many tissues, for example, pancreatic islets, prostate; colon; macrophages; malignant and immune cells, as well as vascular smooth muscle cells, have 1- α -hydroxylase activity and are capable of locally synthesizing 25-hydroxyvitamin D, suggesting a high role of vitamin D in cancer prevention, modulation of innate and adaptive immunity, and influence on endocrine systems such as the renin-angiotensin-aldosterone axis and insulin release.

Keywords: ergocalciferol, cholecalciferol, bioavailability, metabolism, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pharmacokinetic parameters

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ СТАТЕЙ ИЗ ЖУРНАЛОВ И ДРУГИХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ КНИГ И ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

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

ПРИМЕР ЦИТИРОВАНИЯ ДИССЕРТАЦИЙ И АВТОРЕФЕРАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ

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

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

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

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

ISSN 2309-6039



9 772309 603770 >